

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

# НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

 ZASLAVSKY  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

Том 10,  
№ 3, 2021



*Будь в своєму покликанні  
чесним*

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.



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

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подіагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри 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 <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрюю 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 Аденурік®, затвердженою наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 № 1637.

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

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



---

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

---

**Нирки**  
**Флагман нефрології**

**Kidneys**  
**The leadership of nephrology**

**Рoчки**

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

**Том 10, № 3, 2021**

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 10, № 3, 2021

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

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:  
Національний університет  
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Іванов Д.Д.  
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор  
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.  
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com  
office@zaslavsky.kiev.ua  
pavel89karpinskiy@gmail.com  
v\_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань Укра-  
їни, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних  
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.  
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу  
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика  
від 08.09.2021 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 13,95.  
Зам. 2021-kidneys-37. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:  
04107, м. Київ, а/с 74  
E-mail: medredactor@i.ua  
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)  
www.mif-ua.com  
<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

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

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

Головний редактор  
Іванов Д.Д.

## Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасечніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

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



Co-founders:

Shupyk National University of Public Health of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v\_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

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

The journal is entered into the list of specific scientific publishings of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.

Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 08/09/2021, Protocol № 9

Folio 60x84/8. Printer's sheet 13,95.

Order 2021-kidneys-37. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

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

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief**  
**Dmytro D. Ivanov**

## Editorial Board

**Diadyk O.O.** (Kyiv)

**Korzh O.M.** (Kharkiv)

**Kuryata O.V.** (Dnipro)

**Odynets Yu.V.** (Kharkiv)

**Pasechnikov S.P.** (Kyiv)

**Pyrig L.A.** (Kyiv)

**Cannata-Andia Jorge B.** (Spain)

**Levtchenko E.** (Belgium)

**Rostaing L.** (France)

**Tsakiris D.** (Greece)

**Unger C.** (Germany)

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

© Shupyk National University  
of Public Health of Ukraine, 2021

© Ivanov D.D., 2021

© Zaslavsky O.Yu., 2021

**Зміст****Contents****Сторінка редактора****Editor's Page**

Звернення головного редактора ..... 7

Appeal of Editor-in-Chief ..... 7

**Запрошені статті****Guest Articles***Yusuf Ercin Sonmez*Майбутнє трансплантації органів:  
органоспецифічна толерантність ..... 11*Yusuf Ercin Sonmez*Future of Solid Organ Transplantation:  
Organ-Specific Tolerance ..... 11**Оригінальні статті****Original Articles***Филенко Я.М., Корж О.М.*Особливості адипокінового статусу  
у пацієнтів з гіпертонічною хворобою  
у поєднанні з хронічною  
хворобою нирок ..... 18*Ya.M. Filenko, O.M. Korzh*Features of adipokine  
status in hypertensive  
patients with chronic kidney  
disease ..... 18*Martina Höller, Hubert Steindl, Dimitri Abramov-  
Sommariva, Florian Wagenlehner,  
Kurt G. Naber, Karel Kostev*Лікування інфекцій сечовивідних шляхів  
препаратом Канефрон® у Німеччині:  
ретроспективний аналіз бази даних ..... 25*Martina Höller, Hubert Steindl, Dimitri Abramov-  
Sommariva, Florian Wagenlehner,  
Kurt G. Naber, Karel Kostev*Treatment of Urinary Tract Infections  
with Canephron® in Germany:  
A Retrospective Database Analysis ..... 25*Іванов Д.Д., Іванова М.Д., Крестанелло Т.*Підсумкові результати дослідження  
BIRCOV (БРА, ІАПФ, ПІР при COVID-19) ..... 37*D.D. Ivanov, M.D. Ivanova, T. Crestanello*Final results of BIRCOV trial  
(ARB, ACEI, DRI in COVID-19) ..... 37**На допомогу практикуючому лікарю****To Help the Practitioner***Яремчук В.*Лікування інфекцій сечовивідних шляхів  
в епоху антимікробної резистентності  
й нові антимікробні засоби ..... 44*V. Yaremchuk*Treatment of urinary tract infections  
in the era of antimicrobial resistance  
and new antimicrobial agents ..... 44**Матеріали до нефрологічної академії  
REENA****Materials to Nephrology Academy  
REENA***Іванов Д.Д.*Контроль розміру простих кіст нирок  
комбінацією засобів рослинного  
походження ..... 47*D.D. Ivanov*Control of the size of simple  
kidney cysts by a combination  
of dietician supplement ..... 47

ІВАНОВ Д.Д. Здоров'я нефрона — запорука стабільного артеріального тиску..... 55	<i>D.D. Ivanov</i> Healthy nephron — a guaranty of stable blood pressure ..... 55
ІВАНОВ Д.Д. Як потенціювати дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи? ..... 63	<i>D.D. Ivanov</i> How to potentialize the effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors? ..... 63

## Сучасна фармакотерапія

<i>Maria-Eliza Nedu, Mihaela Tertis, Cecilia Cristea, Alexandru Valentin Georgescu</i> Порівняльне дослідження властивостей метиленового синього і профлавіну і їх оптимальних терапевтичних доз при застосуванні <i>in vitro</i> і <i>in vivo</i> ..... 71	<i>Maria-Eliza Nedu, Mihaela Tertis, Cecilia Cristea, Alexandru Valentin Georgescu</i> Comparative Study Regarding the Properties of Methylene Blue and Proflavine and Their Optimal Concentrations for <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i> Applications ..... 71
<i>Кушніренко С.В., Іванов Д.Д., Ротова С.О., Кушніренко О.В.</i> Ренопротекторні можливості <i>Lespedeza</i> <i>capitata</i> у хворих на хронічну хворобу нирок із цукровим діабетом 2-го типу..... 77	<i>S.V. Kushnirenko, D.D. Ivanov, S.A. Rotova, O.V. Kushnirenko</i> Renoprotective opportunities of <i>Lespedeza</i> <i>capitata</i> in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus ..... 77
<i>Сатьякумар Відьяшанкар, Путтанарасаіах Махешкумар, Пралхад С. Паткі</i> Цистон — комбінований препарат рослинного походження — інгібує адгезію уропатогенної <i>E.coli</i> і знижує H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -індуковану токсичність NRK-52E клітин ..... 85	<i>Satyakumar Vidyashankar, Puttanarasaiah Maheshkumar, Pralhad S. Patki</i> Cystone — an ayurvedic polyherbal formulation inhibits adherence of uropathogenic <i>E.coli</i> and modulates H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced toxicity in NRK-52E cells ..... 85

## Настанови

<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Урологічні інфекції — 2021 ..... 95	<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Urological infections — 2021 ..... 95
<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Дитяча урологія..... 99	<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Pediatric urology ..... 99
<i>Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch</i> Настанови ISPD щодо перитонеального діалізу при гострому ураженні нирок: оновлення 2020 р. (педіатрія) ..... 102	<i>Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch</i> ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics) ..... 102

## Guidelines

Оновлення 2021 року Консенсусу експертів Американського коледжу кардіологів (ACC) 2017 щодо шляхів оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 ключових питань про серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ..... 105	2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction ..... 105
---	---

### **Клінічне спостереження**

<i>Tom Saliba, Albert Huard</i> Гостра ниркова недостатність, що розвинулась на тлі вірусу Епштейна — Барр у здорового 21-річного чоловіка: клінічний випадок ..... 107
---

### **Clinical Observation**

<i>Tom Saliba, Albert Huard</i> Acute renal failure secondary to EBV in a 21-year-old healthy male: a case report ..... 107
---

### **Для наших пацієнтів**

Пам'ятка пацієнту. Нирка та її функція ..... 110
---

### **For Our Patients**

Memo to patients. Kidney and its function ..... 110
--

### **Офіційна інформація**

Програма REENA 2021 «Чи всі захворювання в нефрології мають генетичну основу» ..... 113
---

### **Official Information**

COURSE PROGRAM “Whether in nephrology diseases all have a genetic basis” ..... 113
--



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239588>



## Дорогі друзі!

Слоган цього номера: «Будь в своєму покликанні ЧЕСНИМ».

Ось до нього коротка розповідь Джойса Демосу.

*Розмова між Небесами і Пеклом:*

— Хто візьме до себе лікарів?

— Я візьму, — сказав Бог.

— А хто візьме до себе юристів?

— Я візьму, — сказав Сатана.

*На Небесах яскраво сяє ласкаве сонце. У Пеклі ж постійно ллє злива.*

— Я своїх вже набрав, — сказав, ехидно посміхаючись, Сатана.

— А у мене все ще повно місця, — засмучено вимовив Бог.

**З повагою, Дмитро Іванов ■**



# Біопсія лише за 1 добу

- Біопсія нирки (забір, читання)
- Біопсія простати (читання)
- Біопсія шлунка (читання)
- Патоморфологічний аналіз
- Висновок експерта



Унікальний  
науково-діагностичний  
комплекс останнього  
покоління HISTOLAB®

Вперше в Україні  
міжнародна  
сертифікація

Телефонуйте!

**(095) 55-097-55**

Нефрологічна клініка  
професора Д. Іванова

м. Київ, вул. Велика  
Васильківська, 29,  
корп. Б



# Нефрологічна клініка професора Д. Іванова —

це абсолютний лідер України:

- У постановці клінічного та патоморфологічного діагнозу
- Нирково-замісній терапії
- Визначенні прогнозу by QxMD Simens
- Імунобіологічній терапії
- Розширеному гемодіалізі



**ДМИТРО ДМИТРОВИЧ ІВАНОВ**

Заслужений лікар України  
Доктор медичних наук,  
професор  
Завідуючий кафедрою  
нефрології та нирково-замісної  
терапії НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика  
Президент Української асоціації  
нефрологів/дитячих нефрологів



**+38 (095) 55-097-55**

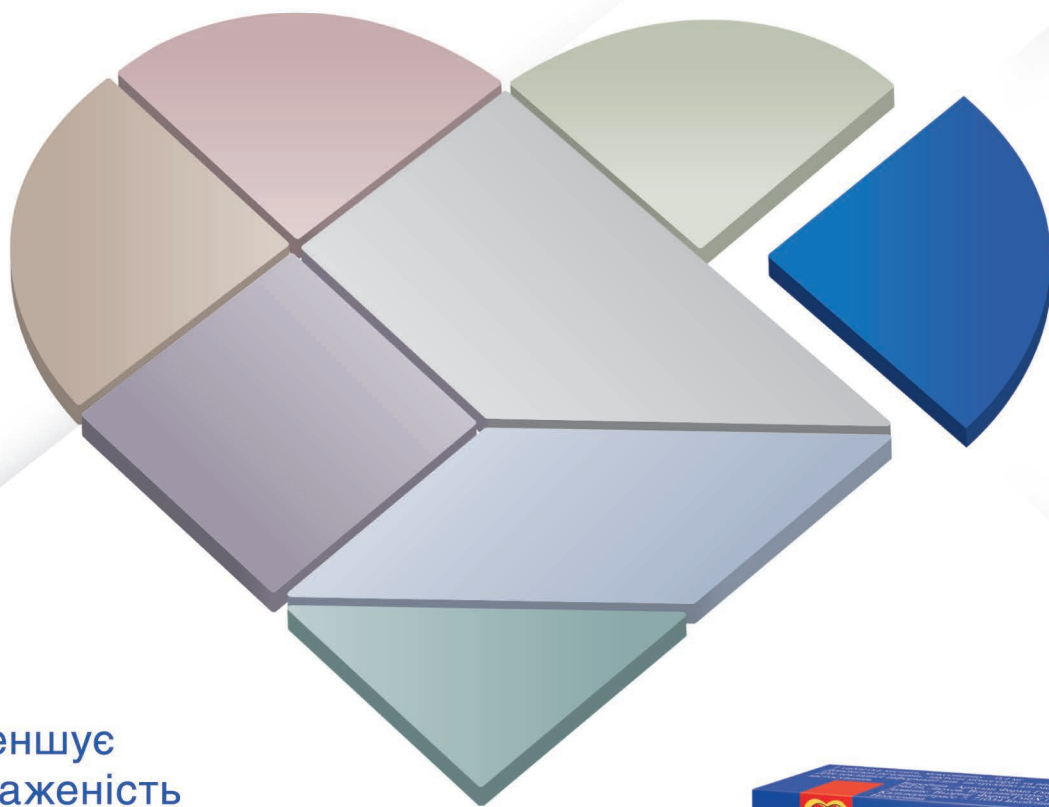
Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних працівників,  
для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах  
з медичної тематики та в спеціалізованих виданнях.  
Ліцензія МОЗ України № АВ 539017 від 8 квітня 2010 року.

# Моксогама®

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

## ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

## У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ<sup>1</sup>



- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3,4</sup>
- ▶ Варіабельність дозування<sup>5</sup>



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

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



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

UDC 616-097-616.61-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239589>Yusuf Ercin Sonmez  
Istanbul, Turkey

## Future of Solid Organ Transplantation: Organ-Specific Tolerance

**Abstract.** A transplant between two people who are not genetically identical is called an allotransplant and the process is called allotransplantation. Donor organs and tissues can be from people who are living, or people who have died because of a significant brain injury or lack of circulation. Allotransplantation can create a rejection process where the immune system of the recipient attacks the foreign donor organ or tissue and destroys it. The recipient may need to take immunosuppressive medication for the rest of their life to reduce the risk of rejection of the donated organ. In general, deliberately induced immunosuppression is performed to prevent the body from rejecting an organ transplant. The adverse effects associated with these agents and the risks of long-term immunosuppression present a number of challenges for the clinician. Immune tolerance, or immunological tolerance, or immunotolerance, is a state of unresponsiveness of the immune system to substances or tissue that have the capacity to elicit an immune response in a given organism.

**Keywords:** organ transplantation; immunosuppressive therapy; rejection; immune tolerance; regulatory cells; chimerism; review

Solid organ transplantation is a life-saving procedure for various end-stage diseases, but the inherent requirement for life-long immunosuppression for preventing graft rejection comes with many side effects, such as increased risk of infection, neoplasms as well as nephrotoxicity and diabetogenicity [1–4].

Long-term immunosuppressive therapy represents a huge burden on transplant recipients, but currently cannot be omitted. Research in tolerance has elucidated mechanistic pathways of rejection, T cell regulation and T cell activation previously unknown [4]. Diagnostic assays to identify tolerance and distinguish it from “non-tolerance” are needed, and progress continues in this area. The work by some groups suggest that both blood and liver tissue gene expression can predict the outcome of immunosuppression withdrawal [5]. It is important to notice that, the genetic signature of tolerance in liver transplantation may differ significantly from that of kidney transplantation for some reasons that are unknown at this time [6]. Of course the tolerogenic environment of the liver plays a very important role in this field.

So minimization or withdrawal of immunosuppressive drugs remains a major goal in transplantation, and may be achieved in patients who have developed tolerance towards their grafts.

In clinical practice, operational tolerance is defined as “a well-functioning graft lacking histological signs of rejection, in the absence of any immunosuppressive drugs in an immunocompetent host” [7, 8].

An animal is formally proven to be tolerant when in the absence of immunosuppression, a second graft from the same donor is accepted, while a graft from a third-party donor is rejected.

In general, operationally tolerant transplant recipient cannot be identified prospectively. Due to the lack of biomarkers to guide weaning or cessation of immunosuppressive drugs, the majority of recipients will rely on life-long immunosuppressive therapy. This situation is especially problematic in kidney transplantation where tolerance is a very rare event [9].

In general there are two kinds of tolerance; central (in-thymic) and peripheral (non-thymic).

Positive selection, also called thymic education, ensures that only clones with TCRs and moderate affinity for self-MHC are allowed to develop.

Negative selection by means of apoptosis occurs when T cells have extremely high affinity for the MHC-self-peptide complex.

Many potentially reactive T cells escape thymic selection; this reflects that many antigens are absent intrathymi-

cally or present at insufficient levels to induce tolerance in the thymus; so several non-thymic mechanisms prevent autoimmunity and are also capable of rendering peripheral T cell repertoires tolerant. These mechanisms are:

- sequestration of antigens into privileged sites;
- apoptosis of T cells caused by persistent activation or neglect;
- clonal anergy (lack of costimulation) (CD28-CD80/86, CD40-CD40L);
- regulatory T cells (Tregs, CD4+CD25+FoxP3+ T cells).

Clinical research to induce full or partial tolerance in transplant patients has been induced in allograft transplantation in many centers. A state of indefinite survival of a well-functioning allograft without the need for maintenance immunosuppression was the main target of the researchers. Rare cases of operational tolerance after transplantation with complete cessation of immunosuppressive therapy have been reported [10, 11].

Full tolerance was achieved with myeloablative therapy before organ transplantation in combination with induced donor chimerism in hematologic malignancies treated with bone marrow transplantation [12].

At present partial tolerance or minimal immunosuppression is possible. This partial or incomplete, donor-specific tolerance has been termed *prope tolerance* or *minimal immunosuppression tolerance* [13, 14].

Stable graft function for 1 year or more referred as *functional* or *operational tolerance* [15, 16].

The reasons for graft loss can be broadly classified into three categories:

- 1) inflammation induced reactions against graft tissues, specifically ischemia-reperfusion (I-R) injury;
- 2) immun-initiated reactions against graft tissues;
- 3) direct organ toxicity by immunosuppressive drugs.

When an alloantigen is recognized, the innate and adaptive immun systems respond synergistically to reject the allograft through non-exclusive pathways, including contact-dependent T cell cytotoxicity, granulocyte activation by either Th1- or Th2-derived cytokines, NK cell activation, alloantibody production and complement activation [17].

Improvements in the short term success of renal and extra-renal transplantation have had a minimal impact on long term success and the rate of late graft loss is essentially unchanged [18, 19]. The advantages associated with the avoidance of chronic immunosuppression continue to drive the enthusiasm for implementing approaches to induce tolerance to transplanted organ allografts as the term *chronic rejection* is mainly characterized by antibody-mediated rejection and a score to reflect interstitial fibrosis and tubular atrophy [20].

## Strategies for inducing transplantation tolerance

There are two obligatory components to achieving transplantation tolerance: depletion of alloreactive Tconv and upregulation of alloreactive Treg cells. The balance between graft destruction and regulation can be shifted using strategies to inhibit the activity of Tconv cells and/or increase

the relative frequency or functional activity of alloantigen-reactive Treg cells.

Mixed chimeric and cellular tolerogenic therapies are being trialed where drug-based therapies have failed [21, 22].

### Manipulating innate immune system

TLRs drive innate immune responses as part of I-R (ischemia-reperfusion) injury and this leads to the subsequent initiation of adaptive alloimmune responses; so deficiency in the TLR adaptor protein MyD88 leads to donor antigen-specific tolerance. MyD88 deficiency is associated with an altered balance of Tregs over Tconv cells promoting tolerance instead of rejection.

### Lymphodepletional strategies

Lymphodepletion in the form of “induction therapy” is an effective strategy for addressing the precursor frequency of alloreactive Tconv cells at the time of organ transplantation and preventing acute allograft rejection. However, ongoing maintenance therapy during post-depletional cell repopulation is necessary to prevent T memory cells from driving rejection and alloantibody formation (mAb, radiation and cytotoxic drugs are necessary) [23].

### Cellular therapy

A. In addition to CD4+ CD25+ FoxP3+ nTregs and iTregs; Tr1 cells produce large amounts of IL-10 [24]; Th3 cells produce TGFb [25]; Tr35 cells produce IL-35; CD8+ CD28-cells [26] and CD3+CD4-CD8-cells [27] and NKT cells [28] have all been reported to exert regulatory effect on alloimmune responses. Suppression of alloreactive T cells permits long-term graft survival and, at times, operational tolerance [29–31].

Using rabbit ATG and Rituximab (plus FK and Sirolimus) for tolerance induction in living-donor renal recipient [32].

Alemtuzumab (Campath-1H), mAb to CD 52, found densely distributed on T and B cells and NK cells [33]. Alemtuzumab in combination therapy with costimulation blockade, regulatory T cell infusion and donor stem cell transfusion are some of the novel approaches to tolerance induction currently in study [34–38].

B. B cells have also been shown to serve a regulatory role; unlike Tregs there are no validated molecular or phenotypic markers to define Bregs, so they are currently defined on the functional basis of their IL-10 production [39].

Particularly the role of transitional B cells is important; they represent a regulatory B cell population based on their increased IL-10 production; meanwhile it is noticed that no difference in B cell subsets (total, naive, transitional) or inhibitory cytokines (IL-10 and TGFb) was detected when compared to healthy controls [40]. On the other hand B cells play a major role in chronic rejection, as donor-specific alloantibodies have been linked to chronic rejection and long-term graft failure [41–44]. Long-term allograft acceptance has been achieved by augmenting traditional immunotherapy with B cell depleting antibodies [45]. BAFF (B cell activating factor) is involved in B cell survival, pro-

liferation, and maturation. It has been correlated with increased PRAs, DSA (donor specific alloantibodies), B cell repopulation and C4d+ renal allograft rejection [46–48]. Its blockade using human recombinant mAb Belimumab promoted tolerance in murine models by:

- depleting follicular and alloreactive B cells;
- promoting an immature/transitional B cell phenotype;
- abrogating the alloantibody response;
- sustaining a regulatory cytokine environment [49, 50].

C. Costimulation Blockade: alloreactive T cell activation requires signal 1 and signal 2 [51]. Blockade of costimulation effectively prevents T cell activation and allograft rejection. T cells become anergic and they express ICOS (inducible costimulator) and play a regulatory role. Costimulatory signals of the CD28 : B7 and CD40 : CD40L are the most studied and most important. CTLA-4 binds with 10–20 folds higher affinity than CD28 to B7 on APCs and inhibits the T cell. Also this ligation induces IDO promoting the suppressive functions in CTLA-4 regulatory CD4+ cells [52].

Abatacept and Belatacept, fusion proteins composed of CTLA-4 and IgG1, confer potent inhibition of alloreactive T cell responses. Belatacept is more effective compared to Abatacept [53]. However lymphoproliferative disorder in the belatacept-treated patients are more important than calcineurin blockers [54–56].

D. Tolerogenic DCs, macrophages, and MSCs (mesenchymal stromal cells).

The tolerogenic properties of DCs include the ability to acquire and present antigen, expand and respond to antigen-specific Tregs, constitutively express low levels of MHC and costimulatory molecules, produce high IL-10 and TGF $\beta$  and low IL-12, resist activation by danger signals and CD40 ligation, resist killing by NK or T cells and promote apoptosis of effector T cells [57].

i. Tregs stimulated by Rapamycin-conditioned DCs suppress more effectively antigen-specific T cell proliferation [58].

ii. IL-10-generated human tolerogenic DCs were optimal in producing highly suppressive Tregs [59].

— TAIC (transplant acceptance-inducing cell) is an immunoregulatory macrophage. They are IFN $\gamma$ -stimulated monocyte-derived cells (IFN $\gamma$ -M $\phi$ C) described as a non-DC and more mature form of resting macrophage expressing F4/80, CD11, CD86, PDL-1. Their suppressive effect is through the enrichment of CD4+CD25+FoxP3 cells and cell contact- and caspase-dependent depletion of activated T cells [60].

— Mesenchymal stromal cells (MSCs) have immunomodulatory properties, they inhibit T cell activation and proliferation possibly due to the production of nitric oxide and IDO (indoleamine-2,3-dioxygenase) [61]. MSCs harvested from term fetal membranes have been shown to significantly suppress allogeneic lymphocyte proliferation in mixed lymphocyte reactions (MLR) by suppressing IFN $\gamma$  and IL-17 production and increasing IL-10 production [62, 63].

E. Chimerism-based approaches.

Chimerism is the concept that cells of different donor origins can coexist in the same organism. It might be derived into “mixed” or “microchimerism” and “full” or “macrochimerism”.

Mixed is defined as the presence of both donor and recipient cell lineages coexisting in the recipient bone marrow.

Full chimerism implies complete elimination of recipient hematopoietic lineages and population of the recipient bone marrow by 100 % donor cells [64].

The main aim should be that donor cells that could attack the host and cause GVHD need to be eliminated while at the same time preserving the recipient’s ability to produce immune populations that can defend against infections [65]. This might be realised by partial irradiation of the recipient bone marrow with peripheral deletion of recipient T cells allowed for the development of both donor and recipient hematopoietic cells and induction of tolerance to donor tissue without the need for full myoablation [66–68]. Lastly in kidney transplantation, as the tolerance has two components, central and peripheral, the induction strategy consists of thymic irradiation to allow for development of a donor T cell reservoir in these organ recipients [69–71].

## Kidney Transplant Tolerance

1. CD20 gene expression was significantly increased in urinary sediments of operationally tolerant KTRs (Kidney tx recipients) [72].

2. An increase in the percentage or absolute number of B cells in the peripheral blood of operationally tolerant KTRs [73–76].

3. Enrichment of naive and transitional B cells at the expense of memory B cells [76].

4. Human CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup> B cells have recently been described as containing regulatory B cells (Bregs) [77].

5. Relative increase in the inhibitory Fc receptor Fc $\gamma$ RIIb and an increase in the negative modulator BANK1 (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1) [76].

6. An increase proportion of central memory cells and a decreased proportion of effector cells [78].

7. Upregulation of many TGF $\beta$  regulated genes, as well as downregulation of costimulatory and T cell activation genes [79].

8. A high ratio of expression of FoxP3 to MAN1A2 (alpha-1,2-mannosidase) [73].

## Conclusions

Limited data exist on the capacity of the currently defined biomarkers of tolerance to identify patients in which immunosuppressive drugs can be withdrawn.

Induction of chimerism in combination with kidney transplantation might provide development of central tolerance by deletion [80].

Alemtuzumab (Campath-1H) treatment is promising with minimal immunosuppression to create “Prope Tolerance” [81, 82].

The proteasome inhibitor Bortezomib in combination with donor specific transfusion (DST) might be suitable since Bortezomib induces apoptosis of highly activated lymphocyte including plasma cells, B cells and T cells [83, 84].

## References

1. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2007 Dec 20. 357(25). 2601-14.
2. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D.T., Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004 Jun. 4(6). 905-13.
3. Ojo A.O., Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Young E.W. et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine*. 2003 Sep 4. 349(10). 931-40.
4. Li L., Wozniak L.J., Rodder S., Heish S., Talisetti A., Wang Q., Esquivel C., Cox K., Chen R., McDiarmid S.V., Sarwal M.M. A common peripheral blood gene set for diagnosis of operational tolerance in pediatric and adult liver transplantation. *Am. J. Transplant*. 2012. 12. 1218-1228.
5. Bohne F., Martinez-Llordella M., Lozano J.J. et al. Intra-graft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. *J. Clin. Invest*. 2012. 122. 368-382.
6. Sagoo P., Perucha E., Sawitzki B. et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest*. 2010. 120. 1848-1861.
7. Ashton-Chess J., Giral M., Brouard S., Soullillou J.P. Spontaneous operational tolerance after immunosuppressive drug withdrawal in clinical renal allotransplantation. *Transplantation*. 2007. 84. 1215-1219.
8. Orlando G., Hematti P., Stratta R.J., Burke G.W. III, Di Cocco P., Pisani F., Soker S., Wood K. Clinical operational tolerance after renal transplantation: current status and future challenges. *Ann. Surg*. 2010. 252. 915-928.
9. Goldman M., Wood K. Transplantation research: will we ever reach the holy grail? *Transplantation*. 2009 May 15. 87(suppl. 9). S99-100.
10. Owen R.D. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945. 102. 400-1. doi: 10.1126/science.102.2651.400.
11. Brent L. The discovery of immunologic tolerance. *Hum. Immunol*. 1997. 52. 75-81. doi: 10.1016/S0198-8859(96)00289-3.
12. 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. 90. 1312-20. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fed001.
13. Collins E., Gu F., Qi M., Molano I., Ruiz P., Sun L. et al. Differential efficacy of human mesenchymal stem cells based on source of origin. *J. Immunol*. 2014. 193. 4381-90. doi: 10.4049/jimmunol.1401636.
14. Qi H., Chen G., Huang Y., Si Z., Li J. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats. *J. Transl. Med*. 2015. 13. 274. doi: 10.1186/s12967-015-0638-2.
15. Feng S., Ekong U.D., Lobritto S.J., Demetris A.J., Roberts J.P., Rosenthal P., Alonso E.M., Philogene M.C., Ikle D., Poole K.M., Bridges N.D., Turka L.A., Tchao N.K. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA*. 2012. 307. 283-293.
16. Levitsky J. Operational tolerance: past lessons and future prospects. *Liver transplantation*. 2011. 17. 222-232.
17. Afzali B., Lechler R.I., Hernandez-Fuentes M.P. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens*. 2007. 69. 545-556.
18. Lamb K.E., Lodhi S., Meier-Kriesche H.U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant*. 2011. 11. 450-462.
19. Lodhi S.A., Lamb K.E., Meier-Kriesche H.U. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am. J. Transplant*. 2011. 11. 1226-1235.
20. Newell K.A., Phippard D., Turka L.A. Regulatory cells and cell signatures in clinical transplantation tolerance. *Curr. Opin. Immunol*. 2011. 23. 655-659.
21. Francis R.S., Feng G., Tha-In T., Lyons I.S., Wood K.J., Bushell A. Induction of transplantation tolerance converts potential effector T cells into graft-protective regulatory T cells. *Eur. J. Immunol*. 2011. 41. 726-738.
22. Feng G., Wood K.J., Bushell A. Interferon-gamma conditioning ex vivo generates CD25+CD62L+Foxp3+ regulatory T cells that prevent allograft rejection: potential avenues for cellular therapy. *Transplantation*. 2008. 86. 578-589.
23. Page E., Kwun J., Oh B., Knechtle S. Lymphodepletional strategies in transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2013. 3. pii: a015511.
24. Groux H., O'Garra A., Bigler M., Rouleau M., Antonenko S., de Vries J.E., Roncarolo M.G. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997. 389. 737-742.
25. Faria A.M., Weiner H.L. Oral tolerance. *Immunol. Rev*. 2005. 206. 232-259.
26. Vlad G., Cortesini R., Suciu-Foca N. CD8+ T suppressor cells and the ILT3 master switch. *Hum. Immunol*. 2008. 69. 681-686.
27. Zhang Z.X., Yang L., Young K.J., Du Temple B., Zhang L. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression. *Nat. Med*. 2000. 6. 782-789.
28. Seino K.I., Fukao K., Muramoto K., Yanagisawa K., Takeda Y., Kakuta S., Iwakura Y., Van Kaer L., Takeda K., Nakayama T., Taniguchi M., Bashuda H., Yagita H., Okumura K. Requirement. 2001.
29. Starzl T.E., Marchioro T.L., Waddell W.R. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1963. 117. 385-395.
30. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am. J. Transplant*. 2004. 4. 1289-1295.
31. Womer K.L., Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation — a critical assessment. *Am. J. Transplant*. 2009. 9. 1265-1271.
32. Markmann J. Immunosuppression with antithymocyte globulin, rituximab, tacrolimus, and sirolimus, followed by withdrawal of tacrolimus and sirolimus, in living-donor renal transplant recipients. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01318915. Bethesda, MD: National Library of Medicine. 2011.



33. Magliocca J. F., Knechtle S.J. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl. Int.* 2006. 19. 705-714.
34. Knechtle S.J., Pirsch J.D., Fechner J.H. Jr, Becker B.N., Friedl A., Colvin R.B., Lebeck L.K., Chin L.T., Becker Y.T., Odorico J.S., D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Hamawy M.M., Hu H., Bloom D. D., Sollinger H.W. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. *Am. J. Transplant.* 2003. 3. 722-730.
35. Pearl J.P., Parris J., Hale D.A., Hoffmann S.C., Bernstein W.B., McCoy K.L., Swanson S.J., Mannon R.B., Roederer M., Kirk A.D. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am. J. Transplant.* 2005. 5. 465-474.
36. Trzankowski P., Zilvetti M., Chapman S., Wieckiewicz J., Sutherland A., Friend P., Wood K.J. Homeostatic repopulation by CD28-CD8+ T cells in alemtuzumab-depleted kidney transplant recipients treated with reduced immunosuppression. *Am. J. Transplant.* 2008. 8. 338-347.
37. Bloom D., Chang Z., Pauly K., Kwun J., Fechner J., Hayes C., Samaniego M., Knechtle S. BAFF is increased in renal transplant patients following treatment with alemtuzumab. *Am. J. Transplant.* 2009. 9. 1835-1845.
38. Thompson S.A., Jones J.L., Cox A.L., Compston D.A., Coles A.J. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2010. 30. 99-105.
39. Redfield R.R. III, Rodriguez E., Parsons R., Vivek K., Mustafa M.M., Noorchashm H., Naji A. Essential role for B cells in transplantation tolerance. *Curr. Opin. Immunol.* 2011. 23. 685-691.
40. Newell K.A., Asare A., Kirk A.D., Gisler T.D., Bourcier K., Suthanthiran M., Burlingham W.J., Marks W.H., Sanz I., Lechler R.I., Hernandez-Fuentes M.P., Turka L.A., Seyfert-Margolis V.L. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010. 120. 1836-1847.
41. Eng H.S., Bennett G., Tsiopelas E., Lake M., Humphreys I., Chang S.H., Coates P.T., Russ G.R. Anti-HLA donor-specific antibodies detected in positive B-cell crossmatches by Luminex predict late graft loss. *Am. J. Transplant.* 2008. 8. 2335-2342.
42. Lefaucheur C., Suberbielle-Boissel C., Hill G.S., Nochy D., Andrade J., Antoine C., Gautreau C., Charron D., Glotz D. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008. 8. 324-331.
43. Terasaki P.I., Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation.* 2008. 86. 377-383.
44. Lee P.C., Zhu L., Terasaki P.I., Everly M.J. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation.* 2009. 88. 568-574.
45. Liu C., Noorchashm H., Sutter J.A., Naji M., Prak E.L., Boyer J., Green T., Rickels M.R., Tomaszewski J.E., Koeberlein B., Wang Z., Paessler M.E., Velidedeoglu E., Rostami S.Y., Yu M., Barker C.F., Naji A. B lymphocyte-directed immunotherapy promotes long-term islet allograft survival in nonhuman primates. *Nat. Med.* 2007. 13. 1295-1298.
46. Schneider P., Mackay F., Steiner V., Hofmann K., Bodmer J. L., Holler N., Ambrose C., Lawton P., Bixler S., Acha-Orbea H., Valmori D., Romero P., Werner-Favre C., Zubler R.H., Browning J.L., Tschopp J. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J. Exp. Med.* 1999. 189. 1747-1756.
47. Mackay F., Schneider P., Rennert P., Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Ann. Rev. Immunol.* 2003. 21. 231-264.
48. Xu H., He X., Liu Q., Shi D., Chen Y., Zhu Y., Zhang X. Abnormal high expression of B-cell activating factor belonging to the TNF superfamily (BAFF) associated with long-term outcome in kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2009a. 41. 1552-1556.
49. Zarkhin V., Li L., Sarwal M.M. BAFF may modulate the rate of B-cell repopulation after rituximab therapy for acute renal transplant rejection. *Transplantation.* 2009. 88. 1229-1230.
50. Vivek K., Parsons R., Rostami S.Y., Mustafa M.M., Rodriguez E., Redfield R.R., Luo Y., Ziaie A. S., Migone T.S., Cancro M.P., Naji A., Noorchashm H. BLYS-directed immunotherapy purges alloreactive specificities from the primary B-cell repertoire and promotes humoral transplantation tolerance. *Am. J. Transplant.* 2011. 11. 171 (Abstract #470).
51. Jenkins M.K., Schwartz R.H. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J. Exp. Med.* 1987. 165. 302-319.
52. Munn D.H., Sharma M.D., Mellor A.L. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4+ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells. *J. Immunol.* 2004. 172. 4100-4110.
53. Larsen C.P., Pearson T.C., Adams A.B., Tso P., Shirasugi N., Strobert E., Anderson D., Cowan S., Price K., Naemura J., Emswiler J., Greene J., Turk L.A., Bajorath J., Townsend R., Hagerty D., Linsley P. S., Peach R.J. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am. J. Transplant.* 2005. 5. 443-453.
54. Larsen C.P., Grinyo J., Medina-Pestana J., Vanrenterghem Y., Vincenti F., Breshahan B., Campistol J. M., Florman S., Rial Mdel C., Kamar N., Block A., Di Russo G., Lin C.S., Garg P., Charpentier B. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation.* 2010. 90. 1528-1535.
55. Vanrenterghem Y., Bresnahan B., Campistol J., Durrbach A., Grinyo J., Neumayer H.H., Lang P., Larsen C.P., Mancilla-Urrea E., Pestana J.M., Block A., Duan T., Glicklich A., Gujrathi S., Vincenti F. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation.* 2011. 91. 976-983.
56. Pestana J.O., Grinyo J.M., Vanrenterghem Y., Becker T., Campistol J.M., Florman S., Garcia V.D., Kamar N., Lang P., Manfredi R.C., Massari P., Rial M.D., Schnitzler M.A., Vitko S., Duan T., Block A., Harler M.B., Durrbach A. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of Belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am. J. Transplant.* 2012. 12. 630-639.
57. Thomson A.W., Turnquist H.R., Zahorchak A.F., Raimondi G. Tolerogenic dendritic cell-regulatory T-cell interaction and the promotion of transplant tolerance. *Transplantation.* 2009. 87. S86-90.
58. Fujita S., Sato Y., Sato K., Eizumi K., Fukaya T., Kubo M., Yamashita N. Regulatory dendritic cells protect against cutaneous chronic graft-versus-host disease mediated through CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Blood.* 2007. 110. 3793-3803.

59. Boks M.A., Kager-Groenland J.R., Haasjes M.S., Zwaginja J.J., Van Ham S.M., Ten Brinke A. IL-10-generated tolerogenic dendritic cells are optimal for functional regulatory T cell induction – a comparative study of human clinical-applicable DC. *Clin. Immunol.* 2012. 142. 332-342.
60. Brem-Exner B.G., Sattler C., Hutchinson J.A., Koehl G.E., Kronenberg K., Farkas S., Inoue S., Blank C., Knechtle S.J., Schlitt H.J., Fandrich F., Geissler E.K. Macrophages driven to a novel state of activation have anti-inflammatory properties in mice. *J. Immunol.* 2008. 180. 335-349.
61. Singer N.G., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Ann. Rev. Pathol.* 2011. 6. 457-478.
62. Karlsson H., Erkers T., Nava S., Ruhm S., Westgren M., Ringden O. Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* 2012. 167. 543-555.
63. Duijvestein M., Molendijk I., Roelofs H., Vos A.C., Verhaar A.P., Reinders M.E., Fibbe W.E., Verspaget H.W., Van Den Brink G.R., Wildenberg M.E., Hommes D.W. Mesenchymal stromal cell function is not affected by drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytotherapy.* 2011. 13. 1066-1073.
64. Jankowski R.A., Ildstad S.T. Chimerism and tolerance: from freemartin cattle and neonatal mice to humans. *Hum. Immunol.* 1997. 52. 155-161.
65. Sachs D.H., Sykes M., Kawai T., Cosimi A.B. Immuno-intervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. *Semin. Immunol.* 2011. 23. 165-173.
66. Ildstad S.T., Sachs D.H. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature.* 1984. 307. 168-170.
67. Sharabi Y., Sachs D.H. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. *J. Exp. Med.* 1989. 169. 493-502.
68. Kaufman C.L., Ildstad S.T. Induction of donor-specific tolerance by transplantation of bone marrow. *Ther. Immunol.* 1994. 1. 101-111.
69. Kawai T., Cosimi A.B., Spitzer T.R., Tolkoff-Rubin N., Suthanthiran M., Saidman S.L., Shaffer J., Preffer F.I., Ding R., Sharma V., Fishman J.A., Dey B., Ko D.S., Hertl M., Goes N.B., Wong W., Williams W.W. Jr., Colvin R.B., Sykes M., Sachs D.H. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358. 353-361.
70. Sachs D.H., Sykes M., Kawai T., Cosimi A.B. Immuno-intervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. *Semin. Immunol.* 2011. 23. 165-173.
71. Spitzer T.R., Sykes M., Tolkoff-Rubin N., Kawai T., McAfee S.L., Dey B.R., Ballen K., Delmonico F., Saidman S., Sachs D.H., Cosimi A.B. Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. *Transplantation.* 2011. 91. 672-676.
72. Newell K.A., Asare A., Kirk A.D., Gisler T.D., Bourcier K., Suthanthiran M. et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010 May 24. 120(6). 1836-47.
73. Sagoo P., Perucha E., Sawitzki B., Tomiuk S., Stephens D.A., Miquieu P. et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010 May 24. 120(6). 1848-61.
74. Newell K.A., Asare A., Kirk A.D., Gisler T.D., Bourcier K., Suthanthiran M. et al. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. *J. Clin. Invest.* 2010 May 24. 120(6). 1836-47.
75. Louis S., Braudeau C., Giral M., Dupont A., Moizant F., Robillard N. et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation.* 2006 Feb 15. 81(3). 398-407.
76. Pallier A., Hillion S., Danger R., Giral M., Racape M., Degauque N. et al. Patients with drug-free long-term graft function display increased numbers of peripheral B cells with a memory and inhibitory phenotype. *Kidney Int.* 2010 Jun 9. 78(5). 503-13.
77. Zarkhin V., Lovelace P.A., Li L., Hsieh S.C., Sarwal M.M. Phenotypic evaluation of B-cell subsets after rituximab for treatment of acute renal allograft rejection in pediatric recipients. *Transplantation.* 2011 May 15. 91(9). 1010-8.
78. Baeten D., Louis S., Braud C., Braudeau C., Ballet C., Moizant F. et al. Phenotypically and functionally distinct CD8+ lymphocyte populations in long-term drug-free tolerance and chronic rejection in human kidney graft recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006 Jan. 17(1). 294-304.
79. Brouard S., Mansfield E., Braud C., Li L., Giral M., Hsieh S.C. et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2007 Sep 25. 104(39). 15448-53.
80. Kawai T., Cosimi A.B., Spitzer T.R., Tolkoff-Rubin N., Suthanthiran M., Saidman S.L. et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N. Engl. J. Med.* 2008 Jan 24. 358(4). 353-61.
81. Calne R., Friend P., Moffatt S., Bradley A., Hale G., Firth J. et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet.* 1998 Jun 6. 351(9117). 1701-2.
82. Calne R., Watson C.J. Some observations on prope tolerance. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2011 Aug 16. 16(4). 353-8.
83. Perry D.K., Burns J.M., Pollinger H.S., Amiot B.P., Gloor J.M., Gores G.J. et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am. J. Transplant.* 2009 Jan. 9(1). 201-9.
84. Heidt S., Roelen D.L., Vergunst M., Doxiadis I.I., Claas F.H., Mulder A. Bortezomib affects the function of human B cells: possible implications for desensitization protocols. *Clin. Transpl.* 2009. 387-92.

Received 12.07.2021

Revised 23.07.2021

Accepted 02.08.2021 ■

**Information about author**Yusuf Ercin Sonmez, Istanbul, Turkey; e-mail: yusufercinsonmez57@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8724-423X>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

---

Yusuf Ercin Sonmez  
Istanbul, Turkey

### Майбутнє трансплантації органів: органоспецифічна толерантність

**Резюме.** Трансплантація між двома особами, які не є генетично ідентичними, називається алотрансплантацією. Донорські органи та тканини можуть бути отримані від живих людей або від людей, які померли через серйозну травму мозку або порушення кровообігу. Алотрансплантація може призвести до процесу відторгнення, коли імунна система реципієнта атакує чужорідний донорський орган або тканину та руйнує їх. Реципієнту може знадобитися приймати імуносупресивні ліки протягом усього життя, щоб зменшити ризик відторгнення донорського органа. Як правило, медикаментозно індукована імуносупресія про-

водиться для запобігання відторгненню трансплантата. Побічні ефекти, пов'язані з цими препаратами, та ризики довготривалої імуносупресії представляють для клініциста серйозну проблему. Імунна толерантність, або імунологічна толерантність, або імунотолерантність, — це стан несприйнятливості імунної системи до впливу речовин або тканин, що здатні викликати імунну відповідь у даному організмі. Їй присвячена дана стаття.

**Ключові слова:** трансплантація органів; імуносупресивна терапія; відторгнення; імунна толерантність; регуляторні клітини; химеризм; огляд

---

Yusuf Ercin Sonmez  
Istanbul, Turkey

### Будущее трансплантации органов: органная толерантность

**Резюме.** Трансплантация между двумя лицами, которые не являются генетически идентичными, называется аллотрансплантацией. Донорские органы и ткани могут быть от живых людей или людей, умерших из-за серьезной черепно-мозговой травмы или нарушения кровообращения. Аллотрансплантация может вызвать процесс отторжения, когда иммунная система реципиента атакует чужеродный донорский орган или ткань и разрушает их. Реципиенту может потребоваться принимать иммуносупрессивные средства на протяжении всей жизни, чтобы снизить риск отторжения донорского органа. Как правило, индуцированная иммуносупрессия назначается, чтобы не дать организму

отторгнуть трансплантат. Неблагоприятные эффекты, связанные с этим назначением иммунодепрессантов, и риски долгосрочной иммуносупрессии представляют для клиницистов серьезную проблему. Иммунная толерантность, или иммунологическая толерантность, или иммунотолерантность, — это состояние невосприимчивости иммунной системы к веществам или тканям, которые способны вызывать иммунный ответ в данном организме. Ей посвящена данная статья.

**Ключевые слова:** трансплантация органов; иммуносупрессивная терапия; отторжение; иммунная толерантность; регуляторные клетки; химеризм; обзор

Филенко Я.М., Корж О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Особливості адипокінового статусу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок

**Резюме. Мета** — оптимізація діагностики та оцінки хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) шляхом вивчення ролі адипокінів (лептину, оментину, вісфатину, резистину) у хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 100 хворих на гіпертонічну хворобу II та III ступеня 2-ї стадії, із них у 51 пацієнта було діагностовано хронічну хворобу нирок. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб.

**Результати.** Наше дослідження показало, що рівні лептину, оментину, резистину та вісфатину були значно вищі у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН, на відміну від пацієнтів з ГХ без ХХН та групи контролю. За результатами дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН адипокіни вірогідно корелювали із систолічним артеріальним тиском (АТ), діастолічним АТ, ступенем ГХ, індексом маси тіла, ліпопротеїнами низької щільності, тиреоглобуліном, швидкістю клубочкової фільтрації, креатиніном, кінцево-діастолічним розміром, індексом відносної товщини стінок, масою міокарда лівого шлуночка, індексом маси міокарда лівого шлуночка, наявністю діастолічної дисфункції, типом діастолічної функції. **Висновки.** У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН відмічається вірогідне підвищення показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) в крові порівняно з хворими на ГХ без ХХН ( $p < 0,05$ ) та практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що адипокіни (лептин, оментин, резистин, вісфатин) відіграють суттєву патогенетичну роль у хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; гіпертонічна хвороба; адипокіни; лептин; оментин; вісфатин; резистин

### Вступ

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) у поєднанні з хронічною хворобою нирок (ХХН) невпинно зростає з кожним роком. Високий артеріальний тиск (АТ) — основний чинник ризику підвищеної захворюваності та смертності від інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та хронічної хвороби нирок. Велика кількість досліджень показали, що ХХН та серцево-судинні захворювання (ССЗ) мають взаємопідсилюючу дію.

Основним завданням для лікарів є вчасне виявлення, лікування та попередження прогресування захворювання. Це дозволить зменшити навантаження на систему охорони здоров'я та збільшити тривалість

життя пацієнтів, оскільки загальна смертність від ХХН за останні 10 років зростає на 31,7% [1].

Для розробки нових методів діагностики й ефективного лікування розвитку ниркових уражень у хворих з коморбідною патологією є необхідним більш детальне розуміння клітинних механізмів виникнення та прогресування цих захворювань [2].

Останніми роками активно вивчається патогенетична роль адипокінів у розвитку та прогресуванні ХХН. Адипоцити — це група поліпептидних гормонів, що синтезуються клітинами жирової тканини, які на центральному та периферичному рівнях регулюють функції різних органів і тканин. Одним із найважливіших ефектів адипокінів у даний час вважається їх пато-

генетична роль у реалізації системного запалення, що сприяє розвитку ниркових захворювань, ССЗ, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу.

Виявилось, що показники лептину підвищені залежно від стадії ХХН в 4–7,5 рази [3, 4]. При цьому підвищення рівня резистину асоційоване зі зниженням рівня гломерулярної фільтрації і посиленням альбумінурії [5, 6], а вісфатину — з протеїнурією та маркерами запалення [7]. Зниження рівня адипонектину вважається незалежним предиктором погіршення функції нирок на початкових стадіях ХХН [8].

У багатьох осіб ХХН перебігає безсимптомно, проте має прогресуючий та необоротний характер. Саме тому необхідно проводити подальші дослідження у вивченні патогенетичної ролі адипокінів у розвитку ХХН.

**Мета:** оптимізація діагностики та оцінки хронічної хвороби нирок у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом вивчення ролі адипокінів (лептину, оментину, вісфатину, резистину) у даній категорії хворих.

## Матеріали та методи

У дослідження було включено 100 хворих на гіпертонічну хворобу II та III ступеня 2-ї стадії, із них у 51 пацієнта діагностовано хронічну хворобу нирок. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб. Групи були співставними за тривалістю ГХ, рівнями систолічного АТ, діастолічного АТ, середнього АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), індексом маси тіла (ІМТ), спадковістю за артеріальною гіпертензією (АГ) ( $p < 0,05$ ). Серед обстежених хворих переважали жінки — 58 %, чоловіки становили 42 %. Усі хворі отримували стандартне лікування відповідно до протоколів Міністерства охорони здоров'я України.

Діагноз ГХ був встановлений на підставі клініко-інструментального обстеження згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів і клінічними рекомендаціями Європейської асоціації гіпертензії та Європейської асоціації кардіологів (2018) [9].

Діагноз ХХН встановлювався згідно з класифікацією хронічних хвороб нирок за клінічними практичними рекомендаціями KDIGO 2018 з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок [10, 11].

Підтвердження діагнозу проводили за допомогою лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) проводилася на ультразвуковому апараті «Philips HDI-11» за загально визнаною методикою в М- і В-режимах. Крім того, проводили доплер-ЕхоКГ дослідження відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства. Визначали такі показники: кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), фракцію викиду, розмір лівого передсердя.

Кров на аналізи для вимірювання ліпідного спектра крові (загального холестерину (ЗХС), холестерину

ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тиреоглобуліну (ТГ)) та біохімічних показників, зокрема швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та креатиніну, брали після 12-годинного голодування.

З метою визначення гормональної активності жирової тканини хворих визначали адипокіни (лептин, оментин, резистин і вісфатин) імуноферментним сендвіч-методом за допомогою імуноферментного аналізу (набір реактивів виробництва «DBG» (Diagnostcs Biochem Canada)).

Метод засновується на двохетапному імуноферментному аналізі за типом «сендвіч». У наборі були використані високоспецифічні моноклональні антитіла: одні моноклональні антитіла специфічні до лептину, іммобілізовані в лунках мікропланшета, а інші моноклональні антитіла специфічні до іншого епітопу лептину, коньюговані з біотином.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft) та програми Microsoft Excel 2016. Для оцінки даних використали непараметричний дисперсійний аналіз Краскела — Уолліса. Для встановлення взаємозв'язків кількісних ознак вибірових даних із сукупностей з ненормальним розподілом застосовували кореляційний аналіз з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості для всіх перевірених статистичних гіпотез приймався як  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

За результатами аналізу основних анамнестичних, гемодинамічних та антропометричних параметрів ми встановили, що групи хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та на ГХ без захворювання нирок статистично вірогідно не відрізнялись за такими показниками, як спадковість за АГ, тривалість ГХ, рівні систолічного АТ, діастолічного АТ, середнього АТ, ЧСС, ІМТ ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи рівні показників адипокінів залежно від ступеня артеріальної гіпертонії, було виявлено, що серед хворих на ГХ 3-го ступеня концентрація адипокінів була вища порівняно з хворими на ГХ 2-го ступеня ( $p < 0,05$ ) в основній групі та групі контролю.

Кореляційний аналіз показав вірогідний позитивний взаємозв'язок показників рівнів адипокінів з тривалістю ГХ як у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН, так і у хворих на ГХ без ХХН ( $p < 0,05$ ).

В обох групах спостереження рівні адипокінів вірогідно позитивно корелювали з такими гемодинамічними параметрами ( $p < 0,05$ ), як систолічний АТ, діастолічний АТ, середній АТ та ЧСС.

За даними метааналізу Н. Тексе було показано, що підвищення рівнів циркулюючих в крові адипокінів асоціюється з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії. Також хворі на ГХ мають вірогідно вищу концентрацію адипокінів, ніж група контролю [12]. Наведені результати наукових експериментів та отримані в нашому дослідженні результати підкреслюють тісний взаємозв'язок адипокінів з патогенетичними механізмами регуляції АТ.

Було показано, що ХХН має суттєвий обтяжуючий вплив на процеси структурно-функціональної перебудови серця у хворих на ГХ. Так, для хворих на ГХ у поєднанні з ХХН характерна більша вірогідність розвитку гіпертрофії лівого шлуночка порівняно з хворими на ГХ без ХХН — 84,3 проти 69,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН спостерігалось вірогідне підвищення показників ТМШП, ТЗСЛШ, індексу відносної товщини стінок (ІВТС) ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ порівняно з хворими на ГХ без ХХН ( $p < 0,05$ ).

Аналіз характеру змін трансмітрального кровотоку показав більш глибокі порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ та супутньою ХХН порівняно з хворими на ГХ без ХХН. Середнє значення співвідношення Е/А було статистично вірогідно нижчим у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН порівняно з хворими на ГХ без ХХН ( $p < 0,05$ ).

Було показано, що поєднання ГХ з ХХН асоціюється зі збільшенням відсоткової частки хворих з СН, дисліпідемією, гіперкреатинемією та зниженням ШКФ порівняно з групою хворих без ХХН ( $p < 0,05$ ). При

цьому відсоткова частка хворих на ІХС в обох групах вірогідно не відрізнялась ( $p < 0,05$ ).

Незважаючи на виснажливу дію ХХН на організм, смертність дуже часто обумовлена серцево-судинними ускладненнями, а не кінцевою стадією хронічної недостатності нирок [13]. Для хворих з легкою та помірною стадією ХХН смертність більше пов'язана з серцево-судинними ускладненнями, ніж із нирковою недостатністю. Крім того, клінічно доведено, що ризик розвитку серцево-судинних хвороб зростає за наявності ХХН [14].

Зниження функціональної здатності нирок викликає неупорядковану активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатичної нервової системи, внаслідок цього порушується гомеостаз для натрію/води/калію (електролітно-водний баланс), виникає анемія, порушення мінерального обміну — усі ці наслідки ХХН можуть збільшити ризик розвитку ССЗ [15].

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН відмічалися особливості ліпідного обміну у вигляді вірогідного збільшення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності порівняно з хворими без ХХН ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 1. Анамнестичні, антропометричні й гемодинамічні дані хворих основної групи та групи порівняння**

Параметр	ГХ у поєднанні з ХХН (n = 51)	ГХ (n = 49)	P
Вік, роки	63,62 ± 10,93	57,48 ± 8,58	0,29564
Лептин	38,12 ± 2,76	26,97 ± 1,69	0,00054
Оментин	34,97 ± 2,93	25,21 ± 1,83	0,00090
Вісфатин	37,48 ± 1,79	24,40 ± 1,42	0,08280
Резистин	16,90 ± 0,27	14,30 ± 0,43	0,00450
Спадковість за АГ	83,67 %	82,35 %	0,49270
Тривалість ГХ, роки	16,4 ± 9,6	15,1 ± 6,8	0,35162
Тривалість ХХН, роки	9,3 ± 6,7	—	
Систолічний АТ, мм рт.ст.	149,8 ± 11,2	146,3 ± 12,6	0,51903
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	99,60 ± 9,72	96,30 ± 8,78	0,19047
Середній АТ, мм рт.ст.	131,7 ± 10,4	131,20 ± 8,98	0,22308
ЧСС, уд/хв	76,0 (66,0; 86,0)	75,0 (68,0; 82,0)	0,31850
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,61 ± 3,32	24,32 ± 1,42	0,49295
Окружність талії, см	112,8 (101,0; 124,0)	108,0 (96,0; 118,0)	0,18940
ЗХС, ммоль/л	4,77 ± 0,86	5,31 ± 0,71	0,40925
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16 ± 0,06	1,17 ± 0,05	0,32840
ТГ, ммоль/л	1,91 ± 0,16	2,01 ± 0,15	0,25231
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,40 ± 0,20	1,56 ± 0,15	0,06577
Коефіцієнт атерогенності	3,51	3,37	0,38613
Креатинін, мкмоль/л	123,78 ± 3,79	78,53 ± 3,53	0,0017
ШКФ-ЕРІ, мл/хв	55,16 ± 1,13	95,96 ± 3,02	0,01376
ШКФ > 90 мл/хв	—	65,3 %	
ШКФ 90–60 мл/хв	72,5 %	34,7 %	
ШКФ < 60 мл/хв	27,5 %		

При дослідженні функції нирок серед груп хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та хворих на ГХ без ХХН було виявлено статистично значущі відмінності в рівнях креатиніну, ШКФ та ступенях зниження ШКФ ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН відмічався вірогідний негативний взаємозв'язок рівня ШКФ в крові із ЗХС ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = -0,01$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = -0,05$ ,  $p < 0,05$ ), ІМТ ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ), тривалістю ХХН ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ), креатиніном ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ), віком пацієнта ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), лептину ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ), оментину ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ), вісфатину ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ) та резистину ( $r = -0,20$ ,  $p < 0,05$ ).

Наше дослідження показало, що рівні лептину, оментину, резистину та вісфатину були значно вищі у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН, на відміну від пацієнтів з ГХ без ХХН та групи контролю ( $p < 0,05$ ). Детальніше ці дані можна розглянути у табл. 2.

За результатами дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН адипокіни вірогідно корелювали із систолічним АТ ( $p < 0,05$ ),

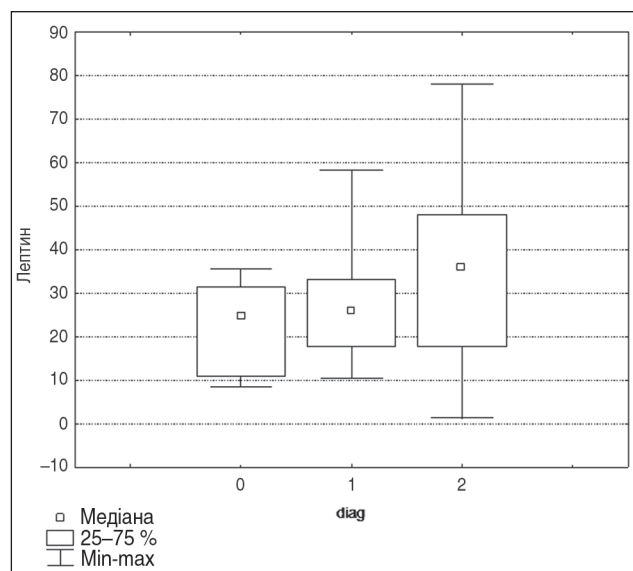
діастолічним АТ ( $p < 0,05$ ), ступенем ГХ ( $p < 0,01$ ), ІМТ ( $p < 0,05$ ), ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), ШКФ ( $p < 0,05$ ), креатиніном ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), ІВТС ( $p < 0,05$ ), ММЛШ ( $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $p < 0,05$ ), наявністю діастолічної дисфункції (ДД) ( $p < 0,05$ ), типом діастолічної функції ( $p < 0,05$ ).

Показники рівнів адипокінів зростають зі зниженням ШКФ (при ШКФ  $< 90$  мл/хв) у пацієнтів обох груп. Результати нашого дослідження не суперечать даним інших дослідників і підтверджують негативний вплив адипокінів на функціональну здатність нирок.

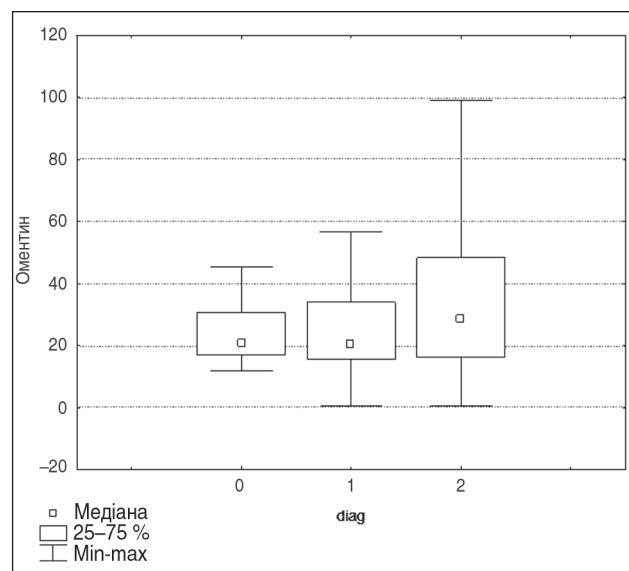
Зв'язок лептину з функціональною здатністю нирок було показано у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН, у яких підвищення показників лептину асоціювалося зі зниженням ШКФ та гіперкреатинемією [16].

Дані нашого дослідження підтверджують цю теорію, оскільки ми встановили, що існує чіткий кореляційний зв'язок між гіперсекрецією лептину та інших адипокінів і зниженням ШКФ та збільшенням рівня креатиніну у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН.

Нефроdestructивний механізм дії адипокінів до кінця не вивчений, але припускають, що він пов'язаний



**Рисунок 1. Діаграма розмаху лептину у хворих на ГХ, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та осіб контрольної групи**



**Рисунок 2. Діаграма розмаху оментину у хворих на ГХ, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та осіб контрольної групи**

**Таблиця 2. Показники рівнів адипокінів у пацієнтів з ГХ та пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН**

Показник		Група контролю (n = 20)	Група хворих на ГХ (n = 49)	Група хворих на ГХ у поєднанні з ХХН (n = 51)
Лептин	M ± m	22,16 ± 2,29	26,97 ± 1,69	38,12 ± 2,76
	Min-max	8,6–35,5	10,4–58,3	4,7–78,1
Оментин	M ± m	24,80 ± 2,10	25,21 ± 1,83	34,97 ± 2,93
	Min-max	11,9–45,4	0,38–56,70	5,8–99,1
Вісфатин	M ± m	18,25 ± 1,63	24,40 ± 1,42	37,48 ± 1,79
	Min-max	8,6–33,7	2,5–52,8	11,9–62,6
Резистин	M ± m	14,03 ± 0,67	14,30 ± 0,43	16,90 ± 0,27
	Min-max	8,9–20,1	8,5–19,1	10,5–19,2

з порушенням внутрішньониркової гемодинаміки, інфільтрацією макрофагів у нирках, яка призводить до підвищення кількості цілої низки медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6, С-реактивний білок і фактор, що інгібує міграцію макрофагів [17].

Цікавим, на наш погляд, було дослідити характер взаємозв'язку між лептином, оментиним, резистином і вісфатином. Так, у пацієнтів з ГХ лептин мав позитивний кореляційний зв'язок із вісфатином — 0,27, резистином — 0,08 та оментиним — 0,23. У пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН лептин мав позитивний кореляційний зв'язок із вісфатином — 0,26, резистином — 0,32 та оментиним — 0,40.

В умовах порушення обміну речовин периваскулярні адипоцити стають дисфункціональними, що призводить до підвищення вироблення адипокінів. У нашій роботі ми досить чітко простежуємо динаміку росту адипокінів у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН. Ці дані свідчать про важливу патогенетичну роль адипокінів у розвитку ХХН у хворих з ГХ.

На підставі вказаних взаємозв'язків адипокінів з показниками ліпідного обміну та функціональної здатності нирок можна зробити припущення, що у хворих на ГХ, у яких розвилася ХХН, відмічається компенсаторне збільшення продукції лептину, резистину, вісфатину та оментину.

За коморбідності ГХ та ХХН відмічається збільшення рівнів адипокінів, що може бути компенсаторною реакцією організму на порушення обміну ліпідів. У той же час зі збільшенням тривалості ХХН на фоні ГХ продукція адипокінів виснажується, рівні циркулюючого в крові пептиду знижуються, що погіршує подальші метаболичні порушення у даній категорії пацієнтів.

## Висновки

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН відмічається вірогідне підвищення показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) в крові порівняно з хворими на ГХ без ХХН ( $p < 0,05$ ) та практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєву патогенетичну роль адипокінів у розвитку ХХН у пацієнтів з ГХ.

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН виявлена позитивна кореляція між показниками рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) в крові та гемодинамічними параметрами (систоличний АТ,  $p < 0,05$ ; діастолічний АТ,  $p < 0,05$ ; середній АТ,  $p < 0,05$ ) та показниками ремоделювання ЛШ (КДР,  $p < 0,05$ ; ММЛШ,  $p < 0,05$ ; ІММЛШ,  $p < 0,05$ ).

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН найвищі показники рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) в крові виявляються у пацієнтів із тривалістю гіпертензії більше 10 років ( $p < 0,05$ ), за III ступеня ГХ ( $p < 0,05$ ), за наявності градієнта тиску ЛШ ( $p < 0,05$ ) та ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН зі зниженням ШКФ  $\leq 90$  мл/хв вірогідно зростають показники рівнів адипокінів, а за ШКФ  $\leq 60$  мл/хв показники рівнів адипокінів

стабілізуються. Підвищення показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) свідчить про їх участь у патогенезі порушення функціональної здатності нирок у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН. Наявність зв'язків між підвищенням рівнів лептину, оментину, вісфатину та резистину вказує на те, що ці показники є взаємопотенціюючими чинниками у розвитку хронічної хвороби нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у подальшому вивченні змін показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) та їх ролі у процесі розвитку та прогресування ХХН.

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

**Інформація про фінансування.** Фінансування роботи відбувалося за власні кошти авторів.

## Список літератури

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. 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 Oct 8. 388(10053). 1459–1544. doi: 10.1016/S01406736(16)31012-1.
2. Solini A., Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2011. 13(4). 252–257.
3. Merabet E., Dagogo-Jack S., Coyne D., Klein S., Santiago J., Hmiel S. et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 82(3). 847–850.
4. Sharma K., Considine R., Michael B., Dunn S., Weisberg L., Kurnik B. et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997. 51(6). 1980–1985.
5. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A., Heimbürger O., Bárány P., Lönnqvist F. et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006. 69(3). 596–604.
6. Menzaghi C., Salvemini L., Fini G., Thompson R., Manziacotti D., Di Paola R. et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One*. 2012. 7(6). e38414.
7. Malyszko J., Malyszko J., Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2009. 41(1). 150–153.
8. Doumatey A., Zhou J., Huang H., Adeleye J., Balogun W., Fasanmade O. et al. Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in West Africans. *Int. J. Nephrol.* 2012. 730920. doi: 10.1155/2012/730920. doi: 10.1155/2012/730920.
9. Williams B., Giuseppe M., Wilko S. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2018. 3. 1–150.



11. Inker L.A., Heerspink H.J.L., Tighiouart H. et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. 30(9). 1735-1745. doi: 10.1681/ASN.2019.03.0381.

12. Tekce H., Tekce B.K., Aktas G., Alcelik A., Sengul E. Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2014. 122. 451-6.

13. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013. 382(9889). 339-352.

14. Cai Q., Mukku V.K., Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. 9(4). 331-339.

15. Tomey M.I., Winston J.A. Cardiovascular pathophysiology in chronic kidney disease: opportunities to transition from disease to health. *Ann. Glob. Health.* 2014. 80(1). 69-76.

16. Zhang H.P., Zou J., Xu Z.Q. et al. Association of leptin, visfatin, apelin, resistin and adiponectin with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol. Lett.* 2017. 13. 463-8.

17. Hsueh Y.M., Chen W.J., Lin Y.C. et al. Adiponectin gene polymorphisms and obesity increase the susceptibility to arsenic-related renal cell carcinoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018. 350. 11-20.

Отримано/Received 02.07.2021

Рецензовано/Revised 12.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2021 ■

#### Information about authors

Ya.M. Fylenko, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: fylenkoyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9901-5899>  
O.M. Korzh, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0001-6838-4360>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.  
**Information about funding.** The material is prepared on the authors' own dime.

Ya.M. Fylenko, O.M. Korzh

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Features of adipokine status in hypertensive patients with chronic kidney disease

**Abstract.** The study aimed at optimization of diagnosis and evaluation of chronic kidney disease (CKD) in hypertensive patients by studying the role of adipokines (leptin, omentin, visfatin, resistin) in patients with hypertension combined with chronic kidney disease. **Materials and methods.** The study enrolled 100 patients with hypertension of II and III degrees of Stage 2, of which 51 patients were diagnosed with chronic kidney disease. The control group consisted of 20 apparently healthy people. **Results.** Our study showed that leptin, omentin, resistin, and visfatin levels were significantly higher in patients with essential hypertension (EH) combined with CKD, in contrast to patients with EH without CKD and in the control group. The results of the Kraskel-Wallis dispersion analysis demonstrated that in patients with EH combined with CKD, adipokines significantly correlated with systolic blood

pressure (BP), diastolic blood pressure, hypertension degree, body mass index, low-density lipoproteins, thyroglobulin, glomerular filtration rate, creatinine, end-diastolic size, relative wall thickness index, left ventricular myocardial mass, left ventricular myocardial mass index, presence of diastolic dysfunction, type of diastolic function. **Conclusions.** Hypertensive patients with CKD presented with a significant increase in adipokine levels (leptin, omentin, resistin, visfatin) in the blood compared to patients with EH without CKD ( $p < 0.05$ ) and apparently healthy individuals ( $p < 0.05$ ). The data obtained indicate that adipokines (leptin, omentin, resistin, visfatin) have a significant pathogenetic role in patients with hypertension combined with chronic kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease; hypertension; adipokines; leptin; omentin; visfatin; resistin

Филенко Я.М., Корж А.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

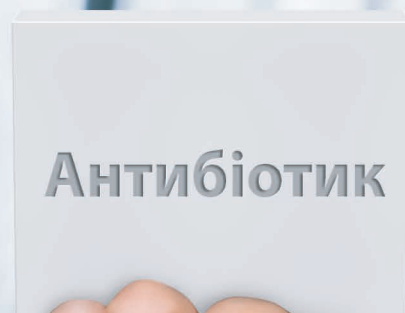
### Особенности адипокинового статуса у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с хронической болезнью почек

**Резюме.** Цель — оптимизация диагностики и оценки хронической болезни почек (ХБП) у больных гипертонической болезнью (ГБ) путем изучения роли адипокинов (лептина, оментина, висфатина, резистина) у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хронической болезнью почек. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 больных гипертонической болезнью II и III степени 2-й стадии, у 51 пациента была диагностирована хроническая болезнь почек. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. **Результаты.** Наше исследование показало, что уровни лептина, оментина, резистина и висфатина были значительно выше у пациентов с ГБ в сочетании с ХБП, в отличие от пациентов с ГБ без ХБП и группы контроля. По результатам дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса, у больных ГБ в сочетании с ХБП адипокины достоверно коррелировали с систолическим артериальным давлением (АД), диастолическим АД, степенью ГБ, индексом массы тела, липопротеина-

ми низкой плотности, тиреоглобулином, скоростью клубочковой фильтрации, креатинином, конечно-диастолическим размером, индексом относительной толщины стенок, массой миокарда левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, наличием диастолической дисфункции, типом диастолической функции. **Выводы.** У больных с ГБ в сочетании с ХБП отмечается достоверное повышение показателей уровней адипокинов (лептина, оментина, резистина, висфатина) в крови по сравнению с больными ГБ без ХБП ( $p < 0,05$ ) и практически здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что адипокины (лептин, оментин, резистин, висфатин) играют существенную патогенетическую роль у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; гипертоническая болезнь; адипокины; лептин; оментин; висфатин; резистин

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



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

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

### Канефрон® Н

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

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

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

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

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

**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина).

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

Martina Höller<sup>1</sup>, Hubert Steindl<sup>1</sup>, Dimitri Abramov-Sommariva<sup>1</sup>, Florian Wagenlehner<sup>2</sup>, Kurt G. Naber<sup>3</sup>, Karel Kostev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Компанія «Біонорика СЕ», Кершенштайнерштрассе, 11–15, 92318, Ноймаркт, Німеччина;

Martina.Hoeller@bionorica.de (M.H.); Hubert.Steindl@bionorica.de (H.S.);

Dimitri.Abramov-Sommariva@bionorica.de (D.A.-S.)

<sup>2</sup>Клініка урології, дитячої урології та андрології, Гіссенський університет ім. Юстуса-Лібиха, Рудольф-Бухгайм-Штрассе, 7, 35392, м. Гіссен, Німеччина; wagenlehner@aol.com

<sup>3</sup>Кафедра урології, Мюнхенський технічний університет, ПА: Карл-Бікледер-Штрассе, 44с, 94315, м. Штраубінг, Німеччина; kurt@nabers.de

<sup>4</sup>Відділ епідеміології компанії «IQVIA», Унтершвайнстиге, 2–14, 60549, м. Франкфурт-на-Майні, Німеччина; karel.kostev@iqvia.com

## Лікування інфекцій сечовивідних шляхів препаратом Канефрон® у Німеччині: ретроспективний аналіз бази даних

**Резюме. Мета.** Метою цього дослідження була оцінка лікування препаратом Канефрон® після встановлення діагнозу гострого циститу або інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) щодо ризику спорадичних рецидивних ІСШ, частих рецидивних ІСШ; тривалості тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ; додаткового призначення антибіотиків та ускладнень із боку нирок (пієлонефриту) порівняно зі стандартною антибіотикотерапією. **Методи.** Це ретроспективне когортне дослідження ґрунтувалося на інформації з бази даних «Аналізатор захворювань IMS®» (IMS® Disease Analyzer, власність компанії «IQVIA»). До аналізу були включені амбулаторні пацієнти в Німеччині, яким принаймні один раз був встановлений діагноз гострого циститу або ІСШ та призначений Канефрон® або стандартна антибіотикотерапія в період із січня 2016 р. по червень 2019 р. лікарем загальної практики, гінекологом або урологом та в яких були одержані відповідні дані. Для вивчення взаємозв'язків між призначенням препарату Канефрон® та кількістю спорадичних або частих рецидивних ІСШ, а також тривалістю тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ, кількістю додаткових призначень антибіотиків та кількістю випадків пієлонефриту використовувалися моделі багатопараметричної регресії. Для ефектів препарату Канефрон® була використана поправка на вік, стать, страховий статус та індекс коморбідності Чарльсона. **Результати.** Для проведення аналізу були доступні дані щодо 2320 пацієнтів, які одержували Канефрон®, та 158 592 пацієнтів, які одержували антибіотики. Порівняно з призначенням антибіотиків призначення Канефрону® було значуще пов'язаним із зменшенням частоти спорадичних рецидивів ІСШ протягом 30–365 днів після індексної дати (співвідношення шансів (СШ) 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58–0,72), а також із зменшенням частоти рецидивів ІСШ (СШ 0,61; 95% ДІ 0,49–0,88) та із невеликою частотою додаткового призначення антибіотиків протягом 31–365 днів (СШ 0,57; 95% ДІ 0,52–0,63). Між когортами пацієнтів, які одержували Канефрон® та антибіотикотерапію, не спостерігалось значущих відмінностей щодо ймовірності того, що пацієнт візьме лікарняний (СШ 0,99; 95% ДІ 0,86–1,14), ймовірності нового призначення антибіотиків протягом 1–30 днів (СШ 1,01; 95% ДІ 0,87–1,16) та частоти виникнення пієлонефриту (СШ 1,00; 95% ДІ 0,67–1,48). **Висновок.** Наведені вище дані з реальної практики вказують на те, що Канефрон® — ефективний та безпечний засіб симптоматичної терапії гострого циститу або ІСШ. Його варто розглядати як альтернативний засіб лікування, зважаючи, зокрема, на необхідність ширшого впровадження стратегії раціонального використання протимікробних препаратів.

**Ключові слова:** Канефрон; антибіотики; інфекції сечовивідних шляхів; когортне дослідження; фітотерапія

## Вступ

У всьому світі інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) уражають близько 150 мільйонів людей щороку [1] та є однією з провідних причин звернення дорослого населення за первинною медичною допомогою [2]. За даними Foxman, майже в половини всіх жінок протягом життя виникає принаймні один епізод циститу, а близько третини жінок має принаймні один епізод циститу до 24-річного віку [3]. У більшості випадків ІСШ — це гострий неускладнений цистит [4], а чинні настанови як терапію першої лінії рекомендують антибіотики [5, 6].

У відповідь на стрімке зростання кількості резистентних штамів бактерій принципи раціонального використання антибіотиків закликають обачно застосувати їх, коли це необхідно, та утримуватись від застосування антибіотиків, якщо це можливо. У більшості випадків неускладнених інфекцій імунна система організму спроможна впоратися з патогенними бактеріями; таким чином, антибіотики не є беззастережно показаними [7]. Відповідно, Настанови ЄС щодо обачного застосування протимікробних препаратів у медицині (2017) взагалі рекомендують лікарям уникати призначення антибактеріальних препаратів, коли наявні дані свідчать лише про вірусну інфекцію або самообмежувальну бактерійну інфекцію. З огляду на потребу уникнення призначення антибіотиків, коли це можливо, засоби симптоматичної терапії, що не є антибіотиками, зайняли важливе місце в лікуванні пацієнтів із неускладненими ІСШ. До цього часу в дослідженнях проводилося порівняння ефективності нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), наприклад ібупрофену [8, 9] або диклофенаку [10], та антибіотиків. Оскільки дані цих досліджень вказують на достатньо високу ефективність такого лікування, на сьогодні декілька настанов також рекомендують призначати засоби, що не є антибіотиками. Відповідно до чинних настанов Європейської асоціації урологів (EAU) [5], а також німецьких міждисциплінарних настанов AWMF S3 [6], антибіотики все ще вважаються варіантом терапії першої лінії при ІСШ, але у випадках гострого неускладненого циститу із слабо або помірно вираженими симптомами слід розглянути можливість призначення засобів симптоматичної терапії, що не є антибіотиками. Призначення лікарських засобів рослинного походження також вважається належним підходом до лікування ІСШ без антибіотиків [11, 12]. Одним із таких засобів, що затверджений для використання у 31 країні, є Канефрон<sup>®</sup>, до складу якого входять трава золототисячнику (*Centaureum erythraea* Rafn, *herba*), корінь любистку (*Levisticum officinale* Koch, *radix*) та листя розмарину (*Rosmarinus officinalis* L., *folium*) [13]. Канефрон<sup>®</sup> виявляє так звані багатоцільові властивості, у тому числі чинить спазмолітичну [14], сечогінну [15], антиоксидантну [16], антиадгезивну [17], протизапальну та знеболювальну [18] дію.

Ефективність Канефрону<sup>®</sup> була продемонстрована в низці клінічних досліджень [13, 19–21].

Нещодавно Wagenlehner et al. у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні фази III показали, що ефективність Канефрону<sup>®</sup> при лікуванні гострих неускладнених ІСШ (нІСШ) у нижніх відділах сечовивідних шляхів у жінок не поступається антибіотикотерапії (фосфоміцину трометамол) за показником «запобігання додатковому застосуванню антибіотиків для терапії з приводу цього показання» [21].

На думку Haynes, оцінювання співвідношення «користь/ризик» для лікарських засобів повинно проводитися не лише в умовах дослідження (тобто відповідати на запитання, чи здатен цей препарат працювати), але й підтверджуватись в реальних умовах (чи працює цей препарат? чи варто його застосовувати?) [22]. З огляду на це метою даного дослідження було довести, базуючись на даних із реальної клінічної практики, ефективність монотерапії препаратом Канефрон<sup>®</sup> як засобом симптоматичної терапії ІСШ за звичайних умов клінічної практики та підтвердити таким чином клінічні дані, одержані в раніше проведених інтервенційних дослідженнях. Таким чином, ми оцінили частоту призначень Канефрону<sup>®</sup> (препарат Канефрон<sup>®</sup> Н або препарат Канефрон<sup>®</sup> Уно) як лікування після встановлення діагнозу гострого циститу або ІСШ, а також потребу в додатковому призначенні антибіотиків порівняно зі стандартною антибіотикотерапією. Оскільки ризик рецидиву захворювання, його ускладнень, а також тривалість захворювання є частими причинами призначення антибіотиків, ми також дослідили вплив монотерапії препаратом Канефрон<sup>®</sup> на спорадичні та часті рецидиви ІСШ, пієлонефрит та тривалість тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ.

## Матеріали та методи

### Джерела даних

Цей аналіз ґрунтувався на інформації з бази даних «Аналізатор захворювань IMS<sup>®</sup>» (IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer database, IMS<sup>®</sup> DA), у якій містяться відомості щодо клінічних випадків, надані лікарями амбулаторій (як лікарями загальної практики (ЛЗП), так і лікарями-спеціалістами) у Німеччині. У цій базі даних міститься інформація щодо демографічних даних пацієнтів, призначень лікарських препаратів, супутніх лікарських засобів, супутніх захворювань, тимчасової непрацездатності та направлень до стаціонарних медичних закладів. Під час проведення аналізу даних нами враховувалися дані лише з тих медичних закладів, які раніше регулярно надсилали відомості до експертної групи IMS<sup>®</sup>DA. IMS<sup>®</sup>DA містить дані щодо більше ніж 10 мільйонів пацієнтів, унесені в проміжку між 2015 та 2019 роками.

Інформацію надають близько 3000 лікарів амбулаторій, що представляють близько 3 % усіх амбулаторій та приватних практик у Німеччині. Вибірка амбулаторій/приватних практик, включена у дослідження, є географічно репрезентативною для Німеччини та охоплює вісім основних регіонів країни. Застосовані в Німеччині методи формування вибірки для відбору амбулаторій/приватних практик лікарів є належними та

забезпечують одержання репрезентативної бази даних амбулаторій загальної практики та спеціалізованих амбулаторій [23].

Законодавство Німеччини за певних умов дозволяє використання з дослідницькою метою анонімних даних електронної медичної документації. Згідно з цим законодавством, для проведення такого типу обсерваційного дослідження, що не передбачає використання даних, які могли б безпосереднім чином ідентифікувати пацієнта, немає необхідності одержувати інформовану згоду від пацієнтів чи дозвіл відповідної експертної ради закладу охорони здоров'я (ЕРЗ). Оскільки про дані щодо пацієнтів запитували лише в сукупному вигляді та у відповідь на такі запити не надавалося жодної конфіденційної медичної інформації, для користування цією базою даних та для проведення даного дослідження не вимагалось жодних дозволів від ЕРЗ.

### **Вибірка дослідження та козмінні**

До цього ретроспективного когортного дослідження включені пацієнти з принаймні одним діагнозом гострого циститу (МКХ-10 — N30.0) або ІСШ (МКХ-10 — N39.0), установленим у період між 1 січня 2016 р. та 30 червня 2019 р. в одній з амбулаторій ЛЗП, гінекологом або урологом, від яких були одержані дані. Дата першого діагнозу, задокументованого протягом цього періоду, вважалася індексною датою. До інших критеріїв включення відносилося принаймні 12 місяців спостереження перед встановленням цього діагнозу, що підтверджувалося записом про принаймні один візит до лікаря протягом періоду у > 365 днів до індексної дати, а також призначення Канефрону® Н чи Канефрону® Уно або стандартного антибіотика (код АТХ J01) в індексну дату. Пацієнти, яким був призначений антибіотик протягом 30 днів до індексної дати; пацієнти, яким призначалися інші фітопрепарати протягом періоду дослідження, та пацієнти, яким в індексну дату було призначено Канефрон® разом із будь-яким антибіотиком, не допускалися до участі в дослідженні. Пацієнтів було розподілено на дві когорти: когорта препарату Канефрон® та когорта антибіотикотерапії; обидві когорти згодом порівнювалися одна з одною.

До козмінних, які використовувалися в даному дослідженні, відносилися вік, стать, покриття медичним страхуванням (приватним або обов'язковим загальнодержавним), спеціальність лікаря (ЛЗП, гінеколог, уролог) та індекс коморбідності Чарльсона (ІКЧ). ІКЧ — це метод категоризації наявних у пацієнта супутніх захворювань, що ґрунтується на Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) та містить 19 категорій. Чим вищий бал, тим із більшою ймовірністю передбачений результат призведе до смерті чи до більш інтенсивного використання ресурсів охорони здоров'я [24].

### **Статистичні аналізи**

Визначалися відмінності щодо частки пацієнтів: 1) із спорадичними рецидивами ІСШ, що визначалися як наявність принаймні одного наново підтвердженого

діагнозу ІСШ (МКХ-10 — N39.0) або гострого циститу (МКХ-10 — N30.0) протягом 30–365 днів із моменту встановлення первинного діагнозу; 2) із частими рецидивними ІСШ, що визначаються за керівними настановами ЕАУ [5] як принаймні три діагнози інфекцій сечовивідних шляхів протягом 2–365 днів із моменту встановлення первинного діагнозу або принаймні два діагнози інфекції сечовивідних шляхів протягом 2–184 днів із моменту встановлення первинного діагнозу; 3) із тимчасовою непрацездатністю, зумовленою ІСШ, що визначається як документально підтверджена тимчасова непрацездатність протягом одного місяця після встановлення діагнозу ІСШ; 4) яким принаймні один раз було призначено антибіотики протягом 1–30 днів після встановлення діагнозу або пізніше (30–365 днів); 5) із наявністю початкового документально підтвердженого діагнозу пієлонефриту (МКХ-10 — N10-12) протягом терміну тривалістю до 3 років після встановлення діагнозу ІСШ.

Для вивчення взаємозв'язків між призначенням Канефрону® та зменшенням ризику спорадичних рецидивів ІСШ або частих рецидивних ІСШ, тривалістю тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ, та призначенням антибіотиків використовувалися моделі багатопараметричної логістичної регресії. Для ефектів препарату Канефрон® було використано поправку на вік, стать, страховий статус та ІКЧ.

Моделі багатопараметричної регресії також будувалися окремо для осіб чоловічої та жіночої статі та для трьох вікових груп (< 40, 41–60, > 60 років). Критерієм статистичної значущості вважалося  $p$ -значення < 0,05.

Розрахунок відмінностей між когортою препарату Канефрон® та когортою антибіотикотерапії щодо процентних часток пацієнтів, у яких було початково задокументовано виникнення пієлонефриту протягом терміну тривалістю до 3 років після встановлення діагнозу ІСШ, проводився за методом Каплана — Меєра. Дані щодо пацієнтів із задокументованим діагнозом пієлонефриту, що виник до індексної дати, було вилучено з даного аналізу. Для вивчення взаємозв'язку між призначенням Канефрону® та ймовірністю виникнення пієлонефриту (з поправкою на вік, стать, страховий статус та ІКЧ) використовувалася модель багатопараметричної регресії Кокса.

## **Результати**

### **Відбір пацієнтів та характеристики на вихідному рівні в пацієнтів, які взяли участь у дослідженні**

З 232 875 пацієнтів, яким було встановлено діагноз ІСШ (МКХ-10 — N39.0) або гострого циститу (МКХ-10 — N30.0) та які спостерігалися протягом щонайменше 365 днів до індексної дати, у день встановлення діагнозу Канефрон® Н або Канефрон® Уно було призначено 3343 (1,40 %) пацієнтам, а антибіотики — 160 082 (68,74 %). Після виключення пацієнтів, у яких Канефрон® поєднувався з антибіотиками, та пацієнтів, які отримували інші фітопрепарати для

лікування ІСШ, а також після виключення пацієнтів, які приймали інші препарати для лікування ІСШ (наприклад, препарати, що містять манозу, метіонін або арбутин), із когорти Канефрону®, загалом були доступні для аналізу дані 2320 пацієнтів, які отримували Канефрон®, та 158 592 пацієнтів, які отримували антибіотики (рис. 1).

Із 69 450 пацієнтів, не включених до аналізу через те, що їм в індексну дату не було призначено ані Канефрон®, ані антибіотик, у 93 % не було призначено жодного препарату з приводу ІСШ або гострого циститу. При цьому лише 7 % отримали якийсь призначення (3 % — анальгетик, 3 % — препарати, що містять арбутин, менше 1 % — інші препарати).

Загалом 4 % пацієнтів у когорті Канефрону® було паралельно призначено анальгетик, у той час як у когорті антибіотикотерапії ~3 % пацієнтів отримували анальгетики, лише 1 % було призначено інші препарати (наприклад, препарати, що містять манозу, метіонін або арбутин).

У табл. 1 наведені характеристики пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, на вихідному рівні. Пацієнти, які приймали Канефрон®, були значуще молодшими (51,3 (стандартне відхилення (СВ) 19,9) порівняно з 55,0 (СВ 20,8) року) та мали дещо нижчий індекс коморбідності (1,6 порівняно з 1,7), ніж пацієнти, яким були призначені антибіотики. Частка пацієнтів жіночої статі (81,2 порівняно з 90,8 %) була значуще нижчою, а частка пацієнтів із приватною медичною страховкою

(11,3 порівняно з 7,6 %) була значуще вищою серед пацієнтів, які отримували Канефрон®, ніж серед пацієнтів у когорті антибіотикотерапії. Більшість пацієнтів в обох когортах лікувалися у ЛЗП (90,0 порівняно з 80,7 %). Наявні відмінності щодо характеристик на вихідному рівні вказували на необхідність проведення аналізів зі стратифікацією за показниками «вік» та «стать».

### Спорадичні рецидивні інфекції сечовивідних шляхів

Протягом 30–365 днів після індексної дати у 12,3 % пацієнтів, яким було призначено Канефрон®, та в 17,2 % пацієнтів, яким було призначено антибіотики, було задокументовано принаймні один ще раз підтверджений діагноз ІСШ. Призначення Канефрону® асоціювалося зі значуще нижчими шансами на принаймні один заново підтверджений діагноз ІСШ протягом 30–365 днів після індексної дати (співвідношення шансів (СШ) 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58–0,72;  $p < 0,001$ ). Цей взаємозв'язок спостерігався в осіб чоловічої та жіночої статі, а також у різних вікових групах (рис. 2).

### Часті рецидивні інфекції сечовивідних шляхів

Наявність принаймні трьох діагнозів ІСШ, установлених протягом 2–365 днів із моменту встановлення первинного діагнозу, або наявність принаймні двох

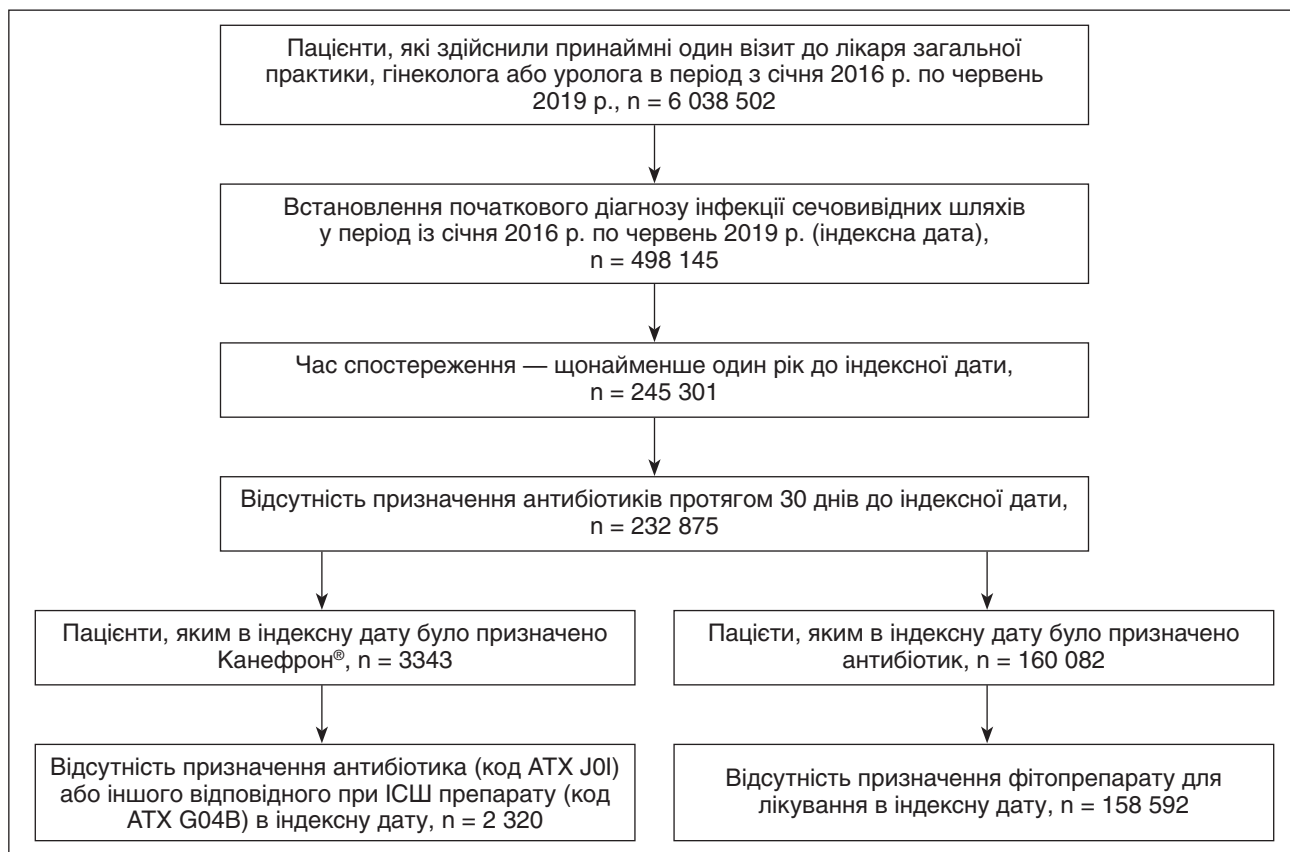


Рисунок 1. Відбір пацієнтів для участі у дослідженні

діагнозів ІСШ, установлених протягом 2–184 днів із моменту встановлення первинного діагнозу, була задокументована в 3,1 % пацієнтів, яким було призначено Канефрон®, та у 5,0 % пацієнтів, яким було призначено антибіотики. Призначення Канефрону® асоціювалося зі значуще нижчими шансами появи частих рецидивних ІСШ (СШ 0,601; 95% ДІ 0,49–0,88;  $p < 0,001$ ). Цей взаємозв'язок (значущий чи у вигляді тенденції) спостерігався в осіб чоловічої та жіночої статі та в усіх вікових групах (рис. 3).

### Тривалість тимчасової непрацездатності у зв'язку з інфекцією сечовивідних шляхів

Усього 16,9 % пацієнтів, яким було призначено Канефрон®, та 18,2 % пацієнтів, яким було призначено антибіотики, взяли щонайменше 3 дні лікарняного у зв'язку з ІСШ. Не спостерігалось значущого взаємозв'язку між призначенням Канефрону® та шансами на те, що пацієнт візьме лікарняний (СШ 0,99; 95% ДІ 0,86–1,14;  $p = 0,931$ ); крім того, жодного такого взаємозв'язку не спостерігалось у проаналізованих

Таблиця 1. Основні характеристики пацієнтів, які брали участь у дослідженні

Змінна	Пацієнти, яким призначено Канефрон®	Пацієнти, яким призначено антибіотик	P-значення
N	2 320	158 592	
Вік (середнє значення, СВ)	51,3 (19,9)	55,0 (20,8)	< 0,001
< 40 років (%)	33,2	29,5	
41–60 років (%)	32,3	28,6	< 0,001
> 60 років (%)	34,5	41,9	
Стать: жіноча (%)	81,2	90,8	< 0,001
ІКЧ (середнє значення, СВ)	1,6 (2,3)	1,7 (2,4)	0,019
Покриття приватним медичним страхуванням (%)	11,3	7,6	< 0,001
Лікування під контролем лікарів загальної практики	90,0	80,7	
Лікування під контролем лікарів-гінекологів	7,1	14,1	< 0,001
Лікування під контролем лікарів-урологів	2,9	5,2	

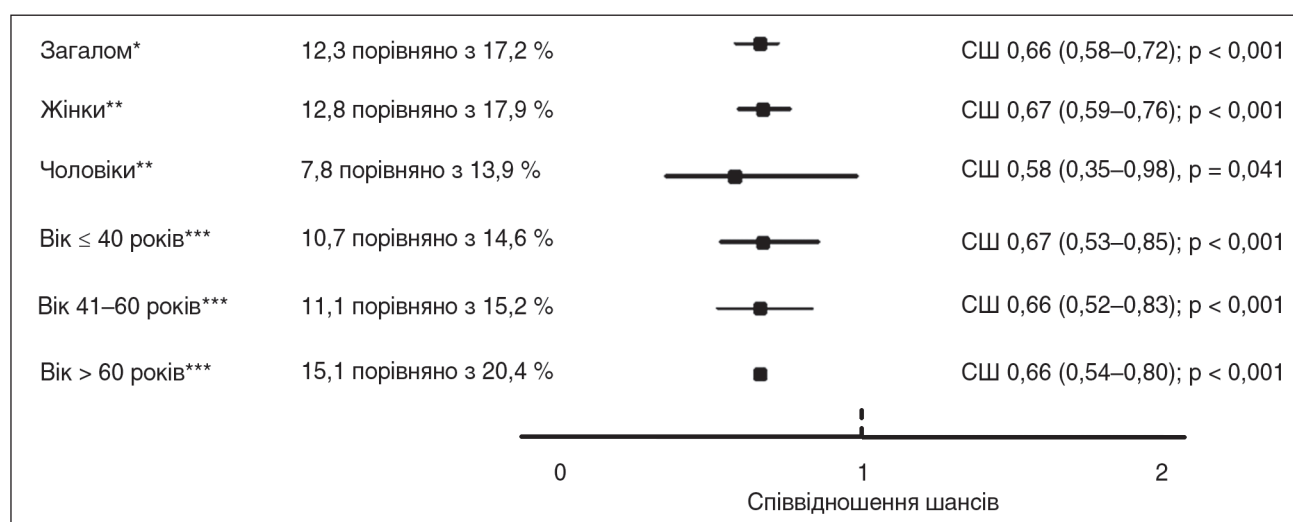


Рисунок 2. Взаємозв'язок між призначенням Канефрону® та наявністю нового підтвердженого діагнозу спорадичної ІСШ протягом 30–365 днів після індексної дати (Канефрон® порівняно з антибіотиком)

Примітки: \* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік та стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ.

підгрупах (рис. 4). Як аналіз чутливості проводилося вивчення взаємозв'язку між призначенням Канефрону® та ймовірністю того, що пацієнт візьме лікарняний щонайменше на 7, 10 або 14 днів. Не спостерігалось жодних значущих взаємозв'язків у моделях багато-параметричної регресії; не було знайдено жодних відмінностей між когортами Канефрону® та антибіотикотерапії (СШ 1,01 (95% ДІ 0,85–1,19;  $p = 0,949$ ) для терміну  $\geq 7$  днів: СШ 1,04 (95% ДІ 0,86–1,25;  $p = 0,703$ )

для терміну  $\geq 10$  днів, СШ 1,06 (95% ДІ 0,86–1,31;  $p = 0,584$ ) для терміну  $\geq 14$  днів.

#### Додаткове призначення антибіотиків після індексної дати

Протягом 31–365 днів після індексної дати у 23,4 % пацієнтів, яким було призначено Канефрон®, та у 32,8 % пацієнтів, яким було призначено антибіотики, мало місце принаймні одне нове (повторне) при-

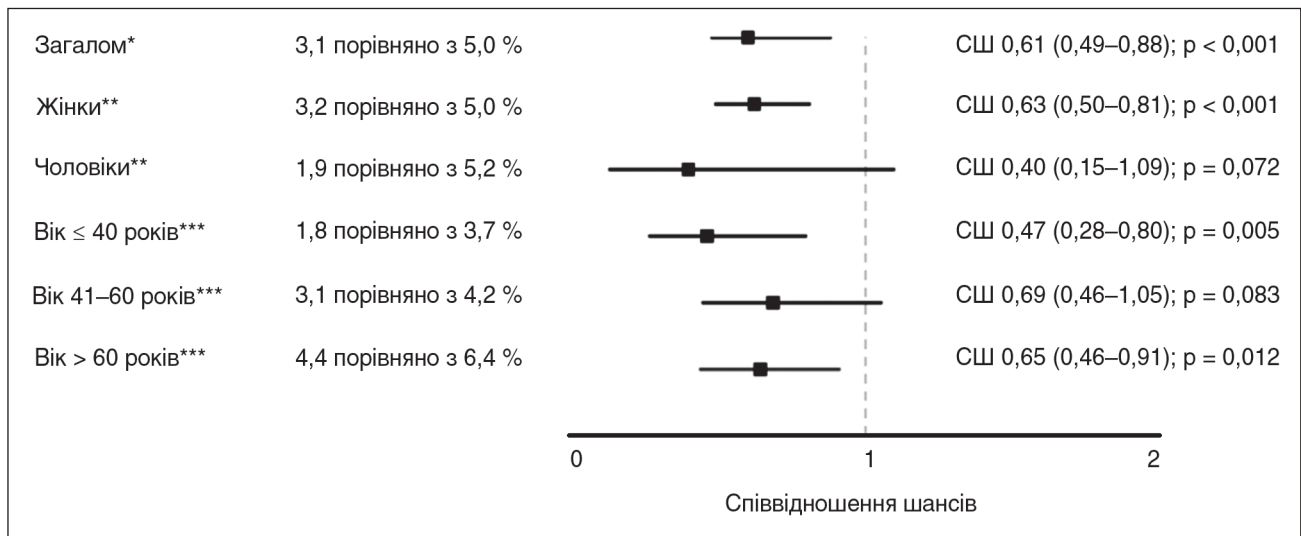


Рисунок 3. Взаємозв'язок між призначенням Канефрону® та ймовірністю виникнення частих рецидивних ІСШ (Канефрон® порівняно з антибіотиком)

Примітки: \* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік та стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ.

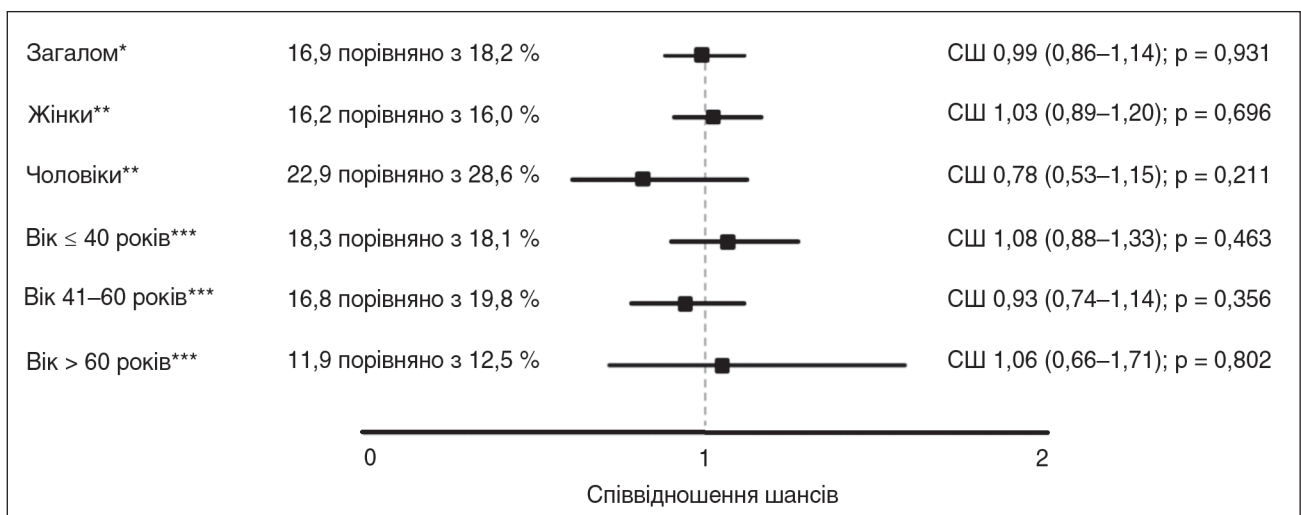


Рисунок 4. Взаємозв'язок між призначенням Канефрону® та ймовірністю того, що пацієнт візьме лікарняний тривалістю щонайменше 3 дні (Канефрон® порівняно з антибіотиком)

Примітки: \* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік та стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ.



значення антибіотиків. Призначення Канефрону® асоціювалося зі значуще нижчими шансами призначення антибіотиків протягом 31–365 днів після індексної дати (СШ 0,57; 95% ДІ 0,52–0,63;  $p < 0,001$ ). Цей взаємозв'язок спостерігався у всіх досліджуваних підгрупах (рис. 5). При цьому, однак, не спостерігалось жодного взаємозв'язку між призначенням Канефрону® та призначенням антибіотиків у термін 1–30 днів після індексної дати (СШ 1,01; 95% ДІ 0,87–1,16;  $p = 0,921$ ).

### Частота виникнення пієлонефриту

Протягом терміну тривалістю до 3 років після індексної дати пієлонефрит виникав відносно рідко. Наявність пієлонефриту на початку було задокументовано в 1,6 % пацієнтів з групи Канефрону® та в 1,5 % пацієнтів із групи антибіотикотерапії; за даними аналізу на підставі багатопараметричної регресії Кокса, жодного значущого взаємозв'язку не спостерігалось (СШ 1,00; 95% ДІ 0,67–1,48;  $p = 0,954$ ).

### Обговорення

Наскільки нам відомо, це перше неінтервенційне дослідження в реальних умовах, проведене в Німеччині, яке доводить, що монотерапія препаратом

Канефрон® насправді працює як симптоматичне лікування ІСШ. Отримані дані підтверджують ту важливу роль, яку препарат Канефрон® відіграє в зменшенні застосування антибіотиків та послабленні антибіотикорезистентності.

Наведені результати не є чимось неочікуваним, оскільки Канефрон® — це добре досліджений та затверджений лікарський засіб. Amdii et al. раніше дійшли висновку, що лікування препаратом Канефрон® Н дозволяє скоротити застосування антибіотиків у жінок із нІСШ [25]. Дослідницька група Wagenlehner et al. провела дослідження фази III для демонстрації не меншої ефективності, у якому взяли участь 659 жінок. Автори виявили відмінність щодо відсоткової частки жінок, які потребували додаткової антибактеріальної терапії, між пацієнтами, які отримували Канефрон® Н, та пацієнтами, які отримували антибіотики; при цьому ця відмінність свідчила про не меншу ефективність досліджуваного препарату [21]. У нашому дослідженні аналіз за показником «додаткове призначення антибіотиків» проводився для двох часових періодів (1–30 днів та 31–365 днів після встановлення діагнозу ІСШ). Протягом періоду 1–30 днів не спостерігалось жодних значущих відмінностей між препаратом Канефрон® та антибіотикотера-

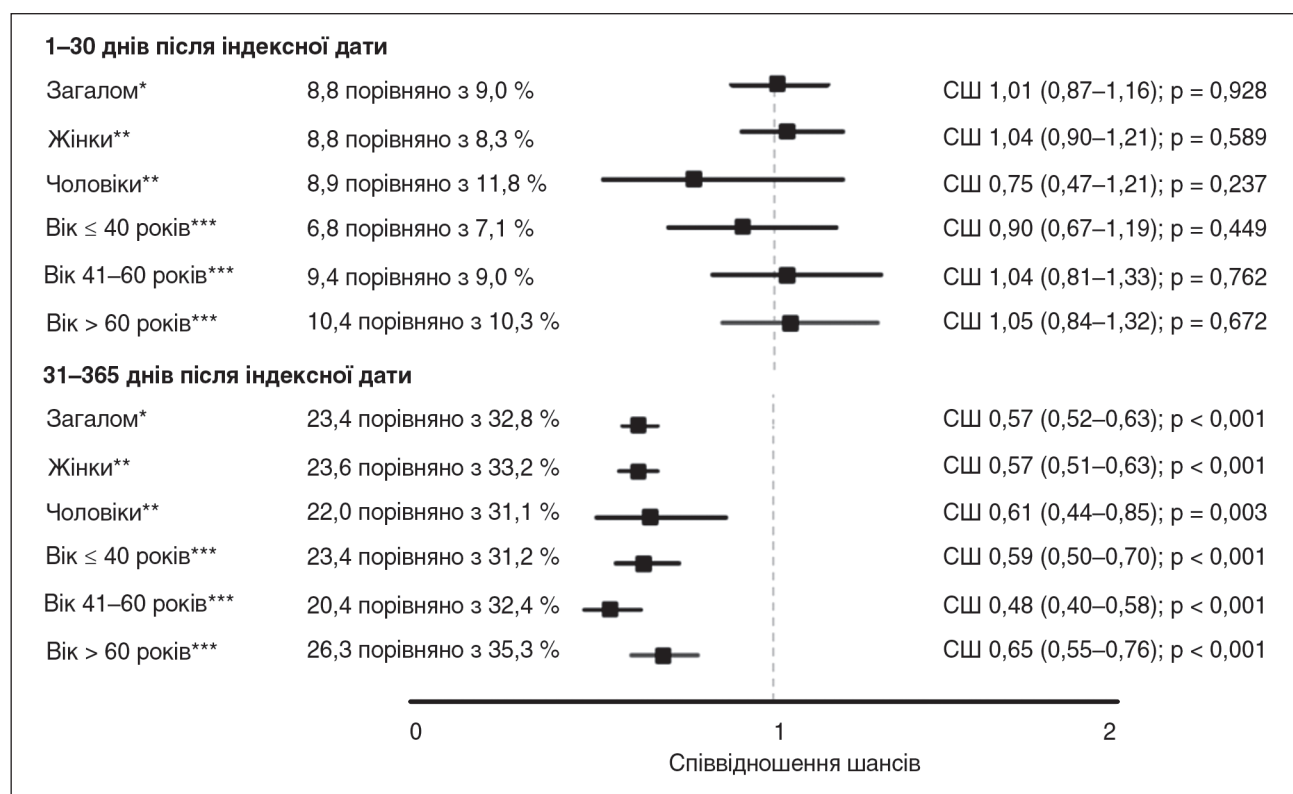


Рисунок 5. Взаємозв'язок між призначенням Канефрону® та ймовірністю призначення антибіотика у період 31–365 днів або 1–30 днів після індексної дати (Канефрон® порівняно з антибіотиком)

Примітки: \* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік та стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на вік пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ; \*\*\* — багатопараметрична логістична регресія з поправкою на стать пацієнта, покриття медичним страхуванням, спеціальність лікаря амбулаторії та ІКЧ.

пією. Ці дані підтверджують результати клінічного дослідження, проведеного Wagenlehner et al. [21] в реальних умовах. Що ж до періоду 31–365 днів, частота додаткового призначення антибіотиків після лікування Канефроном® була значуще нижчою порівняно з антибіотикотерапією.

У декількох клінічних дослідженнях описаний профілактичний ефект препарату Канефрон® Н, що застосовувався як комбінована або монотерапія в пацієнтів, які страждають від ІСШ [26–30].

У наступному клінічному дослідженні за авторством Davidov та Vupova проводилася порівняльна оцінка ефективності та безпечності монотерапії препаратом Канефрон® Н та антибіотикотерапії (ципрофлоксацин) при лікуванні гострого циститу легкого ступеня у 160 жінок [19]. Через 6 днів лікування клінічні симптоми повністю зникли у 66 (82,5 %) пацієнтів в групі Канефрону® Н та у 68 (85,0 %) пацієнтів в групі антибіотикотерапії. Рецидиви циститу протягом одного року спостерігалися у 5 % пацієнтів в групі Канефрону® Н та у 12,5 % пацієнтів у групі антибіотикотерапії [19]. Цікаво зазначити, що RWD вказує на те, що в усіх пацієнтів застосування Канефрону® характеризувалося не лише значуще нижчим ризиком спорадичного рецидивування ІСШ, але навіть значуще нижчим ризиком виникнення частих рецидивних ІСШ.

Канефрон® не лише ефективний засіб для лікування ІСШ, він добре переноситься [31]. На відміну від антибіотиків, цей лікарський засіб рослинного походження не має негативного впливу на мікробіоту кишечника порівняно з такими препаратами, як фосфоміцин або нітрофурантоїн [32]. Цей ефект стає особливо помітним в міру того, як дослідження мікробіому сечовивідних шляхів показують, що безсимптомна бактеріурія, імовірно, має захисну дію при ІСШ [33] та може розглядатися як метод профілактичного лікування при рецидивних інфекціях [34]. Наведені нами результати підтверджують цей висновок, оскільки застосування антибіотикотерапії асоціювалося зі значуще вищою ймовірністю подальшого призначення антибіотиків в період 31–365 днів.

З метою зменшення кількості призначень антибіотиків протягом останніх років проводилося вивчення декількох лікарських засобів, що не є антибіотиками, таких як НПЗП [8–10] або різні препарати з рослинними компонентами, такі як Ангоцин® [11]. Порівняно з НПЗП Канефрон® не тільки має знеболювальний/протизапальний ефект, але й чинить дію різними способами для полегшення симптомів завдяки кільком компонентам лікарської суміші (1 : 1 : 1), до складу якої входять трава золототисячника, корінь любистку та листя розмарину. Завдяки своїй спазмолітичній [14], протизапальній та знеболювальній [18] дії Канефрон® має потенціал для зменшення симптомів, пов'язаних із гострими ІСШ у нижніх відділах сечовивідних шляхів, таких як запальний біль, спазм та часте сечовипускання. Крім того, антиадгезивна дія [17] сприяє усуненню

бактерій з сечовивідних шляхів. У нашому ретроспективному дослідженні показано, що серед лікарів існує певне сприйняття засобів, що не є антибіотиками, оскільки у клінічній практиці майже третина пацієнтів (31,3 %) не отримувала антибіотикотерапії. У понад 2320 із цих випадків проводилося лікування препаратом Канефрон® у вигляді монотерапії. ЛЗП призначали Канефрон® частіше, ніж гінекологи або урологи. Це відображає той факт, що в Німеччині пацієнти, які страждають від ІСШ, в першу чергу звертаються до ЛЗП.

Пієлонефрит може виникати як ускладнення у 0,3–0,5 % випадків інфекцій сечовивідних шляхів [8, 10]. Попри наявність повідомлень про вищу частоту виникнення пієлонефриту на тлі застосування альтернативних засобів, що не є антибіотиками [8, 10, 21], результати ретроспективного довгострокового аналізу даних подальшого спостереження вказують на те, що засоби, що не є антибіотиками, не чинять негативного впливу щодо частоти виникнення пієлонефриту [9]. У нашому дослідженні також не було виявлено жодного значущого взаємозв'язку між застосуванням Канефрону® та частотою виникнення пієлонефриту. Крім цього, тривалість тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ, при застосуванні препарату Канефрон® була такою ж, як при застосуванні антибіотикотерапії.

Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що симптоматичну терапію препаратом Канефрон® слід використовувати переважно при лікуванні ІСШ у нижніх відділах сечовивідних шляхів замість апріорно застосування антибіотикотерапії.

До сильних сторін даного дослідження відносяться великий масив даних (понад 2300 пацієнтів, які отримували Канефрон®, та понад 158 000 пацієнтів, які отримували антибіотики), який включав пацієнтів жіночої та чоловічої статі, а також різні вікові групи та спеціальності лікарів. Крім того, у нашому дослідженні використовувалася німецька база даних IMS®DA, надійність якої було підтверджено декількома клінічними дослідженнями; отже, це свідчить про надійність одержаних нами результатів [22, 35].

Використовувана нами база даних IMS®DA має особливі характеристики, які необхідно взяти до уваги. По-перше, оцінки залежать від кодів МКХ, які вводять у систему ЛЗП, лікарі-урологи та лікарі-гінекологи. Ці коди проходять процес перевірки та підтвердження, який здійснює власник бази даних IMS®DA (компанія «IQVIA»). Проте коди МКХ не дають можливості провести диференціацію між ускладненими та неускладненими діагнозами. По-друге, кількість пацієнтів, які одержували лікування Канефроном®, була помітно меншою порівняно з кількістю пацієнтів, які лікувалися антибіотиками. Менша кількість призначень лікарських засобів рослинного походження може бути зумовлена їх реєстраційним статусом у Німеччині, де вони є безрецептурними (ОТС) препаратами, у той час як антибіотики — рецептурними. Ця база даних не міс-

тять даних щодо використання лікарських засобів рослинного походження, які пацієнти придбали без рецепта. Те саме стосується НПЗП. Можливо, лікарі вирішили не призначати жодних препаратів пацієнтам з ІСШ дуже легкого ступеня або лише надавали їм рекомендації щодо безрецептурних препаратів, які пацієнти могли б згодом купити в аптеках самостійно. Крім того, не були доступні дані щодо соціально-економічного статусу пацієнтів та факторів ризику, зумовлених способом життя (куріння, вживання алкоголю, фізична активність тощо). До того ж пацієнта можна відстежити лише в єдиній приватній практиці/амбулаторії; якщо йому встановлює діагноз або виписує ліки інший лікар, такі призначення не документуються.

Щоб зменшити ймовірність систематичної помилки, на додаток до поправок, унесених до моделей регресії, було окремо побудовано моделі регресії для трьох вікових груп, для чоловіків та для жінок.

На завершення слід зазначити, що дане дослідження виявило, що в реальних умовах Канефрон® вже застосовується як монотерапія для лікування ІСШ. Більше того, попри притаманні використовуваній базі даних обмеження, одержані результати вказують на те, що симптоматичне лікування препаратом Канефрон® у вигляді монотерапії є ефективним та безпечним. При застосуванні препарату Канефрон® частота виникнення спорадичних та частих рецидивів ІСШ була навіть значуще меншою порівняно з антибіотикотерапією. Таким чином, симптоматична терапія неускладнених інфекцій нижніх відділів сечовивідних шляхів рослинним лікарським засобом Канефрон® рекомендується з метою зменшення частоти призначень антибіотиків за цим показанням.

## Висновки

Наведені вище дані з реальної практики вказують на те, що Канефрон® — ефективний та безпечний засіб симптоматичної терапії гострого циститу або ІСШ. У довгостроковій перспективі показники частоти додаткового призначення антибіотиків та рецидивів ІСШ після лікування препаратом Канефрон® були навіть значуще нижчими, ніж після лікування антибіотиками. Таким чином, препарат Канефрон® варто розглядати як альтернативний засіб лікування, зокрема, зважаючи на необхідність ширшого впровадження стратегії раціонального використання протимікробних препаратів.

**Особистий внесок авторів.** Автор К.К. займався розробкою дизайну дослідження, провів статистичний аналіз, займався літературним пошуком, написав перший чорновий варіант рукопису та займався коректурою рукопису. Автори М.Н., Н.С., Д.А.-С., F.W., К.Г.Н. займалися розробкою дизайну дослідження, літературним пошуком та коректурою рукопису. Усі автори прочитали опубліковану версію рукопису та погодили її.

**Фінансування.** Проведення цього дослідження фінансувалося компанією «Біонорика СЕ» (м. Ноймаркт, Німеччина).

**Заява щодо етичних аспектів проведення дослідження.** Законодавство Німеччини за певних умов дозволяє використання з дослідницькою метою анонімних даних електронної медичної документації. Згідно з цим законодавством, для проведення такого типу обсерваційного дослідження, що не передбачає використання даних, які могли б безпосереднім чином ідентифікувати пацієнта, немає необхідності одержувати інформовану згоду від пацієнтів чи дозвіл відповідної експертної ради закладу охорони здоров'я (ЕРЗ). Оскільки дані щодо пацієнтів запитувалися лише в сукупному вигляді та у відповідь на такі запити не надавалося жодної конфіденційної медичної інформації, для користування цією базою даних та для проведення даного дослідження не вимагалось жодних дозволів від ЕРЗ.

**Заява про надання інформованої згоди.** Н/З.

**Заява про наявність даних.** Дані, наведені в цьому дослідженні, доступні за запитом у відповідного автора.

**Конфлікт інтересів.** Автори Martina Höller, Hubert Steindl, Dimitri Abramov-Sommariva є штатними працівниками компанії «Біонорика СЕ»; автор Karel Kostev є штатним працівником компанії «IQVIA» та не декларує жодних інших конфліктів інтересів. Автор Kurt G. Naber повідомляє про одержання персональної винагороди від компанії «Біонорика», а також про одержання персональної винагороди від компанії «Adamed», персональної винагороди від компанії «Allegra», персональної винагороди від компанії «Arogepha», персональної винагороди від компанії «Enteris Biopharma», персональної винагороди від компанії «Galenus», персональної винагороди від компанії «GlaxoSmithKline», персональної винагороди від компанії «Hermes», персональної винагороди від компанії «Leo», персональної винагороди від компанії «Medice», персональної винагороди від компанії «MerLion», персональної винагороди від компанії «MSD SHARP & DOHME», персональної винагороди від компанії «Paratek», персональної винагороди від компанії «Roche», персональної винагороди від компанії «Rosen», персональної винагороди від компанії «Saxonia» та персональної винагороди від компанії «Vifor», що не стосується даної поданої роботи. F.W. повідомляє про одержання персональної винагороди від компанії «Біонорика», а також про одержання персональної винагороди та інших коштів від компанії «Achaogen», персональної винагороди від компанії «AstraZeneca», інших коштів від компанії «Enteris BioPharma», інших коштів від компанії «Helperby Therapeutics Ltd.», персональної винагороди від компанії «Janssen», персональної винагороди від компанії «LeoPharma», персональної винагороди від компанії «MerLion», персональної винагороди від компанії «MSD», персональної винагороди від компанії «OM Pharma/Vifor Pharma», персональної винагороди від

компанії «Pfizer», персональної винагороди від компанії «RosenPharma», персональної винагороди та інших коштів від компанії «Shionogi», персональної винагороди від компанії «VenatoRx» та персональної винагороди від компанії «GSK», що не стосується поданої роботи.

## Список літератури

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. 13. 269–284. [CrossRef] [PubMed]
2. Schmiemann G., Kniehl E., Gebhardt K., Matejczyk M.M., Hummers E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Dtsch. Aertzblatt Online.* 2010. 107. 361–367. [CrossRef] [PubMed]
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2002. 113. 5–13. [CrossRef]
4. Colgan R., Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am. Fam. Physician.* 2011. 84. 771–776.
5. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F., Cai T., Geerlings S.E., Koves B., Schubert S., Wagenlehner F., Mezei T., Pilatz A., et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Available online: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> (accessed on 4 January 2021).
6. Kranz J., Schmidt S., Lebert C., Schneidewind L., Mandraka F., Kunze M., Helbig S., Vahlensieck W., Naber K., Schmiemann G., et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol. Int.* 2018. 100. 271–278. [CrossRef]
7. Christiaens T.C.M., De Meyere M., Verschraegen G., Peersman W., Heytens S., De Maeseneer J.M. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br. J. Gen. Pract.* 2002. 52. 729–734. [PubMed]
8. Gagyor I., Bleidorn J., Kochen M.M., Schmiemann G., Wegscheider K., Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2015. 351. h6544. [CrossRef] [PubMed]
9. Bleidorn J., Hummers-Pradier E., Schmiemann G., Wiese B., Gagyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: Follow-up of a randomised controlled trial. *Ger. Med. Sci.* 2016. 14. [CrossRef]
10. Kronenberg A., Butikofer L., Odutayo A., Muhlemann K., Da Costa B.R., Battaglia M., Meli D.N., Frey P., Limacher A., Reichenbach S., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: Randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017. 359. j4784. [CrossRef]
11. Stange R., Schneider B., Albrecht U., Mueller V., Schnitker J., Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Artemisia rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res. Rep. Urol.* 2017. 9. 43–50. [CrossRef]
12. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance — non-antibiotic approaches: A systemic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. 300. 821–828. [CrossRef] [PubMed]
13. 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. [CrossRef]
14. Brenneis C., Kunstle G., Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron N on the contractility of rat and human isolated urinary bladder. In *Proceedings of the 13th Congress of the International Society for Ethnopharmacology, Graz, Austria, 2–6 September 2012.*
15. Haloui M., Louedec L., Michel J.-B., Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J. Ethnopharmacol.* 2000. 71. 465–472. [CrossRef]
16. Nausch B., Kunstle G., Monch B., Koeberle A., Werz O., Haunschild J. Canephron® N alleviates pain in experimental cystitis and inhibits reactive oxygen/nitrogen species as well as microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Der Urol.* 2015. 54. 28.
17. Kunstle G., Brenneis C., Haunschild J. 671 Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Eur. Urol. Suppl.* 2013. 12. e671. [CrossRef]
18. Nausch B., Pace S., Pein H., Koeberle A., Rossi A., Kunstle G., Werz O. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine.* 2019. 60. 152987. [CrossRef]
19. Davidov M.I., Bunova N.E. Comparative assessment of Canephron® N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologiia.* 2018. 4. 24–32. [CrossRef]
20. Davidov M.I., Voitko D.A., Bunova N.E. Treatment of acute uncomplicated cystitis in women with antibiotic allergy or intolerance. *Urologiia.* 2019. 5. 64–71. [CrossRef]
21. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Holler M., Steindl H., Naber K.G. 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. [CrossRef]
22. Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ.* 1999. 319. 652–653. [CrossRef] [PubMed]
23. Rathmann W., Bongaerts B., Carius H.-J., Kruppert S., Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. 56. 459–466. [CrossRef]
24. Quan H., Sundararajan V., Halfon P., Fong A., Burnand B., Luthi J.C., Saunders L.D., Beck C.A., Feasby T.E., Ghali

W.A. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med. Care.* 2005. 43. 1130-1139. [CrossRef]

25. Amdii R.E., Al-Shukri S.K., Kuzmin I.V., Sorokin N.V., Chaplitskiy E.A., Skvortsov M.V., Alekseev A.S., Okunchaev A.S., Turbin A.A., Timaeva G.R., et al. Use of Canephron N in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie Vedomosti.* 2016. 6. 16-22. [CrossRef]

26. Sabadash M., Shulyak A. Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: A randomised controlled study. *Clin. Phytoscience.* 2017. 3. 9. [CrossRef]

27. Serov V.N., Baranov I.I., Protopopova N.V., Tkachenko L.V., Kukarskaya I.I. Evaluation of experience with a combination phytotherapeutic drug in pregnant women (a multicenter retrospective observational study). *Obstet. Gynecol.* 2013. 9. 105-112.

28. Dudar I.O., Loboda O.M., Krot V.F., Khimich V.I., Kryzhanivska V.M., Bryzhachenko T.P. A 12-month comparative study of Canephron® N administration in the treatment of patients with the urinary tract infection. *Zdorovie Muzhchiny.* 2010. 3. 85-90.

29. Ordzhonikidze N.V., Yemelyanova A.I., Petrova S.B. Complication prevention and treatment in pregnant and puerperants with urinary tract diseases. *Obstet. Gynaecol.* 2009. 6. 41-45.

30. Perepanova T.S., Khazan P.L. Phytopreparation Canephron® N in the treatment and prophylaxis of urinary tract infections. *Vrachebnoye Soslovie.* 2005. 5. 44-46.

31. Ivanov D., Abramov-Sommariva D., Moritz K., Eskotter 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. Phytoscience.* 2015. 1. 7. [CrossRef]

32. Naber K.G., Kogan M., Wagenlehner F.M.E., Siener R., Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: Standard versus alternative approaches. *Clin. Phytoscience.* 2017. 3. 8. [CrossRef]

33. Cai T., Verze P., Palmieri A., Gacci M., Lanzafame P., Malossini G., Nesi G., Bonkat G., Wagenlehner F.M., Mirone V., et al. Is Preoperative Assessment and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria Necessary for Reducing the Risk of Postoperative Symptomatic Urinary Tract Infections After Urologic Surgical Procedures? *Urology.* 2017. 99. 100-105. [CrossRef]

34. Wullt B., Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria — A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens.* 2016. 5. 52. [CrossRef]

35. Martin D., Konrad M., Adarkwah C.C., Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals — a retrospective cohort study. *Postgrad. Med.* 2020. 132. 412-418. [CrossRef] [PubMed]

Оригінал статті надрукований в  
*Antibiotics* 2021. 10. 685.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685> ■

Martina Höller<sup>1</sup>, Hubert Steindl<sup>1</sup>, Dimitri Abramov-Sommariva<sup>1</sup>, Florian Wagenlehner<sup>2</sup>, Kurt G. Naber<sup>3</sup>, Karel Kostev<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Bionorica SE, Kerschenssteinerstr. 11–15, 92318, Neumarkt, Germany; Martina.Hoeller@bionorica.de (M.H.); Hubert.Steindl@bionorica.de (H.S.); Dimitri.Abramov-Sommariva@bionorica.de (D.A.-S.)

<sup>2</sup>Clinic for Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig University, Giessen, Rudolf-Buchheim-Straße, 7, 35392, Giessen, Germany; wagenlehner@aol.com

<sup>3</sup>Department of Urology, Technical University of Munich, PA: Karl-Bickleder Street, 44c, 94315, Straubing, Germany; kurt@nabers.de

<sup>4</sup>IQVIA, Epidemiology, Unterscheinstiege, 2–14, 60549, Frankfurt, Germany; karel.kostev@iqvia.com

### Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis

**Abstract. Objective.** The goal of the present study was to evaluate treatment with Canephron® compared to standard antibiotic treatment after diagnosis of acute cystitis or urinary tract infection (UTI), with regard to the risk of sporadic recurrent UTIs, frequent recurrent UTIs, UTI-related sick leave, additional antibiotic prescriptions, and renal complications (pyelonephritis). **Methods.** This retrospective cohort study was based on data from the IMS® Disease Analyzer database (IQVIA), and included outpatients in Germany with at least one diagnosis of acute cystitis or UTI with a prescription of either Canephron® or standard antibiotics between January 2016 and June 2019 and treated in general practitioner (GP), gynecologist, or urologist practices, from which the data were obtained. Multivariable regression models were used to investigate the association between Canephron® prescription and the amount of sporadic or frequent recurrent UTIs, as well as the duration of UTI-related sick leave, the number of additional antibiotic prescriptions, and cases of pyelonephritis. The effects of Canephron® were adjusted for age, sex, insurance status, and Charlson comorbidity score (CCI). **Results.** 2320 Canephron® pa-

tients and 158,592 antibiotic patients were available for analysis. Compared to antibiotic prescription, Canephron® prescription was significantly associated with fewer sporadic recurrences of UTI infections 30–365 days after the index date (odds ratio (OR): 0.66; 95% confidence interval (CI): 0.58–0.72), as well as less frequent recurrences of UTI infections (OR: 0.61; 95% CI: 0.49–0.88), and also with reduced additional antibiotic prescription within 31–365 days (OR: 0.57; 95% CI: 0.52–0.63). No significant differences were observed between the Canephron® and antibiotic cohorts with regard to the likelihood of sick leave (OR: 0.99; 95% CI: 0.86–1.14), new antibiotic prescription within 1–30 days (OR: 1.01; 95% CI: 0.87–1.16), or occurrence of pyelonephritis (Hazard Ratio (HR): 1.00; 95% CI: 0.67–1.48). **Conclusion.** These real-world data show that Canephron® is an effective, safe symptomatic treatment for acute cystitis or UTI. It should be considered as an alternative treatment, particularly to also strengthen antimicrobial stewardship strategies.

**Keywords:** Canephron; antibiotic; urinary tract infections; cohort study; herbal treatment

Martina Höller<sup>1</sup>, Hubert Steindl<sup>1</sup>, Dimitri Abramov-Sommariva<sup>1</sup>, Florian Wagenlehner<sup>2</sup>, Kurt G. Naber<sup>3</sup>, Karel Kostev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Компания «Бионорика СЕ», Кершенштайнерштрассе, 11–15, 92318, г. Ноймаркт, Германия; [Martina.Hoeller@bionorica.de](mailto:Martina.Hoeller@bionorica.de) (M.H.); [Hubert.Steindl@bionorica.de](mailto:Hubert.Steindl@bionorica.de) (H.S.); [Dimitri.Abramov-Sommariva@bionorica.de](mailto:Dimitri.Abramov-Sommariva@bionorica.de) (D.A.-S.)

<sup>2</sup>Клиника урологии, детской урологии и андрологии, Гиссенский университет им. Юстуса-Либиха, Рудольф-Бухгайм-Штрассе, 7, 35392, г. Гиссен, Германия; [wagenlehner@aol.com](mailto:wagenlehner@aol.com)

<sup>3</sup>Кафедра урологии, Мюнхенский технический университет, ПА: Карл-Бикледер-Штрассе, 44с, 94315, г. Штраубинг, Германия; [kurt@nabers.de](mailto:kurt@nabers.de)

<sup>4</sup>Отдел эпидемиологии компании «IQVIA», Унтершвайнстиге, 2–14, 60549, г. Франкфурт-на-Майне, Германия; [karel.kostev@iqvia.com](mailto:karel.kostev@iqvia.com)

### Лечение инфекций мочевыводящих путей препаратом Канефрон® в Германии: ретроспективный анализ базы данных

**Резюме. Цель.** Целью настоящего исследования была оценка лечения препаратом Канефрон® после установления диагноза острого цистита или инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относительно риска спорадических рецидивных ИМП, частых рецидивов ИМП; продолжительности временной нетрудоспособности, обусловленной ИМП; дополнительного назначения антибиотиков и осложнений со стороны почек (пиелонефрита) по сравнению со стандартной антибиотикотерапией. **Методы.** Это ретроспективное когортное исследование основывалось на информации из базы данных «Анализатор заболеваний IMS®» (IMS® Disease Analyzer, собственность компании «IQVIA»). В анализ были включены амбулаторные пациенты в Германии, которым по крайней мере один раз был установлен диагноз острого цистита или ИМП и назначен Канефрон® или стандартная антибиотикотерапия в период с января 2016 по июнь 2019 года врачом общей практики, гинекологом или урологом и у которых были получены соответствующие данные. Для изучения взаимосвязей между назначением препарата Канефрон® и количеством спорадических или частых рецидивов ИМП, а также продолжительностью временной нетрудоспособности, обусловленной ИМП, количеством дополнительных назначений антибиотиков и количеством случаев пиелонефрита использовались модели многомерной регрессии. Для эффектов препарата Канефрон® была использована поправка на возраст, пол, страховой статус и

индекс коморбидности Чарльсона. **Результаты.** Для проведения анализа были доступны данные по 2320 пациентам, получавшим Канефрон®, и 158 592 пациентам, получавшим антибиотики. По сравнению с назначением антибиотиков назначение Канефрона® было значимо связанным с уменьшением частоты спорадических рецидивов ИМП в течение 30–365 дней после индексной даты (соотношение шансов (СШ) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,72), а также с уменьшением частоты рецидивов ИМП (СШ 0,61; 95% ДИ 0,49–0,88) и с небольшой частотой дополнительного назначения антибиотиков в течение 31–365 дней (СШ 0,57; 95% ДИ 0,52–0,63). Между когортами пациентов, получавших Канефрон® и антибиотикотерапию, не наблюдалось значимых различий по вероятности того, что пациент возьмет больничный (СШ 0,99; 95% ДИ 0,86–1,14), вероятности нового назначения антибиотиков в течение 1–30 дней (СШ 1,01; 95% ДИ 0,87–1,16) и частоте пиелонефрита (СШ 1,00; 95% ДИ 0,67–1,48). **Вывод.** Приведенные выше данные из реальной практики указывают на то, что Канефрон® — эффективное и безопасное средство симптоматической терапии острого цистита или ИМП. Его следует рассматривать как альтернативный метод лечения, учитывая, в частности, необходимость широкого внедрения стратегии рационального использования противомикробных препаратов. **Ключевые слова:** Канефрон; антибиотики; инфекции мочевыводящих путей; когортное исследование; фитотерапия

D.D. Ivanov<sup>1</sup>, M.D. Ivanova<sup>1</sup>, T. Crestanello<sup>2</sup><sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Milan, Italy

## Final results of BIRCOV trial (ARB, ACEI, DRi in COVID-19)

**Abstract. Background.** The question of the possible effect of the inhibitors of the renin-angiotensin system (iRAS) on hypertensive subjects who fell ill with COVID-19 has been discussed in the literature. SARS-CoV-2 is well-known to use an angiotensin-converting enzyme 2 receptors facilitating virus entry into host cells. There are three possible mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) effect in COVID-19 in clinical practice: with worsening, neutral, or helpful function. Considering the different mechanisms of blood pressure reduction by iRAS, one can expect differences in people with COVID-19 receiving these drugs. The purpose of the BIRCOV study is to pinpoint possible clinical and laboratory differences in hypertensive people who received iRAS and suffered from coronavirus infection. **Materials and methods.** Patient-Oriented Evidence that Matters (POEM) intervention was designed as an open prospective randomized two medical centers trial in subjects suffering from COVID-19 who have been receiving iRAS, either ACEI, ARB, or direct renin inhibitor (DRI) as basic antihypertensive therapy. One hundred and twenty people with stage 1–2 hypertension have been screened, 108 subjects were enrolled in the BIRCOV study. COVID-19 was confirmed by a PCR test; the disease follow-up was divided into 2 periods: up to 12 weeks and up to 24 weeks. The primary outcome measure was as follows: blood pressure (BP) was known one week before COVID-19 onset and was measured during the disease on weeks 2, 4, 12, 24. The secondary outcome measures were clinical features. Subanalysis in patients with chronic kidney disease (CKD) was performed. **Results.** All patients were randomized into 3 groups who received: ACEI — 42 (39%), ARB — 35 (32%), or DRI — 31 (29%). The BIRCOV trial documented the trend of BP lowering in the first two weeks of the COVID-19 disease with its gradual return to baseline values up to the 12<sup>th</sup> week. Twenty-three (21%) patients have withdrawn medicine for up to 2 weeks due to severe hypotension. However, the BP values after COVID-19 in most subjects remained lower than the baseline ones for 4 weeks. The use of ACE inhibitors significantly increased the risk of withdrawal compared to DRI (RR 1.648; 95% CI 0.772–3.519; NNT 7.0) and ARB (RR 13.023; 95% CI 1.815–93.426; NNT 2.9) due to COVID-19. The synchronous decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and systolic BP was more pronounced in CKD patients. The greatest decrease in eGFR was noted in people who have been taking ACEI. The drop in eGFR ranged from 23% in CKD stage 1 to 45% in CKD stage 4. Two people required short-term dialysis. The analysis of secondary outcome points demonstrated that in 23% of people without preceding albuminuria it developed in the A2 range. During 12 weeks of observation, 81% of patients had spontaneous albuminuria reduction. Post-COVID-19 (above 12 weeks) albuminuria remained in 19% of patients, 90% of them had a history of CKD. Patients with preceding CKD had an increase in albuminuria in 78% of cases, and its return to the baseline was observed only in 24% of patients by the 12<sup>th</sup> week and in 49% of individuals in 24 weeks. **Conclusions.** People with stage 1–2 hypertension who are receiving chronic iRAS and suffer from COVID-19 may develop hypotension with ACE inhibitors. COVID-19 leads to transient albuminuria and decreased glomerular filtration rate, which is especially dangerous for people with CKD.

**Keywords:** renin-angiotensin system inhibitors; angiotensin receptor blockers; angiotensin-converting enzyme inhibitors; direct renin inhibitor; COVID-19; BIRCOV trial

## Background

Current international guidelines suggest continuing the usage of antihypertensive drugs, in particular inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, in hypertensive people who become ill with COVID-19 [1] with no differences between the five classes of antihypertensive agents [2].

It is well-known that the SARS-CoV-2 uses an angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor and furin to enter the cell [3–5]. So if ACE2 levels are higher or lower in some hypertensive subjects, then the severity of disease and blood pressure (BP) level might be different [6]. It is natural to assume that SARS-CoV-2 can affect the state of the inhibitors of the renin-angiotensin system (iRAS).

Although most studies do not point out a negative effect of the virus on blood pressure levels, there is information about the different effects of various RAS inhibitors. Mandeep R. et al. (2020) found some differences between angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) [7]. Probably, there also could be a difference for direct renin inhibitor (DRi) [8].

In this regard, in March 2020, we initiated a study which was aimed to pinpoint possible clinical and laboratory differences in hypertensive people who received iRAS and suffered from coronavirus infection.

## Materials and methods

The BIRCOV trial (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) is registered in ClinicalTrials.gov (NCT04364984, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364984>). The study began on April 1, 2020; the primary completion was achieved on July 24, 2021, and final results were available on August 1, 2021.

**Study protocol.** Patient-Oriented Evidence that Matters (POEM) [10] intervention was designed as an open prospective randomized two medical centers trial in subjects suffering from COVID-19 who have been receiving iRAS, either ACEi, ARB, or DRi as basic antihypertensive therapy.

One hundred and twenty people with stage 1–2 hypertension were screened.

Study population: patients with proved COVID-19 and preliminary stage 1–2 hypertension receiving iRAS at the onset of COVID-19 were being observed for 24 weeks.

Sampling method: non-probability sample. Minimum age: 18 years; maximum age: 90 years.

Sex: all.

Inclusion criteria: hypertension, stage 1–2.

Exclusion criteria: hypertension, stage 3, heart failure (NYHA) 3–4.

COVID-19 was confirmed by a PCR test, the disease follow-up was divided into 2 periods: up to 12 weeks and up to 24 weeks.

Primary outcome measure: BP was known one week before COVID-19 and was measured during the disease course on weeks 2, 4, 12, 24. Secondary outcome measures: the number of patients with fever (above 37.2 °C) up to 3 weeks after COVID-19 onset; the number of patients with cough (time frame: 12 weeks); the number of patients with throat

pain (time frame: 2 weeks); the number of patients with diarrhoea (time frame: 2 weeks), and the number of patients who needed hospital admission and intensive care unit (time frame: 24 weeks).

Informed consent form — optional under 42 CFR Part 11, all patients gave their verbal consent to submit personal data.

The BIRCOV trial included subanalysis of patients with chronic kidney disease (CKD) — kidney arm, with the primary endpoints: BP and estimated glomerular filtration rate (eGFR) measuring and the secondary endpoint — albuminuria grade (Fig. 1).

Hydration status was elevated by the method of Ivanova M.D. et al. [10]. Statistical evaluation of the research results was carried out in the package of medical statistics [11]. The risk of progression to kidney failure requiring dialysis or transplantation (using the Kidney Failure Risk Equation) [12] was calculated for all patients of kidney arm on weeks 2, 4, 12, and 24 from COVID-19 onset.

## Results

One hundred and twenty outpatient subjects were screened; 112 were enrolled; 108 (96 %) completed the study (4 died); 60 (56 %) males and 48 (44 %) females; mean age 55.0 ± 1.12 years old (18–87; coefficient of variation 0.210514, coefficient of asymmetry –0.261873). Among hypertensive patients, 35 (32 %) had stage 1 hypertension, 73 (68 %) had stage 2. Eighty-three (77 %) subjects had CKD, ranging from 1 to 4 stages: CKD 1 — 23 (27 %), CKD 2 — 46 (56 %), CKD 3 — 10 (12 %), CKD 4 — 4 (5 %).

All patients were randomized into 3 groups who received: ACEi — 42 (39 %), ARB — 35 (32 %), or DRi — 31 (29 %). Eighty-four (78 %) patients had combined iRAS with calcium channel blockers and diuretics, 17 (16 %) combined iRAS with B-blockers, 7 (6 %) received iRAS monotherapy.

## Clinical features arm

### Primary outcome measure: blood pressure

The reason for the prescription of iRAS and its combination with other antihypertensive agents was the presence of hypertension itself. At the beginning of the trial, 35 patients have had stage 1 hypertension, 77 — stage 2. Four patients (2 males, 2 females) died within the first 2 months from the COVID-19 onset. Among 108 hypertensive persons who finished the trial, 35 (32 %) previously had stage 1 hypertension, 73 (68 %) had stage 2 before getting prescribed drugs. Thus, a week before the development of COVID-19, the mean blood pressure was 137.0 ± 0.9 / 83.0 ± 0.6 mm Hg (coefficient of variation 0.067728, coefficient of asymmetry 1.029771). The dynamics in blood pressure by control points are shown in Table 1. Table 1 presents the baseline BP values with a follow-up of 2, 4, 12, and 24 weeks in ACEi, ARB and DRi groups.

The BP changes did not have significant statistical differences between the chosen medicine one week before enrolment. However, we had a clear documented trend of BP lowering in the first two weeks of the COVID-19 disease (Fig. 2) with its gradual return to baseline values up to the 12<sup>th</sup> week. Twenty-three (21 %) patients discontinued a



Infographics

## ARB, ACEi, DRi in COVID-19 — BIRCOV trial

NCT04364984 in ClinicalTrials.gov

120 subjects were screened; 108 completed the study (4 died); 60 (56 %) males and 48 (44 %) females, 55.00 ± 1.12 years old. Among hypertensive persons, 35 (32 %) had hypertension stage 1, 73 (68 %) had stage 2. 83 (77 %) subjects had CKD, ranging from 1 to 4 stages.

All persons were randomized in 3 groups who received: ACEi — 42 (39 %), ARB — 35 (32 %), or DRi — 31 (29 %). 84 (78 %) patients received a combined therapy with ARB and diuretics, 17 (16 %) received a combination of ARB and B-blocker, 7 (6 %) — iRAS monotherapy.

### Clinical arm: BP and clinical features

- COVID-19 has been shown to induce hypotension in outpatients if they receive an ACE inhibitor for hypertension. The work hypothesis indicates DRi as the safest antihypertensive treatment drug in 24-weeks follow-up observation with the least volatility of blood pressure and mortality.

### Kidney arm: eGFR, A

- The synchronous decline of eGFR and systolic BP was more pronounced in CKD patients. The greatest decrease in eGFR was noted in people who took ACEi and in CKD 4. Not all patients with CKD had a return to baseline albuminuria and renal function after COVID-19.

**Key point:** the effect of SARS-CoV-2 seems to be similar to ARB in the hypotension development with ACEi in hypertensives with COVID-19.

**Question of BIRCOV trial:** why do men have more severe COVID-19 than women?



Ivanov D.D., Ivanova M.D., Crestanello T., 2021

**Notes:** ARB — angiotensin receptor blockers; ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitors; DRi — direct renin inhibitor; eGFR — estimated glomerular filtration rate.

medicine for up to 2 weeks due to severe hypotension. The BP values after COVID-19 in most subjects, however, remained lower than the baseline ones for 4 weeks.

The analysis of individual values demonstrated that 16 (38 %) patients with hypertension taking ACEi had to discontinue the medicine or lower the dosage in the first 10–14 days of the COVID-19 disease due to pronounced hypotension development. In the group of patients taking DRi, 7 (23 %) individuals had a mildly softer decline in BP. Patients in ARB group had little to no decline in BP. This decline had no relation to dehydration or fever.

The data obtained indicated that the use of ACE inhibitors significantly increases the risk of withdrawal compared to DRi (RR 1.648; 95% CI 0.772–3.519; NNT 7.0) and ARB (RR 13.023; 95% CI 1.815–93.426; NNT 2.9) due to COVID-19.

No less interesting was the restoration of normotensiveness after the onset of coronavirus infection. It turned out that in the group of those taking DRi, after 4 weeks, there were practically no significant differences from the baseline BP values, and after 12 weeks, the consequences of hypotension were eliminated. On the contrary, in people who took

ACE inhibitors, lower blood pressure values were still maintained in the post-COVID period.

The Table 2 shows the **secondary outcomes measure:**

- the number of patients with fever (above 37.2 °C) up to 3 weeks,
- the number of patients with cough (time frame: 12 weeks),
- the number of patients with throat pain (time frame: 2 weeks),
- the number of patients with diarrhoea (time frame: 2 weeks),
- the number of patients who needed hospitalization and intensive care unit (time frame: 24 weeks).

The data in Table 2 characterizes the course of COVID-19 in

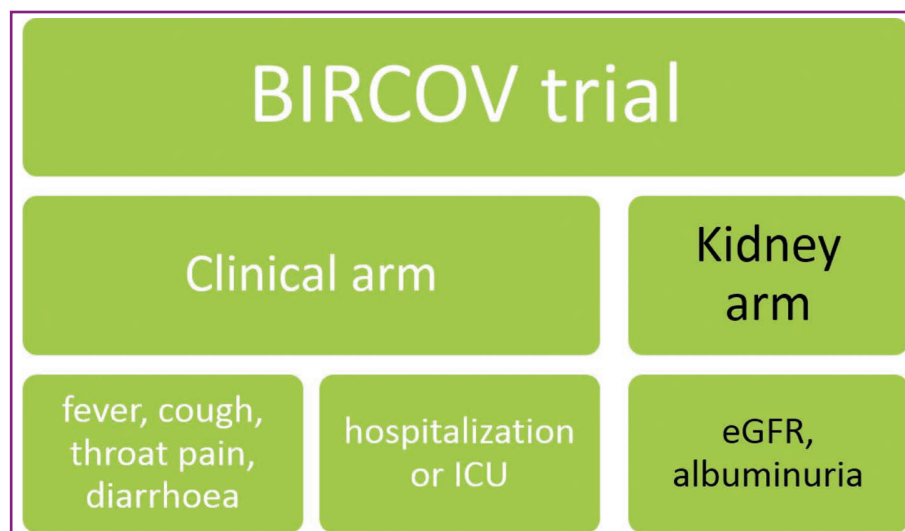


Figure 1. The BIRCOV trial

the BIRKOV study. The analysis of clinical symptoms did not reveal any dependence on the type of antihypertensive therapy with iRAS. The mortality rate was 3.7 %. Two of the patients received ACEi and two received ARB. The absolute risk for ARB compared to DRi was 0.057, for ACEi versus DRi — 0.048. Thus, the absolute risk of death in people with COVID-19 receiving ARB was higher than in people taking ACE inhibitors, despite the presence of more severe hypotension in the first 4 weeks from COVID-19 onset.

**Kidney arm**

Table 3 represents the baseline eGFR values with a follow-up of weeks 2, 4, 12, and 24 in ACEi, ARB, and DRi groups.

The synchronous decline of eGFR and systolic BP was more pronounced in CKD patients. The greatest decrease in eGFR was noted in people who took ACEi, weeks 0–24: the correlation coefficient (r) is 0.815; the relationship between the studied features is direct; the tightness (strength) of the relationship according to the Chaddock scale is high, the number of degrees of freedom (f) is 3; the Student’s t-test is 2.432; although the dependence of the features was statistically insignificant (p = 0.135563).

The individual analysis demonstrated that eGFR decline correlated directly with the advancement of CKD. The drop in eGFR ranged from 23 % in CKD 1 to 45 % in CKD stage 4. Two people required short-term dialysis.

The analysis of the secondary outcome points demonstrated that 23 % of people without preceding albuminuria had developed the A2 range. During 12 weeks of observation, 81 % of patients had spontaneous albuminuria reduction. The post-COVID-19 (above 12 weeks) albuminuria remained in 19 % of patients, 90 % of them had CKD.

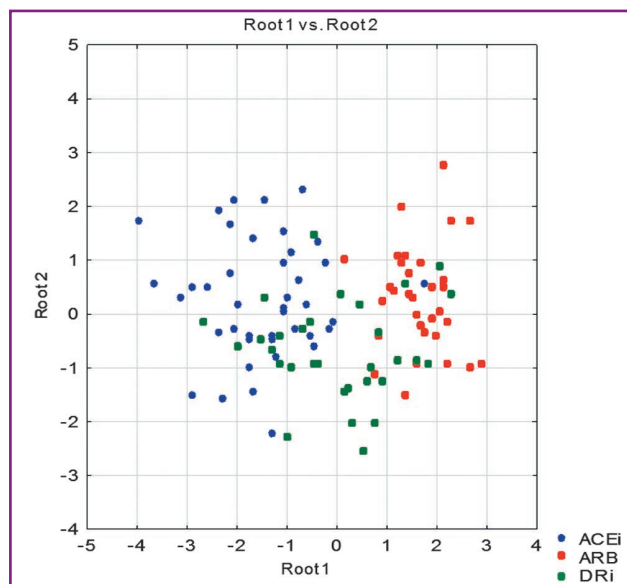


Figure 2. Systolic and diastolic blood pressure values 2 weeks after the onset of COVID-19

Table 1. The baseline BP values in dynamics by the weeks and groups of antihypertensive treatment

Drug/Week	-1	0	2	4	12	24	P value -1-0	P value 0-2
ACEi, n = 42	138.0 ± 1.1 / 83.0 ± 1.2	126.0 ± 1.2 / 77.0 ± 0.7	104.0 ± 0.9 / 68.0 ± 0.6	114.0 ± 1.1 / 72.0 ± 0.7	128.0 ± 1.2 / 77.0 ± 1.0	137.0 ± 1.2 / 81.0 ± 1.2	P ≤ 0.01	P ≤ 0.01
ARB, n = 35	136.0 ± 1.1 / 82.0 ± 1.2	132.0 ± 1.0 / 78.0 ± 0.7	131.0 ± 1.0 / 77.0 ± 0.6	133.0 ± 1.0 / 78.0 ± 0.6	135.0 ± 1.1 / 79.0 ± 0.9	137.0 ± 1.2 / 82.0 ± 1.2	P = 0.02	P ≤ 0.01
DRi, n = 31	134.0 ± 1.4 / 82.0 ± 1.2	127.0 ± 1.2 / 79.0 ± 0.6	115.0 ± 0.9 / 70.0 ± 0.6	121.0 ± 0.9 / 74.0 ± 0.6	125.0 ± 1.0 / 79.0 ± 0.8	129.0 ± 1.2 / 80.0 ± 1.2	P ≤ 0.01	P ≤ 0.01

Table 2. Data on the secondary outcome measure, N (%)

Patients	Time						Relative risk
	onset	2 weeks	3 weeks	4 weeks	12 weeks	24 weeks	
with fever (above 37.2 °C)	101 (90)	–	12 (11)	–	0	0	Onset — 3 weeks: RR 8.417; 95% CI 4.926–14.382; NNT 1.213
with cough	87 (78)	78 (70)	–	–	3 (3)	0	–
with throat pain	56 (50)	1 (1)	–	–	0	0	–
with diarrhoea	8 (7)	0	–	–	–	0	–
who needed hospitalization and intensive care unit	4 (3.5)	18 (16)	4 (4)	1 (1)	0	0	Onset — 2 weeks: RR 0.222; 95% CI 0.078–0.635; NNT 7.714
who died	–	–	3 (2.6)	1 (1)	0	0	3 to 4 weeks: RR 3.00; 95% CI 0.317–28.390; NNT 54.00

Seventy-eight percent of patients with preceding CKD had an increase in albuminuria and its return to the baseline values was observed only in 24 % of patients by the 12<sup>th</sup> week and in 49 % in 24 weeks.

An albumin/creatinine ratio was available in 24 patients with CKD. A two- and five-year prognosis of the risk of developing end-stage renal failure was calculated for them (Tables 4, 5).

The post-COVID-19 syndrome was presented by the development of albuminuria in patients that were previously clear of it, and worsening albuminuria in patients that had already had it.

## Discussion

ACE inhibitors form their effect through the ACE1 receptors, while the SARS-CoV-2 uses the ACE2 receptors [13]. Sequential metabolism of angiotensin 1–9, then angiotensin 1–7 goes two ways: 1) acting as an agonist through the Mas-1 receptors leading to vasodilation, 2) acting as an antagonist of the angiotensin AT1 receptor, enhancing vasodilation [14].

Thus, the SARS-CoV-2 seems similar in its mechanism of action to ARB that explains hypotension in the acute period of coronavirus infection. A double block of ACE inhibitors and ARB (the SARS-CoV-2) is accompanied by the largest blood pressure decrease, a double block of DRi and ARB (the SARS-CoV-2) is characterized by a smaller decrease in pressure, and a double block of ARB + ARB (the SARS-CoV-2) has practically no effect on blood pressure. This is associated with a trend that increases the risk of death in people with COVID-19 who are taking ARB as an antihypertensive agent [15].

Jordana B. Cohen et al. (2021) presented three possible mechanisms of the effect of RAS inhibitors, one of which,

in our opinion, was shown in the results of the BIRKOV study [15]. At the same time, a small triple-blind study has shown no reduction in blood pressure. Perhaps, staying in intensive care units and hospitals does not allow us to depict the features that were established by us on an outpatient basis [16].

The second most important result of the BIRCOV study was a transient decrease in renal function by eGFR for healthy people and quite pronounced for people with CKD, accompanied by an increase in albuminuria. These data are in good agreement with the known ones, claiming higher morbidity and mortality in patients with CKD [17, 18].

The BIRKOV study supplements the available data on the absence of a negative effect of RAS inhibitors on the COVID-19 course [20]. Further studies are required for profound discovery of the characteristics of the course of COVID-19 infection in people with concomitant diseases, including hypertension and CKD [19].

## Conclusions

COVID-19 has been shown to induce hypotension in outpatients if they receive an ACE inhibitor for hypertension. The working hypothesis indicates DRi as the safest antihypertensive treatment drug in 24-weeks follow-up observation with the least volatility of BP and mortality.

The nature of BP reduction in people with stage 1–2 hypertension, taking iRAS allows comparing the effect of SARS-CoV-2 with the action similar to ARB, i.e. in people taking ACE inhibitors, the effect of BP reduction was comparable to the double block of iRAS: ACE inhibitors + ARB.

The synchronous decline of eGFR and systolic BP was more pronounced in CKD patients. The greatest decrease in eGFR was noted in people who took ACEi and in CKD 4. Not all patients with CKD had a return to baseline albuminuria and renal function after COVID-19.

**Table 3. The changes in eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in patients by the weeks and groups of antihypertensive treatment**

Drug	Week					P value 0–2	P value 0–4
	0	2	4	12	24		
ACEi, n = 42	69.0 ± 1.7	52.0 ± 1.1	51.0 ± 0.9	58.0 ± 2.0	68.0 ± 1.9	P ≤ 0.01	P ≤ 0.01
ARB, n = 35	72.0 ± 1.7	70.0 ± 1.8	73.0 ± 1.5	70.0 ± 1.6	71.0 ± 1.8	Not reliable	
DRi, n = 31	71.0 ± 1.8	70.0 ± 1.6	69.0 ± 1.5	72.0 ± 1.7	70.0 ± 1.7		

**Table 4. Risk of progression to kidney failure requiring dialysis or transplantation (using the Kidney Failure Risk Equation) in men (n = 14), %**

Control check/risks	2 weeks	12 weeks	24 weeks
Over 2 years	0.1	0.1	0
Over 5 years	0.4	0.3	0.1

**Table 5. Risk of progression to kidney failure requiring dialysis or transplantation (using the Kidney Failure Risk Equation) in women (n = 10), %**

Control check/risks	2 weeks	12 weeks	24 weeks
Over 2 years	0.1	0.1	0
Over 5 years	0.3	0.2	0

## References

1. [www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-8](http://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-8)
2. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C.S., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Anaïs Hausvater, Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The NEJM*. May 1, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
3. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q. et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research*. 2021. 128. 1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318902.
4. Bojkova D., Klann K., Koch B., Widera M., Krause D., Ciesek S., Cinatl J., Münch C. SARS-CoV-2 infected host cell proteomics reveal potential therapy targets. *Nature*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-17218/v1.
5. Davidson A.D., Williamson M.K., Lewis S. et al. Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein. *Genome Med*. 2020. 12, 68. doi: 10.1186/s13073-020-00763-0.
6. <http://www.nephjc.com/news/covidace2>
7. Mehra M.R., Desai S.S., SreyRam Kuy, Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 *The NEJM*. 2020. May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
8. Mourad J., Levy B.I. Interaction between RAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0368-x.
9. <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516>
10. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Crestanello T., Ivanov D.D. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Annals of nutrition & metabolism*. 2020. 76. 69-70. doi: 10.1159/000515276.
11. <https://www.gigacalculator.com/calculators/>
12. [https://qcmd.com/calculate/calculator\\_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable](https://qcmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable)
13. <http://www.nephjc.com/covid19>
14. [www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19](http://www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19)
15. Cohen J.B., South A.M., Shaltout H.A., Sinclair M.R., Sparks M.A. Renin-angiotensin system blockade in the COVID-19 pandemic. *Clinical Kidney Journal*. 2021 March. Vol. 14, Issue Supplement 1. i48-i59. doi: 10.1093/ckj/sfab026.
16. Najmeddin F., Solhjoo M., Ashraf H. et al. Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Early Outcomes of Hypertensive COVID-19 Patients: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. *Am. J. Hypertens*. 2021 Jul 15. hpab111. doi: 10.1093/ajh/hpab111.
17. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group, Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 January. Vol. 36, Issue 1. 87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314.
18. Chung E.Y., Palmer S.C., Natale P. et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2021 Aug 5. S0272-6386(21)00771-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.003.
19. Jia N., Zhang G., Sun X. et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on the risk of all-cause mortality and other clinical outcomes in patients with confirmed COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2021 Jul 28. doi: 10.1111/jch.14329.
20. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2021 Aug 9. 11 (1). 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.

Received 20.08.2021

Revised 02.09.2021

Accepted 06.09.2021

## Information about authors

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

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

Tommy Crestanello, Milan, Italy.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.  
**Information about funding:** financially supported by Prof D. Ivanov Medical Practice.

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Іванова М.Д.<sup>1</sup>, Крестанелло Т.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>М. Мілан, Італія

## Підсумкові результати дослідження VIRCOV (БРА, ІАПФ, ПІР при COVID-19)

**Резюме. Актуальність.** У літературі дискутується питання про можливий вплив інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) на стан людей з гіпертензією, які захворіли на COVID-19. Основою для такої дискусії є використання коронавірусом рецептора ангіотензинперетворюючого фермента 2 (АПФ) для проникнення в клітину. Три можливі механізми взаємодії іРААС з коронавірусом можуть бути реалізовані в клінічній практиці: погіршення перебігу інфекції, нейтральний або той, що допомагає організму чинити опір COVID-19. З огляду на різні механізми зниження тиску інгібіторами РААС можна очікувати й відмінностей

в стані людей з COVID-19, які отримують названі препарати. **Метою** дослідження було вивчення клінічних особливостей і лабораторних показників у пацієнтів із гіпертензією 1–2-го ступеня, які отримували іРААС і захворіли на COVID-19. **Матеріали та методи.** Дослідження РОЕМ (Докази, орієнтовані на пацієнта, що мають значення) проводилося як відкрите перспективне рандомізоване в двох медичних центрах у пацієнтів, які захворіли на COVID-19, що попередньо отримували іАПФ, або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), або прями інгібітори реніну (ПІР) як основну антигіпертензивну терапію. Було обстежено 120 людей з гіперто-

нічною хворобою 1–2-ї стадії, 108 увійшли до дослідження BIRCOV. COVID-19 був підтверджений тестом ПЛР, спостереження за хворобою поділили на 2 періоди: до 12 тижнів і до 24 тижнів. Первинна кінцева точка: артеріальний тиск (АТ), який був відомий за тиждень до розвитку COVID-19 і контролювався під час початку захворювання, на 2, 4, 12, 24-й тижні після дебюту коронавірусної інфекції. Вторинні кінцеві точки — клінічні ознаки COVID-19. Особливо проведений субаналіз у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). **Результати.** Усі пацієнти були рандомізовані в 3 групи й отримували: ІАПФ — 42 (39 %), БРА — 35 (32 %) або ПІР — 31 (29 %). Дослідження BIRCOV задокументувало тенденцію зниження АТ протягом перших двох тижнів захворювання на COVID-19 з поступовим поверненням до вихідних значень до 12-го тижня. 23 (21 %) пацієнти відмінили ліки на термін до 2 тижнів через тяжку гіпотензію. Однак показники АТ після COVID-19 у більшості учасників залишалися нижчими за вихідні протягом 4 тижнів. Застосування інгібіторів АПФ значно збільшувало ризик відміни порівняно з ПІР (RR 1,648; 95% ДІ 0,772–3,519; NNT 7,0) та БРА (RR 13,023; 95% ДІ 1,815–93,426; NNT 2,9) при COVID-19. Синхронне зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та систолічного АТ було більш вираженим у пацієнтів із ХХН. Найбільше зниження рШКФ було відзначено в людей, які приймали ІАПФ. Зниження рШКФ коливалося від 23 % при ХХН стадії 1 до 45 % на 4-й стадії ХХН. Двом людям був потрібен короточасний діаліз. Аналіз вторинних результатів показав, що в 23 % людей без попередньої альбумінурії дана патологія сформувалася в діапазоні А2. Протягом 12 тижнів спостереження у 81 % пацієнтів спостерігалася спонтанна ліквідація альбумінурії. Після COVID-19 (спостереження понад 12 тижнів) альбумінурія зберігалася в 19 % пацієнтів, 90 % з них мали ХХН. У пацієнтів із попередньо визначеною ХХН спостерігалася збільшення альбумінурії в 78 % випадків, і її повернення до вихідного рівня спостерігалася лише в 24 % пацієнтів до 12-го тижня та в 49 % через 24 тижні. **Висновки.** У людей із гіпертензією 1–2-го ступеня, що постійно отримують інгібітори РААС, при захворюванні на COVID-19 може розвинути гіпотензія в разі прийому ІАПФ. COVID-19 призводить до транзиторного виникнення альбумінурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації, що особливо небезпечно для людей із ХХН.

**Ключові слова:** інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента; блокатори рецепторів ангіотензину; прямі інгібітори ренину; COVID-19; дослідження BIRCOV

Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Иванова М.Д.<sup>1</sup>, Крестанелло Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>г. Милан, Италия

#### Результаты исследования BIRCOV (БРА, ИАПФ, ПИР при COVID-19)

**Резюме. Актуальность.** В литературе дискутируется вопрос о возможном влиянии ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) на состояние людей с гипертензией, которые заболели COVID-19. Основой для такой дискуссии является использование коронавируса рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ) для проникновения в клетку. Три возможных механизма взаимодействия иРААС с коронавирусом могут быть реализованы в клинической практике: усугубляющий течение инфекции, нейтральный или помогающий организму. Учитывая различный механизм снижения давления ингибиторами РААС, можно ожидать и различия в состоянии людей с COVID-19, получающих названные препараты. **Целью** исследования явилось изучение клинических особенностей и лабораторных показателей у пациентов с гипертензией 1–2-й степени, получавших иРААС и заболевших COVID-19. **Материалы и методы.** Исследование РОЕМ (Доказательства, ориентированные на пациента и имеющие значение) проводилось как открытое проспективное рандомизированное исследование в двух медицинских центрах с участием людей, которые заболели COVID-19 и получали иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или прямые ингибиторы ренина (ПИР) в качестве базовой антигипертензивной терапии. Отобрано 120 человек с гипертензией 1–2-й стадии, 108 из них участвовали в исследовании BIRCOV. COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР-теста, наблюдение за заболеванием разделено на 2 периода: до 12 недель и до 24 недель. Первичная конечная точка: артериальное давление (АД), которое было известно за неделю до COVID-19 и затем мониторировалось во время начала заболевания, на 2, 4, 12, 24-й неделе от его дебюта. Вторичными конечными точками были клинические характеристики. Отдельно был проведен субанализ пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). **Результаты.** Все пациенты были рандомизированы в 3 группы, которые соответственно получали: ИАПФ — 42 (39 %), БРА — 35 (32 %) или ПИР — 31 (29 %). Исследование BIRCOV

зафиксировало тенденцию к снижению АД в первые две недели заболевания COVID-19 с его постепенным возвращением к исходным значениям вплоть до 12-й недели. У 23 (21 %) пациентов был отменен прием лекарств на срок до 2 недель из-за тяжелой гипотензии. Однако значения АД после COVID-19 у большинства испытуемых оставались ниже исходного уровня в течение 4 недель. Использование ингибиторов АПФ значительно увеличивало риск синдрома отмены по сравнению с ПИР (ОР 1,648; 95% ДИ 0,772–3,519; NNT 7,0) и БРА (ОР 13,023; 95% ДИ 1,815–93,426; NNT 2,9) из-за COVID-19. Синхронное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и систолического АД было более выражено у пациентов с ХБП. Наибольшее снижение рСКФ было отмечено у людей, принимавших иАПФ. Снижение рСКФ варьировало от 23 % при ХБП 1-й стадии до 45 % при ХБП 4-й стадии. Два человека нуждались в кратковременном диализе. Анализ вторичной конечной точки показал, что у 23 % людей без предшествующей альбуминурии она появилась в диапазоне А2. В течение 12 недель наблюдения у 81 % пациентов наблюдалась спонтанная ликвидация альбуминурии. После COVID-19 (сроки наблюдения свыше 12 недель) альбуминурия сохранялась у 19 % пациентов, 90 % из них имели ХБП. У пациентов с предшествующей ХБП наблюдалось увеличение альбуминурии в 78 % случаев, а ее возврат к исходному уровню отмечен только у 24 % пациентов к 12-й неделе и 49 % через 24 недели. **Выводы.** У людей с гипертензией 1–2-й степени, постоянно получающих ингибиторы РААС при заболевании COVID-19, может развиваться гипотензия при приеме иАПФ. COVID-19 приводит к транзиторному возникновению альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации, что особенно опасно для людей с ХБП.

**Ключевые слова:** ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина; прямые ингибиторы ренина; COVID-19; исследование BIRCOV

УДК 616.629-022

## Лікування інфекцій сечовивідних шляхів в епоху антимікробної резистентності й нові антимікробні засоби

**Резюме.** Поява стійких до антибактеріальних препаратів мультирезистентних штамів є глобальною проблемою, оскільки призводить до зниження ефективності антибіотикотерапії. У статті висвітлено новітні підходи до лікування інфекцій сечовивідних шляхів з позицій запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до лікарських засобів.

**Ключові слова:** неускладнений цистит; гострий пієлонефрит; антибіотикорезистентність; грамнегативні мікроорганізми

Науковці Mazen S. Bader (медичний факультет Меморіального університету Ньюфаундленда, Канада), Mark Loeb (Університет Макмастера, Канада), Daniela Leto та Annie A. Brooks дослідили проблему антибіотикорезистентності в пацієнтів з інфекційними захворюваннями в урологічній практиці. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) — одне з найбільш поширених бактеріальних захворювань, з яким стикаються клініцисти, збудниками якого є переважно грамнегативні бактерії, зокрема *Enterobacteriales* [1]. Відповідно до локалізації запального процесу ІСШ класифікуються таким чином:

— ураження верхніх сечовивідних шляхів (пієлонефрит);

— ураження нижніх сечовивідних шляхів (уретрит, цистит, простатит) [2, 3].

Додатково ІСШ класифікуються на ускладнені й неускладнені інфекції, що зумовлено наявністю певних факторів ризику [2, 3].

Лікування ІСШ є проблематичним, оскільки відмічається зростання поширеності антибіотикорезистентності грамнегативних мікроорганізмів, що призводить до обмеження терапевтичних заходів, пов'язаних з пероральним застосуванням лікарських засобів. Стійкість мікроорганізмів характеризується такими ознаками:

— продукція AmpC- $\beta$ -лактамази, що спричиняє стійкість ентеробактерій до цефалоспоринів;

— продукція ентеробактеріями  $\beta$ -лактамаз розширеного спектра дії (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBL-E);

— стійкість *Enterobacteriales* до карбапенемів (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE);

— мультирезистентність (multi-drug resistant, MDR);  
— *Pseudomonas aeruginosa* [4].

Вибір стратегії лікування ІСШ потребує системного підходу для підтвердження наявності запального процесу, його типу (локалізація, наявність ускладнень); оцінки факторів ризику ураження стійкими до антибактеріальних засобів мікроорганізмами; вибору оптимальних доз препарату, шляху введення й тривалості емпіричного антибактеріального режиму на основі антибіограми [2, 5].

### Неускладнений цистит

Неускладнені інфекційні захворювання нижніх сечовивідних шляхів зазвичай обмежуються гострим циститом у здорових невагітних жінок репродуктивного віку без ознак структурних урологічних аномалій [2]. Значну частину всіх призначених антибактеріальних препаратів використовують для лікування неускладнених ІСШ. З огляду на цей факт урологічним пацієнтам необхідно відповідально й свідомо призначати антибактеріальну терапію, оскільки зростання резистентності патогенів відмічається саме в цій групі [2, 5, 6].

Посів сечі й проведення тестування для визначення чутливості до антибіотика для пацієнтів з неускладненим гострим циститом не схвалюються клінічними рекомендаціями через відсутність впливу на тактику лікування [5, 6]. Гострий неускладнений цистит найчастіше зумовлений *Enterobacteriales*, *Enterococcus* і *Staphylococcus saprophyticus*. Серед *Enterobacteriales* spp. у 80 % випадків збудниками є:

- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella* spp.;
- *Proteus* spp. [7, 8].

Перелік емпіричних антибіотиків першої лінії для лікування гострого бактеріального циститу в інших випадках у здорових невагітних жінок репродуктивного віку, рекомендований Американським товариством інфекційних хвороб (IDSA), включає:

- 5-денний курс препаратів нітрофуранового ряду, наприклад ніфурателю;

- 3-денний курс триметоприму/сульфаметоксазолу за умови, що поширеність резистентності *E.coli* до триметоприму/сульфаметоксазолу становить < 20 %;

- разовий прийом фосфоміцину триметамолу в дозі 3 г.

Препаратами другої лінії є фторхінолони й пероральні β-лактамі антибіотики (амоксцилін/клавуланат, цефалексин) [2].

Препарати нітрофуранового ряду фосфоміцин і півмецилінам є найбільш активними протимікробними препаратами *in vitro* щодо *E.coli*, включно з впливом на ESBL-E та утворення AmpC-β-лактамази, що продукується цим мікроорганізмом, в амбулаторних пацієнтів з гострим циститом. Крім того, рівень стійкості до цих антибіотиків не підвищується протягом тривалого часу [7, 9, 10].

Фосфоміцин триметамін — розчинна сіль фосфоміцину — використовується для пероральної монотерапії в жінок при неускладнених ІСШ, спричинених *E.coli* та *Enterococcus faecalis* [2], і не рекомендований для лікування ІСШ, викликаних *Klebsiella* spp. Хоча цей препарат є активним проти інших резистентних грамнегативних організмів, дані, що підтверджують його ефективність у лікуванні мультирезистентних уропатогенів або ускладнених ІСШ, обмежені. Крім того, існує ймовірність підвищення резистентності до фосфоміцину за умови широкого його використання [13–19].

Інтерпретація чутливості до фосфоміцину є варіабельною в різних регіонах: різняться пороги чутливості, показані лабораторними дослідженнями, і методи тестування для визначення рівня сприйнятливості. Тест на чутливість до фосфоміцину є низькочутливим щодо виявлення резистентних колоній і залежить від показників стійкості до *K.pneumoniae* [20]. У дослідженнях R.X. Wijma et al. (2018) було виявлено значну міжособистісну фармакокінетичну мінливість у порції сечі після прийому фосфоміцину триметамолу в дозі 3 г у 40 здорових жінок з нормальною функцією нирок [21].

У відкритому рандомізованому дослідженні 513 жінок з неускладненою ІСШ встановлено, що препарати нітрофуранового ряду є кращими лікарськими засобами порівняно з фосфоміцином (монотерапія в дозі 3 г) як клінічно, так і мікробіологічно, навіть при лікуванні ІСШ, спричиненої *E.coli* [22]. Отже, за умови відсутності додаткових даних препарати нітрофуранового ряду слід використовувати як лікарські засоби першої лінії при лікуванні гострого циститу, крім випадків резистентності, алергії або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). У разі відсутності ефективності терапії препаратами нітрофуранового ряду фосфоміцин слід використовувати як альтернативний антибіотик.

Триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендовано застосовувати як варіант емпіричного лікування неускладненого циститу в кількох регіонах, оскільки відзначається високий показник стійкості до нього *E.coli*, що перевищує 20 %, особливо у великих містах. Проте регіональну різницю в стійкості до антибіотиків слід розглядати як умовну [7, 9, 10, 23]. Застосування цього препарату в пацієнтів похилого віку слід обмежити, враховуючи ризик розвитку гострої ниркової недостатності й гіперкаліємії [24].

Фторхінолони не рекомендовані для лікування неускладненого циститу через підвищення рівня стійкості мікроорганізмів, особливо *E.coli* [25]. Разом з тим їх можна використовувати в таких випадках:

- для емпіричного лікування (або якщо терапія спрямована на виявлений збудник) неускладненого циститу з резистентністю до препарату або при алергічних реакціях на антибіотики першої лінії (препарати нітрофуранового ряду й фосфоміцин);

- при порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- якщо ІСШ викликані іншими *Enterobacteriales*, крім *E.coli* (*Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*), *P.aeruginosa* і *Stenotrophomonas maltophilia* [8].

Пероральні цефалоспоринони є четвертою за активністю групою протимікробних засобів щодо *E.coli* після препаратів нітрофуранового ряду, фосфоміцину й півмецилінаму. Здебільшого пероральні цефалоспоринони використовуються:

- для емпіричного лікування (або якщо терапія спрямована на виявлений збудник) неускладненого циститу з резистентністю до препарату або при алергічних реакціях на антибіотики першої лінії (препарати нітрофуранового ряду й фосфоміцин);

- при порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- якщо ІСШ викликані іншими *Enterobacteriales*, крім *E.coli* (*K.pneumoniae*, *P.mirabilis*) [8].

## Ускладнені ІСШ і гострий пієлонефрит

Ускладнені ІСШ пов'язані з основним захворюванням, що підвищує ризик повторного інфікування або змушує відмовитись від лікування внаслідок функціональних або анатомічних аномалій сечовивідних шляхів [5, 6]. Лікування ускладнених ІСШ і гострого пієлонефриту часто вимагає внутрішньовенного введення емпіричного антибіотика широкого спектра дії [6]. Проте в разі задовільної терапевтичної відповіді на початкове лікування й за умови наявності результату тестування на чутливість до антимікробних препаратів рекомендовано продовження терапії пероральним антибіотиком, до якого колонії мікроорганізмів є нестійкими навіть у пацієнтів з бактеріємією [38].

Застосування **цефалоспоринонів** (препарати цефалоспоринового ряду) є першим рекомендованим емпіричним методом лікування гострого пієлонефриту за умови відсутності факторів ризику розвитку резистентності, таких як ESBL-E, *P.aeruginosa* або *Enterococci* [2, 5, 39].

Фактори ризику розвитку ІСШ, резистентних до цефалоспоринов широкого спектра:

- старший вік;
- проживання в будинках для людей похилого віку (хоспісах);
- попередньо проведена антимікробна терапія;
- лікування триметопримом/сульфаметоксазолом протягом 6 міс.;
- госпіталізація;
- злоякісні пухлини;
- цукровий діабет;
- періодичні ІСШ [17, 40].

Хоча рівень стійкості *E.coli* до пероральних цефалоспоринов у деяких регіонах становить < 10 %, їх не слід застосовувати для емпіричного лікування неускладненого гострого пієлонефриту через відсутність клінічних доказів [7, 8]. Утім, пероральні цефалоспоринов використовуються для продовження лікування неускладненого гострого пієлонефриту після парентеральної терапії, якщо колонії мікроорганізмів є сприятливими або рівень спротиву низький [41–43].

**Фторхінолони** не рекомендовані для емпіричного лікування гострого пієлонефриту, оскільки рівень стійкості до фторхінолонів *E.coli* перевищує 10 % у кількох регіонах [7–9, 23, 65]. Крім того, їх не застосовують для емпіричного лікування ускладненої ІСШ або гострого пієлонефриту в пацієнтів з факторами ризику розвитку резистентності ESBL-E через високі показники стійкості [7, 35]. Фторхінолони можна використовувати як знижувальну терапію після парентерального лікування, якщо колонії збудника є сприятливими [38, 66].

Фінафлоксацин — це внутрішньовенний і пероральний препарат фторхінолонового ряду, що екскретується із сечею і має вищу ефективність у середовищі з кислим рН на відміну від ципрофлоксацину й левофлоксацину. Він є ефективним проти стійких до фторхінолонів *E.coli* та ESBL-E [67, 68]. **Карбапенеми** вважаються антимікробними засобами вибору для лікування ускладненої ІСШ і гострого пієлонефриту, особливо тяжких інфекцій, спричинених ESBL-E. Ертапенем є препаратом першої лінії серед карбапенемів для лікування ускладненої ІСШ і гострого пієлонефриту, викликаного ESBL-E, завдяки своїй ефективності, зручності для амбулаторного лікування й вужчому спектру дії порівняно з іншими карбапенемами [70, 71].

**Протимікробні засоби нової генерації.** Нещодавно з'явилися нові протимікробні засоби (цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам, плазоміцин), що затверджені для лікування ускладненої ІСШ і гострого пієлонефриту, спричиненого MDR-мікроорганізмами. Украй важливим рішенням є використання цих протимікробних засобів лише як крайнього засобу лікування ІСШ, спричинених MDR-організмами, що стійкі до антимікробних препаратів старої генерації, оскільки існує потреба в захисті цих антибіотиків від розвитку стійкості. Також наполегливо рекомендовано обачно використовувати протимікробні засоби старої генерації під час лікування ІСШ відповідно до сприйнятливості, клінічних параметрів і факторів ризику розвитку стійкості до антибіотиків у пацієнтів.

Карбапенеми залишаються препаратами вибору з доведеною ефективністю у хворих з ускладненою ІСШ і гострим пієлонефритом, особливо викликаними ESBL-E [70, 82]. Піперацилін/тазобактам використовують при лікуванні ІСШ легкого й середнього ступенів тяжкості, що спричинені сприйнятною ESBL-E, або якщо мінімальна інгібуюча концентрація є низькою, натомість цефепім не слід використовувати в цьому випадку [80]. Хоча цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авібактам можуть застосовуватися для лікування інфекцій ESBL, вони мають бути зарезервовані для лікування ускладненої ІСШ і гострого пієлонефриту через мультирезистентність *P.aeruginosa* (обидва) і CRE (лише цефтазидим/авібактам) [44, 56]. Меропенем/ваборбактам використовують переважно для лікування ускладненої ІСШ і гострого пієлонефриту, що спричинені карбапенемазапродукуючою *K.pneumoniae*, з урахуванням ефективності й наявності потенційного бар'єра, що запобігає розвитку стійкості [89, 90, 92].

З огляду на небезпеку розвитку стійкості мікроорганізмів при лікуванні ІСШ наполегливо рекомендується консультація інфекціоніста, мікробіолога або команди фахівців з управління антимікробними препаратами.

*Публікується скорочено.*

*Підготувала Вероніка Яремчук за матеріалами M.S. Bader et al. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents, Postgraduate Medicine (2019). Уперше надруковано в газеті «Здоров'я України», тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія», 2020, № 3(20) ■*

V. Yaremchuk

#### Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents

**Abstract.** The formation of antibiotic multiresistant strains is a global problem since it results in a decrease in antibiotic therapy effectiveness. The article deals with the modern approaches to the treatment of urinary tract infections concerning the preven-

tion of the formation of microorganisms' resistance to medications.

**Keywords:** non-complicated cystitis; acute pyelonephritis; antibiotic resistance; Gram negative microorganisms

Яремчук В.

#### Лечение инфекций мочевыводящих путей в эпоху антимикробной резистентности и новые антимикробные средства

**Резюме.** Появление устойчивых к антибактериальным препаратам мультирезистентных штаммов является глобальной проблемой, так как приводит к снижению эффективности антибиотикотерапии. В статье освещены новейшие подходы к лечению инфекций мочевыводящих путей с позиций

предотвращения развития устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам.

**Ключевые слова:** неосложненный цистит; острый пиелонефрит; антибиотикорезистентность; грамотрицательные микроорганизмы



Іванов Д.Д.

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

## Контроль розміру простих кіст нирок комбінацією засобів рослинного походження

**Резюме.** У статті розглядається ефективність застосування дієтичної добавки Анеза, що рекомендується для контролю розмірів простих кіст нирок. Автором розглянуті властивості дієтичної добавки, що стали основою для проведення 6-місячного ініціативного дослідження «Ефективність Анеза при Простих кістах нирок» (ЕТАП). Дизайн дослідження був заснований на доказовій практиці РОЕМ, воно проводилось як відкрите перспективне рандомізоване в одній групі на безоплатній основі в 60 осіб віком від 30 до 65 років з діагностованою кістою нирки I–II категорії за Bosniak. Критерії виключення: інвазивний урологічний анамнез, ниркова недостатність (хронічна хвороба нирок 3-ї стадії і вище). Середнє зменшення об'єму кісти на фоні прийому Анеза в правій нирці становило 46,5 %, у лівій — 39,9 %, у середньому 42,9 % ( $P \leq 0,01$ ). Найкраща динаміка зменшення об'єму кіст спостерігалась у жінок віком понад 40 років — 66,8 % проти 52,5 % до 40 років ( $t = 0,97$ ) і в чоловіків віком понад 40 років: 27,1 % проти 30,5 % ( $t = 0,29$ ). Проведене дослідження підтверджує ефективність Анеза в осіб з простими кістами нирок, і, на думку автора, дієтична добавка може бути рекомендована як додатковий засіб контролю росту кіст нирок I–II категорії за Bosniak.

**Ключові слова:** дієтична добавка; Анеза; дослідження ЕТАП; кіста I–II категорії за Bosniak

### Вступ: що таке проста кіста нирки

Нерідко випадковою знахідкою при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) нирок є виявлення кісти нирки. Прийнято вважати, що якщо кількість кіст понад 3 у кожній нирці, то йдеться про можливий початок полікістозу нирок, і такому пацієнту показані консультація нефролога й проведення генетичного дослідження. Якщо кісти виявляються поодинокими, їх кваліфікують за Bosniak за категорією і ступенем їх можливої малігнізації [1]. За категорією I ризик малігнізації складних кіст нирок дорівнює менш ніж 2 %. При категорії II ризик малігнізації кіст нирок дорівнює 18 %. Кісти > III категорії за Bosniak розглядають як варіант нирково-клітинного раку. Більшість кіст нирок при категорії IV класифікації Bosniak мають ризик виникнення злоякісної пухлини понад 90 %.

Найчастіше зустрічаються кісти I категорії — неускладнені, прості доброякісні кісти нирок, які чітко візуалізуються ультразвуком, комп'ютерною і магнітно-резонансною томографією (МРТ). II категорія — доброякісні, мінімально ускладнені кісти, відрізняються від кіст першої категорії появою перегородок, відкладенням кальцію в стінках або перегородках. Дана категорія кіст практично ніколи не малігнізується й потребує динамічного спостереження. Розміри різні, проте частіше менше за 3 см. IIF категорія — доброякісні кісти, які містять більшу кількість тонких перегородок, стінки і перегородки можуть бути потовщені й містити відкладення кальцію у вигляді вузликів. Практично ніколи не накопичують контраст, тому що вони не містять тканинного компонента. Розміри цих кіст можуть бути понад 3 см. Потребують динамічного спостереження. Як правило, не вимагають оперативного лікування [1].

## Верифікація діагнозу

Діагноз верифікується урологами на підставі УЗД і/або МРТ нирок. У випадку встановлення діагнозу кісти III або IV категорії за Bosniak пацієнти залишаються на урологічному контролі. Лікарі загальної практики спостерігають за пацієнтами з кістами I і II категорій. Контроль (один раз на пів року або рік) включає:

- відстеження креатиніну крові (розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, наприклад, за додатком yourGFR);
- аналіз темпу зростання розмірів кіст і їх структури;
- аналіз сечі.

## Лікування

У лікувальній тактиці можливий вибір із двох опцій: спостереження або пункція кісти із видаленням її вмісту та введенням склерозуючої речовини.

Тактика спостереження не завжди сприймається позитивно самими пацієнтами, які чекають поради про консервативне лікування кіст(-и). На відміну від полікістозу, де існують певні можливості медикаментозного контролю за темпами росту кіст, для простих кіст обґрунтованої тактики досі не запропоновано.

З 2019 року на ринок України введена дієтична добавка (ДД) для контролю простих кіст, що має у своєму складі наступні активні інгредієнти:

- екстракт коренів і кореневищ лопуха справжнього (*Arctium lappa*) порошкоподібний;
- екстракт трави мучниці звичайної (*Arctostaphylos uva-ursi Spreng.*) порошкоподібний;
- екстракт плодів тіл березового гриба (*Inonotus obliquus*) порошкоподібний;
- екстракт плодів шипшини травневої (*Rosa majalis Hegm.*) порошкоподібний;
- екстракт коренеплодів і листя петрушки городньої (*Petroselinum sativum*) порошкоподібний;
- екстракт коренів з кореневищами пірью повзучого (*Agropyrum repens*) порошкоподібний;
- лікопін (*Lycopersicon*) з насіння плодів томатів їстівних (*Lycopersicon esculentum*);
- екстракт незрілих плодів чорного горіха (*Juglans nigra*) порошкоподібний.

Оскільки ДД не є лікарськими засобами, для введення їх в обіг не вимагається доклінічного вивчення, а також клінічних випробувань.

Нагадаю, що ДД можна поділити на такі види:

- нутрицевтики — поживні речовини, у тому числі вітаміни, мікроелементи й макроелементи, амінокислоти;
- парафармацевтики (префікс «пара» (з грецької) означає «поруч» або «за межами») є альтернативними натуральними засобами лікування, до яких належать, зокрема, біофлавоноїди, антиоксиданти, фітоестрогени;
- еубіотики або пробіотики — харчові добавки, які містять у своєму складі мікроорганізми (біфі-

добактерії або лактобактерії) або їх метаболіти — сполуки, що утворюються в організмі у процесі метаболізму (обміну речовин), які беруть участь у гуморальній (за допомогою гормонів) регуляції в організмі, виконують роль будівельних блоків (наприклад, для клітинної мембрани), беруть участь у синтезі коферментів, що відіграють роль активного центру ферментної молекули. До них належать уже згадані амінокислоти, вітаміни, органічні кислоти, пуринові й піримідинові нуклеотиди, антибіотики й алкалоїди (деякі з яких можуть викликати залежність і навіть бути отруйними).

В інструкції до даного засобу зазначено, що його складові сприяють запобіганню росту кістозних утворень у нирках. Саме цю властивість було вирішено перевірити в ініціативному дослідженні «Ефективність Анеза при Простих кістах нирок» (ЕТАП).

## Власний досвід

Дизайн дослідження був заснований на доказовій практиці РОЕМ (Patient Oriented Evidence Matters) [2], яка передбачає пошук очевидної переваги при призначенні засобу. Дослідження проводилось як відкрите перспективне рандомізоване в одній групі (без групи порівняння) на безоплатній основі в 60 осіб віком від 30 до 65 років з діагностованою кістою I–II категорії за Bosniak.

Умови: лікарям компанією-виробником була надана інформація про продукт, який за умовами дослідження пацієнт мав приймати 6 місяців поспіль. Перша упаковка видавалась як пробна безкоштовно, решта купувалась пацієнтами за власний кошт.

Критерії включення: наявність простої кісти I–II категорії за Bosniak.

Критерії виключення: інвазивний урологічний анамнез, ниркова недостатність (хронічна хвороба нирок 3-ї стадії і вище).

Зацікавленість пацієнтів була обумовлена професійною інформацією і супроводом лікаря й безоплатним проведенням УЗД нирок під час включення в дослідження і після його завершення.

Тривалість дослідження: 6 місяців.

Інтервенція: прийом ДД Анеза по 1 капсулі тричі на добу.

Статистичний аналіз виконувався за допомогою онлайн-калькуляторів [3].

## Результати

Дослідження тривалістю 6 місяців було закінчено в 51 особи. Середній вік становив  $49 \pm 3$  роки. Серед них чоловіків було 29, жінок — 22, чоловіків до 40 років — 5, жінок до 40 років — 8, чоловіків після 40 років — 24, жінок після 40 років — 14 осіб, усього пацієнтів до 40 років — 13 осіб, після 40 років — 38 осіб.

Статистичний аналіз результатів поданий у табл. 1.

Середнє зменшення об'єму кісти на фоні прийому ДД Анеза в правій нирці становило 46,5 %, у лівій — 39,3 %, у середньому 42,9 % ( $P \leq 0,01$ ) (рис. 1, 2).

## Переносимість дієтичної добавки Анеза

Із 60 осіб, яких запросили в дослідження, його закінчила 51 (85 %). Лише один із 9 пацієнтів припинив прийом ДД Анеза з причини несприятливих шлункових скарг, що ми трактували як індивідуальну непереносимість. Інші 8 закінчили дослідження раніше з причин, не пов'язаних із прийомом фітопрепарату Анеза. Значущих побічних ефектів, на які звернула б увагу 51 особа — ті, хто приймав Анеза в межах 6-місячного дослідження, вказано не було.

## Висновки й практичне значення

Комбінований рослинний засіб Анеза запропонований для контролю збільшення розмірів простих кіст. Багатокомпонентний комплекс має різнона-

правлену дію, яка, згідно з результатами проведеного нами дослідження, призводить до статистично значущого зменшення розмірів простих кіст у нирках протягом 6 місяців прийому в усіх осіб з кістами I–II категорії за Bosniak. Найбільша ефективність спостерігається в жінок після 40 років і чоловіків до 40 років.

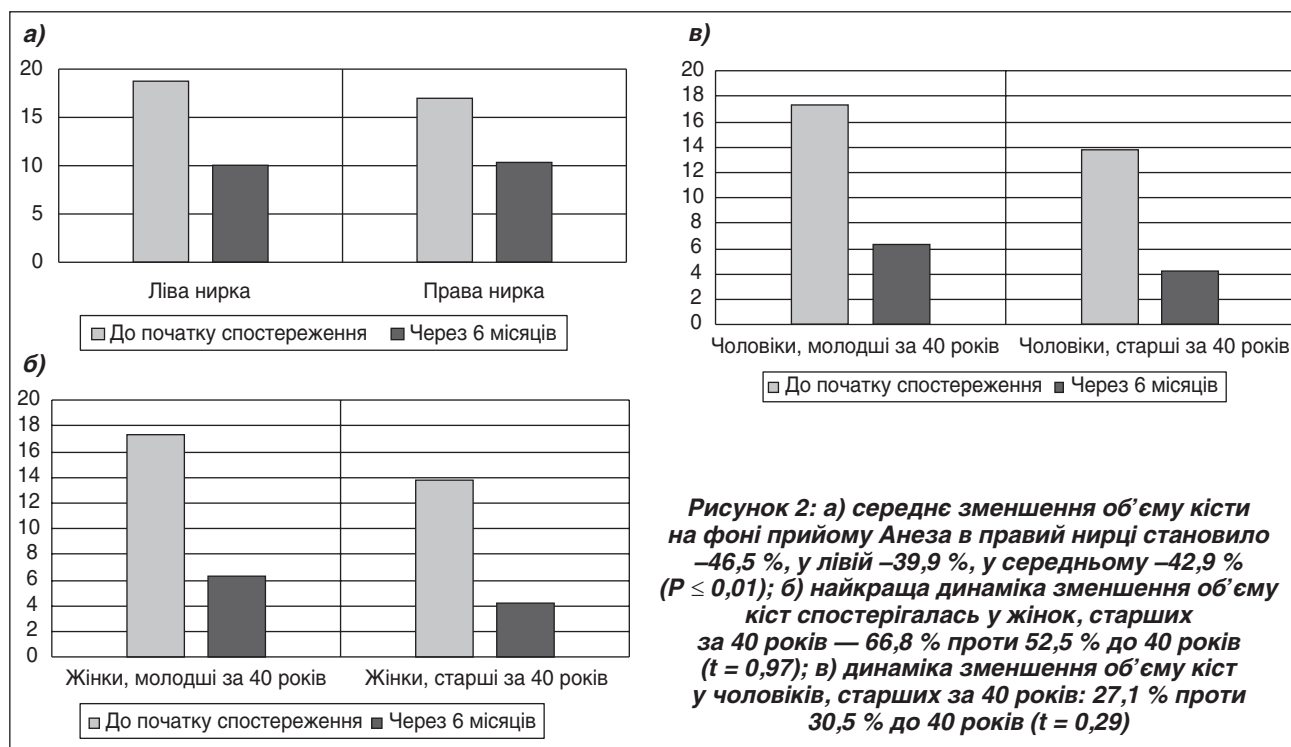
Додаткові ефекти ДД Анеза — м'який сечогінний, гіпотензивний, протизапальний, жовчогінний та інші (табл. 2) — збільшують привабливість прийому комбінації рослинних засобів.

**Подяки.** Автор висловлює подяку Олегу Володимировичу Петровському — ординатору клініки урології, завідувачу урологічного кабінету клініки амбулаторної допомоги «Головний військовий клінічний госпіталь»; Ярославу Олександровичу Шаповаленко — лікарю-

Таблиця 1. Результати застосування ДД Анеза (n = 51)

Показник	Міжквартильний діапазон
Кількість учасників	51
Вік пацієнта (повних років)	49,6
Середній розмір кіст ліворуч (мм)	18,8
Середній розмір кіст праворуч (мм)	16,9
Після терапії Анеза ліворуч (мм)	10,1
Після терапії Анеза праворуч (мм)	10,3
Динаміка ліворуч (%)	-46,5
Динаміка праворуч (%)	-39,3
Середнє значення (%)	-42,9

**Примітка:** розміри кіст зліва і справа до початку прийому препарату не мали статистичних відмінностей ( $p = 0,503307$ ).



Таблиця 2

Властивості	Екстракт коренів і кореневищ лопуха справжнього (Arctium lappa) порошок подібний	Екстракт трави мучниці звичайної (Arctostaphylos uva-ursi Spreng.) порошок подібний	Екстракт плодів тіл березового гриба (Inonotus obliquus) порошок подібний	Екстракт плодів шипшини травневої (Rosa majalis Herzm.) порошок подібний	Екстракт коренеплодів і листя петрушки городньої (Petroselinum sativum) порошок подібний	Екстракт коренів з кореневищами пирию повзучого (Agropyrum repens) порошок подібний	Лікопін (Lycopersene) з насіння плодів томатів істівних (Lycopersicon esculentum)	Екстракт незрілих плодів чорного горіха (Juglans nigra) порошок подібний
Протизапальні								
Сечогінні								
Жовчогінні								
Потогінні								
Гіполікемічні								
Антисептичні								
Антибактеріальні								
Антифунгальні								
Гіпотензивні								
Седативні								
Протицинготні								
Антисклеротичні								
Спазмолітичні								
Обволікаючі								
Метаболічні								
Антиоксидантні								
Радіопротекторні								
Протипухлинні								
Імуностимулюючі								
Вазодилататорні								
Антигельмінтні								
Репаративні								

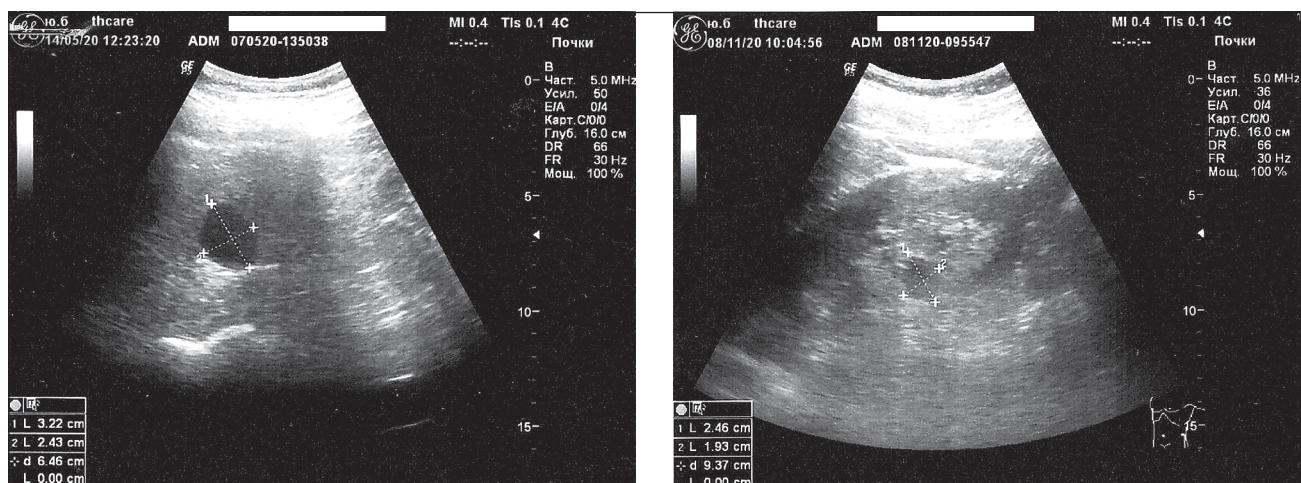


Рисунок 2

урологу, завідувачу центру «Хірургія одного дня», та Євгену Володимировичу Мелліну — лікарю-урологу першої категорії, дитячому оперуючому урологу другої категорії, фахівцю з УЗД, які проводили ультразвукове обстеження пацієнтів, які увійшли в дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Автор виступив організатором і куратором дослідження. До цього автор брав участь у промоції фітопрепарату Анеза й отримував гонорари від компанії-виробника.

**Джерело фінансування.** Матеріал підготовлений за власні кошти автора і за його власної ініціативи для підвищення обізнаності лікарів у питаннях контролю наявних кіст у пацієнтів.

## Список літератури

1. <https://radiographia.info/article/kista-pochki-klassifikatsiya-po-bosniak>.
2. <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516>.

3. <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>.
4. Гайовик А., Добжинська М.М. Лікопен — антиоксидант з радіозахисними та протипухлинними властивостями Огяд. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2014. 65(4). 263-71. [PubMed] [Google Scholar]
5. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. 61 (3). 295-303. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602510. Epub 2006 Aug 16.
6. Hogan J., Couchoud C., Bonthuis M., Ivanov D., Sinha M. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data From the ESPN/ERA-EDTA Registry. *American Journal of Transplantation.* 2016. 16(7). P. 2097-2105.
7. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Crestanello T., Ivanov D.D. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Annals of nutrition and metabolism.* 2020. 76. P. 69-70.

Отримано/Received 07.07.2021

Рецензовано/Revised 18.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2021 ■

## Information about authors

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

**Conflicts of interests.** The author is an organizer and overseer of the investigation. Before that the author took part in Aneza promotion and collected fees from the manufacturer.

**Information about funding.** The material is prepared on the author's own dime and upon his own initiative to raise awareness of physicians in controlling cysts in patients.

D.D. Ivanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Control of the size of simple kidney cysts by a combination of dietician supplement

**Abstract.** The effectiveness of the dietary supplement Aneza is presented with a practical approach. Aneza is positioned to control the size of simple kidney cysts. The author considers the properties of dietary supplements, which became the basis for a 6-month initiative study EFFECTIVENESS OF ANESA IN SIMPLE KIDNEY CYSTS (ETAP). The POEM study design was based on evidence-based practice and was conducted as an open prospective randomized in one group free of charge in 60 people aged 30 to 65 years with a diagnosed cyst I–II according to Bosniak. Exclusion criteria were as follows: invasive urological history, renal failure (chronic kidney disease stage 3 and above). The average decrease in the vo-

lume of the cyst on the background of receiving Aneza in the right kidney was minus 46.5 %, in the left — minus 39.9 %, on average minus 42.9 % ( $P \leq 0.01$ ). The best dynamics of cyst volume reduction was observed in women older than 40 years — 66.8 % vs. 52.5 % up to 40 years: ( $t = 0.97$ ), and in men up to 40 years old: 27.1 % vs. 30.5 % ( $t = 0.29$ ). The study confirms the effectiveness of Aneza in people with simple kidney cysts and, in the author's opinion, a dietary supplement can be recommended as an additional means of controlling the growth of kidney cysts I–II according to Bosniak.

**Keywords:** dietary supplement; Aneza; ETAP study; cyst I–II according to Bosniak

Иванов Д.Д.

Національний університет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

#### Контроль размера простых кист почек комбинацией средств растительного происхождения

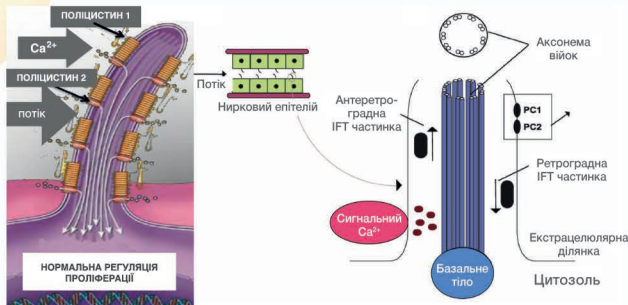
**Резюме.** В статье рассматривается эффективность применения диетической добавки Анеза, которая рекомендуется для контроля размеров простых кист почек. Автором рассмотрены свойства диетической добавки, которые стали основой для проведения 6-месячного инициативного исследования «ЭффекТивность Анеза при Простых кистах почек» (ЭТАП). Дизайн исследования был основан на доказательной практике РОЕМ. Исследование проводилось как открытое перспективное рандомизированное в одной группе на безвозмездной основе у 60 человек в возрасте от 30 до 65 лет с диагностированной кистой почки I–II категории по Bosniak. Критерии исключения: инвазивный урологический анамнез, почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3-й стадии и

выше). Среднее уменьшение объема кисты на фоне приема Анеза в правый почке составило 46,5 %, в левой — 39,9 %, в среднем 42,9 % ( $P \leq 0,01$ ). Лучшая динамика уменьшения объема кист наблюдалась у женщин старше 40 лет — 66,8 % против 52,5 % до 40 лет ( $t = 0,97$ ) и у мужчин младше 40 лет: 27,1 % против 30,5 % ( $t = 0,29$ ). Проведенное исследование подтверждает эффективность препарата Анеза у людей с простыми кистами почек, и, по мнению автора, диетическая добавка может быть рекомендована в качестве дополнительного средства контроля роста кист почек I–II категории по Bosniak.

**Ключевые слова:** диетическая добавка; Анеза; исследование ЭТАП; киста I–II категории по Bosniak

# АНЕЗА-

для попередження зростання та малігнізації кіст нирок



Таким чином, порушення функціонування або повна втрата первинної війки, що супроводжується порушенням сприйнятливості ниркового епітелію до току сечі та порушенням гомеостазу  $Ca^{2+}$ , сприяє розладу регуляції клітинного циклу, що призводить до **НЕКОНТРОЛЬОВАНОЇ** проліферації клітин з подальшим формуванням кіст [2].

**Формування кісти нирки пов'язане з декількома основними процесами:**



● посилення проліферації та апоптозом вистилаючих порожнину кісти епітеліоцитів;

● втрату їх планарної полярності;

● порушенням зв'язку з базальною мембраною і дедиференціюванням з трансформацією нормального реабсорбційного фенотипу клітин в секреторний [3].

Анеза - комбінований засіб рослинного походження для попередження розвитку кіст нирок, який перешкоджає росту та малігнізації кістозних утворень, тому що:

- стимулює синтез фактора некрозу пухлини (TNF $\alpha$ )
- пригнічує синтез ендотеліальної NO-синтази в клітинах кісти
- знижує утворення АДФ в клітинах кісти
- знижує процеси гліколізу в клітинах кісти
- знижує проліферацію клітин кісти

1. Частота малигнізації кіст почек категорій 1, 2, 2F по класифікації BOSNIAK в мультилокулярний кістозний печечно-клітинний рак.

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.3.111-115>

С.П. Даренков, А.А. Проскоков, А.А. Агабекян, И.А. Трофимов

Кафедра урології Центральної державної медичної академії Управління делами Президента РФ: ФГБУ «Клиническая больница» Управління делами Президента РФ, Москва, Росія

2. Flegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8(11):880-893. DOI: 10.1038/nrm2278.

3. Nishi S, Tian X, Gallagher A.R. et al. Loss of oriented cell division does not initiate cyst formation. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. 21:295-302. DOI: 10.1681/ASN.2009060603.

4. Watzl B, Girschbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // British, J. of Nutrition. - 2005; 93 (1):49-55.

Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis Modulates Intestinal Immune Functions in Rats1 // J. Nutr. - 2004; 134:153-156.

5. Антаев, А. Н. Матеріали к фармакології гидрохинона: Дис. д-ра медицины / А.Н. Антаев. С.-Петербург, 1987. Волобой, Нина Леонидовна. Связь фармакологической активности арбутина с его электронным строением: диссертация ... кандидата биологических наук: 14.03.06/ Волобой Нина Леонидовна; [Место защиты: ГУ-Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАНИ]. Томск, 2013. 120 с.

6. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. - М.: Медицина, 1974.

Шиврина А.Н., Ловягина Е.В., Платонова Е.Г. Характеристика комплекса сложных органических соединений чаги. В кн. «Чага и её лечебное применение». - Л., АН СССР, 1959.

7. Заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы от 03.08.2018 года № 602-123-20-2/34400.

8. Yano S, et al. Dietary flavones suppresses IgE and Th2 cytokines in OVA-immunized BALB/c mice. Eur J Nutr. (2007). Kuo ML, Lee KC, Lin JK. Genotoxicities of nitropyrenes and their modulation by apigenin, tannic acid, ellagic acid and indole-3-carbinol in the Salmonella and CHO systems. Mutat Res. (1992).

9. Visioli F, Riso P, Grande S, Galli C, Porrini M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. Eur J Nutr. 2003 Aug;42(4):201-6.

10. The prolyl isomerase Piri1 acts as a novel molecular switch for TNF-alpha-induced priming of the NADPH oxidase in human neutrophils / T. Boussetta, M.-A. Gougerot-Pocidallo, G. Hayem et al. // Blood. 2010. Vol. 116, Issue 26. P. 5795-5802. doi: 10.1182/bleed - 2010-03-273094

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку Анеза призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.

# КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ

## РЕОСОРБІЛАКТ®

Зменшує набряк навколо корінців, впливаючи на зовнішньосудинні причини набряку  
По 200 мл 5 днів



## ЛАТРЕН®

Зменшує набряк навколо корінців, впливаючи на внутрішньосудинні причини набряку  
По 200 мл 5 днів

### СХЕМА ЛІКУВАННЯ

ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>ТІВОРТІН®</b> по 4,2-8,4 г в/в крапельно 1 раз на день	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>ЛАТРЕН®</b> по 200,0 мл в/в крапельно 1 раз на день		✓		✓		✓		✓		✓
<b>РЕОСОРБІЛАКТ®</b> по 200,0 мл в/в крапельно 1 раз на день	✓		✓		✓		✓		✓	
<b>ТІВОРТІН® аспарат</b> по 2 Мірні ложки 2 рази на день	Продовжити після інфузійного курсу ТІВОРТІНУ протягом 24-28 днів з метою відновлення ендотелію судин									

- Усуває набряк за рахунок гіперосмолярності
- Відкриває прекапілярні сфінктери
- Покращує периферичний кровообіг

- Зменшує агрегацію формених елементів крові
- Знижує продукцію прозапальних цитокінів
- Активує ендотелію-незалежний механізм вазодилатації<sup>1</sup>

## ТІВОРТІН®

4,2 г або 8,4 г  
10 днів з переходом на ТІВОРТІН® аспарат



- Відновлює функцію ендотелію судин
- Захищає судини
- Активує ендотеліюзалежний механізм вазодилатації<sup>2</sup>

## ЛАТРЕН®

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Латрен®

**Склад:**  
діюча речовина: 1 мл розчину містить 0,5 мг пентоксифіліну;  
допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.  
**Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилатори.  
**Похідні пурину.** Код АТХ С04А D03.  
**Фармакологічні властивості.**

Пентоксифілін є похідним метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов'язує з пригніченням фосфодіестерази і накопиченням 3,5-АМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та посилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості.

**Показання.**  
Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням трофічні розлади у тканинах, пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбоемблійний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріїт; ангіонейропатія (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху.

**Протипоказання.**  
Латрен® протипоказаний: пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифіліну, до інших метилксантинів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен®; пацієнтам із масивною кровотечею (ризик посилення кровотечі); пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливих у мозок (ризик посилення кровотечі). Якщо під час лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити; пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда; пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками; пацієнтам із геморагічним діатезом.

**Упаковка.** По 100 мл, або 200 мл, або 400 мл розчину у пляшках скляних.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.  
**Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».  
**РП МОЗ України** UA/6388/01/01

## ТІВОРТІН®

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРТІН®

**Склад:**  
діюча речовина: L-arginini hydrochloridum; 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів);  
допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.  
**Фармакотерапевтична група.** Кровозагущувачі та перфузійні розчини.  
Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01.

**Фармакологічні властивості.** Аргінін (α-аміно-d-гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різноманітним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. Тівортин® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор притоку крові і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Тівортин® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію її адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки.

**Показання.** Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, затримка розвитку плода і преєклампсія – в складі комплексної терапії.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

**Упаковка.** По 100 мл або 200 мл у плящці № 1 у паці.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.  
**Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».  
**РП МОЗ України** UA/8954/01/01

## РЕОСОРБІЛАКТ®

### ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу РЕОСОРБІЛАКТ®

**Склад:**  
діючі речовини: 1 мл розчину містить сорбітолу 60,0 мг, натрію лактату (у перерахунок на 100 % речовину) 19,0 мг, натрію хлориду 6,0 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахунок на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунок на магнію хлорид) 0,2 мг.

**Фармакотерапевтична група.** Розчини, які впливають на електролітний баланс. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ B05B B04.

**Фармакологічні властивості.** Реосорбілакт® має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну і залужувальну дію та стимулює перистальтику кишечника. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і таким чином поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. Посилює діурез.

**Показання.** Для поліпшення капілярного кровооттоку з метою профілактики та лікування травматичного, операційного, гемолітичного, токсичного і опікового шоку, при гострій кровотраті, опіковій хворобі; інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією, загостренні хронічного гепатиту; сепсисі; для передопераційної підготовки та в післяопераційний період; для поліпшення артеріального і венозного кровообігу з метою профілактики тромбозів, тромбофлебітів, ендартеріїтів, хвороби Рейно.

**Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Реосорбілакт® не застосовувати при алкалозі, а також у випадках, коли протипоказане вливання великих об'ємів рідини (крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ступеня, декомпенсація ваді серця, термінальна ниркова недостатність), зневоднення, олігурія.

**Упаковка.** По 200 мл або 400 мл у плящці, по 1 плящці у паці; по 200 мл або 400 мл у пляшках; по 250 мл або 500 мл у контейнері.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.  
**Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».  
**РП МОЗ України** UA/2399/01/01

1. Чухловина М.Л. Особенности диагностики и лечения дорсопатий у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М.Л. ЧУХЛОВИНА, А.А.ЧУХЛОВИНА. ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 7, 2017.  
2. Путилина М.В. Вертеброгенный болевой синдром / М.В. ПУТИЛИНА. Медицинские новости, 2015, № 4.





УДК 615.015.21

Іванов Д.Д.

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

## Здоров'я нефрона — запорука стабільного артеріального тиску

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок є одним з найбільш поширених захворювань у світі. Поряд з ушкодженням власне нирки захворювання пов'язане з великими ризиками з боку серцево-судинної, ендокринної та інших систем організму. Огляд містить останні погляди на проблему й дані досліджень, а також сучасні терапевтичні рішення для всебічного лікування захворювання й проведення патогенетично обґрунтованої корекції волюмодинаміки. Розглянутий у статті підхід виходить за межі традиційної ренопротекції, що передбачає призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Відновлення нормального кровотоку в нирках можливе за рахунок оптимізації гідратації, реологічних і гідродинамічних властивостей речовин, що вводяться внутрішньовенно. Автором наведені доказові дані щодо аргініну, пентоксифіліну й Реосорбілакту, які при комплексному застосуванні покращують гемодинамічні й метаболічні параметри ниркового кровотоку, закладаючи основу для відновлення й збереження функції нирок. Водночас дезінтоксикаційні властивості згаданих речовин допомагають ниркам виконувати функцію очищення організму. Отже, комплексний підхід стає патогенетично обґрунтованим для людей із хронічною хворобою нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; артеріальна гіпертензія; нефропротекція; інфузійна терапія; Реосорбілакт; Тівортін; Латрен

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найбільш поширених проблем у системі охорони здоров'я з тяжкими соціальними й економічними наслідками. Ця гетерогенна група захворювань об'єднує будь-які порушення нормальної структури й функції нирок з подальшим виникненням ниркових і позаниркових розладів, що мають несприятливий вплив на більшість систем організму. Важливою проблемою в усьому світі на сьогодні є своєчасна діагностика й уповільнення втрати функції нирки, що дозволяє покращити якість і тривалість життя пацієнтів, а також скоротити витрати на діаліз і підтримуючу терапію [1]. До цього часу нагальною проблемою у світі є діагностика ХХН на початкових стадіях через невисоку обізнаність амбулаторного/догоспітального сектора медичних працівників з ранніми симптомами захворювання, що можуть бути прихованими тривалий час. Зволікання у встановленні

діагнозу ХХН пов'язане з великими ризиками не лише щодо власне нирок пацієнта, але й щодо метаболічних порушень серцево-судинної та ендокринної систем. До найбільш частих ускладнень, що супроводжують ХХН, належать: артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, анемія, серцево-судинна недостатність, інфекції [1, 2].

### Нирки й гідратація

З метою запобігання виникненню ризику ураження нирок або прогресуванню наявного ураження велика увага в усьому світі на сьогодні приділяється дослідженню гідратаційного статусу [3–8]. Виконуються дослідження задля встановлення рівня нормальної гідратації в здорових індивідів і таких, які мають ХХН, а також залежно від умов щоденної діяльності й роду занять популяції.

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2021

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

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: mmaprofitvanov@gmail.com

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: mmaprofitvanov@gmail.com

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

Гідrataцією називають динамічну рівновагу між вживанням і втратою води. Навіть незначні підвищення осмолярності, що сприймаються осморорецепторами людського організму, провокують вивільнення аргінін-вазопресинового гормону (АВГ) гіпофізом.

АВГ має антидіуретичну активність, підвищуючи реабсорбцію води ниркою і знижуючи діурез за для обмеження втрати рідини організмом і підтримки осмолярності плазми. Стани, що супроводжуються хронічним підвищенням рівнів АВГ, призводять до посилення гломерулярної гіперфільтрації і підвищення концентрації сечі, і такі стани пов'язують з виникненням ниркових розладів [8].

Загалом реакція організму людини на гідrataцію залежить від функціонального резерву нирки (ФРН), тому здорові індивіди й індивіди на ранніх стадіях ХХН (за умови збереженого ФРН) мають до неї добру толерантність. Проте при гострому ураженні нирок і ХХН, особливо стадії 3 і нижче, надмірна гідrataція втрачає свої переваги й може бути небезпечною, призводячи до прискорення зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [3–7]. Нагадаємо, що основною метою гідrataції є забезпечення фізіологічного діурезу (1,2–1,8 л/добу) і нормальної осмолярності сечі [6, 7].

Робочі умови, що мають суттєвий вплив на нормальну гідrataцію в здорових індивідів, також асоційовані з підвищеним ризиком розвитку захворювань нирок, таких як інфекції сечовивідних шляхів, формування ниркових конкрементів і розвиток ХХН.

Серед проблем у дослідженні Nerbass et al. (2019) згадують відсутність доступу до джерел і час до гідrataції, проблему наявності питної води, доступу до туалетів, стрес, тяжку фізичну працю й роботу в спекотних умовах. Окрім прямого впливу на функцію нирки й ризик розвитку ХХН, такі обмеження пов'язували з порушеннями загального стану (головний біль, втома, слабкість), когнітивними розладами, що підвищували ризик травматизму, порушенням працездатності й економічними втратами [9].

## Нирки й артеріальна гіпертензія

Ниркова макро- і мікроциркуляція відіграють важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія є одним з найважливіших модифікованих ризик-факторів у пацієнтів із ХХН і серцево-судинними ураженнями і часто є першим симптомом цих захворювань. Важливими факторами, що можуть допомогти запобігти розвитку АГ, є обмеження вживання солі й алкоголю, припинення куріння, втрата надмірної ваги, фізична активність, збалансована дієта з достатнім вмістом калію, кальцію і магнію, управління стресом. Усі ці покращання можуть з легкістю бути впроваджені за допомогою системи охорони здоров'я і консультації з лікарем, але їх брак все ще є добре помітним. Системне підвищення артеріального тиску призводить до пошкодження нирки починаючи з її мікроциркуляторного русла, з подальшим ураженням крупних судин і їх фіброзуванням, що, у свою чергу, призводить до втрати еластичності судинної стінки,

генералізації гіпертензії, гіпоксії тканин і посилення руйнівного ефекту на ниркову тканину [10–13]. Додатковим механізмом, що сприяє формуванню гіпертензії в пацієнтів із ХХН, є активація симпатичної нервової системи й обструктивне нічне апное, що пов'язують з гіперальдостеронізмом, затримкою солі й рідини [14].

Відомо, що участь нирки в регуляції артеріального тиску здійснюється двома шляхами: регуляцією об'єму води й електролітів і регуляцією вазоконстрикції шляхом секреції реніну з подальшим формуванням ангіотензину I, ангіотензину II і секреції вазодепресорних речовин. Традиційно вважається, що ушкодження нирки виникає внаслідок її ішемії з подальшою активацією ренін-ангіотезин-альдостеронової системи (РААС), що призводить до вазоконстрикції і посилення гіпоксичного ефекту на тканину нирки, а підвищений пасаж крові при АГ призводить до гіперперфузії в капілярах нирки, пошкоджуючи гломерулярні структури. Ушкодження ендотелію при АГ також призводить до ремоделювання дрібних судин, посилюючи ефект гіпоксії: саме дисфункція ендотелію на сьогодні вважається одним з ключових факторів прогресування АГ, ХХН і метаболічного синдрому. Таким чином формується замкнене коло, що прискорює зниження ШКФ [11, 15, 16].

Блокада РААС є одним з найголовніших принципів лікування АГ шляхом одночасного зниження артеріального тиску й захисту макро- і мікроциркуляторного русла з метою уникнення оксидативного стресу. Такий підхід забезпечує стримування прогресування ХХН та уникнення/віддалення серцево-судинних ускладнень [1, 11–13, 16].

Разом з медикаментозною антигіпертензивною терапією наполегливо рекомендується модифікація способу життя — вживання достатньої кількості рідини (не надмірно), обмеження вживання солі, алкоголю, припинення куріння, нормалізація маси тіла, фізична активність, збалансована дієта [1, 12–14].

## Нирки, оксидативний стрес і старіння

Оксидативний стрес, викликаний розладами кровообігу й ішемією нирки, окрім ендотеліальної дисфункції, може також спричинятися пошкодженням мітохондрій. Цей стан призводить до деплеції депо АТФ і мітофагії — самостійного руйнування мітохондрій. Усі вищезазначені стани призводять до залучення клітин імунітету, активації прозапальних цитокінів, апоптозу й ушкодження тканини нирки. Основним проявом мітохондріальної дисфункції при цьому будуть дисфункція проксимальних каналців, тубулоінтерстиціальні пошкодження, подоцитопатії і нефротичний синдром. Мітофагія, а також інші прояви автофагії з деградацією лізосом є частими супутниками запальних та аутоімунних захворювань, гострого пошкодження нирок, ХХН і злоякісних пухлин. Подібні ефекти частіше можуть спостерігатись у віковій популяції, адже саме вона є групою підвищеного ризику з виникнення ХХН і серцево-судинних ускладнень. Блокування ланки автофагії шляхом усунення руйнівного стимулу може бути новим напрямком таргетної терапії [17, 18].

Важливо зауважити, що загалом старша популяція (вік понад 65 років) є однією з найбільш швидко зростаючих демографічних груп у розвинених країнах, і саме з огляду на це зростає кількість пацієнтів з діагностованою ХХН. Дослідження показують, що з плином часу в нирках виникають специфічні структурні зміни, а також відмінності в транскриптомній, гемодинамічній і фізіологічній відповіді на пошкодження. Такі зміни знижують здатність нирки протистояти ушкодженням і швидко відновлюватись, що в перспективі робить вагомий внесок у підвищення ймовірності виникнення гострого ураження нирок (ГУН) і прогресування ХХН [19]. Морфологічно в даному випадку визначається зменшення маси нирки, розвиток сполучної тканини (нефросклероз), артеріосклероз та атрофія; клінічно — дисфункція каналців зі зниженням реабсорбції натрію та екскреції калію, що корелює з втратою ШКФ.

І хоча старіння нирки є складним і досі не зовсім добре зрозумілим процесом, встановлено, що втрата захисних факторів, гіпоксія, оксидативний стрес і запалення відіграють у цьому процесі важливу роль, сприяючи фіброзу. При цьому механізми старіння нирки є подібними до тих, що мають місце при ХХН, тому ланки потенційної терапії можуть бути спільними [19, 20].

## Нирки та інші системні ураження

Іншою важливою проблемою світової системи охорони здоров'я є хронічна серцева недостатність (ХСН), що прямо впливає на нормальну функцію нирки з розвитком кардіоренального синдрому, а це сприяє прогресуванню ХСН. У сучасних протеомних дослідженнях (вивчення експресії генів на рівні білка) проаналізували протеомний склад нирки при ХСН-індукованій ХХН і встановили, що клінічно в мишей із ХСН, окрім гіпертрофії міокарда й системного легеневого застою, спостерігались обмеження кровообігу в нирці, зниження екскреції натрію і продукції сечі. ХСН також сприяла більш швидкому зниженню ШКФ, більш вираженій альбумінурії і креатинінемії, а також значному зростанню рівня ангіотензину II. Протеомний аналіз вказав на посилення регуляції (експресії) ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), специфічного рецептора продуктів глікозиляції (RAGE), протеїнів, задіяних у функціонуванні ендотелію і забезпеченні цілісності базальної мембрани клубочка, а також прозапальних протеїнів. Глибокий аналіз молекулярного профілю дає розгорнуте розуміння мультифакторного системного ураження при ХСН і ХХН, з доказами ранньої активації РААС і розвитку кардіоренального синдрому [21].

Менш очевидним у загальній клінічній практиці є порушення ниркової функції при захворюваннях печінки. Разом з тим ГУН є нерідким ускладненням у пацієнтів, госпіталізованих із цирозом печінки (20–50 %), і окрім основного лікування таким пацієнтам показано симптоматичне призначення вазоактивних препаратів з метою збереження функції нирки при тяжкій печінковій недостатності [22].

## Морфологічний портрет ГУН і ХХН

Разом з тим ГУН будь-якого генезу саме по собі не має на сьогодні відповідного лікування *per se*. Усі дослідження на даний час підсумовують необхідність регуляції клітинних і молекулярних факторів для уповільнення профібротичних процесів і відновлення функції органа. Разом з тим більшість факторів транскрипції (і гени, які за них відповідають), що беруть участь у відновленні або феномені епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), недостатньо вивчені. Відомо, що основними гравцями в даному випадку є макрофаги та інші імунні клітини, стан ендотелію і базальної мембрани й ангіокринна/антиангіокринна системи [23].

Беззаперечним є взаємозв'язок ГУН із ХХН, і саме порушення адаптації і послаблена/посилена імунна відповідь на ушкодження призводять до порушення клітинної адаптації і формування замкнутого кола фіброгенезу [24]. Учасником цього патогенезу, «занедбаним» вченими, є епітелій ниркових каналців, адже саме в ньому в результаті оксидативного стресу відбуваються значні метаболічні порушення під дією прозапальних чинників, що призводять до ЕМТ і фіброзу, а клінічно для пацієнта — до порушення всмоктування й екскреції.

Саме поняття «тубулярний секреторний кліренс» є маловідомим і рідко береться до уваги, незважаючи на його вирішальне значення для секретії одразу після фільтрації в клубочку. Існує думка, що відношення тубулярного секреторного кліренсу до ШКФ дозволить діагностично покращити диференціацію причин ХХН. Встановлені відмінності дадуть змогу скорегувати терапію і значно покращити ниркові й кардіоваскулярні наслідки [24, 25].

## Нові терапевтичні рішення

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що, окрім патогенетичної терапії ХХН, зокрема блокування РААС і терапії супутніх захворювань, важливим є пошук ефективної підтримуючої терапії для зниження руйнівних ефектів оксидативного стресу й запалення. Необхідним є пошук ефективних агентів для покращання метаболізму, ренального кровообігу, тонуусу й еластичності судин, дисфункції ендотелію і віддалення тубулоінтерстиціальних змін.

Саме в контексті оксидативного стресу як основної першопричини ендотеліальної дисфункції при ХХН значного поширення набувають препарати аргініну ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота). Ця умовно незамінна амінокислота є активним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму, що чинить антигіпоксичну, антиоксидантну, цитопротекторну, мембраностабілізуючу й детоксикаційну дію, бере участь у процесах міжклітинного енергозабезпечення й гормонального балансу (підвищує рівень інсуліну, глюкагону, пролактину й соматотропного гормону, регулює діяльність тимуса й рівня глюкози). Аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну, що є потужним стимулятором ендогенного оксидативного стресу. Зокрема, саме в контексті ниркового ендотелію аргінін

є субстратом для ферменту NO-синтетази, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, а в контексті судин — активує гуанілатциклазу, що знижує адгезію лейкоцитів і тромбоцитів і пригнічує ендотелін-1, що відповідає за проліферацію гладеньком'язових клітин, запобігаючи таким чином артеріо- і атеросклерозу.

Гепато- і ренопротекторна функції забезпечуються завдяки відновленню кислотно-лужної рівноваги, тому що аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці й активує перетворення аміаку в сечовину [26].

Препарат аргініну — Тівортін аспаратат — успішно показав себе як легальний препарат для покращання продуктивності атлетів завдяки покращанню оксигенації крові й посиленню активації скелетних і гладеньких м'язів [27].

Відомий на українському ринку препарат L-аргініну Тівортін широко призначається при ХСН, ішемічній хворобі серця, атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, захворюваннях нирок, печінки, цукровому діабеті, пневмоніях і прееклампсії. Існує два ізомери аргініну: ліво- і правообертальний. Важливим є той факт, що до білків ссавців входить саме лівообертальний ізомер (L-аргінін), у той час як D-аргінін не засвоюється й не дає жодних клінічних ефектів [48].

У пацієнтів із ХСН і пневмонією Тівортін аспаратат (5 мл) призначали тричі на день протягом 15 днів з метою оцінки продуктів метаболізму оксиду азоту ( $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ ) у периферичній крові. Відомо, що вміст цих сполук у периферичній крові значно зростає при дихальній недостатності внаслідок ураження легень пневмонією, що дає несприятливий дестабілізуючий ефект при ХСН. Даний ефект посилюється масивним синтезом запальних цитокинів і кумулятивним ефектом пошкодження ендотелію. Призначення Тівортіну аспаратату дозволило суттєво знизити рівень NO-сполук ( $3,83 \pm 0,29$  ммоль/л до  $5,76 \pm 0,33$  ммоль/л) у пацієнтів із ХСН і пневмонією. Цікаво, що в осіб контрольної групи з такими ж захворюваннями, які не приймали Тівортін, кількість NO-сполук зросла до  $7,01 \pm 0,40$  ммоль/л. Ефект від прийому препарату вважався позитивним, адже зростання концентрації  $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$  у крові дестабілізує клітинні мембрани і є шкідливим при ХСН і ХХН [28].

В іншому дослідженні оцінювали ефект препаратів аргініну в пацієнтів з пневмонією, гіпертензією та ускладненнями у вигляді ексудативного плевриту. Пацієнтам, окрім основної патогенетичної терапії, призначали торасемід пролонгованої дії і Тівортін аспаратат. Дана комбінація дозволила вірогідно покращити біохімічні параметри крові, рівень сатурації і прискорила одужання порівняно з контрольною групою, що також знизило витрати на лікування [29].

У пацієнтів з гіпертензією ренального генезу при дисфункції ендотелію нерідко спостерігаються порушення реології крові і активація формування тромбів. Призначення Тівортіну аспаратату в комбінації з Реосорбілактом дозволило знизити ризик виникнення цих небажаних ефектів з покращанням реології крові, ре-

гулячії тонусу судин, запобіганням травмуванню ендотелію з його патологічною ремодуляцією і зниженням активності ангіотензину [30].

Отже, Тівортін є надійним союзником у лікуванні гіпертензії ниркового й позаниркового походження: потужна антиоксидантна дія в комбінації зі зниженням активності ангіотензину дає суттєвий захисний і вазопротекторний ефект. Препарат можна призначати як перорально (5 мл 3–8 разів на добу, тривалість лікування 8–15 днів), так і шляхом інфузійної терапії (добова доза становить 100 мл розчину і може бути збільшена до 200 мл).

Комбінація з **Реосорбілактом** у попередньому дослідженні не випадкова [30]. Було оцінено вплив внутрішньовенної терапії Реосорбілактом і Тівортіном у пацієнтів із хронічними гломерулонефритами й пієлонефритами. Додатковими критеріями оцінки ефективності лікування стали кількість та об'єм тромбоцитів і оцінка системи гемостазу (фібриноген, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час). Комбінація двох препаратів порівняно зі стандартним лікуванням знизила в'язкість крові, зменшила ризик формування мікротромбів (антитромбоцитарна дія) і прояви дисфункції ендотелію [30].

Щодо патогенезу ХХН одним з найважливіших компонентів лікування є усунення розладів гемодинаміки й мікроциркуляції, корекція кислотно-основного стану й інтоксикації [31].

Реосорбілакт є комплексним інфузійним розчином і вдалим вибором для пацієнтів із ХХН завдяки ізотонічній концентрації сорбітолу й лактату натрію, що здійснює реологічну, залужнюючу й дезінтоксикаційну дію. Препарат успішно корегує метаболічний ацидоз без різких коливань рН і стимулює перистальтику кишечника. Сорбітол, що входить до складу розчину, має виражену дезагрегантну дію, покращуючи мікро- і макроциркуляцію, перфузію тканин, що дозволяє уникати формування тромбів та ушкодження ендотелію з його подальшою дисфункцією і втратою еластичності судин. Хлорид натрію і хлорид кальцію в складі Реосорбілакту ефективно відновлюють електролітний баланс, знижують проникність судинної стінки, регідратують за рахунок збільшення об'єму циркулюючої крові. Хлорид калію, у свою чергу, має помірну діуретичну дію і покращує провідну функцію скелетних м'язів, що є значною перевагою при міастенії.

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

Висока осмолярність розчину забезпечує стійке підвищення онкотичного тиску й визначає виражені дезагрегантні властивості. Натрію лактат, що входить до його складу, сприяє поступовому підвищенню лужного резерву крові. Для корекції ацидозу препарат використовується в концентрації 8–10 мл/кг на добу. Використання Реосорбілакту при нефротичному синдромі й

функціональній гострій нирковій недостатності дозволяє підвищити концентрацію натрію в сироватці крові. Отже, створюються умови для ефективного використання петльових діуретиків у цих груп пацієнтів [32].

Препарат також застосовують для покращання капілярного кровотоку з метою лікування й профілактики шоківих станів, у пре- і постопераційній терапії, при інтоксикаціях та інфекціях, сепсисі та інших станах, при яких об'єм рідини для введення обмежено [32–34].

Міжнародні рекомендації KDIGO пропонують використання ізотонічних кристалоїдних розчинів (замість колоїдних) з метою збільшення інтраваскулярного об'єму в пацієнтів з ГУН [32, 35]. Реосорбілакт показаний пацієнтам із ХХН 1–4-ї стадій, він сприяє покращанню кардіогемодинаміки (знижується артеріальний тиск, зростає об'єм викиду лівого шлуночка, знижується периферичний опір судин і зменшуються периваскулярні набряки).

Реосорбілакт також входить до клінічних протоколів лікування інфекцій сечової системи в дітей (дозування: 200 мл при масі тіла до 60 кг і 400 мл при масі пацієнта > 60 кг, курс лікування 7–10 днів) [32].

Поруч з аргініном збалансовані кристалоїдні розчини використовують у схемах лікування респіраторних інфекцій і пневмонії (у дозі 200–400 мл/день). Препарат добре зарекомендував себе в дослідженнях, присвячених COVID-19, у яких призначення препарату сприяло покращанню оксигенації крові, регуляції температури тіла, детоксикації і скоротило тривалість потреби пацієнтів в оксигенотерапії і перебуванні в стаціонарі [32, 36].

Інфузійна дезінтоксикація пацієнтам з ураженням нирок проводиться в дозі 200–400 мл/добу; перевагою препарату є можливість поєднання зі збалансованою пероральною дегідратацією мінеральною водою «ReO» [32, 36].

Продовжуючи вибір розчинів для покращання реології крові й ниркового кровообігу, незайвим буде звернути увагу на тубулоінтерстиціальний компонент нирки, що може бути ефективно захищений препаратом **пентоксифілін (Латрен)**.

Пентоксифілін є похідним метилксантину. Його дія пов'язана з пригніченням фосфодіестерази й накопиченням 3,5-АМФ у клітинах гладенької мускулатури судин. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, покращує їх пластичність, знижує підвищену концентрацію фібриногену в плазмі крові, зменшуючи її в'язкість і покращуючи реологію. М'яка судинорозширювальна (міотропна) дія зменшує периферичний опір судин, покращуючи таким чином оксигенацію тканин і зменшуючи ефекти оксидативного стресу.

Препарат призначають для лікування периферичних судинних уражень, при артеріо- та атеросклеротичних ураженнях, цукровому діабеті й діабетичній ангіопатії, тромбозах і трофічних ураженнях, судинних захворюваннях ЦНС, порушеннях кровообігу сітківки і ХХН [37, 38].

Оскільки велика частка первинних гломерулярних уражень, що передують ХХН, має запальну природу, варто нагадати про здатність пентоксифіліну пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів у клубочках. Препарат покращує чутливість тканин до інсуліну, толерантність до глюкози, знижує прояви глікоксидативного стресу й рівні специфічного рецептора продуктів глікозиляції, а також підвищує активність антиоксидантних ферментів [39–41].

Так, ефективна дія пентоксифіліну в лікуванні захворювань нирок описана в огляді множинних досліджень (Liu et al., 2017), у якому комбінація препарату з інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину давала виражений позитивний ефект зниження протеїнурії, альбумінурії і сповільнення втрати ШКФ у пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадій. Вважається, що в даному випадку перевагами застосування пентоксифіліну при ХХН є покращання реології крові, мікроциркуляції, зниження артеріального тиску й захист ендотелію — так здійснюється захист нефрона й тубулоінтерстицію загалом; але також описано позитивний ефект при лікуванні серцево-судинних захворювань, анемії і цукрового діабету, що є частими супутниками ХХН [39]. Комбінація пентоксифіліну з еритропоетинами вірогідно показала віддалення часу діалізу при ХХН [42]. Завдяки пригніченню запалення й зниженню протеїнурії пентоксифілін є високоефективним у стримуванні прогресування ХХН, і разом з тим він знижує показники серцево-судинної смертності й сповільнює перебіг діабетичної хвороби нирок завдяки захисту периферичних судин і покращанню відповіді на введення інсуліну [39–45].

Подальші дослідження ренопротекторного ефекту пентоксифіліну проводили на моделі ішемії/реперфузії в щурів, встановивши зниження рівнів цистатину С, креатиніну, азоту сечовини й прозапальних молекул в особин, пролікованих препаратом, що підтвердило його протизапальну, антиоксидантну й антиапоптозну дію [46].

Повертаючись до актуальної донині пандемії COVID-19, варто згадати ефективне використання пентоксифіліну в лікуванні таких пацієнтів. Дослідження демонструють виражений протизапальний, імуномодулюючий, антитромботичний, фібринолітичний, вазо- і бронходилатуючий ефекти, вплив на прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому [47].

Розчин призначають у формі внутрішньовенної інфузії в дозі 100–600 мг 1–2 рази на добу [37, 38].

Важливим є комбінований підхід у призначенні згаданих препаратів. Їх взаємодоповнюючі властивості забезпечують комплексний ефект захисту нирок.

Глибоке розуміння особливостей взаємодії органів і систем у людському організмі на тканинному, клітинному й молекулярному рівнях дає змогу отримати більш чітку й детальну картину впливу захворювання з можливим передбаченням множинних небажаних наслідків і запобіганням їм, адже розвиток медицини головним чином сприяє добробуту світової populacji.

**Конфлікт інтересів.** Автор брав участь у промоції згаданих препаратів і отримував гонорари від компанії-виробника.

## Список літератури

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Chapter 1: Introduction, *Kidney International Supplements*. Vol. 2. Issue 2. 2012. 156-162. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf).
2. Xie Y. et al. Analysis of the Global burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018. 94. 567-581.
3. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Gallo K., Moist L., House A.A., Cuerden M.S., Garg A.X. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8. 319(18). 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930.
4. Ivanov D., Savytska L., Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019 Sept. Vol. 54. № 3. P. 11-17. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.3.06.
5. Ivanova M., Gozhenko A., Crestanello C., Ivanov D. Early coaching to increase water intake in CKD. *Ann. Nutr. Metab*. 2021. DOI: 10.1159/000515276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012>.
6. Ivanov D., Ivanova M.D. Hydration: the review of 3 trials. *Kidneys*. 2020. 9(1). 10-13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.
7. Wagner S., Merklung T., Metzger M., Bankir, L. Laville M., Frimat L., Combe C., Jacquelinet C., Fouque D., Massy Z.A., Stengel B., for the CKD-REIN study group. The list of members of the CKD-REIN study group are in the Appendix, Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab036>.
8. Perrier E.T., Buendia-Jimenez I., Vecchio M., Armstrong L.E., Tack I., Klein A. Twenty-four-hour urine osmolality as a physiological index of adequate water intake. *Dis. Markers*. 2015. 2015. 231063.
9. Nerbass F.B., Pecoits-Filho R. Can your work affect your kidney's health? *Rev. Environ. Health*. 2019 Dec 18. 34(4). 441-446. doi: 10.1515/revh-2019-0014. PMID: 31323011.
10. Samadian F., Dalili N., Jamalian A. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iran J. Kidney Dis*. 2016 Sep. 10(5). 237-263. PMID: 27721223.
11. Ruiz-Hurtado G., Ruilope L.M. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hipertens. Riesgo Vasc*. 2018 Jan-Mar. 35(1). 24-29. doi: 10.1016/j.hipert.2017.03.002. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431922.
12. Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C., Furth S.L., Hou F.F., Ix J.H., Knoll G.A., Muntner P., Pecoits-Filho R., Sarnak M.J., Tobe S.W., Tomson C.R.V., Lytvyn L., Craig J.C., Tunnicliffe D.J., Howell M., Tonelli M., Cheung M., Earley A., Mann J.F.E. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar. 99(3). 559-569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021. 99(3S). S1-S87.
14. Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 956. 307-325. doi: 10.1007/5584\_2016\_84. PMID: 27873228.
15. Johnson R.J., Nangaku M. Endothelial dysfunction: the secret agent driving kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016. 27. 3-5.
16. Rossier B.C., Bochud M., Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar. 32(2). 112-125. doi: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.
17. Duann P., Lin P.H. Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 982. 529-551. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6\_27. PMID: 28551805; PMCID: PMC8049117.
18. Choi M.E. Autophagy in Kidney Disease. *Annu Rev. Physiol*. 2020 Feb 10. 82. 297-322. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034658. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31640469.
19. O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017 Feb. 28(2). 407-420. doi: 10.1681/ASN.2015121308. Epub 2016 Nov 15. PMID: 28143966; PMCID: PMC5280008.
20. Musso C., Liakopoulos V., Stefanidis I., De Miguel R., Imperiali N., Algranati L. Correlation between creatinine clearance and transtubular potassium concentration gradient in old people and chronic renal disease patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2007. 18. 551-555.
21. Melenovsky V., Cervenka L., Viklicky O., Franekova J., Havlenova T., Behounek M., Chmel M., Petrak J. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press. Res*. 2018. 43(5). 1437-1450. doi: 10.1159/000493657. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30235455.
22. Roedl K., Jarczok D., Fuhrmann V. Organinteraktion Leber und Niere [Organinteraction between liver and kidney]. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2017 Sep. 142(18). 1365-1372. doi: 10.1055/s-0043-104465. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28902382.
23. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018 Jan. 93(1). 27-40. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.030. PMID: 29291820.
24. Strausser S.A., Nakano D., Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2018 Jul. 27(4). 314-322. doi: 10.1097/MNH.0000000000000424. PMID: 29702491.
25. Wang K., Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018 Aug 7. 13(8). 1291-1296. doi: 10.2215/CJN.12001017. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29490976; PMCID: PMC6086711.
26. <https://compendium.com.ua/info/171576/tivortin-sup-sup/>
27. Gunina L.M., Vinnichuk Yu.D., Dmitriev A.V., Vysochina N.L., Bezuglaya V.V., Nosach E.V. Tivortin Aspartate: a New Safe and Effective Non-Prohibited Medical Drug for Stimulation the Performance of Athletes. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2017. № 3(5). 229-244. 10.26693/jmbs02.03.229.
28. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D., Save-likhina I.O., Kulynych-Miskiv M.O., Zuban A.B., Molodovets O.B., Ostrovska K.M. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. *Wiad. Lek*. 2020. 73(8). 1707-1711. PMID: 33055338.
29. Burya L.V., Vakhnenko A.V., Moiseieva N.V., Kapustianska A.A., Zviagolska I.M. Current strategy for treatment of comorbid

states: complicated community-acquired pneumonia with arterial hypertension. *Wiad. Lek.* 2020. 73(6). 1257-1260. PMID: 32723964.

30. Bobieva N., Gadoev S., Rashidov I. Optimization of therapy in patients with renal hypertension by stabilizing hemovascular hemostasis. *Infusion & Chemotherapy.* 2020. 3.1. 90-90.

31. Красюк Е.К., Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Паламар Б.І. Вплив Реосорбілакту® на кардіогемодинамічні та мікроциркуляторні параметри у хворих на хронічну хворобу цирок. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2008. № 1–2 (22). 25.

32. Ivanov D.D. Safety and effectiveness of reosorbilact detoxification therapy in stage 1–3 CKD. *Kidneys.* 2021. 10(2). 65–69.

33. Исследование РЕОСТАТ — изучение эффективности и безопасности применения препарата Реосорбиллакт у пациентов с различными нозологиями, сопровождающимся синдромом эндогенной интоксикации. *Новини медицини та фармації.* 2019. № 1 (678).

34. Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. Інфузійна терапія при пневмонії: що нового? *Медицина невідкладних станів.* 2020. 16(2). 118–123.

35. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl.* 2012. 2. 1–138.

36. Резолюція та відео «Школа інфузійної терапії». 2021. <https://infusiontherapy.org/news/resolution-and-video-of-the-tele-conference-infusion-therapyschool--p441>.

37. Annamaraju P., Baradhi K.M. Pentoxifylline. 2021 Jun 28. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.* PMID: 32644522.

38. <https://compendium.com.ua/info/170734/latren-sup-sup-/>

39. Liu D., Wang L.N., Li H.X., Huang P., Qu L.B., Chen F.Y. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2017 Apr. 45(2). 383–398. doi: 10.1177/0300060516663094. Epub 2017 Jan 1. PMID: 28415944; PMCID: PMC5536675.

40. Goicoechea M., García de Vinuesa S., Quiroga B., Verdalles U., Barraca D., Yuste C., Panizo N., Verde E., Muñoz M.A., Luño J. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J. Nephrol.* 2012 Nov-Dec. 25(6). 969–75.

41. Inacio M.D., Costa M.C., Lima T.F.O., Figueiredo I.D., Motta B.P., Spolidorio L.C., Assis R.P., Brunetti I.L., Baviera A.M. Pentoxifylline mitigates renal glycoxidative stress in obese mice by inhibiting AGE/RAGE signaling and increasing glyoxalase levels. *Life*

*Sci.* 2020 Oct 1. 258. 118196. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118196. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32763295.

42. Yang H., Juang S.Y., Liao K.F., Chen Y.H. Comparing the Effect of Folic Acid and Pentoxifylline on Delaying Dialysis Initiation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019 Sep 12. 11(9). 2192. doi: 10.3390/nu11092192. PMID: 31547288; PMCID: PMC6769878.

43. de Morales A.M., Goicoechea M., Verde E., Carbayo J., Barbieri D., Delgado A., Verdalles U., de Jose A.P., Luño J. Pentoxifylline, progression of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular mortality: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J. Nephrol.* 2019 Aug. 32(4). 581–587. doi: 10.1007/s40620-019-00607-0. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30949987.

44. Murkamilo V.I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilo V.I.T., Bayzhigitova A.A. Pentoxifylline and nephroprotection: effects on renal dysfunction and cardiovascular risks. *Ter. Arkh.* 2019 Mar 11. 91(1). 95–100. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000037. PMID: 31090379.

45. Donate-Correa J., Tagua V.G., Ferri C., Martín-Núñez E., Hernández-Carballo C., Ureña-Torres P., Ruiz-Ortega M., Ortiz A., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *J. Clin. Med.* 2019 Feb 27. 8(3). 287. doi: 10.3390/jcm8030287. PMID: 30818852; PMCID: PMC6463074.

46. El-Sadek H.M., Al-Shorbagy M.Y., Awany M.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. Pentoxifylline treatment alleviates kidney ischemia/reperfusion injury: Novel involvement of galectin-3 and ASK-1/JNK & ERK1/2/NF-κB/HMGB-1 trajectories. *J. Pharmacol. Sci.* 2021 Jul. 146(3). 136–148. doi: 10.1016/j.jphs.2021.03.011. Epub 2021 Apr 9. PMID: 34030796.

47. Seirafianpour F., Mozafarpour S., Fattahi N., Sadeghzadeh-Bazargan A., Hanifiha M., Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol. Ther.* 2020 Jul. 33(4). e13733. doi: 10.1111/dth.13733. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32473070; PMCID: PMC7300917.

48. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. *Ендокринологія.* 2019. Vol. 24. № 4. 373–385. DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.

Отримано/Received 02.08.2021

Рецензовано/Revised 13.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.08.2021 ■

#### Information about author

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

**Conflicts of interests.** The author participated in the promotion of these drugs and received fees from the manufacturer.

D.D. Ivanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

#### Healthy nephron — a guaranty of stable blood pressure

**Abstract.** Chronic kidney disease is one of the most common diseases in the world. Along with damage to the kidneys, the disease carries great risks for the cardiovascular, endocrine and other systems of the body. The review presents the latest views and research data on this problem, as well as modern therapeutic solutions for the comprehensive treatment of the disease and pathogenetically just-

fied correction of volume dynamics. The approach considered in the article goes beyond the traditional renoprotection, which involves the prescription of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. Restoration of normal blood flow in the kidneys is possible by optimizing hydration, rheological and hydrodynamic properties of substances administered intravenously. The author presents

evidence for arginine, pentoxifylline and Rheosorbilact, which in a combined use improve the hemodynamic and metabolic parameters of renal blood flow, laying the foundation for the restoration and preservation of renal function. At the same time, the detoxifying properties of these substances help the kidneys to perform the func-

tion of cleansing the body. Thus, an integrated approach becomes a pathogenetic rationale for people with chronic kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease; acute kidney injury; hypertension; nephroprotection; infusion therapy; Rheosorbilact; Tivortin; Latren

---

Иванов Д.Д.

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

### **Здоровье нефрона — залог стабильного артериального давления**

**Резюме.** Хроническая болезнь почек является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Наряду с повреждением собственно почки заболевание связано с большими рисками со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Обзор представляет последние взгляды на проблему и данные исследований, а также современные терапевтические решения для всестороннего лечения заболевания и проведения патогенетически обоснованной коррекции волюмодинамики. Рассмотренный в статье подход выходит за пределы традиционной ренопротекции, которая предусматривает назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Восстановление нормального кровотока в почках возможно за счет оптимизации гидратации, реологических и гидро-

динамических свойств веществ, вводимых внутривенно. Автором представлены доказательные данные по аргинину, пентоксифиллину и Реосорбилакту, которые в комплексном применении улучшают гемодинамические и метаболические параметры почечного кровотока, закладывая основу для восстановления и сохранения функции почек. Одновременно дезинтоксикационные свойства упомянутых веществ помогают почкам выполнять функцию очищения организма. Таким образом, комплексный подход становится патогенетически обоснованным для людей с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; острое поражение почек; артериальная гипертензия; нефропротекция; инфузионная терапия; Реосорбилакт; Тивортин; Латрен



Іванов Д.Д.

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

## Як потенціювати дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи?

**Резюме.** У науковому огляді наведений практичний аналіз властивостей леспедези головчастої з точки зору її привабливості для нефрологічної практики. Леспедеза демонструє низку ефектів на деривати ектодерми, зокрема шкіру та нирки. Так, результати досліджень показали вірогідну стимуляцію росту фібробластів та кератиноцитів, а також посилення синтезу колагену із ліполітичним ефектом на адипоцити, що надало можливість використання фітопрепаратів леспедези головчастої для стимуляції клітин шкіри та регенерації тканин із метою антивікової терапії та індукції ліполізу завдяки дії екстракту флавоноїдів. Екстракт леспедези головчастої посилює діурез, усуває набряки, зменшує рівень азотемії та альбумінурії, підвищує виділення натрію та меншою мірою калію, сприяє поліпшенню ниркової фільтрації та виведенню азотистих продуктів із сечею. Перевагами фітотерапії у нормалізації капілярної проникності ниркових клубочків є м'яка сечогінна дія, що запобігає значній втраті електролітів на відміну від синтетичних діуретиків. Саме ці ефекти на сьогодні розглядаються як потенціюючі дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС), що є основою ренопротекції в сучасній нефрології. Флавоноїди леспедези покращують білково-енергетичний обмін, що було продемонстровано на багатьох моделях гострої ниркової недостатності. Корекція білкового обміну має сприятливий нефропротекторний ефект та уповільнює прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), зберігаючи нормальну екскреторну функцію. Екстракт леспедези можна розглядати як субстанцію, що підсилює дію іРААС, виступаючи синергічно у пригніченні активності ренін-ангіотензинової системи. Ця властивість препарату набуває великої актуальності в пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, у яких відміна іРААС на сьогодні відповідає тенденції в тактиці лікування при кінцевій стадії захворювання нирок. Збереження невеликої дози іРААС при ХХН 5-ї стадії або застосування іРААС з позанирковим шляхом елімінації в поєднанні з екстрактом леспедези демонструє обнадійливі результати в клінічній практиці.

**Ключові слова:** леспедеза головчаста; інгібітори РААС; посилення дії іРААС; ХХН 5-ї стадії; Лібера

*Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста) — багаторічна трав'яниста рослина, багата на флавоноїди, катехіни та інші біологічно активні речовини, що чинять експериментально встановлений позитивний вплив на організм людини та ссавців [1–4].

Особливістю рослини є невибагливість до ґрунту, стійкість до високих температур та поліпшення азотистого балансу в екосистемі поширення із відновленням її балансу. Щодо мікроорганізмів оточення, наприклад *Streptomyces*, леспедеза проявляє симбіотичну дію із пригніченням активності останніх та ослаблює бактеріальний мікробіом навколо себе [1, 5–7]. Здавна препа-

рати рослини використовувались як ліки при невралгії, як протизапальні засоби та антидоти [8]. У сучасному світі рослинні препарати викликають все більший інтерес як засоби для лікування гострих та хронічних станів, і екстракт леспедези головчастої набуває популярності завдяки великій кількості доказових даних.

Високий уміст біологічно активних речовин у рослині дозволяє отримати досить високу їх концентрацію шляхом екстракції у спиртові та безспиртові розчини [9].

На сьогодні екстракт леспедези головчастої широко використовується в дериватах ектодерми, що є спорідненою основою нирок та шкіри, у дерматології.

© «Нирки» / «Kidneys» (Роски), 2021

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

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: [mmaprofivanov@gmail.com](mailto:mmaprofivanov@gmail.com)

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: [mmaprofivanov@gmail.com](mailto:mmaprofivanov@gmail.com)

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

Докладно вивчається вплив рослини на передчасне старіння шкіри, спричинене забрудненням довкілля та опроміненням. Дія цих несприятливих факторів призводить до оксидативного стресу та порушення захисного бар'єра шкіри із втратою її еластичності та розвитком гіперпігментації. Було встановлено, що аплікація екстракту леспедези головчастої на культуру клітин шкіри стимулює функції відновлення та стримує надмірний меланогенез [10].

Серед інших досліджень цікаві дані були отримані в дослідженні дії спиртового екстракту леспедези головчастої на клітини шкіри та підшкірної клітковини. Результати показали вірогідну стимуляцію росту фібробластів та кератиноцитів, а також посилення синтезу колагену з ліполітичним ефектом на адипоцити. З огляду на висновки дослідників стало можливим використання фітопрепаратів леспедези головчастої для стимуляції клітин шкіри та регенерації тканин із метою антивікової терапії та індукції ліполізу завдяки дії екстракту флавоноїдів [11].

Подібні дані були отримані Yeom et al. (2018). Було встановлено, що екстракт леспедези головчастої має виражену дію на регуляцію циркадних ритмів шкіри, що, як відомо, залежать від рівня УФ-випромінювання. Надмірна експозиція шкіри до ультрафіолету призводить до експресії матричної металопротеїнази 1 (ММП-1) і до порушень у ДНК. Екстракт леспедези головчастої позитивно впливав на пригнічення активності ММП-1 у промоторному циклі, сприяючи відновленню клітин кератинового ряду. Отримані дані можуть дати поштовх новому витку в розвитку терапії старіння шкіри та шкірних новоутворень [12].

Вплив представників роду леспедези на лікування інших новоутворень також досліджується. Екстракти рослини мають вірогідний позитивний ефект у лікуванні злоякісних новоутворень легень та простати за рахунок антиоксидантних та протиракових властивостей [13, 14].

Логічно було очікувати подібних ефектів із боку сечової системи та нирок. Так, здавна відомі властивості леспедези головчастої використовуються в терапії захворювань нирок. Рослина використовується у лікуванні нефритів, азотемії, запалення, діабету та розладів сечовипускання [1, 2, 15, 16].

Екстракт леспедези знижує ефекти оксидативного стресу та має мембраностабілізуючий антиапоптозний ефект.

Відомо, що апоптоз є одним із ключових факторів розвитку багатьох захворювань, серед яких велика частка у всесвітній системі охорони здоров'я належить атеросклерозу, діабету та хронічній хворобі нирок. Саме тому було виконано спробу дослідити ефект антиапоптозних властивостей леспедези на ендотелій судин [15–17].

Установлено, що леспедеза головчаста має гіпохлестеринемічний ефект, запобігає атеросклеротичній дегенерації ендотелію. Інгібування леспедезою сигнальних шляхів запалення дозволяє знизити ефект глюкотоксичності й уникнути метилглюксально-ін-

дукованої дисфункції ендотелію судин завдяки запобіганню формуванню вільних кінцевих продуктів глікації та руйнуванню вже наявних. Це особливо актуально для пацієнтів із діабетом, у яких дисфункція ендотелію ускладнює управління гіпертензією та пришвидшує розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). Антидіабетична дія препарату посилюється здатністю до корекції гіперглікемії та промоцією використання глюкози скелетними м'язами [16, 17].

Цікаво, що інсулінорезистентність у пацієнтів із діабетом може бути викликана недостатнім впливом естрогену із можливим розвитком ожиріння. Із запобіжною метою екстракт леспедези потенційно може бути використаний як альтернатива естрогену, оскільки знижує прояви інсулінорезистентності та таким чином запобігає розвитку ожиріння [16, 18].

Якщо зосередитись суто на захворюваннях нирок, варто зауважити, що екстракт леспедези головчастої посилює діурез, усуває набряки, зменшує рівень азотемії та альбумінурії, підвищує виділення натрію та меншою мірою калію, сприяє покращенню ниркової фільтрації та виведенню азотистих продуктів із сечею. Перевагами фітотерапії в нормалізації капілярної проникності ниркових клубочків є м'яка сечогінна дія, що запобігає значній втраті електролітів на відміну від синтетичних діуретиків [3, 4]. Саме ці ефекти на сьогодні розглядаються як потенціуючі дію інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, що є основою ренопротекції в сучасній нефрології.

Флавоноїди леспедези покращують білково-енергетичний обмін, що було продемонстровано на багатьох моделях гострої ниркової недостатності. Корекція білкового обміну має сприятливий нефропротекторний ефект та уповільнює прогресування ХХН, зберігаючи нормальну екскреторну функцію.

Відомо про успішне призначення препаратів леспедези для лікування хронічного гломерулонефриту із помірним порушенням функції нирок та при азотемії позаниркового генезу.

На моделях гострого автоімунного гломерулонефриту встановлено, що препарати леспедези дозволяють знизити рівні креатиніну, зберегти швидкість клубочкової фільтрації та ефективну реабсорбцію у каналцях, покращуючи кліренс сечовини та показники біохімічного аналізу крові [19–21].

Клінічні експерименти встановили успішне використання препарату при лікуванні гіперазотемії, для лікування та зниження ризику захворювань сечостатевої системи, загального покращення функціонального стану нирок. Призначення препарату також сприяє більш швидкому відновленню після інфекційних процесів сечостатевої системи [1–3, 18–21].

Окрім відомої діуретичної дії із корекцією гіперазотемії, було доведено здатність леспедези головчастої пригнічувати активність ангіотензинперетворюючого ферменту 1-го типу із запобіганням формуванню ангіотензину II *in vitro*, що стало доказом помірної до вираженої антигіпертензивної здатності екстракту рослини [22, 23].

Отримані дані вказують на антигіпертензивний ефект рослинного екстракту за рахунок не лише пригнічення дії ангіотензинперетворюючого ферменту, а й загальної гіповолемії, покращення ниркового кровотоку, розширення периферійних судин та запобігання дисфункції ендотелію, що сприятливо впливає на лікування гіпертензії, яка є частим несприятливим супутником захворювань нирок [1, 16, 22].

Такий комплексний механізм потенційно запобігає розвитку інтерстиційного фіброзу, що є необоротним процесом здебільшого ішемічного генезу, та віддаляє втрату ниркової функції. Наголошується, що призначення препарату на ранніх стадіях ХХН є доцільним із метою уповільнення її прогресування [2, 3, 20, 22, 23]. І це є визначальним ефектом, що посилює ренопротекцію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокує рецептора ангіотензину як інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС).

Інше дослідження *in vitro* встановило позитивний репаративний вплив флавоноїдів леспедези головчастої на епітелій проксимальних каналців нирки, що дозволяє зберегти нормальну функцію реабсорбції та відтермінувати електролітні порушення [22].

Препарат леспедези головчастої успішно призначається для лікування гіперазотемічних станів у всьому світі та входить до багатьох внутрішніх протоколів симптоматичного лікування ХХН [22, 23].

Тривалі дослідження використання препарату в пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії демонстрували зростання рівня клубочкової фільтрації та зниження рівнів креатиніну та сечовини крові, зниження рівня гіпертензії та сповільнення прогресування втрати функції нирки [2, 3, 21–23].

Систематизована інформація з наукових видань, баз даних та вебресурсів із медичної тематики дозволяє отримати аналітичні та узагальнюючі результати, що основним флавоном леспедези є леспекапітозид, або ізоорієнтин, що був отриманий регіоселективним синтезом ізоорієнтину з комерційно доступного флорацетофенону (Kumazawa T. et al., 2000). У терміни від 7 днів леспекапітозид впливає на зниження рівня сечовини при позанирковій азотемії.

Ізоорієнтин завдяки своєму потужному антиоксидантному ефекту доведено зменшує прояви гострого ураження нирок нефротоксичного (цисплатиніндукованого) генезу *in vivo* та *in vitro*. (Fan et al., 2020). Нефротоксичність багатьох лікарських препаратів реалізується шляхом прямої некротизуючої дії та індукції апоптозу. Захисний ефект ізоорієнтину здійснюється шляхом посилення ензимної регуляції SIRT1 та SIRT6, що експресуються в подоцитах та епітелії каналців, та активації транслокації протеїну Nrf2, що регулює експресію антиоксидантів і зменшує прояви оксидативного стресу. Відсутність Nrf2 посилює нефротоксичний ефект препаратів, призводячи до ураження нирок та пришвидшення втрати функції. Вивчення шляхів фармакологічної активації протеїну Nrf2 запропоновано як нову потенційну ланку терапії гострого ураження нирок та запобігання йому, при цьому прямий ефект ізоорієнтину є багатообіцяючою знахідкою [24].

Клінічний випадок із практики ілюструє ефект призначення препарату леспедези головчастої Лібера у пацієнта (36 років) із ХХН III ступеня, діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією. Після одного місяця прийому препарату щоденно, тричі на день, у пацієнта на 28 % зросла рШКФ (із 36 до 46 мл/хв/

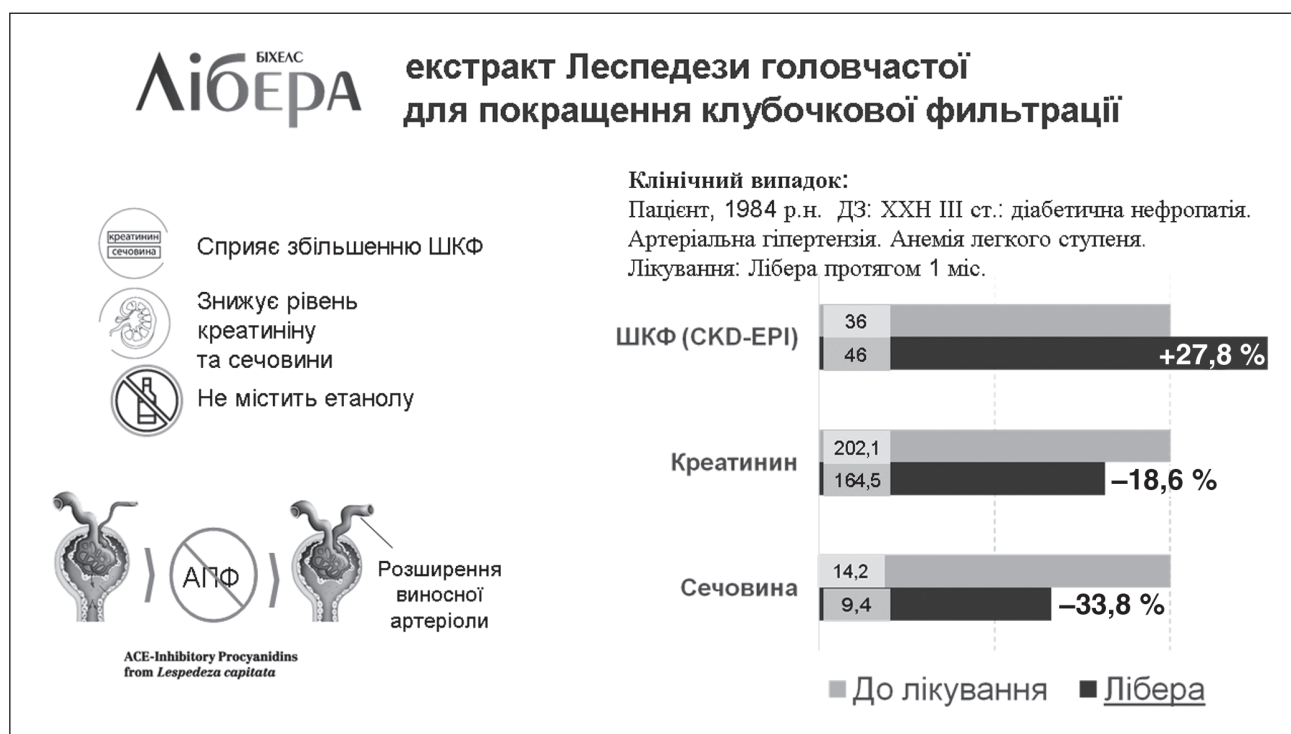


Рисунок 1

1,73 м<sup>2</sup>), знизилась рівні креатиніну (із 202,1 до 164,5 мкмоль/л, –18,6 %) та сечовини (14,2 до 9,4, –33,8 %). Артеріальна гіпертензія була скоригована призначенням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, але, за даними попередніх досліджень, Лібера посилює блокування ангіотензинперетворюючої системи та покращує ниркову мікроциркуляцію, що сприятливо впливає на контроль артеріального тиску та збереження функції нирки [2, 3].

У нефрології багаторічний досвід пошуку безпечних та надійних фітопрепаратів призвів до створення «ідеального профілю» бажаного засобу, що впливав би на ключові ланки патогенезу, із діуретичними, анаболічними та салуретичними властивостями, здатністю покращувати нирковий кровообіг, антигіпертензивною дією та загальною зміцнюючою дією на капіляри. Зазначається також бажаний позанирковий шлях елімінації та мінімальний вміст спирту або відсутність його.

Відсутність достатнього асортименту рослинних препаратів індукує пошук стандартизованих біологічно активних речовин для лікування нефропатій [25].

Різномісний склад нефротропних препаратів лікарських рослин обумовлює їх можливу всебічну фармакологічну активність, при якій нефропротекторний вплив поєднується із сечогінним, гіпоазотемічним, протимікробним та антигіпертензивним [26]. Імовірно, доцільним є пошук та використання безпечних нефротропних фітотерапевтичних засобів із метою підтримання та збереження функції нирок із мінімізацією нефротоксичного впливу на протипагу множинним фармакохімічним формулам.

Позитивний ефект леспедези головчастої в корекції електролітного та білково-енергетичного балансу, протизапальний, м'який діуретичний, антигіпертензивний та протидіабетичний ефект, здатність запобігати дисфункції ендотелію, апоптозу, оксидативному стресу та потенційна здатність лікувати ожиріння робить багатообіцяючим розширення спектра призначення препарату з активним введенням у клінічну практику. Значною перевагою даної рослини є всеохоплюючий вплив на реальну патологію незалежно від нефротоксичного та/або ішемічного генезу.

Екстракт *Lespedeza capitata* входить до складу дієтичної добавки Лібера компанії «Біхелс».

Компанія «Біхелс» є єдиним виробником препарату леспедези головчастої в Україні, у складі якого міститься 300 мг сухого активного екстракту італійського походження. Функціональні властивості дієтичної добавки зумовлені високою концентрацією та чистотою екстракту в капсулі, що робить комфортним режим прийому — по 1 капсулі тричі на день.

Препарат забезпечує покращення функції нирок протягом 4 тижнів за рахунок високої та точної концентрації екстракту. Капсули містять однакову вивірену дозу препарату, розчиняючись у шлунку та кишечнику, що допомагає уникати нудоти. Препарат має 100% органічний склад та не містить спирту, що особливо актуально для пацієнтів цільової групи.

Препарат призначається за рекомендацією лікаря як дієтична добавка з метою нормалізації функціонального

стану нирок, у комплексі із повноцінним збалансованим раціоном харчування, а також для зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи.

Важливо зазначити, що компанія «Біхелс» надає консультації та підтримку під час прийому [27].

Таким чином, екстракт леспедези можна розглядати як субстанцію, що підсилює дію іРААС, виступаючи синергічно у пригніченні активності ренін-ангіотензинової системи. Ця властивість препарату набуває великої актуальності у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, у яких відміна іРААС на сьогодні відповідає тенденції в тактиці лікування при кінцевій стадії захворювання нирок. Збереження невеликої дози іРААС при ХХН 5-ї стадії або застосування іРААС з позанирковим шляхом елімінації в поєднанні з екстрактом леспедези демонструє обнадійливі результати в клінічній практиці.

**Конфлікт інтересів.** Автор брав участь у промоції дієтичної добавки Лібера та отримував гонорари від компанії-виробника.

**Інформація про фінансування.** Матеріал підготовлений за власний кошт автора та за його власної ініціативи для підвищення обізнаності лікарів у питаннях ренопротекції.

## Список літератури

1. Release Brochure for Kanoka roundhead lespedeza (*Lespedeza capitata*). USDA-Natural Resources Conservation Service, Manhattan PMC, Manhattan, KS 66502. Published: December 2011.
2. Barbosa-Filho et al. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE): a review between 1980–2000. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000300021>
3. Yarnell E.L. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J. Kidney Dis.* 2012 Nov. 6(6). 407-18.
4. Gwaltney-Brant S.M. Chapter 8. Nutraceuticals in Renal Diseases. Ed. Ramesh C. Gupta. *Nutraceuticals: Academic Press*, 2016. 101-108. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00008-5> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021477000085>)
5. Heather R. Whittington et al. Growth responses, biomass partitioning, and nitrogen isotopes of prairie legumes in response to elevated temperature and varying nitrogen source in a growth chamber experiment. <https://doi.org/10.3732/ajb.1100283>
6. Bakker M.G. et al. Diffuse symbioses: roles of plant — plant, plant — microbe and microbe — microbe interactions in structuring the soil microbiome. <https://doi.org/10.1111/mec.12571>
7. Bakker et al. Effects of plant host species and plant community richness on streptomycete community structure. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2013. 83. 596-606.
8. National Plant Data Center. <http://npdc.usda.gov>
9. Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent. *Pharmacopée française.* 2012.
10. Torloni L., Facó L., Magaton E., Eberlin S. Alves Tabarini Pinheiro A.L. 16 311 Protective effects of an active complex against unbalanced biomarkers induced by infrared-A radiation, blue light, and heavy metals: An integral approach of skin aging. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020. 83(6). AB175. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.790.

11. Pastorino G., Marchetti C., Borghesi B., Cornara L., Ribula S., Burlando B. Biological activities of the legume crops *Melilotus officinalis* and *Lespedeza capitata* for skin care and pharmaceutical applications. *Industrial Crops and Products*. 2017. 96. 158-164. doi: 10.1016/j.indcrop.2016.11.047.
12. Yeom M., Lee H., Shin S., Park D., Jung E. PER, a Circadian Clock Component, Mediates the Suppression of MMP-1 Expression in HaCaT Keratinocytes by cAMP. *Molecules*. 2018 Mar 23. 23(4). 745. doi: 10.3390/molecules23040745. PMID: 29570674; PMCID: PMC6017963.
13. Ullah S. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017 Aug. 37(4). 444-451. https://doi.org/10.1016/S0254-6272(17)30150-4
14. Roydhouse J.K., Menapace L.A., Xia H. et al. Concomitant botanical medicine use among patients participating in commercial prostate cancer trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020. 54. 102549. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102549
15. Gwaltney-Brant S.M., Chapter 9. Nutraceuticals in renal diseases. Eds. Ramesh C. Gupta, Rajiv Lall, Ajay Srivastava. *Nutraceuticals. Second Edition. Academic Press*, 2021. 131-139. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00009-4
16. Moon Ho Do, Jae Hyuk Lee, Hussain Mustatab Wahedi et al. *Lespedeza bicolor* ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. *Phytomedicine*. 2017. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005.
17. Rask-Madsen C., King G.L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab*. 2013. 17. 20-33.
18. Lee J.K., Kang D.G., Lee H.S. Vascular relaxation induced by aqueous extract of *425 Lespedeza cuneata* via the NO-cGMP pathway. *J. Nat. Med*. 2012. 66. 17-24.
19. Штриголь С.Ю., Товчи́га О.В. Біологічно активні речовини та препарати рослинного походження з нефропротекторною активністю. *Фармаком*. 2010. 1. 140-155.
20. Штриголь С.Ю., Товчи́га О.В., Ролік С.М. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України. *Укр. біофармацевт. журн*. 2011. 2.
21. Шебеко С.К., Зупанець І.А., Шаламай А.С. Дослідження впливу Глюкваміну на перебіг гломерулонефриту з нирковою недостатністю в експерименті. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. 6. 66-71.
21. Wagner H., Elbl G. ACE-inhibitory procyanidins from *Lespedeza capitata*. *Planta Med*. 1992 Jun. 58(3). 297. doi: 10.1055/s-2006-961466. PMID: 1409988.
22. Cornara L., Xiao J., Burlando B. Therapeutic Potential of Temperate Forage Legumes: A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2016 Jul 29. 56 (Suppl. 1). S149-61. doi: 10.1080/10408398.2015.1038378. PMID: 26507574.
23. Яковлева Е.В. Заболевания почек в практике участкового терапевта. Минск: БГМУ, 2010. 52 с.
24. Алмакаева Л.Г., Попова Н.В., Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И., Литвиненко В.И. Лечение заболеваний почек фитохимическими препаратами. *Фитотерапія*. 2011. 4. 40-44.
25. Товчи́га О.В., Штриголь С.Ю. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009. 72 (3). 50-59.
26. https://behealth.com.ua/products/kidney\_health/libera
27. https://compendium.com.ua/uk/medical\_product/203/page/32/

Отримано/Received 27.05.2021

Рецензовано/Revised 11.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2021 ■

#### Information about author

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

**Conflicts of interests.** The author took part in the promotion Libera and collected a fee from the producing company.

**Information about funding.** The material is prepared on the author's own dime and upon his own initiative to raise awareness of physicians in kidney protection.

D.D. Ivanov

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

#### How to potentialize the effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors?

**Abstract.** The scientific review presents a practical analysis of the properties of *Lespedeza capitata* in terms of its attractiveness for nephrological practice. *Lespedeza* shows many effects on ectoderm derivatives, including skin and the kidneys. Thus, the results of studies showed significant stimulation of the growth of fibroblasts and keratinocytes, as well as increased collagen synthesis with a lipolytic effect on adipocytes. The researchers concluded the possibility of using herbal medicinal preparations of *Lespedeza capitata* to stimulate skin cells and tissue regeneration, for anti-aging therapy and induction of lipolysis due to flavonoid extract. *Lespedeza capitata* extract enhances diuresis, eliminates edema, reduces azotaemia and albuminuria, increases sodium excretion, and to lesser extent potassium, promotes renal filtration and excretion of nitrogenous products in the urine. The advantages of phytotherapy in normalizing the capillary permeability of the glomeruli are a mild diuretic effect, which prevents a significant loss of electrolytes in contrast to synthetic diuretics. These effects are now considered as potentiating the action of inhibitors of the renin-angiotensin sys-

tem, which is the basis of renoprotection in modern nephrology. *Lespedeza* flavonoids improve protein-energy metabolism, which has been demonstrated in many models of acute renal failure. Correction of protein metabolism has a favourable nephroprotective effect and slows the progression of chronic kidney disease (CKD) while maintaining normal excretory function. *Lespedeza* extract can be considered as a substance that enhances the action of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi), acting synergistically in inhibiting the activity of the renin-angiotensin system. This property of the drug becomes very relevant in patients with CKD stage 5 when the abolition of RAASi today corresponds to the current trend. Maintaining a small dose of RAASi in stage 10 CKD, or the use of RAASi with extrarenal elimination in combination with *Lespedeza* extract demonstrates encouraging results in clinical practice.

**Keywords:** *lespedeza capitata*; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; enhancement of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; stage 5 CKD; Libera

Иванов Д.Д.

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

### Как усилить действие ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы?

**Резюме.** В научном обзоре приведен практический анализ свойств леспедезы головчатой с точки зрения ее привлекательности для нефрологической практики. Леспедеза демонстрирует ряд эффектов на дериваты эктодермы, в частности кожу и почки. Так, результаты исследований показали достоверную стимуляцию роста фибробластов и кератиноцитов, а также усиление синтеза коллагена с липолитическим эффектом на адипоциты, что дало возможность использования фитопрепаратов леспедезы головчатой для стимуляции клеток кожи и регенерации тканей, с целью антивозрастной терапии и индукции липолиза благодаря экстракту флавоноидов. Экстракт леспедезы головчатой усиливает диурез, устраняет отеки, уменьшает уровень азотемии и альбуминурии, повышает выделение натрия и в меньшей степени калия, способствует улучшению почечной фильтрации и выведению азотистых продуктов с мочой. Преимуществами леспедезы в нормализации капиллярной проницаемости почечных клубочков является мягкое мочегонное действие, что предотвращает значительную потерю электролитов в отличие от синтетических диуретиков. Именно эти эффекты сегодня рассматриваются как потенцирующие действие ин-

гибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), что является основой ренопротекции в современной нефрологии. Флавоноиды леспедезы улучшают белково-энергетический обмен, что было продемонстрировано на многих моделях острой почечной недостаточности. Коррекция белкового обмена имеет благоприятный нефропротекторный эффект и замедляет прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), сохраняя нормальную экскреторную функцию. Экстракт леспедезы можно рассматривать как субстанцию, которая усиливает действие иРААС, выступая синергично в угнетении активности ренин-ангиотензиновой системы. Это свойство препарата очень актуально для пациентов с ХБП 5-й стадии, у которых отмена иРААС сегодня отвечает тенденции в тактике лечения при конечной стадии заболеваний почек. Сохранение небольшой дозы иРААС при ХБП 5-й стадии или применение иРААС с внепочечным путем элиминации в сочетании с экстрактом леспедезы демонстрирует обнадеживающие результаты в клинической практике.

**Ключевые слова:** леспедеза головчатая; ингибиторы РААС; усиление действия иРААС; ХБП 5-й стадии; Либера

по 1  
таблетці  
3 рази на добу



90 таблеток  
в упаковці на 1 місяць  
застосування

36 мг  
екстракту  
золототисячника

36 мг  
екстракту  
любистку

36 мг  
екстракту  
розмарину

**РЕНОХЕЛС** - представник комбінованої форми селективних фітомолекул, створений шляхом поєднання активних фітохімічних сполук рослинних екстрактів<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна академія медичних наук України, ДУ "Інститут урології НАМН України", Асоціація сексології та андрології України. Полікомпонентна фітотерапія у хворих на запальні захворювання нижніх шляхів та сечокам'яну хворобу. Рекомендації для практикуючих лікарів, Київ, 2021.



# Пембіна-Блю®

Для пацієнтів  
з циститом, інфекціями сечовивідних шляхів  
та уролітіазом



На основі  
МЕТИЛЕНОВОГО  
СИНЬОГО

- Бактеріо- та фунгістатичний ефекти
- Попередження утворення конкрементів
  - Зменшення болю та дискомфорту
- Глибоко проникає в тканини
  - Екстерналізація збудників ІСШ
  - Попередження рецидивів

Пацієнтам з циститом  
(у тому числі уролітіазом), простатитом

1  / 2 рази на день  15 днів

Профілактика рецидивів

1  / 1 раз на день  30 днів



Дієтична добавка Пембіна-Блю® капсули / Pembina-Blue® capsules

Склад на 1 капсулу: активні інгредієнти: екстракт сухий листя шавлії (Salvia officinalis)\* 100 mg (mg); екстракт плодів журавлини, великоплідної (Vaccinium macrocarpon) з 40 % проантоціандинів 200 mg (mg), метиленовий синій 30 mg (mg).

Рекомендації щодо застосування: може бути рекомендована лікарем в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: флавоноїдів, глікозидів, сапонінів, органічних кислот, ефірних олій та інших речовин, з метою створення оптимальних умов функціонування сечовивідної системи, застосування при інфекціях сечового міхура та нирок, при сечокам'яній хворобі, в тому числі дієтична добавка, завдяки складу, виявляє антибактеріальну, сечогінну та підкислюючу властивість.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим при наявності симптомів патології сечовивідної системи: по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; для попередження симптомів патології сечовивідної системи: по 1 капсулі на день протягом місяця. Капсули слід запивати достатньою кількістю води. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу.

Рекомендований термін споживання: 1 місяць, в подальшому доза та термін споживання узгоджується з лікарем індивідуально.

Застереження при застосуванні: підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. Не рекомендовано вживати продукт при вагітності та в період годування груддю, не застосовувати хворим на епілепсію, атрофічний гастрит, при гіпоацидних станах, людям, які чутливі до аспірину, мають непереносимість певних цукрів. Продукт слід застосовувати з обережністю в комбінації з речовинами, які блокують тромби (варфарин) або зменшують кислотність шлунка (омепразол, циметидин, ранітидин). Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Дана інформація є спеціалізованою і призначена для фахівців медицини та фармації.

Повну інформацію про продукт можна знайти в інструкції і на сайті [pembina.com.ua](http://pembina.com.ua)

Виробник: Полісано Фармасьютикалс С.А., шосе Алба Юлія, № 156, 550052 Сібіу, Румунія, тел.: +40 269 259 993, факс: +40 269 259 992 / Polisano Pharmaceuticals S.A., Alba Iulia Highway, No. 156, 550052 Sibiu, Romania, [www.polisano-pharmaceuticals.ro](http://www.polisano-pharmaceuticals.ro)

Імпортер: ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», [creopharm.com.ua](http://creopharm.com.ua), тел. +380 (044)222 53 65.



Maria-Eliza Nedu<sup>1</sup>, Mihaela Tertis<sup>2</sup>, Cecilia Cristea<sup>2</sup>, Alexandru Valentin Georgescu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic Surgery, Faculty of Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>2</sup>Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

## Порівняльне дослідження властивостей метиленового синього і профлавіну і їх оптимальних терапевтичних доз при застосуванні *in vitro* і *in vivo*

**Резюме.** Метиленовий синій (МС) і профлавін (ПР) — флуоресцентні барвники, що використовуються для забарвлення нуклеїнової кислоти від молекулярного до тканинного рівня. МС активно застосовується в клінічній практиці для візуалізації лімфатичних вузлів в онкології, виявлення нейроендокринних пухлин, лікування метгемоглобінемії, септичного шоку, енцефалопатії, викликаного іфосфамідом, і фотодинамічної інактивації РНК-вірусів. Антимікробні, протизапальні й антиоксидантні властивості МС були продемонстровані в різних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. ПР використовувався як дезінфікуючий і бактеріостатичний засіб проти багатьох грампозитивних бактерій, а також як уроантисептик. На тканинному рівні протизапальна дія МС здатна мінімізувати ішемічні ускладнення, викликані реперфузією, — структурні пошкодження легенів, нирок, підшлункової залози. Спочатку використовували антисептичну й противірусну активність МС, потім були виявлені властивості ефективних контрастів для діагностичних і лікувальних цілей. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що обидва барвники є ефективними тканинними і перфузійними маркерами, що дозволяють контролювати мінімальну ефективну концентрацію в різних тканинах, а також їх фармакокінетику й токсичність. Цей огляд спрямований на визначення оптимальних концентрацій метиленового синього і профлавіну, які можна використовувати для експериментальних досліджень *in vivo* при контрастуванні васкуляризації шкіри в перфорасомі. Так у пластичній хірургії прийнято називати перфорантну артерію разом з її артеріальною мережею, що живить певну ділянку покривних тканин. Це дозволило б оцінити розмір ділянки кровопостачання, картувати судини, а також визначити вплив барвників на тканини. Цей огляд призначений для порівняльної і критичної презентації можливих точок прикладання МС і ПР у хірургії, а також у ньому узагальнено сучасні біомедичні результати з різних галузей спеціалізованої літератури.

**Ключові слова:** метиленовий синій; профлавін; фенотіазин; акридин; барвник; антибактеріальний; хірургія

### Вступ

Метиленовий синій (МС) — це барвник, похідне фенотіазину, який при розчиненні у воді дає синій колір. Він використовується як барвник нуклеїнової кислоти через його здатність зв'язувати ДНК і РНК. МС є катіонним барвником, що утворює електростатичні зв'язки з негативно зарядженими елементами. Як окислювально-відновний зонд МС вбудовується в структуру ДНК і біосенсорів на основі електрохімічного аптамеру [1–3]. Оборотної характер цього забарвлення зводить до мінімуму перешкоди при перенесенні інформації нуклеїнових кислот при гібридизації мембран для блотингу. МС має складну фармакокінетику через багатофазний розподіл у різних тканинах і органах організму поряд з повільною швидкістю повно-

го виведення. Елімінація МС з організму відбувається безконтрольно із сечею в будь-який період між 4 і 24 год після прийому, з біологічним періодом напіврозпаду від 5 до 6,5 год [2].

Невелика молекулярна маса МС дозволяє йому легко й швидко проникати в тканини; і це широко використовується в багатьох інтраопераційних процедурах. МС дає темно-синє забарвлення на тлі операційного поля, дозволяє легко візуалізувати лімфатичні вузли й використовується для інтраопераційного картування. Однак застосування без додаткових пристроїв, лише неозброєним оком, вимагає високих концентрацій цього барвника. Недавні дослідження показали, що флуоресценція МС становить близько 700 нм, що може дозволити визначати розподіл цього барвника в мен-

ших дозах через високочутливі сенсорні системи [5]. МС як барвник також застосовується для виявлення нейроендокринних пухлин, таких як інсулінома [6].

Рекомендовані дози для клінічного застосування МС вже добре відомі й знаходяться між 1–2 мг/кг/день, при цьому ознаки токсичності, такі як утворення тілець Хайнца в еритроцитах людини, з'являються при набагато більш високих концентраціях, а саме 7,5 мг/кг/день. У даний час використовуються дози 1–2 мг/кг/день (60–200 мг/добу) для системного лікування, але також можна використовувати більш високі дози 2,5 мг/кг/день, наприклад, у деяких хронічних випадках. Це було продемонстровано в конкретному лабораторному дослідженні, проведеному на мишах, де цю сполучку використовували як ліки для продовження життя тварини [16].

Незважаючи на те, що не проводилися активні клінічні дослідження, існує теоретичне підтвердження безпеки системного застосування МС у вагітних. Як було показано в низці публікацій, високий рівень розведення МС не повинен давати побічних ефектів на плід [17].

Існує низка клінічних показань, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для МС, серед яких є методи лікування метгемоглобінемії: при вродженій метгемоглобінемії дози 50–250 мг використовуються щодня довічно; при гострій метгемоглобінемії використовуються дози 1,3 мг/кг один або два рази на день при внутрішньовенному (в/в) введенні протягом 20 хв [18]; при септичному шоку 200 мг в/в вводиться протягом 1 години з наступним вливанням 0,25–2 мг/кг/год; і для індукованих іфосфамідом енцефалопатій використовуються 4 дози по 50 мг/добу перорально [18, 19]. Ефективність і актуальність МС висвітлені в недавньому огляді, що узагальнив сучасні й актуальні дані кількох останніх протоколів лікування малярії. У XIX столітті дорослим МС застосовувався болюсно — 300–1000 мг на день, розподілених на п'ять доз, у той час як дітям призначали тільки 20–300 мг на день у п'яти дозах. Це лікування проводили протягом 3–90 днів, щодня або з перервами (наприклад, дводенна пауза через кілька днів лікування), як пероральну монотерапію з термінами спостереження, що сильно розрізняються. У недавньому дослідженні МС призначався дорослим на один прийом у дозі 500 мг на добу протягом 14 днів у поєднанні з ізопентахіном (IQ) або в комбінації з IQ і хініном (Q) [20, 21]. Інша стратегія — вводити дітям МС у різних комбінованих схемах (МС і амодаквін, МС і артезунат) у дозах від 4 мг/кг на день до 24 мг/кг на добу, спочатку у вигляді 2–4 розділених доз на день, але не більше ніж 3 дні [22, 23]. Додаткова стратегія — поступова заміна МС на нові синтетичні протималярійні засоби з іншими характеристиками без забарвлюючих властивостей; деякі з них синтезовані на основі самого МС, як це було у випадку першого синтетичного препарату, розробленого як протималярійний засіб, — памахіну [24].

МС має безліч показань до застосування завдяки його антимікробній, протизапальній та антиоксидант-

ній дії [10]. В останнє десятиліття він успішно використовувався при низці нетипових показань [5], поданих у табл. 1.

МС — перший синтетичний барвник, що коли-небудь використовувався як антисептик у клінічній практиці [11]. Цей ефект йому забезпечує здатність забарвлювати нуклеїнові кислоти; крім того, МС є фотосенсибілізуючим агентом для фотодинамічної інактивації РНК-вірусів, включно з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), гепатитом В і вірусом гепатиту С у плазмі, у той час як окисне пошкодження ізольованої ДНК, викликане впливом ультрафіолетового випромінювання, у людини мінімальне.

Як і МС, профлавін (ПР) має антибактеріальну дію, як повідомили Уолліс і Мелнікр. Ці автори продемонстрували, що деякі гетеротрициклічні барвники можуть необоротно зв'язуватися з вірусом герпесу. Особливу увагу було приділено ПР, в основному завдяки його здатності проникати в ядро клітини епідермісу, що пояснює його ефективність як місцевого антибактеріального засобу. Основою його антибактеріальних властивостей є його дія як інтеркалятора нуклеїнової кислоти. Завдяки цій важливій властивості ПР зазвичай використовується для догляду за пуповиною новонароджених у Сполучених Штатах, з рідкісними повідомленнями про випадки токсичності [35].

Обидва ці барвники використовувалися проти грампозитивних бактерій у пов'язках для ран [11]. Ефективний вплив МС на тканини пов'язаний з його високою розчинністю у воді, хлороформі й помірною — у спирті.

МС був уперше використаний Ерліхом у 1886 році для забарвлення нервової тканини шляхом внутрішньовенного введення живої тварині [11]. Як нетоксичний біологічний барвник, що має стосунок до слизової оболонки [9], у даний час МС використовується для ідентифікації нервової тканини й ендокринних залоз під час хірургічних втручань [19]. Тим часом ПР використовується для виділення ядер клітин і забезпечення прямої візуалізації морфології клітин без видалення тканини [36].

Різні автори повідомили про використання обох барвників для діагностичних процедур, у тому числі таких: *in vivo* конфокальна лазерна ендомікроскопія [37, 38], мікроскопія *in vivo* для виявлення стравоходу Барретта [39], патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота [40], товстої кишки [9], шлунка [41], дванадцятипалої кишки, верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [41] і дихальних шляхів, тканини шийки матки [35, 42], шийки матки [35], сарком [43], сечових нориць [44], лімфатичних вузлів, раку голови й шиї [45], раку грудей [17], а також для онкохірургії шлунково-кишкового тракту й щитоподібної залози [10]. Крім здатності МС і ПР забарвлювати ядра останній також забарвлює неспецифічно мембрани клітин адипоцитів, що дозволяє ідентифікувати адипоцити без використання контрастних агентів [43]. Він використовується для розрізнення доброякісного й злоякісного характеру утворень слизової оболонки голови

й шиї, хоча гіперспектральні зображення виявилися більш інформативними. Крім того факту, що візуалізація за флуоресценцією використовується для направлення хірургічної резекції при раку [46], вона також вірогідно збільшує число повних резекцій і виживання без прогресування [45, 47].

У численних дослідженнях повідомлялося про можливий терапевтичний ефект МС при лікуванні хвороби Альцгеймера. Цей ефект був приписаний особливим протизапальним властивостям МС [11]. Деякі дослідження показали, що дози 60 мг МС, які вводяться три рази на день, є найбільш ефективними при цьому показанні; однак необхідні додаткові дані, отримані в результаті популяційних клінічних досліджень [18, 48]. МС активно використовується також для лікування й профілактики інфекцій сечовивідних шляхів, у тому числі в літніх пацієнтів, і дозування при цьому показанні може досягати 3 рази на добу по 65 мг [19].

Вищезазначені показання супроводжуються чітким зазначенням доз для кожного, щоб уникнути можливих побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. Незважаючи на добре відомі властивості МС, новий препарат знаходиться в центрі сучасних досліджень, які вивчають його нові можливості, режими дозування. Терапевтичний ефект значною мірою залежить від концентрації ліків і місця введення. Це й послужило причиною того, що останні підходи до застосування МС і ПР у клінічній практиці резюмовані і критично обговорюються в цьому огляді.

З огляду на безпеку клінічного використання обох барвників мета даного огляду — вивчити ефекти МС і ПР *in vitro* і *in vivo* залежно від концентрації і шляху введення, а також визначити, який з двох барвників має найнижчу концентрацію, що може використовуватися як судинний контраст, і його вплив на тканини й клітини.

**Таблиця 1. Метиленовий синій у клінічній практиці**

Показання	Механізм дії/пояснення	Доза	Посилання
Передопераційне й інтраопераційне використання в кардіохірургії	МС використовувався внутрішньовенно (в/в) понад 30 хвилин у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) за 1 год до операції, і було виявлено зменшення частоти й тяжкості вазоплегічного синдрому в пацієнтів з групи високого ризику	Розчин МС (1%)	[25]
Септичний шок	МС є інгібітором гуанілатциклази, високоефективним у підвищенні артеріального тиску й покращенні функції серця при септичному шоку	Не повідомляється	[26]
Гепатопульмональний синдром	Виявлено, що МС збільшує артеріальний тиск $O_2$ і знижує альвеолярно-артеріальну різницю парціального тиску кисню в усіх пацієнтів з гепатопульмональним синдромом	Не повідомляється	[27]
Протималярійний	МС — ефективний і економічний протималярійний засіб, особливо в країнах з підвищенням стійкості <i>Plasmodium falciparum</i> до існуючих протималярійних препаратів першої лінії	Доза 36–72 мг/кг МС за 3 дні — це найбільш ефективна схема лікування	[20–24, 28]
Метгемоглобінемія	МС діє всередині еритроцитів з утворенням лейкометиленової сині (ЛМС), відновлюючи окислений гемоглобін, перетворює патологічний іон тривалентного заліза ( $Fe^{3+}$ ) назад у такий, що переносить кисень ( $Fe^{2+}$ )	Доза 1–2 мг/кг 1% розчин МС	[29]
Нейротоксична дія іфосфаміду	МС діє як альтернативний акцептор електронів, зупиняє інгібування печінкового глюконеогенезу, одночасно пригнічуючи трансформацію хлоретиламіну в хлорацетальдегід. Він також пригнічує множинну активність аміноксидаз, що запобігає утворенню хлорацетальдегіду	Не повідомляється	[30]
В онкологічній практиці	МС індукує селективний апоптоз ракових клітин шляхом впливу на НАДФ: створення клітинного окисного хінін-оксидоредуктазного (NQO1) стресу. МС також досліджується на предмет фотодинамічного лікування раку	Не повідомляється	[31]
Як барвник і контраст	МС використовується як безпечний і ефективний метод локалізації аномалій парацитоподібних залоз, для інтраопераційного ендоскопічного маркування просвіту кишечника й локалізації різних утворень	Концентрація розчину МС від 1 мкмоль до 1 моля	[32, 33]

## Біологічні дії метиленового синього і профлавіну

Аналіз дії обох барвників на біологічному (клітинному) рівні дозволяє не тільки оцінити побічні ефекти, але й визначити переваги їх використання поза їх основною метою як тканинного контрасту.

Будь-яке втручання в тканину, наприклад введення тканинного контрасту, призведе до запалення. Доведено багатьма дослідженнями, що протизапальна дія МС захищає від пошкоджень, таких як легеневі ураження, викликані ендотоксинами, бактеріальними ліпополісахаридами, що викликають лихоманку, ураження нирок, викликані циклоспоринами, ураження серця, викликані застосуванням доксорубіцину, ураження підшлункової залози, викликані стрептозотоцином, ішемічні реперфузійні ураження, пригнічення перекисного окислення ліпідів і посилення запалення за рахунок часу реперфузії. МС також підсилює окислювання довголанцюгових жирних кислот [11, 16].

Другою біологічною особливістю, важливою для можливого використання барвника як індикатора тканин, є його низька молекулярна маса. МС є частково жиророзчинним агентом, що робить його швидко проникаючим гістологічним барвником [49], який легко проходить через клітинну мембрану, накопичується в мітохондріальному матриксі, посилює дихання, що реалізовується різними процесами (активність цитохрому-С-оксидази, споживання  $O_2$ , виробництво АТФ), зводить до мінімуму витік електронів на рівні транспортного ланцюга електронів, а також знижує утворення супероксиду до моменту реперфузії [11, 46].

На клітинному рівні МС модулює функцію різних інтегральних мембранних білків у перенесенні розчинених речовин, таких як глюкоза й катіони, такі як  $Na^+$ ,  $K^+$  і  $H^+$ . Крім того, МС впливає на збудливість нейронів, що робить його придатним для використання як місцевий анестетик [11, 50–52]. Є кілька факторів, що впливають на молекулярні механізми, які опосередковують ефекти МС, наприклад шляхи введення,

вплив світла, мембранний потенціал або окислювально-відновний стан клітин [11].

При місцевому застосуванні МС покращував проліферацію фібробластів, а також утворення волокон колагену й еластину в тегументі [34]. На мітохондріальному рівні МС діє на перший, третій і четвертий дихальний комплекс. Перший комплекс, звернений до цитозолу, каталізує окислення водню нікотинамід-аденіндинуклеотиду (НАДН), який віддає два електрони МС. У цьому випадку МС діє як переносник електронів, генеруючи форму ЛМС, яка частково утворюється в мітохондріальному матриксі [16]. Оскільки МС має окислювально-відновний потенціал 11 мВ, він страждає від процесу відновлення, тим самим забезпечуючи безперервний цикл між двома формами: МС і ЛМС [53].

Остання сполука демонструє властивості індикатора окисно-відновного потенціалу, які можуть бути використані для кількісного аналізу великої кількості відновників, таких як глюкоза й аскорбінова кислота. Комплекс IV споживає понад 95 %  $O_2$  на клітинному рівні, і виробництво  $H_2O_2$  і інших окислювачів на рівні комплексу I або III, здається, покращується після блокування комплексу IV, тим самим зменшуючи утворення супероксиду до моменту реперфузії [54]. Крім того, комплекс IV забезпечує рециклінг цитохрому C у його зменшеній формі. Цикл МС має місце в мітохондріальному ланцюгу транспорту електронів, пригнічуючи виробництво радикального супероксиду, що конкурує з  $O_2$  у місці виробництва вільних радикалів НАДН-дегідрогеназою комплексу I. Цитохром C є переносником електронів від комплексу III до комплексу IV, при цьому комплекс I є природним ферментом, який відновлює цитохром C, а комплекс II окислює його [53, 55].

*Друкується в скороченні.*

*Оригінал статті і список літератури до неї доступні в*

*Diagnosics. 2020. 10. 223.*

<https://doi.org/10.3390/diagnostics10040223> ■

Maria-Eliza Nedu<sup>1</sup>, Mihaela Tertis<sup>2</sup>, Cecilia Cristea<sup>2</sup>, Alexandru Valentin Georgescu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic Surgery, Faculty of Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>2</sup>Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

### Comparative Study Regarding the Properties of Methylene Blue and Proflavine and Their Optimal Concentrations for *In Vitro* and *In Vivo* Applications

**Abstract.** Methylene blue and proflavine are fluorescent dyes used to stain nucleic acid from the molecular level to the tissue level. Already clinically used for sentinel node mapping, detection of neuroendocrine tumors, methemoglobinemia, septic shock, ifosfamide-induced encephalopathy, and photodynamic inactivation of RNA viruses, the antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effect of methylene blue has been demonstrated in different *in vitro* and *in vivo* studies. Proflavine was used as a disinfectant and bacteriostatic agent against many gram-positive bacteria, as well as a urinary antiseptic involved in highlighting

cell nuclei. At the tissue level, the anti-inflammatory effects of methylene blue protect against pulmonary, renal, cardiac, pancreatic, ischemic-reperfusion lesions, and fevers. First used for their antiseptic and antiviral activity, respectively, methylene blue and proflavine turned out to be excellent dyes for diagnostic and treatment purposes. *In vitro* and *in vivo* studies demonstrated that both dyes are efficient as perfusion and tissue tracers and permitted to evaluate the minimal efficient concentration in different species, as well as their pharmacokinetics and toxicity. This review aims to identify the optimal concentrations of methylene blue and

proflavine that can be used for *in vivo* experiments to highlight the vascularization of the skin in the case of a perforasome (both as a tissue tracer and in vascular mapping), as well as their effects on tissues. This review is intended to be a comparative and critical presentation of the possible applications of methylene blue (MB)

and proflavine (PRO) in the surgical field, and the relevant biomedical findings from specialized literature to date are discussed as well.

**Keywords:** methylene blue; proflavine; phenothiazine; acridine; dye; antibacterial; surgery

Maria-Eliza Nedu<sup>1</sup>, Mihaela Tertis<sup>2</sup>, Cecilia Cristea<sup>2</sup>, Alexandru Valentin Georgescu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic Surgery, Faculty of Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>2</sup>Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

### Сравнительное исследование свойств метиленового синего и профлавина и их оптимальных терапевтических доз при применении *in vitro* и *in vivo*

**Резюме.** Метиленовый синий (МС) и профлавин (ПР) — флуоресцентные красители, используемые для окрашивания нуклеиновой кислоты от молекулярного до тканевого уровня. МС активно применяется в клинической практике для визуализации лимфатических узлов в онкологии, обнаружения нейроэндокринных опухолей, лечения метгемоглобинемии, септического шока, энцефалопатии, вызванной ифосфамидом, и фотодинамической инактивации РНК-вирусов. Антимикробные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства МС были продемонстрированы в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. ПР использовался как дезинфицирующее и бактериостатическое средство против многих грамположительных бактерий, а также как уроантисептик. На тканевом уровне противовоспалительное действие МС способно минимизировать ишемические осложнения, вызванные реперфузией, — структурные повреждения легких, почек, поджелудочной железы. Изначально использовали антисептическую и противовирусную активность МС, затем были выявлены свойства эффективных контрастов для диагностических и лечебных целей. Исследования *in vitro* и

*in vivo* показали, что оба красителя являются эффективными тканевыми и перфузионными маркерами, позволяющими контролировать минимальную эффективную концентрацию в различных тканях, а также их фармакокинетику и токсичность. Этот обзор направлен на определение оптимальных концентраций метиленового синего и профлавина, которые можно использовать для экспериментальных исследований *in vivo* при контрастировании васкуляризации кожи в перфорасоме. Так в пластической хирургии принято называть перфорантную артерию вместе с ее артериальной сетью, кровоснабжающую определенный участок покровных тканей. Это позволило бы оценить размер участка кровоснабжения, картировать сосуды, а также определить влияние красителей на ткани. Этот обзор предназначен для сравнительного и критического представления возможных точек приложения МС и ПР в хирургии, а также в нем обобщены современные биомедицинские результаты из различных областей специализированной литературы.

**Ключевые слова:** метиленовый синий; профлавин; фено-тиазин; акридин; краситель; антибактериальный; хирургия

# ЛІБЕРА

БІХЕЛС LIBERA  
30 КАПСУЛ

## ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАТОЇ

Покращує клубочкову фільтрацію

**Блокує активність АПФ**



Сприяє збільшенню  
ниркової  
фільтрації



Зменшує рівень  
креатиніну і  
сечовини



Збільшує  
діурез

## НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Може використовуватись  
у пацієнтів з діабетом<sup>4</sup>



По 1 капс.



3 рази на добу



Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Eibl. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. *Planta medica* 58.03 (1992): 297-297.
2. Батюшин, М. М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии* 1 (2017).
3. Yarnell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. *World journal of urology* 20.5 (2002): 285-293.
4. Sharma, Bhesh Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of Lespedeza cuneata water extract. *Journal of Medicinal Plants Research* 8.27 (2014): 935-941.

Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів №602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну №1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та семінарах з медичної тематики.

Кушніренко С.В.<sup>1</sup>, Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Ротова С.О.<sup>1</sup>, Кушніренко О.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

## Ренопротекторні можливості *Lespedeza capitata* у хворих на хронічну хворобу нирок із цукровим діабетом 2-го типу

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні питання ренопротекції вийшли за межі застосування тільки антигіпертензивної терапії. Стабільна цукрознижувальна терапія, уратзнижуюча терапія є невід'ємними фрагментами сучасної ренопротекції, що дозволяють покращувати функціональний стан нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і зменшення рівня екскреції альбуміну (РЕА) та співвідношення альбумін/креатинін (САК). Однак гіпоазотемічна терапія, спрямована на зменшення вмісту азотистих шлаків, залишається провідною складовою лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). **Мета дослідження:** оцінка ренопротекторного потенціалу препарату Лібера (*Lespedeza capitata*) в пацієнтів із ХХН 2–3-ї стадії на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 107 пацієнтів із ЦД 2-го типу, віком від 19 до 75 років (жіночої статі — 41,1 %, чоловічої статі — 58,9 %), ХХН 2–3-ї стадії, мікро- та макроальбумінурією (категорія А2 і А3). Пацієнти розділені на дві групи: група I — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія (n = 50), група II — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія у поєднанні з *Lespedeza capitata* (Лібера) (n = 57), яку призначали по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Критеріями ефективності лікування були: динаміка ШКФ, РЕА/САК у добовій сечі. Термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці. **Результати.** Ренопротекторний потенціал *Lespedeza capitata* (Лібера) продемонстрований через 3 місяці лікування у вигляді вірогідного збільшення ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст. II групи до  $79,0 \pm 1,4$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> порівняно з вихідними даними (p < 0,01) і результатами, отриманими в I групі через 3 місяці застосування тільки традиційної стабільної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії (p < 0,05). Застосування Лібери в комплексному лікуванні пацієнтів II групи із ХХН 3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що проявилось у поліпшенні ШКФ до  $56,6 \pm 2,1$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> порівняно з вихідними даними (p < 0,05) і результатами, отриманими в I групі, —  $50,8 \pm 1,9$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (p < 0,05). Завдяки традиційній стабільній цукрознижувальній та антигіпертензивній терапії в I групі тільки 3 пацієнти (9,1 %) з категорії А2 перейшли через 3 місяці в категорію А1 (нормоальбумінурія) і 2 пацієнти (11,8 %) — із категорії А3 у категорію А2. У II групі призначення *Lespedeza capitata* (Лібера) в поєднанні зі стабільною цукрознижувальною та антигіпертензивною терапією сприяло переведенню 10 пацієнтів (27,8 %) із категорії А2 в А1 і 7 пацієнтів (33,3 %) із категорії А3 в А2 (p < 0,001). **Висновки.** *Lespedeza capitata* (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню і поліпшенню фільтраційної функції нирок, зменшенню РЕА/САК у пацієнтів із ХХН 2–3-ї ст. (3a і 3b) на тлі ЦД 2-го типу й доводить ренопротекторну ефективність і безпеку.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; ренопротекція; *Lespedeza capitata*

## Вступ

Термін «хронічна хвороба нирок» (ХХН) наступного року святкуватиме своє 20-річчя. З'явившись у 2002 році як результат роботи робочої групи представників різних медичних спеціальностей, термін став «брендом» клінічної медицини, наднозологічним поняттям та універсальним інструментом для визначення ступеня порушення функції нирок, розрахунку ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), оцінки ефективності й безпеки заходів ренопротекції, визначення термінів початку нирково-замісної терапії (НЗТ).

Критеріями ХХН є структурні або функціональні ушкодження нирок із зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або без такої протягом 3 і більше місяців або зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> також тривалістю понад 3 місяці [1]. Також із 2012 року серед маркерів ушкодження нирок фігурує альбумінурія (рівень екскреції альбуміну (PEA)  $\geq$  30 мг/добу; співвідношення альбумін/креатинін (CAK)  $\geq$  30 мг/г або  $\geq$  3 мг/ммоль) [2].

Потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом в розумінні терміна «ХХН» і призначенні заходів ранньої ренопротекції і ренопрофілактики з метою гальмування прогресування нефросклерозу.

Нещодавно три основних нефрологічних товариства — Міжнародне товариство нефрологів (ISN), Американське товариство нефрологів (ASN), Європейська ниркова асоціація/Європейська асоціація з діалізу і трансплантації (ERA/EDTA) оголосили про створення спільної заяви про глобальні наслідки захворювань нирок: > 850 млн людей у всьому світі страждають від тієї чи іншої форми захворювання нирок, що приблизно вдвічі перевищує кількість людей, які живуть із цукровим діабетом (ЦД) (422 млн), і у 20 разів більше, ніж поширеність сарсає у всьому світі (42 млн). Поширеність ХХН у всьому світі становить 10,4 % серед чоловіків і 11,8 % серед жінок. Стандартизований за віком коефіцієнт смертності через низьку функцію нирок становить 21 смерть на 100 000 людей. Річна вартість гемодіалізу на одного пацієнта в США становить \$88 195, у Німеччині — \$58 812, Бельгії — \$83 616, у Франції — \$70 928 [3].

Основними причинами ХХН є ушкодження нирок через ЦД і артеріальну гіпертензію (АГ), і гостре ураження нирок (ГУН) у даний час визнається також новою причиною ТСНН. Прогресуюча ХХН асоціюється зі значною супутньою патологією, зниженням тривалості життя і ризиком досягнення ТСНН, що потребує проведення НЗТ. ХХН із важкими уремічними ускладненнями є системним захворюванням із критичним впливом практично на всі органи та системи, що потребує значного використання ресурсів охорони здоров'я. Таким чином, ідентифікація пацієнтів із прогресуючою ХХН та прецизійний (персоніфікований) підхід є пріоритетним напрямком, що має велике медико-соціальне значення [4, 5].

На перебіг ХХН та її наслідки суттєво вплинула пандемія коронавірусної інфекції. ЦД, АГ і серцево-

судинні захворювання визначені як фактори ризику важкого коронавірусного захворювання 2019 року (COVID-19) із моменту першого повідомлення про це захворювання в січні 2020 року. Із поширенням хвороби в усьому світі з'являлась інформація про більш великі популяції з більшою деталізацією факторів ризику. Нещодавно опублікований проєкт OpenSAFELY проаналізував фактори, пов'язані зі смертю від COVID-19 у 17 мільйонів пацієнтів. Сучасна картина суттєво відрізняється від початкових повідомлень. Наприклад, АГ не є незалежним фактором ризику смерті від COVID-19 (скоригований коефіцієнт ризику (aHR) 0,89), але захворювання нирок — дуже сильний фактор. Діаліз (aHR 3,69), трансплантація органів (aHR 3,53) і ХХН (aHR 2,52) для пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> є трьома з чотирьох супутніх захворювань, пов'язаних із найвищим ризиком смертності від COVID-19. Ризик, пов'язаний з 4-ю і 5-ю стадіями ХХН, вищий, ніж ризик, пов'язаний із ЦД (діапазон aHR 1,31–1,95 залежно від глікемічного контролю) або хронічними серцевими захворюваннями (aHR 1,17). В іншій публікації The Global Burden of Disease Collaboration продемонстровано, що у всьому світі ХХН є найбільш поширеним фактором ризику важкої форми COVID-19 [6].

Висока поширеність ХХН у поєднанні з підвищеним ризиком смертності від COVID-19 при ХХН актуалізує питання ренопротекції з метою максимального пролонгування додіалізу ХХН і відтермінування ТСНН із необхідністю проведення НЗТ. На сьогодні питання ренопротекції вийшли за межі застосування тільки антигіпертензивної терапії. Стабільна цукрознижувальна терапія, уратзнижувача терапія є невід'ємними фрагментами сучасної ренопротекції, які дозволяють поліпшувати функціональний стан нирок за рахунок збільшення ШКФ і зменшення PEA/CAK [7–11].

Однак гіпоазотемічна терапія, спрямована на зменшення вмісту азотистих шлаків, залишається провідною складовою лікування пацієнтів із ХХН. Стабілізації показників азотистого обміну в практичній діяльності намагаються досягти застосуванням різних груп препаратів.

Ліки на травах все частіше використовуються практиками традиційної й натуральної медицини для лікування хворих із ХХН. Застосовуються багато категорій трав, у першу чергу антагоністи ангіотензину, неспецифічні ренопротектори та імуномодуючі/адаптогенні трави [12, 13]. Узагальнення й систематизація сучасних наукових даних щодо ресурсних характеристик, господарського значення, морфологічних особливостей, фітохімічного складу, фармакологічної активності й застосування в науковій та народній медицині рослин роду *Lespedeza*, а також лікарських засобів і біологічно активних добавок, розроблених на їх основі, дозволяють їх широко використовувати для лікування осіб із захворюваннями нирок, перш за все із ХХН [14]. Але дискусійними залишаються питання про ренопротекторні властивості *Lespedeza capitata* у пацієнтів із



ХХН, що диктує необхідність продовження вивчення багатогранних аспектів гіпоазотемічної терапії.

**Мета** даного дослідження полягала в оцінці ренопротекторного потенціалу препарату Лібера (Lespedeza capitata) у пацієнтів із ХХН 2–3-ї стадії на тлі ЦД 2-го типу.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось як відкрите контрольоване рандомізоване у двох групах пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН 2–3-ї ст. з контролем вихідного стану на базі кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження було схвалено комітетом з біоетики й відповідало етичним і морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Інформована згода отримана від всіх пацієнтів до початку дослідження.

У дослідження включені 107 пацієнтів із ЦД 2-го типу, віком від 19 до 75 років (жіночої статі — 41,1 %, чоловічої статі — 58,9 %), ХХН 2–3-ї стадії, мікро- та макроальбумінурією (категорія А2 і А3).

Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [1, 2]. Дані наведені в табл. 1.

Паралельно в пацієнтів оцінювали РЕА і САК у добовій сечі, керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [2]. Дані наведені в табл. 2.

Пацієнти розділені на дві групи: група I — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія (n = 50) і група II — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія в по-

єднанні із Lespedeza capitata (Лібера) (n = 57). Вихідні характеристики пацієнтів обох груп вказані в табл. 3.

Лібера призначалась як дієтична добавка до раціону харчування, як додаткове джерело біологічно активних речовин із метою покращення функціонального стану нирок по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Одна капсула дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) містить: екстракт стебла і листя леспедези головчатої (Lespedeza capitata) порошкоподібний — 300 мг. Екстракт стебла і листя леспедези головчатої (Lespedeza capitata) містить флавоноїди, у т.ч. флавоноли — рутин; флаволи, катехіни та інші біологічно активні речовини. Комплекс біологічно активних речовин стебла й листя леспедези головчатої збільшує діурез, зменшує азотемію, підвищує виділення натрію й меншою мірою калію; сприяє збільшенню ниркової фільтрації, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею.

Критеріями ефективності лікування були: динаміка ШКФ, РЕА/САК у добовій сечі. Термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software version 17.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгія; <https://www.medcalc.org>; 2017).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро — Уїлка або Колмогорова — Смирнова. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні й непараметричні методи опису показників та оцінки вірогідності результатів дослідження. Оцінка вірогідності відмінностей середніх для кількісних ознак із нормальним розподілом проводилася для незв'язаних вибірок з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій за критерієм Стюдента (t) для незв'язаних вибі-

Таблиця 1. Стадії ХХН

Категорія ШКФ	Характеристика	Показник ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )
G1	Нормальна або висока	≥ 90
G2	Незначно знижена	60–89
G3a	Незначно або помірно знижена	45–59
G3b	Помірно або значно знижена	30–44
G4	Значно знижена	15–29
G5	Ниркова недостатність	< 15

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Характеристика
		мг/ммоль	мг/г	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	> 300	> 30	> 300	Виразно підвищена

рок, Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; оцінка вірогідності різниці середніх для кількісних ознак з ненормальним розподілом — за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса при множинних порівняннях, за критерієм Манна — Уїтні (U) — при попарних порівняннях; вірогідності різниці відносних показників — з використанням критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона. Результати вважалися статистично значущими  $p < 0,05$  для всіх видів аналізу.

## Результати та обговорення

У пацієнтів I групи із ХХН 2-ї ст. ШКФ до лікування дорівнювала  $72,8 \pm 1,0$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і вірогідно не відрізнялась від ШКФ, визначеної до лікування в пацієнтів II групи, —  $74,1 \pm 1,2$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Дані наведені в табл. 4. Через місяць динамічного спостереження за пацієнтами з ХХН 2-ї ст. при контрольному розрахунку ШКФ вірогідної різниці між результатами I та II групи не отримано. Ренопротекторний потенціал Lespedeza caritata (Лібера) продемонстрований через 3 місяці лі-

кування у вигляді вірогідного збільшення ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст. II групи до  $79,0 \pm 1,4$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> порівняно з вихідними даними ( $p < 0,01$ ) і результатами, отриманими в I групі через 3 місяці застосування тільки традиційної стабільної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із ХХН 3-ї ст. (3а і 3б) I групи ШКФ до лікування дорівнювала  $50,7 \pm 1,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а II групи —  $51,2 \pm 1,3$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно. Дані наведені в табл. 5.

Застосування Лібери в комплексному лікуванні пацієнтів II групи з ХХН 3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що відобразилось у покращенні ШКФ до  $56,6 \pm 2,1$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> порівняно з вихідними даними ( $p < 0,05$ ) і результатами, отриманими в I групі, —  $50,8 \pm 1,9$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Діабетична нефропатія дебютує з мікроальбумінурії, яка з часом прогресує до макроальбумінурії та явної протеїнурії. Зменшення мікроальбумінурії призводить до зниження ризику несприятливих ниркових і серце-

Таблиця 3. Базові характеристики пацієнтів

Характеристика	Група I, n = 50	Група II (+ Лібера), n = 57
Чоловіча стать, абс./%	29/58	34/59,6
Жіноча стать, абс./%	21/42	23/40,4
Вік, роки	$54,2 \pm 8,7$	$55,3 \pm 8,4$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,5 \pm 4,6$	$27,9 \pm 4,5$
HbA1c, %	$7,42 \pm 0,71$	$7,54 \pm 0,83$
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	$6,2 \pm 3,4$	$6,5 \pm 2,9$
(A2) Мікроальбумінурія, абс./%	33/66	36/63,2
(A3) Макроальбумінурія, абс./%	17/34	21/36,8
ШКФ (60–89 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ), абс./%	28/56	34/59,6
ШКФ (30–59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ), абс./%	22/44	23/40,4
САТ, мм рт.ст.	$146,4 \pm 5,2$	$144,9 \pm 6,3$
ДАТ, мм рт.ст.	$85,2 \pm 6,1$	$86,4 \pm 6,5$
СК, ммоль/л	$4,25 \pm 0,17$	$4,33 \pm 0,18$

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; (A2) Мікроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну 30–300 мг/24 год або САК 3–30 мг/ммоль; (A3) Макроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну > 300 мг/24 год або САК > 30 мг/ммоль; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; СК — сироватковий калій.

Таблиця 4. Динаміка ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст.

Показник	До лікування	1 місяць	3 місяці
Група I, n = 28 ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$72,8 \pm 1,0$ [61,5–83,0]	$72,6 \pm 1,4$ [57,4–86,9]	$74,3 \pm 1,7$ [56,2–91,3]
Група II, n = 34 ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$74,1 \pm 1,2$ [60,4–89,2]	$75,3 \pm 1,6$ [59,3–98,9]	$79,0 \pm 1,4$ [62,8–96,2] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примітки:  $p_1$  — вірогідність розбіжностей порівняно з показниками до лікування;  $p_2$  — вірогідність розбіжностей порівняно з групою I.

во-судинних подій. Базові значення РЕА/САК у пацієнтів I групи відповідали таким категоріям альбумінурії: А2 — 33 пацієнти (66 %), А3 — 17 пацієнтів (34 %). У пацієнтів II групи розподіл за категоріями альбумінурії виглядав так: А2 — 36 пацієнтів (63,2 %), А3 — 21 пацієнт (36,8 %). Завдяки традиційній стабільній цукрознижувальній та антигіпертензивній терапії в I групі тільки 3 пацієнти (9,1 %) із категорії А2 перейшли через 3 місяці в категорію А1 (нормоальбумінурія) і 2 пацієнти (11,8 %) — із категорії А3 в категорію А2. У II групі призначення Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні зі стабільною цукрознижувальною та антигіпертензивною терапією сприяло переведенню 10 пацієнтів (27,8 %) із категорії А2 в А1 і 7 пацієнтів (33,3 %) — із категорії А3 в А2 ( $p < 0,001$ ). Дані наведені в табл. 6.

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, що сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, — інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангіотензину. Їх здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на артеріальний тиск. Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково знижувати тиск у капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції й фіброгенезу в нирках. Результати нашого дослідження продемонстрували

адитивний ефект Lespedeza capitata (Лібера), який дозволив зменшити РЕА і САК, у 27,8 % пацієнтів лікувати мікроальбумінурію, покращити фільтраційну функцію нирок, сповільнити прогресування ХХН 2–3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу.

Призначення Lespedeza capitata (Лібера) не викликало негативних змін із боку показників біохімічного дослідження крові, загального аналізу крові, загального аналізу сечі, із боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Концентрація сироваткового калію знаходилась в межах референтних значень протягом усього періоду спостереження за пацієнтами обох груп.

## Висновки

Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню і покращенню фільтраційної функції нирок, зменшенню РЕА/САК у пацієнтів із ХХН 2–3-ї ст. (3а і 3б) на тлі ЦД 2-го типу і доводить ренопротекторну ефективність і безпеку.

**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. Петербургський В.Ф.; завідувач кафедри педіатрії № 2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор Марушко Т.В.

Таблиця 5. Динаміка ШКФ у пацієнтів з ХХН 3-ї ст. (3а і 3б)

Показник	До лікування	1 місяць	3 місяці
Група I, n = 22 ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	50,7 ± 1,6 [32,4–59,8]	48,2 ± 1,8 [28,7–60,4]	50,8 ± 1,9 [27,3–61,2]
Група II, n = 23 ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	51,2 ± 1,3 [35,4–58,1]	50,9 ± 1,9 [29,1–64,3]	56,6 ± 2,1 [31,8–69,5] p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05

Примітки: p<sub>1</sub> — вірогідність розбіжностей порівняно з показниками до лікування; p<sub>2</sub> — вірогідність розбіжностей порівняно з групою I.

Таблиця 6. Динаміка кількості пацієнтів із мікро- та макроальбумінурією з ХХН 2–3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу

Показник	Група I, n = 50		Група II (+ Лібера), n = 57	
	До лікування	Через 3 місяці лікування	До лікування	Через 3 місяці лікування
(А1) Нормоальбумінурія, n (абс.)	0	3	0	10
(А2) Мікроальбумінурія, n (абс.)	33	32	36	33
(А3) Макроальбумінурія, n (абс.)	17	15	21	14 p <sub>1</sub> < 0,001

Примітки: (А1) Нормоальбумінурія — рівень екскреції альбуміну < 30 мг/24 год або САК < 3 мг/ммоль; (А2) Мікроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну 30–300 мг/24 год або САК 3–30 мг/ммоль; (А3) Макроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну > 300 мг/24 год або САК > 30 мг/ммоль; p<sub>1</sub> — вірогідність розбіжностей порівняно з А1.

## Список літератури

1. Levey S., Coresh J. *KDOQI guideline: clinical practice guidelines for chronic kidney disease, evaluation, classification and stratification*. *AJKD*. 2002. 39. 43–100.
2. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. et al. *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*. 2013. 3(1). 1–150.
3. <https://web.era-edta.org/uploads/180627-press-era-asn-isn.pdf>
4. Fliser D., Wanner C. *Precision medicine in diabetic nephropathy and chronic kidney disease*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. 36 (Issue Supplement 2). 10–13. doi.org/10.1093/ndt/gfaa380
5. Hoerger T.J., Simpson S.A., Yarnoff B.O. et al. *The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiativ*. *AJKD*. 2015. 65. 403–11.
6. *Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. 36(1). 87–94. doi.org/10.1093/ndt/gfaa314.
7. Jalal D.I., Chertow G.M. *Urate Lowering With Combination Therapy in CKD: Reason For Optimism or Einstein's Definition of Insanity?* *AJKD*. 2021. 77(4). 478–80.
8. Tiku A., Badve S.V., Johnson D.W. *Urate-Lowering Therapy for Preventing Kidney Disease Progression: Are We There Yet?* *AJKD*. 2018. 72(6). 776–78.
9. Kielstein J.T., Pontremoli R., Burnier M. *Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection*. *Current Hypertension Reports*. 2020. 22. Article number: 102.
10. Heerspink H.J.L., Johnsson E., Gause-Nilsson I., Cain V.A., Sjöström C.D. *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers*. *Diabetes Obes. Metab*. 2016. 18(6). 590–7.
11. Elsaifa E., Ali P.Z. *Protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) on microalbuminuria in diabetic patients*. *Clinical Diabetology*. 2020. 9(3). 193–200. doi: 10.5603/DK.2020.0002.
12. Yarnell E.L. *Botanical medicine used for kidney disease in the United States*. *Iran J. Kidney Dis*. 2012. 6(6). 407–18.
13. Kiliš-Pstrusińska K., Wiela-Hojeńska A. *Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe — A Review of an Underestimated Problem*. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22(8). 4132. doi.org/10.3390/ijms22084132.
14. Лисюк Р.М., Дармограй Р.Є. *Рослини роду Lespedeza як перспективні джерела сучасних лікарських засобів*. *Фітотерапія*. 2015. 2. 31–5.

Отримано/Received 21.07.2021

Рецензовано/Revised 02.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2021 ■

## Information about authors

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

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

Svitlana Rotova, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Oleksiy Kushnirenko, urologist at the Department of endoscopic urology and lithotripsy, State institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**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.

S.V. Kushnirenko<sup>1</sup>, D.D. Ivanov<sup>1</sup>, S.A. Rotova<sup>1</sup>, O.V. Kushnirenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Renoprotective opportunities of *Lespedeza capitata* in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus

**Abstract. Background.** Today, issues of renoprotection have gone beyond the use of antihypertensive therapy alone. Stable glucose-lowering and urate-lowering therapy are integral parts of modern renoprotection, which improve the functional state of the kidneys by increasing the glomerular filtration rate (GFR) and reducing the albumin excretion rate (AER) and the albumin-to-creatinine ratio (ACR). Nevertheless, hypoazotemic therapy aimed at reducing the content of nitrogenous wastes remains the leading component of the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of the study is the assessment of the renoprotective potential of the drug Libera (*Lespedeza capitata*) in patients with CKD stages 2–3 on the background of type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** The study included 107 patients with type 2 DM, aged 19 to 75 years (female — 41.1 %, male — 58.9 %), CKD stages 2–3, micro- and macroalbuminuria (category A2 and A3). The patients were divided into two groups: group I — traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy (n = 50) and group II — traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy in combination

with Libera (*Lespedeza capitata*) (n = 57), which was prescribed 1 capsule t.i.d. regardless of food intake for 3 months. The criteria for the effectiveness of treatment were dynamics of GFR, AER/ACR in daily urine. The observation period for the patients was 3 months. **Results.** The renoprotective potential of *Lespedeza capitata* (Libera) was demonstrated after 3 months of treatment in the form of a significant increase in GFR in patients with CKD stage 2 in group II up to  $79.0 \pm 1.4$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in comparison with the initial data (p < 0.01) and the results obtained in group I after 3 months of using only traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy (p < 0.05). The use of Libera in the complex treatment of patients of the II group with CKD stage 3 against the background of type 2 DM for 3 months had a positive effect on nitrogen and water excretory kidney function, which manifested itself in an improvement in GFR to  $56.6 \pm 2.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in comparison with the initial data (p < 0.05) and the results obtained in group I —  $50.8 \pm 1.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (p < 0.05). In group I with traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy, only 3 patients (9.1 %) transferred from category A2 to category

A1 (normoalbuminuria) after 3 months and 2 patients (11.8 %) from category A3 to category A2. In group II, the appointment of *Lespedeza capitata* (Либера) in combination with stable glucose-lowering and antihypertensive therapy facilitated the transfer of 10 patients (27.8 %) from category A2 to A1 and 7 patients (33.3 %) from category A3 to A2 ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** *Lespedeza capitata* (Либера) in combination with traditional stable glucose-

lowering and antihypertensive therapy contributes to the preservation and improvement of the filtration function of the kidneys, a decrease in AER/ACR in patients with CKD stage 2–3 (3a і 3b) against the background of type 2 DM and proves renoprotective efficiency and safety.

**Keywords:** chronic kidney disease; diabetes mellitus; renoprotection; *Lespedeza capitata*

Кушниренко С.В.<sup>1</sup>, Иванов Д.Д.<sup>1</sup>, Ротова С.А.<sup>1</sup>, Кушниренко А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

### Ренопротекторные возможности *Lespedeza capitata* у больных с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

**Резюме. Актуальность.** Сегодня вопросы ренопротекции вышли за рамки использования только антигипертензивной терапии. Стабильная сахароснижающая и уратснижающая терапия являются неотъемлемыми фрагментами современной ренопротекции, которые позволяют улучшать функциональное состояние почек за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшения уровня экскреции альбумина (УЭА) и соотношения альбумин/креатинин (САК). Тем не менее гипоазотемическая терапия, направленная на уменьшение содержания азотистых шлаков, остается ведущей составляющей лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). **Цель исследования:** оценка ренопротекторного потенциала препарата Либера (*Lespedeza capitata*) у пациентов с ХБП 2–3-й стадии на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** В исследование включены 107 пациентов с СД 2-го типа, в возрасте от 19 до 75 лет (женского пола — 41,1 %, мужского пола — 58,9 %), ХБП 2–3-й стадии, микро- и макроальбуминурией (категория А2 и А3). Пациенты разделены на две группы: группа I — традиционная стабильная сахароснижающая и антигипертензивная терапия ( $n = 50$ ) и группа II — традиционная стабильная сахароснижающая и антигипертензивная терапия в сочетании с *Lespedeza capitata* (Либера) ( $n = 57$ ), которую назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки независимо от приема пищи на протяжении 3 месяцев. Критериями эффективности лечения были: динамика СКФ, УЭА/САК в суточной моче. Срок наблюдения за пациентами составил 3 месяца. **Результаты.** Ренопротекторный потенциал *Lespedeza capitata* (Либера) продемонстрирован через 3 месяца лечения в виде достовер-

ного увеличения СКФ у пациентов с ХБП 2-й ст. II группы до  $79,0 \pm 1,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в сравнении с исходными данными ( $p < 0,01$ ) и результатами, полученными в I группе через 3 месяца использования только традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапии ( $p < 0,05$ ). Использование Либера в комплексном лечении пациентов II группы с ХБП 3-й ст. на фоне СД 2-го типа на протяжении 3 месяцев позитивно повлияло на азотовыделительную и водовыделительную функцию почек, что отразилось в улучшении СКФ до  $56,6 \pm 2,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ) и результатами, полученными в I группе, —  $50,8 \pm 1,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Благодаря традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапии в I группе только 3 пациента (9,1 %) из категории А2 перешли через 3 месяца в категорию А1 (нормоальбуминурия) и 2 пациента (11,8 %) — из категории А3 в категорию А2. Во II группе назначение *Lespedeza capitata* (Либера) в сочетании со стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапией способствовало переводу 10 пациентов (27,8 %) из категории А2 в А1 и 7 пациентов (33,3 %) из категории А3 в А2 ( $p < 0,001$ ). **Выводы.** *Lespedeza capitata* (Либера) в сочетании с традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапией способствует сохранению и улучшению фильтрационной функции почек, уменьшению УЭА/САК у пациентов с ХБП 2–3-й ст. (3а и 3b) на фоне СД 2-го типа и доказывает ренопротекторную эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; сахарный диабет; ренопротекция; *Lespedeza capitata*



# Коли **ЦИСТИТ** – тоді **ЦИСТОН**<sup>®</sup>

УСУВАЄ ПРИЧИНУ ІНФЕКЦІЇ  
СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ  
І РОЗЧИНЯЄ ВСІ ВИДИ  
КАМЕНІВ У НИРКАХ

80 років досвіду  
застосування<sup>2</sup>



100 таблеток у флаконі<sup>1</sup>  
1 день лікування – 12 грн<sup>6</sup>

- Нормалізує рН сечі<sup>3</sup>
- Протимікробна дія<sup>1</sup>
- Цистон знижує адгезію

*E.coli* до уротелію на 50 %<sup>5</sup>  
Згідно з результатами біотехнологічного дослідження.  
Опубліковано у міжнародному журналі  
Journal of Experimental Pharmacology.

- Особливо діє на *E.coli*<sup>1</sup>
- Протизапальна дія<sup>1</sup>
- Літолitiчна дія<sup>1, 4</sup>
- Діуретична дія<sup>1</sup>
- Спазмолітична дія<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Інструкція із застосування безрецептурного лікарського засобу Цистон, табл. фл. №100. <sup>2</sup>Document "To whomsoever in may concern" from 20th May 2021. Cystone were launched in the year 1943 and registered or allowed for sales in about 65 countries in the world. Біля 80 років досвіду застосування. <sup>3</sup>Evaluation of efficacy and safety of a herbal formulation Cystone in the management of urolithiasis: Meta-analysis of 50 clinical studies. Dilip Karamakar. <sup>4</sup>Джерело: <https://www.pharmacypedia.com.ua/article/1324/marena> <sup>5</sup>Satyakumar Vidyashankar et al. Cystone – An ayurvedic polyherbal formulation inhibits adherence of uropathogenic *E.coli*. Journal of Experimental Pharmacology. 2010. <sup>6</sup>Середня роздрібна ціна за 6 таблеток Цистон на день, згідно з даними <http://pharmxplore.com.ua/> за січень – лютий 2021.

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в недоступному для дітей місці. Має протипоказання та побічні реакції. ЦИСТОН<sup>®</sup>. Наказ МОЗ №2319 від 21.11.2019. РП № UA/2451/01/01. ТОВ «МЕДЕНА ІНТЕРНЕШНЛ УКРАЇНА», 02002, Київ, вул. Ованеса Туманяна, 15а, корпус В, оф. 624, тел. (044) 585-13-66. Виробник. Хімалая Драг Компані.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Сатьякумар Відьяшанкар<sup>1</sup>, Путтанарасаїах Махешкумар<sup>2</sup>, Пралхад С. Паткі<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Відділення клітинної біології та біохімії

<sup>2</sup>Відділення мікробіології

<sup>3</sup>Медичні послуги та клінічні дослідження, науково-дослідний відділ, «Хімалайя Драг Ко», м. Бангалор, Індія

## Цистон — комбінований препарат рослинного походження — інгібує адгезію уропатогенної *E.coli* і знижує H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індуковану токсичність NRK-52E клітин

**Резюме.** Антибіотик гентаміцин широко використовується при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), але може спровокувати нефротоксичність уроепітеліальних клітин. Безпечний препарат рослинного походження може компенсувати подібні токсичні ефекти. На початкових етапах ІСШ відбувається бактеріальна адгезія до уроепітеліальних клітин, яка індукує різні імунігенні реакції, що призводить до утворення активних форм кисню, які, у свою чергу, перешкоджають виживанню клітин. Вважається, що аюрведичний комбінований препарат Цистон здатний пригнічувати бактеріальну адгезію до епітеліальних клітин сечовивідних шляхів, тим самим запобігаючи ІСШ. У цьому дослідженні розглядається вплив Цистону на адгезію патогенних (2-<sup>14</sup>C)-ацетат-мічених *Escherichia coli* (MTCC-729) до NRK-52E клітин. Далі досліджується антиоксидантна дія Цистону з використанням перекису водню (400 μмоль) як прооксиданту в NRK-52E клітин. У результаті проведеного дослідження з'ясувалося, що Цистон значно уповільнив адгезію *E. coli* до NRK-52E клітин. Дослідження також показало, що при використанні Цистону відбувалося пригнічення ліпідної пероксидації клітин на 36 % порівняно з H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індукованими клітинами (цитопротекторний ефект). Активність каталази й глутатіону — антиоксидантних ферментів — зросла на 53 і 68 % відповідно, а активність супероксиддисмутази збільшилася втричі. Уміст глутатіону в NRK-52E клітинах у групі, яка приймала Цистон, зріс у 2,4 рази порівняно з показниками щурів з контрольної H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-групи. Отримані дані дозволяють припустити, що Цистон здатний пригнічувати бактеріальну адгезію до NRK-52E клітин і послаблювати токсичність, викликану перекисом водню, NRK-52E клітин за допомогою ліпідної пероксидації і підсилення захисних механізмів дії антиоксидантів.

**Ключові слова:** бактеріальна адгезія; ліпідна пероксидація; антиоксидантні ензими; перекис водню; інфекції сечовивідних шляхів

### Вступ

Здатність бактерій адгезувати до епітеліальних клітин вважається важливим фактором інфекційної вірулентності до слизових поверхонь, включно із шлунково-кишковим, дихальним і сечостатеви́м трактами [1–4]. Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) є одним із захворювань, що зустрічаються найбільш часто. Її поширеність зумовлена статевими й віковими ознаками. Найчастіше до ІСШ схильні молоді дівчата. Половина дорослих жінок підтверджують, що в них був хоча б один епізод ІСШ [4], і близько 20–50 % жінок зараз мають ІСШ [5]. Частота виникнення ІСШ збільшується з віком у чоловіків унаслідок обструкції вихідного отвору сечового міхура, викликаной в більшості випадків захворюванням передміхурової залози.

У нормі сечові шляхи стерильні. Уропатогенні бактерії з'являються внаслідок перенесення фекальної

флори з пахової ділянки [6]. У разі, якщо мікроорганізми долають захисний бар'єр сечового міхура, інфекція проникає в нижні сечовивідні шляхи. Бактеріальна вірулентність і сприйнятливість людини визначають подальший сценарій розвитку подій [7].

Бактерія *Escherichia coli* належить до домінантних патогенних мікроорганізмів при ІСШ. Уропатогенні бактерії *E. coli* являють собою колонію клонів, що мають різну вірулентність у сечостатево́му тракті. Вірулентність ІСШ обумовлена бактеріальною адгезією до слизових поверхонь. Штами фекальних ізолятів, циститу й пієлонефриту розрізняються за адгезивною здатністю щодо уроепітеліальних клітин і клітин вагінального епітелію [8]. Вивчення внутрішніх механізмів адгезивної здатності показало, що *E. coli* відзначається різними типами адгезії (Dr і Afa, S- і P-фімбрії і фімбрії типу 1), їй властиві різні типи здатності спо-

лучатися з рецепторами або з рецепторними антигенними домінантами, що є в уроепітелії [9]. Фімбрії — це тонкі вирости довжиною до 2  $\mu\text{m}$ . На одну бактерію припадає близько 100–400 фімбрій. Деякі бактерії *E.coli* можуть утворювати 3–4 різні фімбрії, а деякі бактерії виробляють всього одну фімбрію. У деяких штамів бактерій фімбрії не утворюються [10]. Більшість адгезивних факторів, крім типу I і P, добре вивчені, і їхня можлива роль як вірулентних детермінант була наочно доведена. З іншого боку, контакт з чужорідними патогенними мікроорганізмами впливає на різні імунотенні реакції і викликає утворення активних форм кисню (АФК) [11]. Утворення АФК залежить від віку й різних хронічних захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, рак, діабет, неврологічна й ниркова недостатність. АФК виступає як посередник при нирковій недостатності під час діабетичної нефропатії, рабдоміолізу, нефропатії, обумовленої ускладненням відтоку сечі, гіперліпемії, сечокам'яної хвороби й ІСШ [12–15]. Надлишок поліненасичених жирних кислот призводить до того, що нирки стають вразливішими внаслідок утворення активних форм кисню. Крім цього, нирки беруть участь у виведенні з організму токсинів, унаслідок чого клітини ниркового епітелію виявляються схильними до дії численних токсинів [12]. Продукти окислення також були знайдені в сечі, що свідчить про процес місцевого й загального окисного стресу [16]. Уміст малонового діальдегіду в сечі збільшується при альфаталасемії, нирковій недостатності й захворюваннях підшлункової залози [17–19]. Однак лише кілька досліджень показують прямий зв'язок між ІСШ і окиснювальним стресом.

Для лікування бактеріальних інфекцій найчастіше використовуються гентаміцин, аміноглікозид, а також такі антибіотики, як фторхінон, бета-лактамі антибіотики, а також комбінації з двох або більше перерахованих вище антибіотиків. Однак при тривалому використанні в даних лікарських засобів виявляється серйозний побічний ефект — нефротоксичність, що веде до обмеження їх застосування. У 20 % пацієнтів лікування гентаміцином закінчується гострою нирковою недостатністю з гострим каналцевим некрозом [20]. Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів і ослаблення вірулентності патогенних мікроорганізмів, що викликають утворення вільних форм кисню, можна використовувати альтернативний, безпечний, традиційний засіб рослинного походження. Для лікування урологічних розладів використовуються різноманітні засоби рослинного походження, серед них найбільшою популярністю користуються: китайські трави, екстракти зеленого чаю, пальма сереноа, бджолиний пилок і сік журавлини [21–23].

Уже протягом довгого часу (понад 70 років) Цистон, багатокomпонентний препарат рослинного походження, що базується на принципах аюрведи, використовується для лікування інфекцій сечовивідних шляхів і нефролітіазу. Дослідження показують, що Цистон має антиоксидантну властивість і ефективно запобігає

перенасиченню речовинами, які сприяють утворенню конкрементів [24, 25]. На початкових етапах ІСШ відбувається адгезія *E.coli* до уроепітеліальних клітин, тому ми припустили, що Цистон може відіграти значну роль у полегшенні симптомів ІСШ за допомогою інгібування бактеріальної адгезії до уроепітеліальних клітин і утворення активних форм кисню в штучних умовах.

У цьому дослідженні ми розглянули ефективність Цистону при бактеріальній адгезії щодо NRK-52E клітин. Для визначення ролі Цистону при супутньому ускладненні інфекцій сечовивідних шляхів ми також розглянули нефропротекторний ефект Цистону при токсичності, викликаній перекисом водню, з використанням NRK-52E клітин.

## Матеріали та методи

### Реактиви

Реагент Бредфорда, цитохром С, модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла, хлорид заліза безводний, ембріональна (фетальна) бичача сироватка, глутатіон, перекис водню, МТТ (3-(4,5 диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід), НАДФН (відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат), тіобарбітурова кислота, ксантин, ксантинооксидаза були придбані в компанії «Сигма-Алдріч» (Sigma-Aldrich) (Сент-Луїс, Міссурі, США). Усі реагенти аналітичного ступеня чистоти.

### Склад Цистону

Цистон є аюрведичним засобом, схваленим Ліцензійним відділом з лікарських засобів, Управлінням з питань аюрведи, йоги і натуропатії, юнані, сіддхи і го-меопатії, Міністерством охорони здоров'я і охорони сім'ї, Урядом Індії. П'ять мілілітрів Цистону містять екстракти наступних лікарських трав у кратному відношенні: якірці сланкі (*Tribulus terrestris*) 91 мг, берхавія розлога (*Boerhaavia diffusa*) 67 мг, ломикамінь язичковий (*Saxifraga ligulata*) 53 мг, сить кругла (*Cyperus rotundus*) 42 мг, спаржа гронаподібна (*Asparagus racemosus*) 21 мг, кінські боби (*Dolichos biflorus*) 21 мг, ветиверія цицанієподібна (*Vetiveria zizanioides*) 21 мг і куркума зедоарія (*Curcuma zedoaria*) 14 мг. Усі рослини вирощували відповідно до добросовісної сільськогосподарської практики (GAP). Ботанік визначив і підтвердив усі рослини. Контрольні зразки кожної рослини зберігаються в гербаріумі науково-дослідного відділу компанії «Хімалай Драг Ко», Бангалор, Індія.

### Клітинні культури

Клітинні культури (лінії проксимальних тубулярних клітин нирок щурів), отримані з Національного центру дослідження клітин (НЦДК), Пьюн, Індія, перебували в полістирольних колбах (Tarsons) на площі 25  $\text{cm}^2$  у модифікованому за способом Дульбекко середовищі Ігла з умістом 10% ембріональної бичачої сироватки, 1% антибіотично-антимікозного розчину і 3,7 г/л бікарбонату натрію, за таких умов: 5 % вуглекислого газу, 37 °C і вологість 95 %.



**Цитотоксичність**

NRK-52E клітини вирощувалися в 96-багатолункковому культуральному планшеті,  $1 \times 10^5$  клітин на лунку. Для вивчення цитотоксичності перекису водню, цистону й гентаміцину змінили середовище, у якому знаходилися клітини, і помістили їх у середовище з умістом 200, 400, 600, 800 і 1000  $\mu\text{моль}$  перекису водню, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% Цистону і 15,5; 31,2; 62,5; 125, 250 і 500  $\mu\text{г/мл}$  гентаміцину. Під час проведення МТТ-аналізу в різний час оцінювалася життєздатність клітин [26].

**Оцінка антибактеріальної активності**

Антибактеріальна активність досліджуваних сполук визначалася за допомогою диско-дифузійного методу Кірбі — Бауера з деякими змінами. Посівний матеріал готували, доводячи культуру бактерій (яка стояла 24 години) до мінімуму в  $1 \times 10^5$  КУО/мл у середовищі Мюллера — Хінтона з використанням нефелометра Макфарланда. У чашку Петрі налили стерильний агар Мюллера — Хінтона № 2 (20 мл) і дали охолонути в асептичних умовах. 100  $\mu\text{л}$  досліджуваного складу рівномірно розподілили по чашках і зробили заглиблення 5 мм у діаметрі з використанням стерильного бура. Приготували різні концентрації Цистону й гентаміцину зі стерильною дистильованою водою. 50  $\mu\text{л}$  кожного розведення помістили в заглиблення разом з контрольним розведенням лікарського засобу й контрольними розчинниками. Потім усі чашки Петрі протягом 60 хвилин заморожували при температурі 4 °С для дифузії лікарського засобу. Після цього чашки інкубували протягом 24 годин при температурі в 37 °С. Далі визначили мінімальну інгібуючу дозу вищевказаних сполук за допомогою методу розчинення рідкого середовища, описаного вище. За мінімальну інгібуючу дозу було взято мінімальну кількість Цистону й гентаміцину, що могла пригнічувати ріст бактерій.

**Бактеріальна культура і мічення радіоактивними ізотопами**

Для проведення дослідження уропатогенну *E.coli* (MTCC-729), що характеризується фімбріями F7 і уропатогенною клітинною адгезією, отримали з мікробіологічної колекції типових культур (MTCC), Інститут мікробіологічних технологій, Чандігарх, Індія. Перед проведенням дослідження бактерії вирощувалися в середовищі Мюллера — Хінтона (як описано вище). Підрахунок кількості колоній виконувався в агарі Мюллера — Хінтона. 1,0 % інокуляту засіяли в середовище Мюллера — Хінтона й інкубували протягом ночі при температурі 37 °С. Уранці 2,5% (об'ємний вміст) інокулят помістили в 10 мл свіжого рідкого середовища з умістом 10  $\mu\text{Ки}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-міченого ацетату натрію/мл (БАРК, Мумбаї, Індія). За зростанням культур спостерігали за допомогою нефелометра Макфарланда. Потім культуру помістили в центрифугу на 10 хвилин з обертанням  $3000 \times \text{г}$  до утворення осаду з бактерій. Осад ретельно промили, а потім ресуспендували в натрій-фосфатному буфері з рН 6,4. Після цього за допомогою сцинтиляційного лічильника Пакарда визначи-

ли радіоактивність для підтвердження бактеріального [ $^{14}\text{C}$ ]-ацетат-включення. Зазначену бактеріальну суспензію суспендували в натрій-фосфатному буфері й додали до NRK-52E клітин [28].

**Взаємодія NRK-52E клітин і бактерій**

Інкубували  $1 \times 10^5$ /мл NRK-52E клітин з нецитотоксичними концентраціями Цистону і гентаміцину або без них з тією ж кількістю [ $^{14}\text{C}$ ]-ацетат-мічених *E.coli*. Інкубація відбувалася протягом 30 хв у двох повторях при температурі 37 °С. Після інкубаційного періоду супернатант злили, а клітинний моношар промили в натрій-фосфатному буфері. Потім клітини лізували у 2 ммоль гідроксиду натрію. За допомогою сцинтиляційного лічильника Пакарда зробили підрахунок мічених клітин [29].

**Вплив Цистону на ліпідну пероксидацію, рівень глутатіону й антиоксидантних ферментів у NRK-52E клітинах**

NRK-52E клітини висіяли в чашки по  $7,5 \times 10^5$  клітин на комірку. Через 24 години після висівання середовище злили й додали нове з умістом 400  $\mu\text{моль}$  перекису водню і 1% Цистону. Через 24 години зібрали клітинне середовище і клітинний зскрібок, які потім зберігали при температурі  $-80$  °С для кількісного визначення деяких параметрів. Після того як клітинні зскрібки промили в натрій-фосфатному буфері (рН 7,4), їх зберігали в лізуючому буфері (25 ммоль  $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ , 2 ммоль  $\text{MgCl}_2$ , 5 ммоль  $\text{KCl}$ , 1 ммоль етилендіамінтетраоцтової кислоти, 1 ммоль етиленглікольтетраоцтової кислоти, 100  $\mu\text{моль}$  фенілметилсульфонілфториду (рН 7,5).

**Біохімічний аналіз****Ліпідна пероксидація**

Ступінь ліпідної пероксидації визначали, вимірюючи рівень малонового діальдегіду як реактивної сполуки тіобарбітурової кислоти при 535 нм [30]. Результати виражаються в нмоль/мг білка з коефіцієнтом поглинання  $1,56 \times 10^5$  мкмоль $^{-1}$ .

**Визначення неферментних антиоксидантів**

Клітини гомогенізували в трихлорооцтової кислоті (5% маса/об'єм), потім безбілковий супернатант використовували для визначення загальної кількості глутатіону. Рівень глутатіону в клітинному гомогенаті визначали за допомогою 5,5-дитіо-біс(2-нітробензойна кислота)-глутатіон дисульфід редуктази рециклінгу, як описано вище [31], з декількома змінами. Результати виражаються в нмоль глутатіону/мг білка.

**Визначення ферментних антиоксидантів**

Активність ферментних антиоксидантів, таких як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза і глутатіонпероксидаза (ГП), визначалася в  $1000 \times \text{г}$  супернатанту клітинних гомогенатів. Активність супероксиддисмутази визначали за допомогою спостереження за інгібуванням зменшення ферицитохрому С при 550 нм, використовуючи систему «ксантин — ксантинооксида-

за» як джерело супероксиду. За одну одиницю супероксиддисмутази приймається така кількість ензиму, що необхідна для інгібування швидкості відновлення цитохрому С на 50 % [32]. Активність каталази визначали за допомогою вимірювання рівня поглинання перекису водню за допомогою спектрофотометра при 240 нм. Отримане значення виражається як  $\mu\text{моль H}_2\text{O}_2$  окиснений/хв/мг білка [33]. Активність глутатіонпероксидази визначали окисненням НАДФН при 340 нм [34].

### Статистичний аналіз

Подані середні значення  $\pm$  стандартна похибка. Статистичну значимість визначали за допомогою програми GraphPad Prism 4 (Graphpad Software Inc., Каліфорнія, США). Результати вважаються значущими за умови  $P < 0,01$ .

## Результати

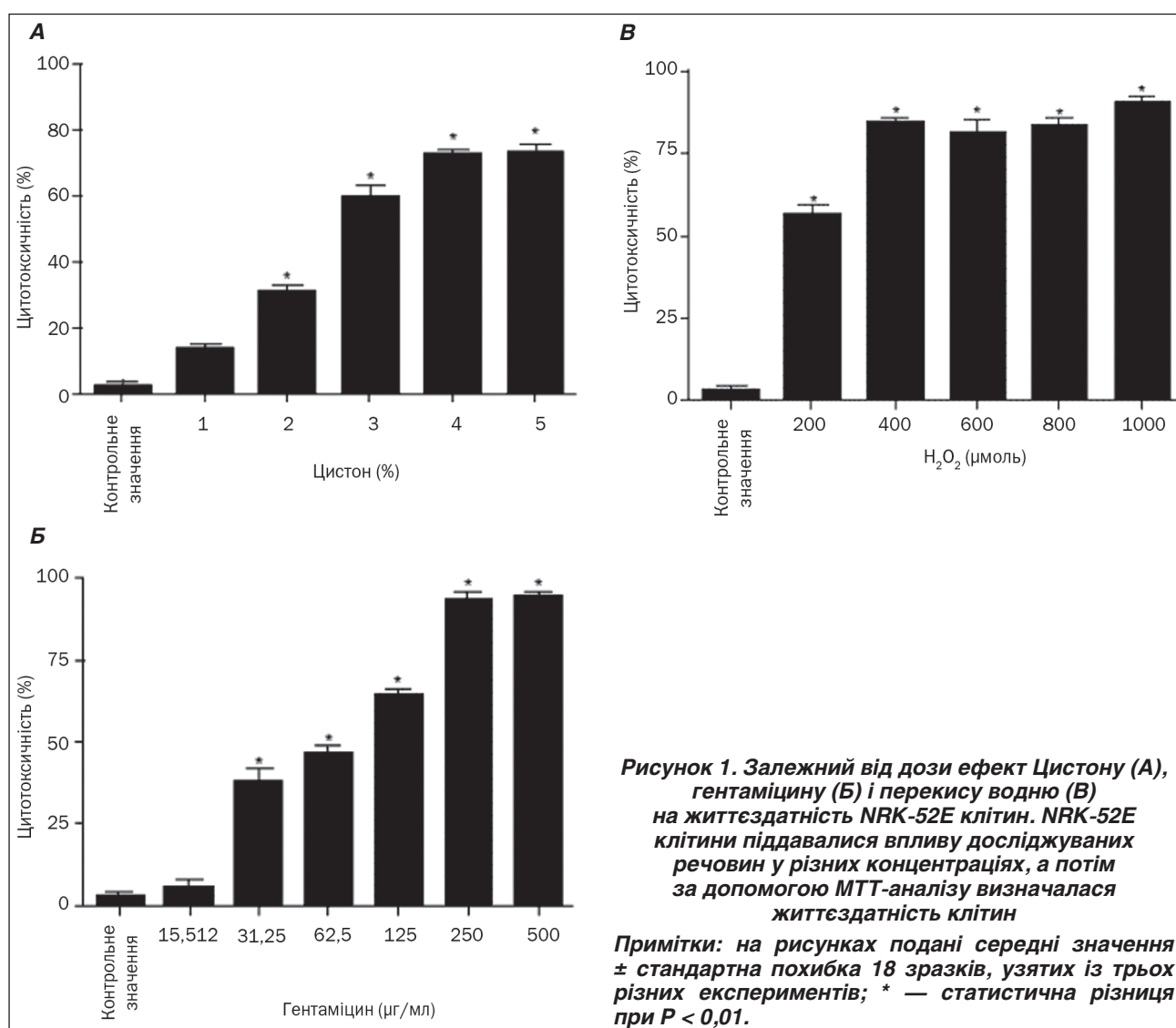
### Цитотоксичність

Результати цитотоксичності препаратів, що розглядаються в цьому дослідженні, відображені на рис. 1.

При дослідженні цитотоксичного ефекту Цистону на NRK-52E клітини було виявлено, що цитотоксичність значно збільшилася при впливі Цистону  $> 1\%$  (рис. 1А). Як результат 1% Цистон використовували в усіх дослідженнях. Гентаміцин збільшив цитотоксичність на 50 % при концентрації 125  $\mu\text{г/мл}$ , тому в усіх дослідженнях використовувалася підлетальна концентрація гентаміцину (рис. 1Б). Цитотоксичність NRK-52E клітин, викликана перекисом водню, і взаємодія з перекисом водню збільшуються разом зі збільшенням концентрації перекису водню (рис. 1В).

### Визначення антибактеріальної активності

Антибактеріальний ефект Цистону й гентаміцину визначали за допомогою імунодифузійного методу в агарі. Досліджувалися різні концентрації Цистону й гентаміцину. Результати дослідження показують, що порівняно з гентаміцином (при концентраціях, що використовуються в дослідженні) Цистон помірно пригнічує ріст *E.coli*. З іншого боку, гентаміцин у всіх концентраціях інгібував зростання *E.coli*. Результати антибактері-



альної активності подані в табл. 1. Мінімальна інгібуюча доза гентаміцину становила 3,12  $\mu\text{г}/\text{мл}$ .

### **(2-<sup>14</sup>C)-ацетат-мічення *E.coli* і вплив Цистону на бактеріальну адгезію**

Інкубація бактерій з [2-<sup>14</sup>C]-ацетатом привела до включення радіоактивної мітки до бактерії. Результати (рис. 2А) свідчать про те, що кількість включень радіоактивних міток до бактерій значно зросла, коли час інкубування наблизився до 30 хв. Потім включення міток сповільнилося, і приблизно через 8 годин було зафіксовано максимальну кількість включень.

Адгезію *E.coli* до NRK-52E клітин визначали шляхом вимірювання кількості мічених бактерій *E.coli*, які адгезували до NRK-52E клітин після їх спільної інкубації протягом 30 хв. При проведенні контрольного дослідження перед контрольним зараженням з'ясувалося, що мічені бактерії адгезували до NRK-52E клітин. Після інкубації з мінімальною інгібуючою дозою гентаміцину (яка була встановлена під час застосування імунодифузного методу в агарі) бактеріальна адгезія була повністю інгібована. При інкубації з 1% Цистоном бактеріальна адгезія значно зменшилася порівняно з контролем (рис. 2Б). При впливі субінгібуючої концентрації гентаміцину бактеріальна адгезія значно скоротилася порівняно з контролем (рис. 2В). Аналогічно — при інкубації Цистону з концентрацією < 1 % (рис. 2Г).

### **Цитопротекція, ліпідна пероксидація і вміст глутатіону**

Цитотоксичність NRK-52E клітин, викликана перекисом водню при концентрації в 400  $\mu\text{моль}$ , подана на рис. 3А. При спільній інкубації з 1% Цистоном

цитотоксичність зменшилася на 73,5 %, що показує цитопротекторний ефект Цистону щодо NRK-52E клітин. Схожий ефект спостерігався і при спільному інгібуванні клітин з вітаміном С. З іншого боку, Цистон при концентрації 1 % не зміг впоратися з токсичністю в клітинах, викликаною гентаміцином.

Додавання перекису водню привело до 4,15 середньократного збільшення ліпідної пероксидації в NRK-52E клітинах (рис. 3Б). Порівняно з токсичною групою Цистон інгібував ліпідну пероксидацію на 36 %. Рівень глутатіону значно зменшився на 63 % після додавання перекису водню. Цистон зміг значною мірою інгібувати зниження рівня глутатіону в клітинах і збільшити його концентрацію на 136 % порівняно з клітинами, на які впливали перекисом водню (рис. 3В). Вітамін С використовували для проведення контрольного дослідження для обох досліджень, у результаті яких було виявлено, що він має сильну антиоксидантну дію щодо NRK-52E клітин.

### **Антиоксидантні ферменти**

Оцінювався вплив Цистону на клітини, що зазнали дії перекису водню. Результати подані в табл. 2. У таких клітинах активність каталази, глутатіонпероксидази й супероксиддисмутази підвищилася на 22, 46 і 29 % відповідно. Порівняно з клітинами, що зазнали впливу перекису водню, Цистон збільшив активність каталази й глутатіонпероксидази на 53 і 68 % відповідно. Аналогічно Цистон порівняно з клітинами, що зазнали впливу перекису водню, у три рази збільшив активність супероксиддисмутази. Вітамін С виявився ефективним проти токсичності, викликаній перекисом водню, і зміг значно підвищити активність антиоксидантних ферментів, так само як і Цистон. Гента-

**Таблиця 1. Антибактеріальна активність гентаміцину й Цистону щодо уропатогенної бактерії *E.coli* (MTCC-729)**

Досліджуваний засіб	Концентрація	Зона інгібування (мм)
Гентаміцин ( $\mu\text{г}/\text{мл}$ )	500	45,00 $\pm$ 3,20
	200	43,00 $\pm$ 2,40
	100	40,00 $\pm$ 2,20
	50	39,00 $\pm$ 1,50
	25	37,00 $\pm$ 1,20
	12,5	35,00 $\pm$ 1,40
	6,25	34,00 $\pm$ 1,50
	3,12	22,12 $\pm$ 2,31
	1,56	10,23 $\pm$ 3,21
Цистон (%)	1	5,63 $\pm$ 0,96
	2	6,35 $\pm$ 0,26
	3	6,89 $\pm$ 0,85
	4	7,12 $\pm$ 0,52
	5	6,59 $\pm$ 0,69

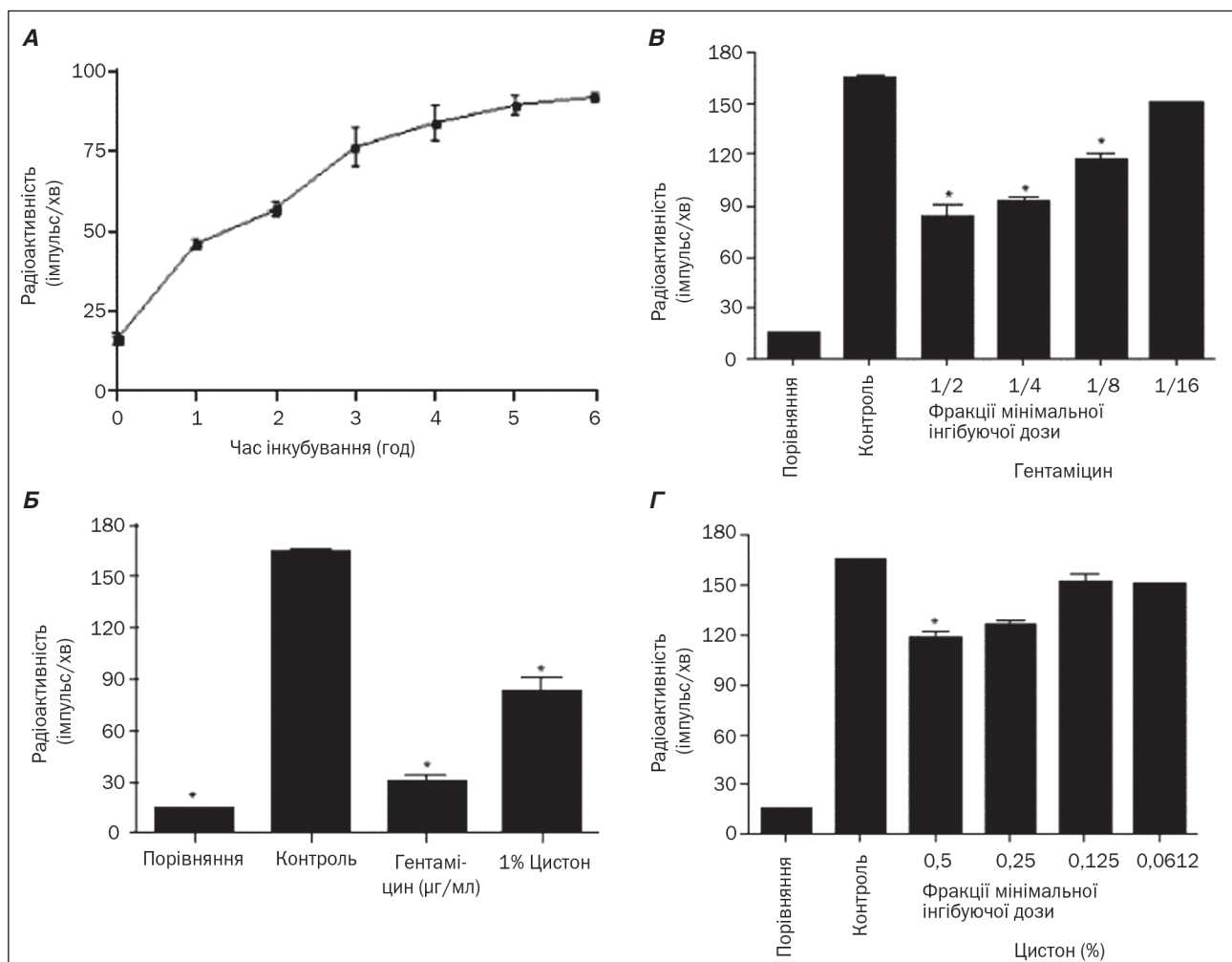
**Примітки:** у таблиці подані середні значення  $\pm$  стандартна похибка 18 зразків, узятих з трьох різних експериментів; у контрольному зразку зона інгібування становила 0,00.

міцин знизив активність антиоксидантних ферментів, і ні Цистон, ні вітамін С не змогли відновити їх активність.

## Обговорення

Діагностика й лікування повторюваних ІСШ ускладнилися у зв'язку зі зростаючим числом антибіотикорезистентних штамів *E.coli*. Унаслідок цього виникла необхідність у нових лікарських засобах, дія яких спрямована на зниження бактеріальної сприйнятливості й збільшення захисних механізмів проти ІСШ замість використання антибактеріальної терапії. Під час ІСШ численні імуногенні й клітинні реакції визначають бактеріальну патогенність та інші вторинні прояви. Також вважається, що вірулентність бактерій, які заражають слизові поверхні, залежить від здатності мікроорганізмів адгезувати до епітеліальних тканин організму [1–4]. Із цього дослідження видно, що мі-

чені клітини *E.coli* адгезували до ниркових тубулярних епітеліальних клітин після їх спільного інкубування. Також дослідження показало, що підлетальна концентрація гентаміцину в NRK-52E клітинах знизила адгезивну здатність мічених клітин *E.coli*, що свідчить про те, що гентаміцин пригнічує бактеріальну адгезію до ниркових тубулярних епітеліальних клітин. При спільній інкубації Цистону і NRK-52E клітин адгезія мічених бактерій до NRK-52E клітин знизилася на 50 %, що говорить про те, що Цистон пригнічує бактеріальну адгезію до NRK-52E клітин. У результаті цього дослідження з'ясувалося, що і Цистон, і гентаміцин при високих концентраціях токсичні щодо NRK-52E клітин, тому в дослідженні використовувалися нетоксичні концентрації даних препаратів. Проведені раніше лабораторні дослідження показували, що колонізація уропатогенних бактерій у сечовивідних шляхах залежить від бактеріальної адгезії до епітеліальних клітин,



**Рисунок 2.** Вплив гентаміцину і Цистону на адгезію *E.coli* до NRK-52E клітин: (А) час включення  $[2-^{14}\text{C}]$ -ацетату до *E.coli*; (Б) гентаміцин і Цистон інгібують бактеріальну адгезію до NRK-52E клітин; (В) вплив субінгібуючої концентрації гентаміцину і (Г) Цистону. Мічені *E.coli* клітини ( $1 \times 10^5$  *E.coli*/мл) були інкубовані з  $1 \times 10^5$  NRK-52E клітинами протягом 30 хв з гентаміцином/Цистоном або без нього. Результати подані в дослідженні.

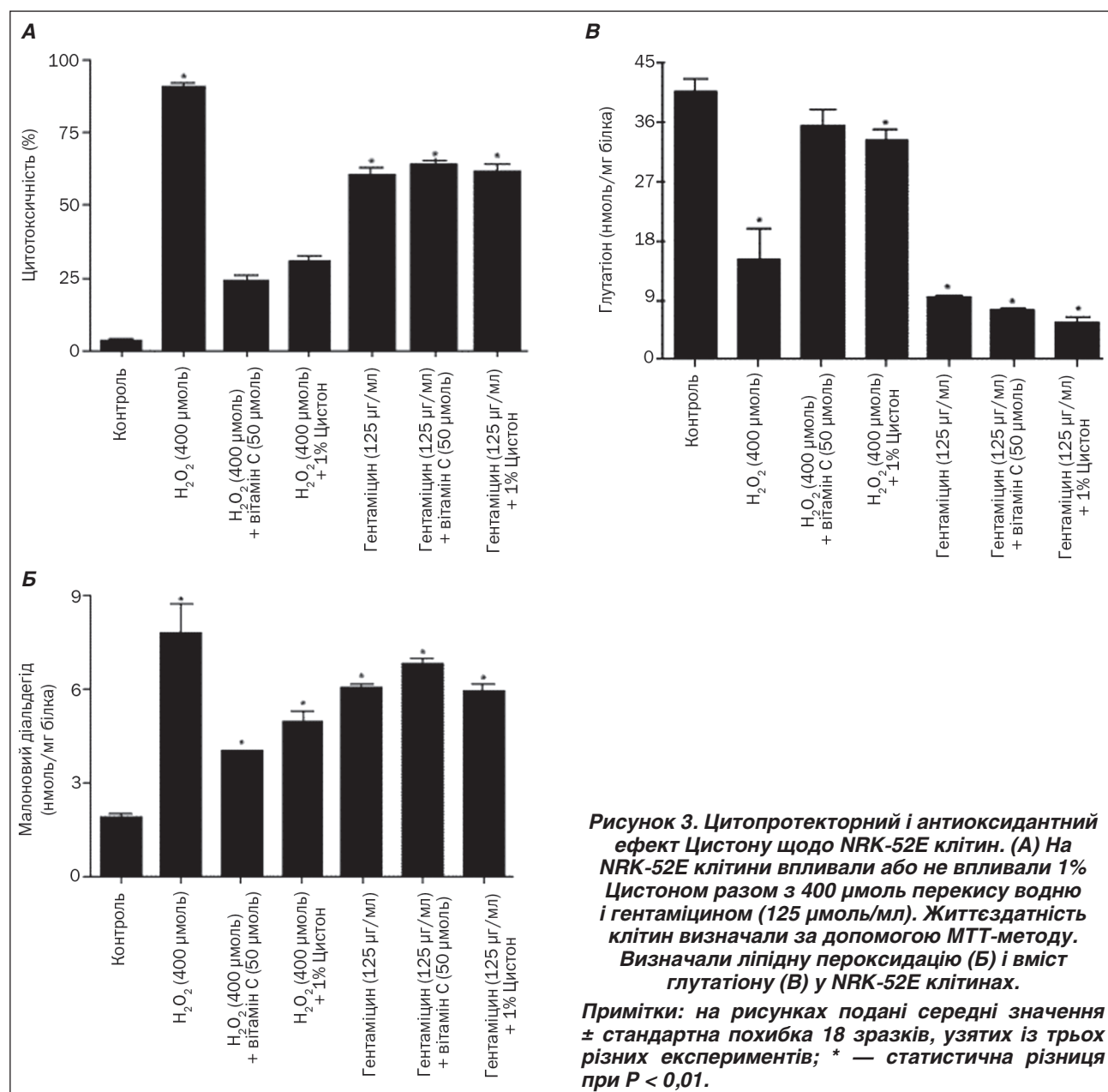
Примітки: на рисунках подані середні значення  $\pm$  стандартна похибка 18 зразків, узятих із трьох різних експериментів; \* — статистична різниця при  $P < 0,01$ .

а також те, що бактеріальна адгезія підвищується в жінок, схильних до циститу [35]. Інші дослідження показують, що адгезія *E.coli* типу O4 до клітин вагінального епітелію не відрізнялася в контрольній групі й у групі жінок, схильних до циститу (ні при рН 6,4, ні при рН 4,0) [29]. Раніше вже було показано перевагу використання методу мічення радіоактивними ізотопами над стандартним мікроскопічним дослідженням при вивченні бактеріальної адгезії [29]. Так, наприклад, у цьому дослідженні при вивченні бактеріальної адгезії використовувався метод мічення з [2-14C]-ацетатом *E.coli*. Під час даного дослідження з'ясувалося, що вищезазначений метод залежить від часу (збільшення з часом).

Порівняно з гентаміцином Цистон має помірну бактеріальну активність. Гентаміцин, у свою чергу, при

будь-яких концентраціях має значну бактеріальну активність. Гентаміцин при концентрації 3,12  $\mu\text{моль/мл}$  і Цистон при концентрації 1% інгібували адгезію мічених радіоактивними ізотопами *E.coli* до NRK-52E клітин. Також у результаті дослідження з'ясувалося, що Цистон здатний пригнічувати бактеріальну адгезію і при менших концентраціях [36]. У той же час вважається, що сприятлива дія Цистону обумовлена зміною клітинних і імунологічних реакцій, які, у свою чергу, можуть пригнічувати бактеріальну адгезію. Однак основні процеси, згадані вище, не розглядаються в цьому дослідженні.

Широко відомо, що завдяки використанню інгібуєчих цукрів вдалося блокувати бактеріальну адгезію, що дозволило запобігти інфекціям сечовивідних шляхів у мишей і приматів, які викликає *E.coli* [37, 38].



Отже, можна припустити, що, вживаючи в їжу продукти, які містять інгібітори бактеріальної адгезії, можна вплинути на інфекційний процес. Незважаючи на те, що журавлинний морс не відзначається бактеріальною активністю, він ефективно інгібував бактеріальну адгезію [39]. Цистон завдяки помірній бактерицидній активності може запобігти адгезії *E.coli* до NRK-52E клітин. Інше дослідження показує, що журавлинний морс має стосунок до уромодуліну, виявленого в сечі, який впливає на бактеріальну адгезію до клітин слизових оболонок [40].

При лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів зазвичай використовують антибіотики широкого спектра, наприклад гентаміцин або інший клас антибіотиків, які можуть завдати серйозної шкоди організму (у першу чергу нирковим тубулярним клітинам тварин і людей) і викликати нефротоксичність [20]. У цьому дослідженні з'ясувалося, що гентаміцин цитотоксичний при концентрації > 1000, що вище від мінімальної інгібуючої дози до *E.coli*. У зв'язку з цим передбачається, що при тривалому застосуванні у великих дозах гентаміцин чинить токсичну дію на тубулярні клітини нирок за відсутності ефективного процесу метаболізму ксенобіотиків. Дані, отримані раніше, свідчать про те, що гентаміцин викликає апоптоз при формуванні АФК [20]. При взаємодії з патогенними мікроорганізмами відбуваються різні імуногенні реакції, у результаті яких утворюються АФК, які, у свою чергу, стимулюють виникнення запальних реакцій [11]. У складі Цистону є велика кількість поліфенолів, що є джерелом антиоксидантів [24, 25]. Для вивчення захисної і антиоксидантної дії 1% Цистону на NRK-52E клітини використовували перекис водню (400 μмоль). У результаті проведеного дослідження з'ясувалося, що Цистон відновив життєздатність NRK-52E клітин, які зазнали впливу перекису водню. З раніше проведених досліджень стає ясно, що Цистон також ефективний проти цитотоксичності в гризунів, викликаній цисплатином [24, 25].

Як відомо, інфекції сечовивідних шляхів викликають окислювальний стрес і підвищують рівень ліпідного перексиду, що веде до нестачі антиоксидантних ферментів [11]. У цьому дослідженні NRK-52E клітини піддали дії перекису водню, що призвело до збільшення числа ліпідних перексидів у 4,15 разів і зниження активності антиоксидантних ферментів. Цистон ефективно впорався з даними біохімічними порушеннями, пригнічуючи ліпідну пероксидацію в NRK-52E клітинах, викликану перекисом водню. Схожі спостереження були відзначені і в інших дослідженнях фенольних сполук у різних окисних моделях [41]. Цистон не тільки знизив ліпідну пероксидацію, але й ефективно знизив токсичність, викликану перекисом водню, за допомогою підвищення активності антиоксидантних ферментів. Активність супероксиддисмутази була збільшена втричі порівняно з контрольною групою з перекисом водню. Цистон також збільшив активність глутатіонпероксидази й каталази на 68 і 53 % відповідно. Кілька досліджень також містять інформацію про те, що фенольні сполуки, збільшуючи активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази й каталази, видаляють вільні радикали кисню [42]. Крім того, глутатіон є основним антиоксидантом, який визначає життєздатність клітин. Результати цього дослідження показують, що Цистон відновив рівень глутатіону в клітинах, які зазнали впливу перекису водню.

У висновку можна сказати, що лабораторні дослідження показують, що Цистон ефективно інгібує бактеріальну адгезію до NRK-52E клітин, а також усунув токсичний ефект перекису водню на NRK-52E клітини за допомогою інгібування ліпідних перексидів і підвищення антиоксидантних захисних механізмів. Отже, можна зробити висновок, що при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів за допомогою традиційних антибактеріальних засобів Цистон може давати сприятливий лікувальний ефект.

**Таблиця 2. Вплив Цистону на активність антиоксидантних ферментів при токсичності NRK-52E клітин, викликаній перекисом водню й гентаміцином**

Групи	Каталаза <sup>1</sup>	ГП <sup>2</sup>	СОД <sup>3</sup>
Контрольна	0,36 ± 0,11	11,54 ± 0,74	7,32 ± 0,60
1% Цистон	0,44 ± 0,33 <sup>a</sup>	14,37 ± 1,14	11,0 ± 1,54 <sup>a</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,60 ± 0,23 <sup>a</sup>	13,18 ± 1,10	32,44 ± 9,29 <sup>a</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (400 μмоль) + вітамін С (50 μмоль)	0,48 ± 0,06 <sup>a</sup>	15,37 ± 1,33	19,35 ± 2,54 <sup>b</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (400 μмоль) + 1% Цистон	0,55 ± 0,13	19,44 ± 1,64 <sup>b</sup>	22,16 ± 2,82 <sup>b</sup>
Гентаміцин (125 μг/мл)	0,24 ± 0,03 <sup>a</sup>	4,37 ± 1,14 <sup>a</sup>	11,0 ± 1,54 <sup>a</sup>
Гентаміцин (125 μг/мл) + вітамін С (50 μмоль)	0,30 ± 0,23	5,63 ± 1,10	6,44 ± 9,29 <sup>b</sup>
Гентаміцин (125 μг/мл) + 1% Цистон	0,18 ± 0,06 <sup>b</sup>	2,37 ± 1,33	4,52 ± 2,54 <sup>b</sup>

**Примітки:** NRK-52E клітини інкубувались з 400 μмоль перекису водню й гентаміцином (125 μмоль/мл) з 1% Цистоном або без нього. Активність антиоксидантних ферментів визначалася відповідно до умов, описаних у дослідженні; <sup>1</sup> — μмоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-розкладання/хв/мг білка; <sup>2</sup> — μмоль НАДФН окисленого/хв/мг білка; <sup>3</sup> — одиниця/мг білка. У таблиці подані середні значення ± стандартна похибка 18 зразків, узятих із трьох різних експериментів; <sup>a</sup> — статистична різниця при P < 0,01 порівняно з контролем; <sup>b</sup> — статистична різниця при P < 0,01 порівняно з H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; <sup>c</sup> — статистична різниця при P < 0,01 порівняно з гентаміцином.

## Подяка

Нам хотілося б висловити свою ширю вдячність панові Рамешу Сурьянараянану, директору науково-дослідного відділу компанії «Хімалайя Драг Ко», Бангалор, за його постійну підтримку протягом усього часу дослідження.

## Список літератури

1. Svanborg E.C., Eriksson, Hanson L.A. Adhesion of *Escherichia coli* to human uroepithelial cells in vitro. *Infect Immun.* 1977. 18. 767-774.
2. Ellen R.P., Gibbons R.J.M. Protein associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: prerequisite for virulence. *Infect. Immun.* 1972. 5. 826-830.
3. Gibbons R.J., Houte V.N. Selective bacterial adherence to oral epithelial surfaces and its role as an ecological determinant. *Infect Immun.* 1971. 3. 567-573.
4. Kunin C. *Urinary Tract Infections. Detection, prevention and management.* 5th ed. Baltimore, MD: Willams & Wilkins, 1987.
5. Stamm W.E., McKeivitt M., Roberts P.L. et al. Natural history of recurrent urinary tract infections in workmen. *Rev. Infect. Dis.* 1991. 13. 77-84.
6. Stamey T., Sexton C. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary tract infections. *J. Urol.* 1975. 113. 214-217.
7. Svanborg C. Mucosal host response to urinary tract infections. *Proceedings of the Millenium Symposium on Pyelonephritis and UTI 2000.* *J. Infect. Dis.* 2001. 183(5). 681-834.
8. Svanborg-Eden C., Hanson L., Jodal U. et al. Variable adherence to normal urinary tract epithelial cells of *E.coli* strains associated with various forms of urinary tract infection. *Lancet.* 1976. 308(7984). 490-492.
9. Leffler H., Svanborg-Eden C. Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *E.coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. *FEMS Microbiol. Lett.* 1980. 8. 127-134.
10. Schaeffer A.J. Role of bacterial adherence in urinary tract infection. In: Chisholm G.D., Fair W.R., editors. *Scientific Foundations of Urology.* 3rd ed. Chicago, IL: Heinemann, 1992. P. 123-129.
11. Kurutas E.B., Ciragil P., Gul M. et al. The effects of oxidative stress in urinary tract infection. *Mediators Inflamm.* 2005. 4. 242-244.
12. Ishikawa I., Kiyama S., Yoshioka T. Renal antioxidants enzymes: their regulation and function. *Kidney Int.* 1994. 45. 1-9.
13. Vanholder R., Sever M.S., Ereke E. et al. Rhabdomyolysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. 11. 1553-1561.
14. Klahr S. *Nephrology forum: obstructive nephropathy.* *Kidney Int.* 1998. 54. 286-300.
15. Fiorillo C., Oliviero C., Rizzuti G. et al. Oxidative stress and antioxidant defenses in renal patients receiving regular haemodialysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998. 36. 149-153.
16. Kirschbaum B. Total urine antioxi-dant capacity. *Clin. Chimica Acta.* 2001. 305. 167-173.
17. Sumboonnanonda A., Malasit P., Tanphaichitr V. Renal tubular function in  $\beta$ -thalassemia. *Pediatr. Nephrol.* 1998. 12. 280-283.
18. Okur H., Kose O., Kula M. et al. The role of infection and free oxygen radical damage in reflux nephropathy: an experimental study. *J. Urol.* 2003. 169. 1874-1877.
19. Kang H.K., Kim D.K., Lee B.H. et al. Urinary n-acetyl-beta-Dglucosaminidase and malondialdehyde as a marker of renal damage in burned patients. *Korean Med. Sci.* 2001. 16. 598-602.
20. Leehey D.J., Braun B.I., Tholl D.A. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993. 4. 81-90.
21. Shoskes D.A., Manickam K. Herbal and complimentary medicine in chronic prostatitis. *World J. Urol.* 2003. 21. 109-113.
22. Lee Y.S., Han C.H., Kang S.H. et al. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *In. J. Urol.* 2005. 12. 383-389.
23. Choi Y.S., Cho Y.H., Han C.H. Synergistic effect between ginsenoside or Urovaxom<sup>®</sup> with ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Korean J. Urol.* 2007. 48. 849-857.
24. Rao M., Praveen Rao P.N., Kamath R. Reduction of cisplatin-induced nephrotoxicity by cystone, a polyherbal ayurvedic preparation, in C57BL/6J mice bearing B16F1 melanoma without reducing its antitumor activity. *J. Ethano Pharmacol.* 1999. 681. 77-81.
25. Rao M., Rao M.N. Protective effects of cystone, a polyherbal preparation on cisplatin induced renal toxicity in rats. *J. Ethano Pharmacol.* 1998. 62. 1-6.
26. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* 1983. 65(1-2). 555-563.
27. Mishra K.K., Srivastava S., Garg A. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* clinical isolates: comparative evaluation of disc-diffusion and E-test methods. *Curr. Microbiol.* 2006. 53. 329-334.
28. Parsons C.L., Anwar H., Stauffer C. In vitro adherence of radioactively labeled *Escherichia coli* in normal and cystitis-prone females. *Infect. Immun.* 1979. 26. 453-457.
29. Lowell P.C., Anwar H., Stauffer C. et al. In Vitro adherence of radioactively labeled *Escherichia coli* in normal and cystitis-prone females. *Infect. Immun.* 1979. 26. 453-457.
30. Ohakawa H., Ohishi U., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric reaction. *Anal. Biochem.* 1979. 95. 145-149.
31. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985. 113. 548-555.
32. Flohe L., Otting. Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymol.* 1984. 105. 93-104.
33. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984. 105. 121-126.
34. Flohe L., Gunzler W.A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1984. 105. 114-121.
35. Flower J.E., Stamey T.A. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence. *J. Urol.* 1977. 117. 472-476.
36. Braga P.C., Dal Sasso M., Woodnett G. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* adherence to human cells is reduced by sub-MICs of gemifloxacin. *J. Chemother.* 2002. 14. 41-46.
37. Aronson M.O., Medalia L., Schori D. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside. *J. Infect. Dis.* 1979. 139. 329-332.
38. Svanborg-Eden C., Freter R., Hager L. et al. Inhibition of experimental ascending urinary tract infection by an epithelial cell-surface receptor analogue. *Nature (London).* 1982. 298. 560-563.

39. Sobota A.E. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infection. *J. Urol.* 1984. 131. 1013-1016.

40. Dulawa J., Jann K., Thomsen M. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein interferes with bacterial adherence to human kidney cells. *Eur. J. Clin. Invest.* 1988. 18. 87-91.

41. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci.* 1997. 2(4). 152-159.

42. Muthukumar A., Selvam R. Role of glutathione on renal mitochondrial status in hyperoxaluria. *Mol. Cell. Biochem.* 1998. 185. 77-84.

Уперше опубліковано:  
Journal of Experimental Pharmacology.  
2010, Feb 10. Vol. 2. P. 19-27.  
DOI <https://doi.org/10.2147/JEP.S9172> ■

Satyakumar Vidyashankar<sup>1</sup>, Puttanarasaiah Maheshkumar<sup>2</sup>, Pralhad S. Patki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cell Biology and Biochemistry

<sup>2</sup>Department of Microbiology

<sup>3</sup>Medical Services and Clinical Trials, Research and Development, The Himalaya Drug Company, Bangalore, India

### Cystone — an ayurvedic polyherbal formulation inhibits adherence of uropathogenic *E. coli* and modulates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced toxicity in NRK-52E cells

**Abstract.** Gentamicin is a widely used antibiotic for the treatment of adverse urinary tract infections (UTI), which in turn causes nephrotoxicity to uroepithelial cells and hence an alternative safe herbal remedy is much desired to compensate these toxic effects. The bacterial adhesion to the uroepithelial cells is the primary step in UTI and it induces various immunogenic reactions leading to the generation of reactive oxygen species (ROS), which are detrimental to the cells survival. Inhibition of bacterial adherence to urinary tract epithelial cells has been assumed to account for the beneficial action ascribed to cystone (an ayurvedic polyherbal formulation) in the prevention of UTI. In this study, we have examined the effect of cystone on the adherence of pathogenic [2-(14)C]-acetate labeled *Escherichia coli* (MTCC-729) to rat proximal renal tubular cells (NRK-52E cells). Further, the antioxidant property of cystone was studied using hydrogen peroxide (400 μM) as a pro-oxidant in NRK-52E cells. The results showed

that cystone inhibited the adherence of *E. coli* to NRK-52E cells significantly. Additionally cystone effectively combats the toxicity induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in NRK-52E cells. The cytoprotective effect of cystone is brought about by inhibiting lipid peroxidation by 36% in cells treated with cystone compared to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-treated cells without cystone. The antioxidant enzymes catalase, glutathione were increased by 53 and 68 % respectively and superoxide dismutase activity was increased 3-fold. The glutathione content was significantly increased by 2.4-fold in NRK-52E cells treated with cystone compared to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> control group. These results suggest that cystone effectively inhibits bacterial adherence to NRK-52E cells and attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced toxicity in NRK-52E cells by inhibiting lipid peroxidation and increasing the antioxidant defense mechanism.

**Keywords:** antioxidant enzymes; bacterial adhesion; hydrogen peroxide; lipid peroxidation; urinary tract infection

Сатьякумар Видьяшанкар<sup>1</sup>, Путтанарасаиах Махешкумар<sup>2</sup>, Пралхад С. Патки<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение клеточной биологии и биохимии

<sup>2</sup>Отделение микробиологии

<sup>3</sup>Медицинские услуги и клинические исследования, научно-исследовательский отдел, «Хималайя Драг Ко», г. Бангалор, Индия

### Цистон — комбинированный препарат растительного происхождения — ингибирует адгезию уропатогенной *E. coli* и снижает H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированную токсичность NRK-52E клеток

**Резюме.** Антибиотик гентамицин широко используется при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП), но может спровоцировать нефротоксичность уроэпителиальных клеток. Безопасный препарат растительного происхождения может компенсировать подобные токсические эффекты. На начальных этапах ИМП происходит бактериальная адгезия к уроэпителиальным клеткам, которая индуцирует различные иммуногенные реакции, что приводит к образованию активных форм кислорода, которые, в свою очередь, препятствуют выживаемости клеток. Считается, что аюрведический комбинированный препарат Цистон способен ингибировать бактериальную адгезию к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей, тем самым предотвращая ИМП. В настоящем исследовании рассматривается влияние Цистона на адгезию патогенных [2-<sup>14</sup>C]-ацетат-меченных *Escherichia coli* (MTCC-729) к NRK-52E клеткам. Далее исследуется антиоксидантное действие Цистона с использованием перекиси водорода (400 μмоль) в качестве прооксиданта у NRK-52E клеток. В результате проведенного исследования выяснилось, что Ци-

стон значительно замедлил адгезию *E. coli* к NRK-52E клеткам. Исследование также показало, что при использовании Цистона происходило ингибирование липидной перекисидации у клеток на 36 % по сравнению с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированными клетками (цитопротекторный эффект). Активность каталазы и глутатиона — антиоксидантных ферментов — выросла на 53 и 68 % соответственно, а активность супероксиддисмутазы увеличилась втрое. Содержание глутатиона в NRK-52E клетках в группе, принимавшей Цистон, выросло в 2,4 раза по сравнению с показателями крыс из контрольной H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-группы. Полученные данные позволяют предположить, что Цистон способен ингибировать бактериальную адгезию к NRK-52E клеткам и ослаблять токсичность, вызванную перекисью водорода, NRK-52E клеток посредством липидной перекисидации и усиления защитных механизмов действия антиоксидантов.

**Ключевые слова:** бактериальная адгезия; липидная перекисидация; антиоксидантные ферменты; перекись водорода; инфекции мочевыводящих путей



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239595>

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

Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

## Урологічні інфекції — 2021

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, Italy, 2021.  
ISBN 978-94-92671-13-4.

<https://uroweb.org/guideline/urological-infections>

### 3.3.8. Зведені рекомендації щодо лікування безсимптомної бактеріурії

### 3.3.8. Summary recommendations for the management of ABU

Рекомендації	Рівень надійності
Не обстежуйте та не лікуйте безсимптомну бактеріурію за таких умов: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре контрольованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи; — пацієнти похилого віку з когнітивними порушеннями; — пацієнти з дисфункціональними та/або відновленими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з трансплантованою ниркою; — пацієнти перед операціями ендопротезування; — пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ).	Сильний
Обстежуйте на безсимптомну бактеріурію та лікуйте її перед урологічними втручаннями, що порушують цілісність слизової оболонки.	Сильний
Обстежуйте вагітних на безсимптомну бактеріурію та лікуйте її стандартним коротким курсом.	Слабкий

Recommendations	Strength rating
Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions: — women without risk factors; — patients with well-regulated diabetes mellitus; — post-menopausal women; — elderly institutionalised patients; — patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts; — patients with renal transplants; — patients prior to arthroplasty surgeries; — patients with recurrent urinary tract infections.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment.	Weak

### 3.4.3.4. Рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого циститу

### 3.4.3.4. Recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis

Рекомендації	Рівень надійності
1	2
Діагностуйте неускладнений цистит у жінок, у яких немає інших факторів ризику ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, з урахуванням: — цілеспрямованого анамнезу симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, частота та імперативність); — відсутності вагінальних виділень.	Сильний

Закінчення табл.

1	2
Для діагностики гострого неускладненого циститу використовуйте тест-смужки.	Слабкий
Посів сечі слід проводити: — при підозрі на гострий пієлонефрит; — за наявності симптомів, які не проходять або повторюються протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; — у жінок з атиповими симптомами; — у вагітних жінок.	Сильний
Recommendations	Strength rating
Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on: — a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency); — the absence of vaginal discharge.	Strong
Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis.	Weak
Urine cultures should be done in the following situations: — suspected acute pyelonephritis; — symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; — women who present with atypical symptoms; — pregnant women.	Strong

3.4.4.4. Зведені рекомендації щодо антимікробної терапії неускладненого циститу

3.4.4.4. Summary recommendations for antimicrobial therapy for uncomplicated cystitis

Рекомендації	Рівень надійності
Призначайте фосфоміцину трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як першу лінію лікування неускладненого циститу в жінок.	Сильний
Не використовуйте амінопеніциліни або фторхінолони для лікування неускладненого циститу.	Сильний
Recommendations	Strength rating
Prescribe fosfomycin trometamol, pivmecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women.	Strong
Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis.	Strong

3.5.4. Зведені рекомендації щодо діагностичної оцінки та лікування повторних ІСШ

3.5.4. Summary recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of rUTIs

Рекомендації	Рівень надійності
Діагностуйте рецидивуючі ІСШ за допомогою аналізу сечі.	Сильний
Не виконуйте великі планові обстеження (наприклад, цистоскопію, повне УЗД черевної порожнини) у жінок віком до 40 років із рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів без наявних факторів ризику.	Слабкий
Консультуйте пацієнтів щодо поведінкових змін, які можуть знизити ризик повторних ІСШ.	Слабкий
Використовуйте вагінальні замісні естрогенвмісні препарати в жінок у постменопаузі для запобігання повторним ІСШ.	Слабкий
Використовуйте імуноактивну профілактику для зменшення рецидивів ІСШ у всіх вікових групах.	Сильний
Використовуйте безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання повторним інфекціям сечових шляхів, коли антимікробні засоби виявилися не-ефективними. Консультуйте пацієнтів щодо можливих побічних ефектів.	Сильний
У пацієнтів із хорошим комплаєнсом слід розглянути можливість самостійної короткочасної антимікробної терапії.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Diagnose recurrent UTI by urine culture.	Strong
Do not perform an extensive routine workup (e.g. cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors.	Weak
Advise patients on behavioural modifications which might reduce the risk of recurrent UTI.	Weak
Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI.	Weak
Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.	Strong
Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when non-antimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects.	Strong
For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.	Strong

**3.6.2. Зведені рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого пієлонефриту**

**3.6.2. Summary of recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis**

Рекомендації	Рівень надійності
Призначайте аналіз сечі (наприклад, із використанням тест-смужки) з оцінкою лейкоцитів, еритроцитів та нітритів для планової діагностики.	Сильний
Призначайте посів сечі та визначайте чутливість збудників до антибіотиків у пацієнтів із пієлонефритом.	Сильний
Зробіть візуалізацію сечовивідних шляхів, щоб виключити невідкладні урологічні розлади.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis.	Strong
Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis.	Strong
Perform imaging of the urinary tract to exclude urgent urological disorders.	Strong

**3.6.3.2.1. Зведені рекомендації щодо лікування неускладненого пієлонефриту**

**3.6.3.2.1. Summary recommendations for the treatment of uncomplicated pyelonephritis**

Рекомендації	Рівень надійності
Лікуйте пацієнтів із неускладненим пієлонефритом, що не потребує госпіталізації, коротким курсом фторхінолонів як препаратами першої лінії.	Сильний
Лікуйте пацієнтів із неускладненим пієлонефритом, що потребують госпіталізації, спочатку внутрішньовенним антимікробним препаратом.	Сильний
Пацієнтів, які спочатку отримували парентеральну терапію, які мають клінічне поліпшення й переносять пероральні рідини, переводьте на пероральну антимікробну терапію.	Сильний
Не використовуйте нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин та півмецилінам для лікування неускладненого пієлонефриту.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis not requiring hospitalisation with short course fluoroquinolones as first-line treatment.	Strong
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis requiring hospitalisation with an intravenous antimicrobial regimen initially.	Strong
Switch patients initially treated with parenteral therapy, who improve clinically and can tolerate oral fluids, to oral antimicrobial therapy.	Strong
Do not use nitrofurantoin, oral fosfomycin, and pivmecillinam to treat uncomplicated pyelonephritis.	Strong

**3.7.5. Зведені рекомендації щодо лікування складних ІСШ**

**3.7.5. Summary of recommendations for the treatment of complicated UTIs**

Рекомендації	Рівень надійності
Використовуйте комбінацію: — амоксицилін плюс аміноглікозид; — цефалоспорин другого покоління плюс аміноглікозид; — внутрішньовенний цефалоспорин третього покоління як емпіричне лікування ускладненої ІСШ із системними симптомами.	Сильний
Використовуйте ципрофлоксацин тільки за умови, що відсоток місцевої резистентності становить < 10 %: — при пероральному лікуванні; — у пацієнтів, які не потребують госпіталізації; — у пацієнта з анафілаксією до бета-лактамів.	Сильний
Не використовуйте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування ускладнених ІСШ у пацієнтів з урологічних відділень або при застосуванні пацієнтом фторхінолонів протягом останніх шести місяців.	Сильний
Лікуйте будь-які урологічні відхилення та/або основні ускладнюючі фактори.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Use the combination of: — amoxicillin plus an aminoglycoside; — a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; — a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms.	Strong
Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10 % when: — the entire treatment is given orally; — patients do not require hospitalisation; — patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials.	Strong
Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months.	Strong
Manage any urological abnormality and/or underlying complicating factors.	Strong

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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239596>

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

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

## Дитяча урологія

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, 2021.  
ISBN 978-94-92671-13-4.

### 3.9. Інфекції сечовивідних шляхів у дітей

#### 3.9.5. Зведені рекомендації щодо ведення інфекції сечовивідних шляхів у дітей

### 3.9. Urinary tract infections in children

#### 3.9.5. Summary of recommendations for the management of UTI in children

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Зберіть анамнез хвороби, оцініть клінічні ознаки та симптоми та проведіть фізикальне обстеження для встановлення діагнозу в дітей з підозрою на інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ).	3	Сильний
Виключіть дисфункцію сечового міхура та кишечника в дитини, яка може самостійно контролювати сечовипускання, із підвищеною температурою та/або рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів.	3	Сильний
Для скринінгу на ІСШ слід досліджувати середню порцію сечі. Для збирання сечі для посіву можна використовувати катетеризацію сечового міхура та надлобкову пункцію сечового міхура.	2a	Сильний
Не використовуйте поліетиленові пакети для забору сечі в дітей, які самостійно не контролюють сечовипускання, оскільки існує високий ризик хибнопозитивних результатів.	2a	Сильний
Забір середньої порції сечі є прийнятною методикою для дітей, які самостійно контролюють сечовипускання.	2a	Сильний
Вибір між пероральною та парентеральною терапією повинен ґрунтуватися на віці пацієнта; слід брати до уваги клінічну підозру на уросепсис, тяжкість захворювання, відмову від рідини, їжі та/або пероральних ліків, наявність блювання, діареї, недотримання призначень, наявність ускладненого пієлонефриту.	2a	Сильний
Лікуйте фебрильну ІСШ чотирма семиденними курсами пероральної або парентеральної терапії.	1b	Сильний
Лікуйте ускладнену фебрильну ІСШ антибіотиками широкого спектра дії.	1b	Сильний
Забезпечте тривалу антибактеріальну профілактику в разі високих ризиків повтору ІСШ, ураження нирок та симптомів із боку нижніх сечовивідних шляхів.	1b	Сильний
У деяких випадках розгляньте можливість застосування дієтичних добавок як альтернативний або додатковий запобіжний захід.	2a	Сильний
У немовлят із фебрильною інфекцією сечовивідних шляхів використовуйте УЗД нирок та сечового міхура, щоб виключити обструкцію верхніх і нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин від початку розвитку процесу.	2a	Сильний
У новонароджених слід виключати сечоміхуровий рефлюкс (СМР) після першого епізоду фебрильної ІСШ, яка спричинена не <i>E. coli</i> . У дітей віком понад один рік з інфекцією, спричиненою кишковою паличкою, слід виключити СМР після другого епізоду фебрильної ІСШ.	2a	Сильний

Recommendations	LE	Strength rating
Take a medical history, assess clinical signs and symptoms and perform a physical examination to diagnose children suspected of having a urinary tract infection (UTI).	3	Strong
Exclude bladder- and bowel dysfunction in any toilet-trained child with febrile and/or recurrent UTI.	3	Strong
Clean catch urine can be used for screening for UTI. Bladder catheterisation and suprapubic bladder aspiration to collect urine can be used for urine cultures.	2a	Strong
Do not use plastic bags for urine sampling in non-toilet-trained children since it has a high risk of false-positive results.	2a	Strong
Midstream urine is an acceptable technique for toilet-trained children.	2a	Strong
The choice between oral and parenteral therapy should be based on patient age; clinical suspicion of urosepsis; illness severity; refusal of fluids, food and/or oral medication; vomiting; diarrhoea; non-compliance; complicated pyelonephritis.	2a	Strong
Treat febrile UTIs with four to seven day courses of oral or parenteral therapy.	1b	Strong
Treat complicated febrile UTI with broad-spectrum antibiotics.	1b	Strong
Offer long-term antibacterial prophylaxis in case of high susceptibility to UTI and risk of acquired renal damage and lower urinary tract symptoms.	1b	Strong
In selected cases consider dietary supplements as an alternative or add-on preventive measure.	2a	Strong
In infants with febrile UTI use renal and bladder ultrasound to exclude obstruction of the upper and lower urinary tract within 24 hours.	2a	Strong
In infants, exclude vesicoureteral reflux after first episode of febrile UTI with a non- <i>E. coli</i> infection. In children more than one year of age with an <i>E. coli</i> infection, exclude VUR after the second febrile UTI.	2a	Strong

**3.10.4. Зведені рекомендації щодо лікування денних розладів нижніх сечовивідних шляхів**

**3.10.4. Summary of recommendations for the management of day-time lower urinary tract conditions**

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Використовуйте дводенні щоденники сечовипускання та/або структуровані опитувальники для об'єктивної оцінки симптомів, оцінюйте співвідношення випитої та виділеної рідини та аналізуйте ефективність лікування.	2	Сильний
Використовуйте поетапний підхід, починаючи з найменш інвазивного лікування, при веденні денної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів у дітей.	4	Слабкий
Спочатку пропонуйте уротерапію, що включає відновлення функціонування сечового міхура та лікування кишечника.	2	Слабкий
Якщо є порушення роботи кишечника або сечового міхура, спочатку лікуйте дисфункцію кишечника, перш ніж лікувати нижні сечові шляхи.	2	Слабкий
Використовуйте фармакотерапію (переважно спазмолітики та антихолінергічні засоби) як терапію другої лінії при гіперактивному сечовому міхурі.	1	Сильний
Використовуйте антибіотикопрофілактику при повторних інфекціях.	2	Слабкий
Проведіть повторний аналіз ситуації в разі неефективності лікування; це може складатися з уродинамічного (відео) дослідження з використанням МРТ попереково-крижового відділу хребта та інших діагностичних методів, результати яких вказуватимуть на необхідність нестандартного лікування, яке слід пропонувати лише в досвідчених центрах.	3	Слабкий

Recommendations	LE	Strength rating
Use two day voiding diaries and/or structured questionnaires for objective evaluation of symptoms, voiding drinking habits and response to treatment.	2	Strong
Use a stepwise approach, starting with the least invasive treatment in managing day-time lower urinary tract dysfunction in children.	4	Weak
Initially offer urotherapy involving bladder rehabilitation and bowel management.	2	Weak
If bladder bowel dysfunction is present, treat bowel dysfunction first, before treating the lower urinary tract condition.	2	Weak
Use pharmacotherapy (mainly antispasmodics and anticholinergics) as second line therapy in overactive bladder.	1	Strong
Use antibiotic prophylaxis if there are recurrent infections.	2	Weak
Re-evaluate in case of treatment failure; this may consist of (video) urodynamics MRI of lumbosacral spine and other diagnostic modalities, guiding to off-label treatment which should only be offered in highly experienced centres.	3	Weak

**3.11.4. Зведені рекомендації  
щодо лікування моносимптомного  
енурезу**

**3.11.4. Summary recommendations  
for the management of monosymptomatic  
enuresis**

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Не лікуйте дітей віком до п'яти років, у яких імовірно спонтанне видужання, але повідомте родину про мимовільність перебігу, високу частоту спонтанного видужання та той факт, що покарання не допоможе поліпшити стан.	2	Сильний
Щоб виключити денні симптоми, використовуйте щоденники або опитувальники.	2	Сильний
Виконайте аналіз сечі, щоб виключити наявність інфекції або ймовірні причини, такі як нецукровий діабет.	2	Сильний
Запропонуйте підтримуючі заходи в поєднанні з іншими методами лікування, серед яких фармакологічне та лікування пробудженням є двома найважливішими.	1	Сильний
Запропонуйте десмопресин при підтвердженій нічній поліурії.	1	Сильний
Запропонуйте лікування пробудженням у мотивованих і поступливих сім'ях.	1	Сильний

Recommendations	LE	Strength rating
Do not treat children less than five years of age in whom spontaneous cure is likely, but inform the family about the involuntary nature, the high incidence of spontaneous resolution and the fact that punishment will not help to improve the condition.	2	Strong
Use voiding diaries or questionnaires to exclude day-time symptoms.	2	Strong
Perform a urine test to exclude the presence of infection or potential causes such as diabetes insipidus.	2	Strong
Offer supportive measures in conjunction with other treatment modalities, of which pharmacological and alarm treatment are the two most important.	1	Strong
Offer desmopressin in proven night-time polyuria.	1	Strong
Offer alarm treatment in motivated and compliant families.	1	Strong

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

## Настанови ISPD щодо перитонеального діалізу при гострому ураженні нирок: оновлення 2020 р. (педіатрія)

### ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics)

Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch

*Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. Vol. 41. Issue 2. P. 139-157.*

First Published February 1, 2021

<https://doi.org/10.1177/0896860820982120>

#### Короткий зміст рекомендацій

1.1. Перитонеальний діаліз є методом нирково-замісної терапії для лікування гострого ураження нирок (ГУН) у дітей. **(1C)**

#### 2. Доступ і введення рідини при проведенні невідкладного ПД у дітей

2.1. Ми рекомендуємо катетер Тенкхоффа, встановлений хірургом в операційній, як оптимальний вибір доступу ПД. **(1B) (оптимально)**

2.2. Встановлення катетера ПД за допомогою набору для введення за методом Сельдінгера є прийнятною альтернативою. **(1C) (оптимально)**

2.3. Неінвазивна імплантація катетерів ПД під контролем ультразвуку й флюороскопії є прийнятною альтернативою. **(1D) (оптимальний)**

2.4. Нееластичні катетери, що імплантуються за допомогою стилета, слід використовувати лише тоді, коли м'які катетери Сельдінгера відсутні, при цьому тривалість використання обмежена до < 3 днів, щоб мінімізувати ризик ускладнень. **(1C) (мінімальний стандарт)**

2.5. Імпровізовані ПД катетери слід використовувати лише тоді, коли немає стандартного доступу до ПД. **(практичний пункт) (мінімальний стандарт)**

2.6. Ми рекомендуємо профілактично застосовувати антибіотики перед встановленням ПД катетера. **(1B) (оптимально)**

2.7. Слід використовувати системи перитонеального діалізу «закритого» типу з Y-з'єднанням. **(1A) (оптимально)** При виконанні ручного ПД у маленьких дітей слід використовувати систему, що використовує бюретроли для вимірювання обсягу наповнення й дренажу. **(практичний пункт) (оптимально)**

#### Summary of recommendations

1.1. Peritoneal dialysis is a suitable renal replacement therapy modality for treatment of acute kidney injury in children. **(1C)**

#### 2. Access and fluid delivery for acute PD in children

2.1. We recommend a Tenckhoff catheter inserted by a surgeon in the operating theatre as the optimal choice for PD access. **(1B) (optimal)**

2.2. Insertion of a PD catheter with an insertion kit and using Seldinger technique is an acceptable alternative. **(1C) (optimal)**

2.3. Interventional radiological placement of PD catheters combining ultrasound and fluoroscopy is an acceptable alternative. **(1D) (optimal)**

2.4. Rigid catheters placed using a stylet should only be used when soft Seldinger catheters are not available, with the duration of use limited to < 3 days to minimize the risk of complications. **(1C) (minimum standard)**

2.5. Improvised PD catheters should only be used when no standard PD access is available. **(practice point) (minimum standard)**

2.6. We recommend the use of prophylactic antibiotics prior to PD catheter insertion. **(1B) (optimal)**

2.7. A closed delivery system with a Y connection should be used. **(1A) (optimal)** A system utilizing buretrols to measure fill and drainage volumes should be used when performing manual PD in small children. **(practice point) (optimal)**



2.8. В умовах обмежених ресурсів допускається використання відкритої системи з додаванням мішків; однак це повинно бути розроблено таким чином, щоб обмежити кількість потенційних ділянок і ризиків забруднення, забезпечити вимірювання об'ємів заповнення й дренажу. **(практичний пункт) (мінімальний стандарт)**

2.9. Автоматизований перитонеальний діаліз прийнятний для лікування ГУН у дітей, за винятком новонароджених, у яких обсяги заповнення занадто малі для наявних у даний час апаратів. **(1D)**

### 3. Розчини для перитонеального діалізу при гострому (невідкладному) ПД у дітей

3.1. Склад розчину гострого перитонеального діалізу повинен включати декстрозу в концентрації, призначеній для досягнення цільової ультрафільтрації. **(практичний пункт)**

3.2. Як тільки рівень калію в сироватці опускається нижче за 4 ммоль/л, слід додавати калій до діалізату із забезпеченням вимог стерильності. **(практичний момент) (оптимальний)** Якщо не існує засобів для вимірювання калію в сироватці крові, слід розглянути можливість емпіричного додавання калію до діалізного розчину через 12 год безперервного ПД для досягнення концентрації діалізату 3–4 ммоль/л. **(практичний пункт) (мінімальний стандарт)**

3.3. Сироваткові концентрації електролітів слід вимірювати двічі протягом перших 24 годин і щодня, коли вони стабільні. **(практичний момент) (оптимально)** В умовах обмежених ресурсів натрій і калій слід вимірювати щодня, якщо це можливо. **(практичний пункт) (мінімальний стандарт)**

3.4. При порушенні функції печінки, нестабільності гемодинаміки й епізодичному/прогресуючому метаболічному ацидозі доцільно використовувати розчини, що містять бікарбонат. **(1D) (оптимальний)** Якщо бікарбонатвмісні розчини недоступні, альтернативою є використання розчинів, що містять лактат. **(2D) (мінімальний стандарт)**

3.5. Слід використовувати промислово виготовлені розчини для перитонеального діалізу. **(1C) (оптимальний)** Однак якщо ресурси не дозволяють цього, рідини, приготовані на місцевому рівні, можуть використовуватися з ретельним спостереженням за процедурами стерильної підготовки й результатами лікування пацієнта (наприклад, частота перитоніту). **(1C) (мінімальний стандарт)**

### 4. Проведення гострого ПД у дітей

4.1. Початковий об'єм заповнення повинен бути обмежений 10–20 мл/кг, щоб мінімізувати ризик протікання діалізату; може проводитись поступове збільшення об'єму приблизно до 30–40 мл/кг (800–1100 мл/м<sup>2</sup>), якщо воно толерантно переноситься пацієнтом. **(практичний пункт)**

4.2. Початкова тривалість обміну, включаючи залив, час затримки й зливу, зазвичай повинна становити кожні 60–90 хв; поступове подовження часу перебування може відбуватися в міру досягнення цілей на видалення рідини й розчинних речовин. У новонароджених і маленьких дітей може знадобитися зменшення тривалості циклу для досягнення адекватної ультрафільтрації. **(практичний пункт)**

2.8. In resource limited settings, an open system with spiking of bags may be used; however, this should be designed to limit the number of potential sites for contamination and ensure precise measurement of fill and drainage volumes. **(practice point) (minimum standard)**

2.9. Automated peritoneal dialysis is suitable for the management of paediatric AKI, except in neonates for whom fill volumes are too small for currently available machines. **(1D)**

### 3. Peritoneal dialysis solutions for acute PD in children

3.1. The composition of the acute peritoneal dialysis solution should include dextrose in a concentration designed to achieve the target ultrafiltration. **(practice point)**

3.2. Once potassium levels in the serum fall below 4 mmol/l, potassium should be added to dialysate using sterile technique. **(practice point) (optimal)** If no facilities exist to measure the serum potassium, consideration should be given for the empiric addition of potassium to the dialysis solution after 12 h of continuous PD to achieve a dialysate concentration of 3–4 mmol/l. **(practice point) (minimum standard)**

3.3. Serum concentrations of electrolytes should be measured 12 hourly for the first 24 h and daily once stable. **(practice point) (optimal)** In resource poor settings, sodium and potassium should be measured daily, if practical. **(practice point) (minimum standard)**

3.4. In the setting of hepatic dysfunction, hemodynamic instability and persistent/worsening metabolic acidosis, it is preferable to use bicarbonate containing solutions. **(1D) (optimal)** Where these solutions are not available, the use of lactate containing solutions is an alternative. **(2D) (minimum standard)**

3.5. Commercially prepared dialysis solutions should be used. **(1C) (optimal)** However, where resources do not permit this, locally prepared fluids may be used with careful observation of sterile preparation procedures and patient outcomes (e.g. rate of peritonitis). **(1C) (minimum standard)**

### 4. Prescription of acute PD in paediatric patients

4.1. The initial fill volume should be limited to 10–20 ml/kg to minimize the risk of dialysate leakage; a gradual increase in the volume to approximately 30–40 ml/kg (800–1100 ml/m<sup>2</sup>) may occur as tolerated by the patient. **(practice point)**

4.2. The initial exchange duration, including inflow, dwell and drain times, should generally be every 60–90 min; gradual prolongation of the dwell time can occur as fluid and solute removal targets are achieved. In neonates and small infants, the cycle duration may need to be reduced to achieve adequate ultrafiltration. **(practice point)**

4.3. Ретельний моніторинг водного балансу (надходження й виведення рідини) є обов'язковим з метою досягнення та підтримки нормотензії та еуволемії. **(1B)**

4.4. Гострий ПД повинен бути безперервним протягом 24 годин у перші 1–3 дні терапії. **(1C)**

4.5. При проведенні гострого ПД слід проводити пильний контроль дозувань лікарських засобів і, якщо це можливо, їх рівнів. **(практичний пункт)**

### **5. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз (БППД)**

5.1. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз можна розглядати як варіант лікування ПД, коли бажане збільшення кліренсу розчиненої речовини й ультрафільтрації, але цього неможливо досягти при стандартному гострому ПД. Терапію за допомогою цієї методики слід вважати експериментальною, оскільки досвід терапії обмежений. **(практичний пункт)**

5.2. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз можна розглядати як вибір діалізної терапії в дітей з ГУН, коли слід надати перевагу дуже малим об'ємам заливання (наприклад, дітям на штучній вентиляції легень з високим інспіраторним тиском). **(практичний пункт)** ■

4.3. Close monitoring of total fluid intake and output is mandatory with a goal to achieve and maintain normotension and euolemia. **(1B)**

4.4. Acute PD should be continuous throughout the full 24-h period for the initial 1–3 days of therapy. **(1C)**

4.5. Close monitoring of drug dosages and levels, where available, should be conducted when providing acute PD. **(practice point)**

### **5. Continuous flow peritoneal dialysis (CFPD)**

5.1. Continuous flow peritoneal dialysis can be considered as a PD treatment option when an increase in solute clearance and ultrafiltration is desired but cannot be achieved with standard acute PD. Therapy with this technique should be considered experimental since experience with the therapy is limited. **(practice point)**

5.2. Continuous flow peritoneal dialysis can be considered for dialysis therapy in children with AKI when the use of only very small fill volumes is preferred (e.g. children with high ventilator pressures). **(practice point)** ■

---

**Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, І.Л. Кучма.  
Редакція: проф. Д.Д. Іванов** ■

---

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239598>

**Оновлення 2021 року  
Консенсусу експертів Американського коледжу  
кардіологів (ACC) 2017 щодо шляхів оптимізації  
лікування серцевої недостатності:  
відповіді на 10 ключових питань  
про серцеву недостатність зі зниженою  
фракцією викиду лівого шлуночка**

**2021 Update to the 2017 ACC  
Expert Consensus Decision Pathway  
for Optimization of Heart Failure Treatment:  
Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure  
With Reduced Ejection Fraction**

### Резюме

Консенсус експертів Американського коледжу кардіологів (ACC) 2017 р. щодо шляхів оптимізації лікування серцевої недостатності було створено з метою формування практичного та впорядкованого ресурсу для клініцистів в галузі лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВ). Цей Консенсус надає рекомендації щодо впровадження численних доказових методів лікування, поліпшення прихильності, подолання бар'єрів до терапії, обізнаності щодо протипоказань та підходів з обмеженими доказами, доступності терапії, лікування особливих груп пацієнтів і переходу на паліативну допомогу. Замість зосередження на розлогу тексті документ містить практичні поради, таблиці та рисунки, вказує на зрозумілі кроки, інструменти та умови, необхідні для успішного та своєчасного лікування пацієнта зі СНзФВ. Багато ключових питань, розглянутих у цьому Консенсусі, не були вивчені в клінічних дослідженнях; вони швидше ґрунтуються на клінічному досвіді.

Від моменту публікації Консенсусу ACC 2017 р. з'явилися нові підходи до лікування СНзФВ, які розширюють терапевтичний арсенал для пацієнтів із СНзФВ. Зокрема, поява інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлизину та інгібіторів натрійзалежного

котранспортера глюкози 2-го типу, а також методу чезшкірного лікування мітральної регургітації є значним прогресом у лікуванні СНзФВ. Таким чином, цілеспрямоване оновлення Консенсусу 2017 р., яке включає наведені вище досягнення, є виправданим. Це оновлення є тимчасовим керівництвом для лікарів в очікуванні на комплексне та остаточне оновлення настанов із серцевої недостатності, яке розробляється ACC. Лікування СНзФВ може здаватись перенавантаженим, проте багато можливостей для покращення прогнозу таких пацієнтів залишаються не використаними. Сподіваємося, це оновлений Консенсус 2021 року спростить лікування для досягнення якомога кращих результатів у пацієнтів із СНзФВ.

### Обговорення

Основна мета цього оновленого Консенсусу — створення основи для прийняття клінічних рішень, необхідних для ведення пацієнтів із СНзФВ. Найголовніше, що чек-листи та алгоритми, наведені в цьому Консенсусі, слід застосовувати лише в контексті останнього оновлення керівних принципів АНА/ACC щодо лікування дорослих із хронічною серцевою недостатністю, зокрема зі СНзФВ. Жодне керівництво, дороговказ чи алгоритм ніколи не замінять клінічне судження.

Лікування СНЗФВ часто вимагає багатопрофільної допомоги та прийняття складних рішень, натомість пацієнти, які часто є дуже вразливими, отримують користь від лікування, що базується на потужній доказовій базі. Серцева недостатність є серйозною проблемою громадського здоров'я, саме тому більш широкий клінічний досвід у сфері оптимізації лікування серцевої недостатності дасть більшу користь пацієнтам із СНЗФВ. З останніми досягненнями в діагностиці та терапії СНЗФВ, разом із імплементацією рекомендованих новітніх стратегій, виникає багато питань щодо їх оптимального застосування при веденні пацієнтів із

СНЗФВ. Крім того, клінічні настанови продовжують вдосконалюватися. У цьому контексті ми подаємо важливі літературні посилання, які надають обґрунтування змін у підходах до лікування пацієнтів з СНЗФВ; які є кандидатами на найкращі практики або у випадках, коли відсутні докази чи найкращі практики; а також шаблони щодо прийняття клінічних рішень для раціонального ведення пацієнтів. З отриманням більшої кількості доказів буде з'ясовано ще багато питань щодо лікування СНЗФВ.

*Переклад Л.А. Міщенко* ■

UDC 616.61-008.64.000.93

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239599>

Tom Saliba, Albert Huard

Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L'Alleud, Belgium

## Acute renal failure secondary to EBV in a 21-year-old healthy male: a case report

**Abstract.** Epstein-Barr virus (EBV) affects 9 out of 10 people at some point in their lives. Though generally a benign infection, it can present with a plethora of symptoms and complications. We present the case of a 21-year-old previously healthy male suffering from EBV who presented with an 8-day history of odynophagia, pharyngitis, cough, abdominal pain and fatigue, previously he also had a fever which reached a maximum of 38.5 °C. The patient's clinical exam was positive only for abdominal tenderness. During his hospitalisation for EBV, our patient suffered sudden renal failure over the course of 4 days, with a glomerular filtration rate dropping to 33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, before spontaneously recovering to normal levels. This occurred with supportive treatment only and without the use of corticosteroids. This case illustrates an atypical presentation of EBV infection and provides a further example of spontaneous recovery of renal function.

**Keywords:** Epstein-Barr virus; mononucleosis; acute renal failure; corticosteroids

### Introduction

Epstein Barr virus (EBV), responsible for mononucleosis, is one of the world's most common human viruses, with 9 out of 10 people worldwide having been infected [1]. Patients typically present with pharyngitis, cervical lymphadenopathy, fatigue, anorexia, fever and upper respiratory symptoms and, rarely, abdominal pain [1]. The acute illness lasts for around 3 weeks, with spontaneous recovery thereafter [1].

The most common routes of transmission are kissing and sexual intercourse, though it also possible to be infected by contaminated blood or organ transplants [1].

Though usually benign, around 1 % of patients present with complications, which may be serious or even life threatening [1]. The complications include but are not limited to; haemolytic anaemia, thrombocytopenia, splenomegaly, meningoencephalitis, cholecystitis or pharyngeal obstruction, though any organ system can be affected [1, 2]. However, rare cases of acute renal failure secondary to EBV infections have been reported in the literature, with references to renal involvement being reported as far back as 1889 when first described by E. Pfeiffer, at which time it was referred to as glandular fever [2, 3].

We present a case of a 21-year-old man with a rapid and unexpected decline in renal function during a hospitalisation, following a recent EBV infection.

### Case presentation

Our patient presented to the emergency department (ER) following an 8-day history of odynophagia, pharyngitis, cough, abdominal pain, and fatigue. He also reported a low-grade fever that lasted for 4 days at the start of the episode and a single episode of vomiting. He had been self-medicating with ibuprofen and paracetamol before presenting to the ER but did not habitually take any medications. His medical history was unremarkable. His vitals were as follows; temperature was 36.3 °C, blood pressure 118/61 mmHg, pulse 100 bpm and 100 % oxygen saturation. His physical examination revealed a tenderness in both the hypogastric and right hypochondral regions with no palpable organomegaly, with the rest of his exam being unremarkable.

No PCR for EBV was performed. The diagnosis was made clinically due to the patient having highly suggestive symptoms and history, with the addition of IgG (242 U/ml)

© «Нирки» / «Kidneys» (Почки), 2021

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

For correspondence: Tom Saliba, Medical Student in 1st year of specialisation in radiodiagnosics, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium; e-mail: [Thomas.saliba@ulb.be](mailto:Thomas.saliba@ulb.be)

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

**Table 1. Evolution of blood test and urine dipsticks from the first ER visit. Hospitalisation is day 2 onwards**

	Day from 1 <sup>st</sup> ER visit	0	2	4	6
Blood test	Urea (mg/dl)	29	54	32	14
	Creatinine (mg/dl)	1.2	2.5	1.4	1
	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	76.43	33	64	94
	Platelets (1000/mm <sup>3</sup> )	43	72	161	271
	AST (U/L)	82	194	127	33
	ALT (U/L)	77	272	304	152
	CRP	28.6	14.9	14.2	8.6
Urine dipstick	pH	6	5		5
	Haemoglobin	++	++		0
	Protein	+++	++		0

and borderline positive IgM levels, which we interpreted as being recovery from an initial infection ( his symptoms having started a week before the blood test/antibody serology was performed).

The patient had presented to the ER two days prior with a 38.5 °C fever. A non-contrast CT-scan was performed, which was unremarkable. A blood test was performed, visible in table 1 as day 0. His blood test revealed a thrombocytopenia of 43 000/mm<sup>3</sup>, a low white blood cell count of 4 300/mm<sup>3</sup>, ALT 82 U/L, ALT 77 U/L, CRP 28.6 mg/L, creatinine of 1.2 mg/dL, and an estimated creatinine clearance rate of 76.43 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. He also had a mild hyponatraemia at 133 mmol/L and hypochloreaemia at 92.4 mmol/L.

Upon his second presentation two days later he still had a thrombocytopenia at 71 000/mm<sup>3</sup>, a recovered white blood cell count of 6 100/mm<sup>3</sup>, worsened liver tests of ALT 194 U/L, ALT 272 U/L, and an improved CRP 14.9 mg/L. His kidney function, however, had rapidly degraded with a creatinine of 2.5 mg/dL and an estimated creatinine clearance rate of 33 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. He remained hyponatraemic and hypochloreaemic with 127 mmol/L and 89 mmol/L respectively. Anti-nuclear antibodies (ANA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were tested to rule out an auto-immune origin, with both returning negative results. A urine dipstick was performed, revealing a pH of 5, 2 crosses of protein and 2 crosses of haemoglobin, with no signs of a urinary tract infection.

Two days following admission, the patient's renal tests spontaneously began to improve, and he required no further treatment. Due to the improvement in renal function, a renal biopsy was not performed.

On the 6<sup>th</sup> day of hospitalisation, the patient was discharged, having fully recovered.

## Discussion

EBV, the causative agent of mononucleosis, is generally self-limiting and typically presents with a triad of fever, pharyngitis and cervical adenopathy, though complications may occur and involve other organ systems [1].

When our patient presented at the emergency department it is likely that they had already been ill for some time

as the IgM to IgG shift had already occurred, with hepatic and renal involvement also present.

Our patient presented with both typical and atypical signs of EBV infection, having had the typical fever, pharyngitis, fatigue, and hepatic enzyme elevation with the atypical signs being abdominal pain, and acute renal failure. Notably, we observed no cervical adenopathy.

Previous studies of students of similar ages to our patient also found most patients suffered from pharyngitis, pyrexia and cervical adenopathy, with less than half suffering from cough and only 15 % presenting with abdominal pain [1]. Other studies found haematuria and proteinuria in 11 and 14 % of patients respectively, making it an even rarer occurrence, our patient presenting with both simultaneously [4].

Although our patient had taken ibuprofen and vomited once, we do not believe this caused the renal failure as it progressed in the days following hospitalisation at which time the medication has been stopped and the patient rehydrated. We also believe that the presence of protein and blood in the urine dipstick pleads against simple dehydration being the cause of the renal failure.

The physiopathology of EBV associated kidney failure is thought to result from interstitial nephritis with two possible explanations being put forward [5]. The first of these suggests that the kidney is subject to an attack by T-lymphocytes targeting infected lymphocytes presenting EBV antigens which are passing through it [5]. The second hypothesis is that EBV directly infects renal cells, causing an auto-immune response against the infected cells, resulting in the kidney damage and subsequent failure [4]. Case reports of EBV related kidney failure in which biopsies were performed, though heterogenous in nature, revealed interstitial infiltrates without much glomerular involvement [5].

The patient very briefly presented with mild anemia a few days after admission and at one point had slightly elevated conjugated bilirubin. We did not make a clinical diagnosis of anemia.

We did not consider HUS as a possible diagnosis due to the lack of a history of diarrhea and the anemia being very mild and transient.

Corticosteroids use can be found in many case reports, with some finding that there is marked improvement after

administration, though others note that their use is debatable for the treatment of EBV in general, as well as in the context of EBV induced renal failure [1, 2, 6]. Our patient recovered spontaneously within 5 days, lending more credence to the argument that treatment may not be necessary. As this was the case, no renal biopsies were taken.

## Conclusions

In conclusion, this case is an example of an uncommon complication of EBV. Though the acute renal failure may be rapid, it does not necessarily require treatment and in some cases, patients can fully recover with only supportive care.

## References

1. Dunmire S.K., Verghese P.S., Balfour H.H. Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology. Elsevier B.V.* 2018. Vol. 102. P. 84-92.
2. Kien C., Ganta K. An Atypical Presentation of Epstein-Barr Virus Associated Infectious Mononucleosis Mistaken for Pyelonephritis. *Cureus [Internet].* 2020, Apr 8 [cited 2021, Jun 20]. 12(4). Available from: /pmc/articles/PMC7212761/.

3. Tidy H.L., Morley E.B. Glandular fever. *Br. Med. J. [Internet].* 1921, Apr 18 [cited 2021, Jun 20]. 1(3143). 452-456. Available from: <https://www.bmj.com/content/1/3143/452>.

4. Dylewski J., Roy I., Eid J. Acute renal failure associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Infect. Dis. Clin. Pract. [Internet].* 2008 Mar [cited 2021, Jun 20]. 16(2). 127-128. Available from: [https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2008/03000/Acute\\_Renal\\_Failure\\_Associated\\_With\\_Acute.13.aspx](https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2008/03000/Acute_Renal_Failure_Associated_With_Acute.13.aspx).

5. Mayer H.B., Wanke C.A., Williams M., Crosson A.W., Federman M., Hammer S.M. Epstein-Barr Virus-Induced Infectious Mononucleosis Complicated by Acute Renal Failure: Case Report and Review [Internet]. 1996 [cited 2021, Jun 20]. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/22/6/1009/465411>.

6. Lei P.S., Lowichik A., Allen W., Mauch T.J. Acute renal failure: Unusual complication of Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *Clin. Infect. Dis. [Internet].* 2000, Dec 1 [cited 2021, Jun 20]. 31(6). 1519-1524. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/31/6/1519/373063>.

Received 28.07.2021

Revised 08.08.2021

Accepted 09.08.2021 ■

### Information about authors

Tom Saliba, Medical Student in 1st year of specialisation in radiodiagnostics, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium; e-mail: Thomas.saliba@ulb.be; <https://orcid.org/0000-0001-6989-9577>. Albert Huard, MD, Head of internal medicine department, CHIREC Braine-L'Alleud, Belgium; e-mail: alberthuard@compaqnet.be

**Conflicts of interests.** The authors declare having no competing interests.

**Information about funding.** No funding was provided for the creation of this work.

Tom Saliba, Albert Huard

Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L'Alleud, Belgium

### Гостра ниркова недостатність, що розвинулась на тлі вірусу Епштейна — Барр у здорового 21-річного чоловіка: клінічний випадок

**Резюме.** Вірус Епштейна — Барр (ВЕБ) вражає 9 із 10 осіб у якийсь момент їх життя. Хоча зазвичай перебіг інфекції сприятливий, вона може проявлятися безліччю симптомів й ускладнень. Ми наводимо випадок ВЕБ у раніше здорового 21-річного чоловіка, у якого протягом 8 днів спостерігалися дисфагія, фарингіт, кашель, болі в животі і стомлюваність, а раніше також підвищувалася температура, що досягала максимального значення 38,5 °С. При клінічному огляді відзначено тільки хворобливість живота. Під час госпіталізації з при-

воду ВЕБ у пацієнта раптово виникла ниркова недостатність, що спостерігалася протягом 4 днів, швидкість клубочкової фільтрації знизилася до 33 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а згодом доволіно відновилася до нормального рівня. Це сталося лише при підтримуючому лікуванні без застосування кортикостероїдів. Даний випадок ілюструє атиповий перебіг інфекції ВЕБ і становить собою приклад спонтанної нормалізації функції нирок.

**Ключові слова:** вірус Епштейна — Барр; мононуклеоз; гостра ниркова недостатність; кортикостероїди

Tom Saliba, Albert Huard

Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L'Alleud, Belgium

### Острая почечная недостаточность, развившаяся на фоне вируса Эпштейна — Барр у здорового 21-летнего мужчины: клинический случай

**Резюме.** Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) поражает 9 из 10 человек в какой-то момент их жизни. Хотя обычно течение инфекции благоприятное, она может проявляться множеством симптомов и осложнений. Мы представляем случай ВЭБ у ранее здорового 21-летнего мужчины, у которого в течение 8 дней наблюдались дисфагия, фарингит, кашель, боли в животе и утомляемость, а ранее также повышалась температура, достигавшая максимального значения 38,5 °С. При клиническом осмотре отмечена только болезненность живота. Во время госпитализации по поводу ВЭБ у пациента внезапно воз-

никла почечная недостаточность, наблюдавшаяся в течение 4 дней, скорость клубочковой фильтрации снизилась до 33 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а впоследствии произвольно восстановилась до нормального уровня. Это произошло лишь при поддерживающем лечении без применения кортикостероидов. Данный случай иллюстрирует атипичное течение инфекции ВЭБ и представляет собой пример спонтанной нормализации функции почек.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна — Барр; мононуклеоз; острая почечная недостаточность; кортикостероиды



Пам'ятка пацієнту

## Нирка та її функція

Нирки є одними з найважливіших органів людини. Порушення роботи нирок може призвести до серйозних захворювань або навіть смерті. Кожна нирка має дуже складну будову й функції.

Нирки виконують дві важливі функції, а саме: «вививають» шкідливі й токсичні небажані продукти обміну та підтримують баланс води, рідин, мінералів та хімічних речовин, зокрема таких електролітів, як натрій, калій, фосфор тощо.

### Будова нирок

Нирки виробляють сечу, виводячи з організму токсичні небажані продукти обміну та надлишок води. Сеча, що утворюється в кожній нирці, через сечовід надходить у сечовий міхур, перш ніж остаточно вийти з організму через сечовипускний канал (уретру).

- У більшості людей дві нирки.
- Нирки розташовані у верхній задній частині черевної порожнини по обидва боки від хребта (див. схему). Вони захищені від пошкоджень нижніми ребрами.
- Нирки розміщені глибоко всередині черевної порожнини, тому, як правило, їх не виявити шляхом пальпації (неможливо прощупати).
- Нирки — це пара бобоподібних органів. У дорослих нирка має довжину близько 12 см, ширину 6 см і

товщину 4 см. Кожна нирка важить близько 150–180 грамів.

- Сеча, що утворюється в нирках, стікає до сечового міхура через сечоводи. Кожен сечовід має довжину близько 25 см і становить порожнисту трубчасту структуру, що складається з особливих м'язів.

- Сечовий міхур — це порожнистий орган, утворений м'язами, який міститься в нижній передній частині черевної порожнини. Він є резервуаром сечі.

**Розташування, будова та функції нирок однакові в чоловіків та жінок.**

- Сечовий міхур дорослої людини вміщує близько 400–500 мл сечі; при наповненні міхура до 200–250 мл людина вже відчуває позив до сечовипускання.
- Сеча в сечовому міхурі виводиться через сечовипускний канал (уретру) у процесі сечовипускання. У жінок уретра порівняно коротка, тоді як у чоловіків вона набагато довша.

### Чому нирки життєво необхідні?

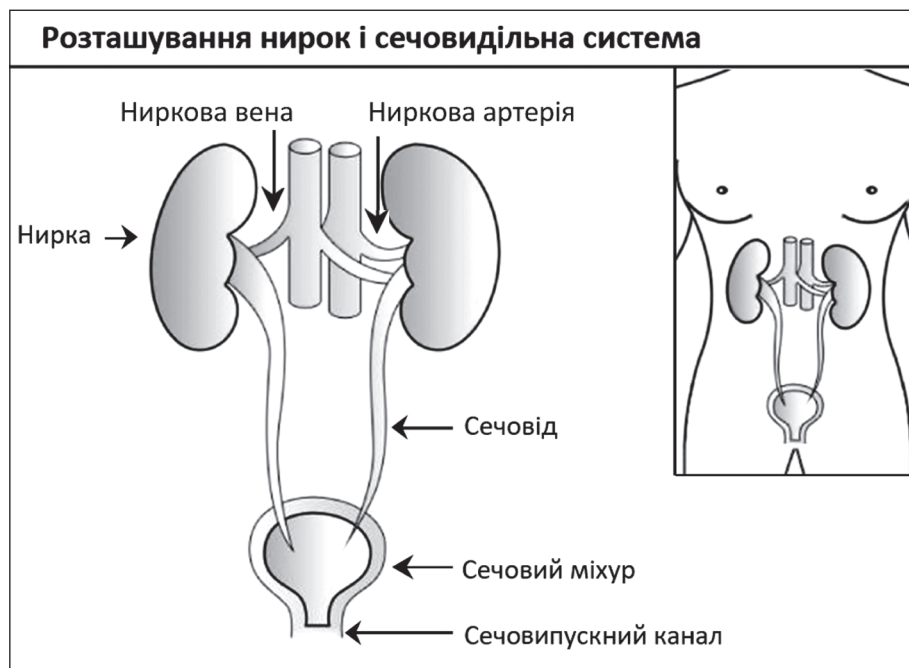
- Ми споживаємо різну кількість і види їжі щодня.
- Кількість води, солей та кислот у нашому організмі також змінюється щодня.
- Постійний процес перетворення їжі на енергію супроводжується утворенням шкідливих, токсичних речовин.

- Ці фактори призводять до зміни кількості рідини, електролітів та кислот в організмі. Накопичення шкідливих, токсичних речовин може становити загрозу для життя.

- Основне завдання кожної нирки — виведення шкідливих та токсичних побічних продуктів. Водночас нирки регулюють і підтримують правильний баланс і кількість води, кислот та електролітів.

### Які ж у нирок функції?

Основна функція нирок — виробляти сечу та очищати кров. Кожна нирка видаляє небажані продукти обміну та інші хімічні речовини, які не потрібні організму. Важливі функції нирок описані нижче.







### 1. Виведення небажаних продуктів обміну

Очищення крові шляхом видалення небажаних продуктів обміну — найважливіша функція нирок.

Їжа, яку ми споживаємо, містить білок. Білок необхідний для росту й відновлення організму. Але після використання організмом білка утворюються небажані продукти обміну. Накопичення та утримання цих небажаних продуктів обміну подібне до утримання отрути всередині організму. Кожна нирка фільтрує кров і токсичні небажані продукти обміну, які з часом виводяться з сечею.

Креатинін і сечовина — два важливі небажані продукти обміну, які легко виміряти в крові. Їхній рівень в аналізах крові відображає функцію нирок. Коли виходять з ладу обидві нирки, рівень креатиніну та сечовини в аналізі крові буде високим.

### 2. Виведення зайвої рідини

Другою за важливістю функцією нирки є регуляція балансу рідини шляхом виведення надлишкової кількості води з сечею та утримання в організмі кількості води, необхідної для життя.

Коли нирки перестають працювати, вони втрачають здатність виводити надлишок води. Надлишок води в організмі призводить до набряків.

### 3. Баланс мінералів та хімічних речовин

Нирки відіграють ще одну важливу роль, яка полягає в регуляції мінеральних та хімічних речовин, таких як натрій, калій, водень, кальцій, фосфор, магній та бікарбонат, і підтримують нормальний склад рідини в організмі.

Зміни рівня натрію можуть вплинути на психічний стан людини, тоді як зміни рівня калію можуть мати серйозні негативні наслідки для ритму серця, а також функціонування м'язів. Підтримка нормального рівня кальцію та фосфору необхідна для здоров'я кісток та зубів.

### 4. Контроль артеріального тиску

Нирки виробляють різні гормони (ренін, ангіотензин, альдостерон, простагландин тощо), які допомагають регулювати баланс води та солі в організмі, що

відіграє життєво важливу роль у підтримці належного контролю артеріального тиску. Порушення вироблення гормонів та регулювання солі й води в пацієнта з нирковою недостатністю може призвести до високого кров'яного тиску.

### 5. Утворення еритроцитів

Еритропоетин — ще один гормон, що виробляється в нирках; він відіграє важливу роль в утворенні еритроцитів. Під час ниркової недостатності вироблення еритропоетину зменшується, що, у свою чергу, призводить до зниження утворення еритроцитів, що має наслідком низький рівень гемоглобіну (анемію). Це пояснює, чому в пацієнтів із нирковою недостатністю, незважаючи на підтримку препаратами заліза та вітамінів, рівень гемоглобіну низький.

### 6. Для підтримки здоров'я кісток

Нирки перетворюють вітамін D на його активну форму, яка необхідна для засвоєння кальцію з їжею, росту кісток і зубів, а також для підтримки міцності й здоров'я кісток. При нирковій недостатності зниження рівня активного вітаміну D призводить до порушення росту кісток, а також їхньої слабкості. Затримка росту може бути ознакою ниркової недостатності в дітей.

## Як очищається кров й утворюється сеча?

У процесі очищення крові нирка затримує всі необхідні речовини й вибірково виводить зайву рідину, електроліти та небажані продукти обміну.

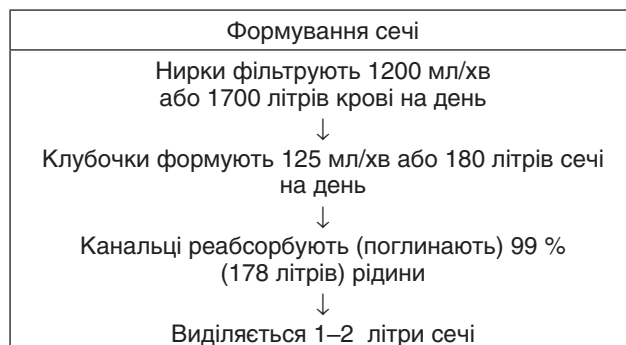
Спробуємо зрозуміти цей складний і дивовижний процес утворення сечі.

- Чи знали ви, що для очищення в нирки щохвилини потрапляють 1200 мл крові, що становить 20 % від загальної кількості крові, яка перекачується серцем? Отже, за один день очищаються 1700 літрів крові!

- Цей процес очищення відбувається в невеликих частинках — фільтрах, відомих як нефрони.

- Кожна нирка містить близько одного мільйона нефронів, і кожен нефрон складається з клубочків і канальців.

- Клубочки — це фільтри з дуже крихітними порами з можливістю вибіркової фільтрації. Через них легко фільтрується вода й дрібні за розміром речовини. Але більші еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, білки



тошо не можуть пройти через ці пори. Тому такі клітини зазвичай не виявляються в сечі здорових людей.

**Основна функція нирок — виводити небажані продукти обміну, шкідливі речовини та надлишок води у вигляді сечі.**

Перший етап утворення сечі відбувається в клубочках, де фільтрується 125 мл сечі на хвилину. Досить дивно, що за 24 години утворюється 180 літрів сечі. Вона містить не тільки небажані продукти обміну, електроліти та токсичні речовини, а й глюкозу та інші корисні речовини.

- Кожна нирка виконує процес реабсорбції з великою точністю. Зі 180 літрів рідини, яка потрапляє в канальці, 99 % рідини селективно реабсорбується й лише решта — 1 % — виводиться у вигляді сечі.

- Завдяки цьому розумному й точному процесу всі необхідні речовини та 178 літрів рідини реабсорбуються в канальцях, тоді як 1–2 літри рідини, небажаних продуктів обміну та інших шкідливих речовин виводяться з організму.

- Сеча, утворена нирками, надходить до сечоводів, проходить через сечовий міхур й остаточно виводиться назовні через сечовипускний канал.

Чи може коливатися об'єм сечі в людини зі здоровими нирками?

- Так. Кількість спожитої води та атмосферна температура є основними факторами, що визначають об'єм сечі, нормальний для людини.

- Коли споживання води низьке, сеча, як правило, концентрується і її об'єм зменшується (близько 800 мл), але при споживанні великої кількості води утворюється більше сечі.

- Улітку через потовиділення, спричинене високою температурою довкілля, об'єм сечі зменшується. Узимку, навпаки, низька температура, відсутність потовиділення — більше сечі.

- Якщо за нормального споживання води об'єм сечі менший від 800 мл або більший від 2500 мл, це може свідчити про те, що нирки потребують пильнішої уваги та подальшого дослідження.

**Занадто малий або занадто великий обсяг утворення сечі може означати, що нирки потребують уваги та дослідження.**

*Наведено розділ 2 із посібника для пацієнтів із хворобами нирок «Бережіть свої нирки».*

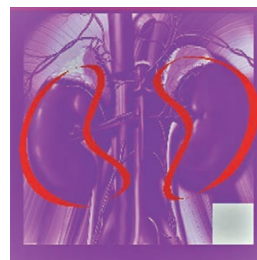
*Автори: професор Іванов Дмитро Дмитрович, завідувач кафедри нефрології та НЗТ НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна, доктор Санджай Пандя (нефролог), м. Раджкот, Індія.*

*Андруневич Роман Русланович, Бевзенко Тетяна Борисівна, д.мед.н., Вакуленко Людмила Іванівна, д.мед.н., професор, Довгошея Альона Олександрівна, Звенігородська Ганна Юріївна, к.мед.н., Іванова Марія Дмитрівна, к.мед.н., Мишковська Анна Анатоліївна, Фролова Євгенія Олександрівна, к.мед.н., Чуб Ольга Ігорівна, к.мед.н., Шидловський В'ячеслав*

*Літературна редакція: Анна Павлюк, викладач англійської мови Тернопільської Української гімназії ім. Івана Франка, Богдана Зіник, редактор, видавництво «Лібра Терра».*

Джерело:

<https://kidneyeducation.com/Ukrainian> ■



ISN's endorsement is for the promotion of education in general, therefore the specific content of the event/course is the responsibility of the organizer.

## Програма REENA 2021 «Чи всі захворювання в нефрології мають генетичну основу»

### Щорічний, 16-й курс REENA™ (Східноєвропейська нефрологічна академія) СМЕ в очному та онлайн-режимах

16–18 вересня 2021 року  
Прогресування хвороб нирок на генетичній основі:  
ВІД ДИТИНСТВА ДО ДОРОСЛОГО ВІКУ

3 дні, кожен день має по 3 блоки

16 вересня 2021 р., четвер (день 1)

Розташування: ТРЦ «Гулівер» (м. Київ, Спортивна площа, 1а)

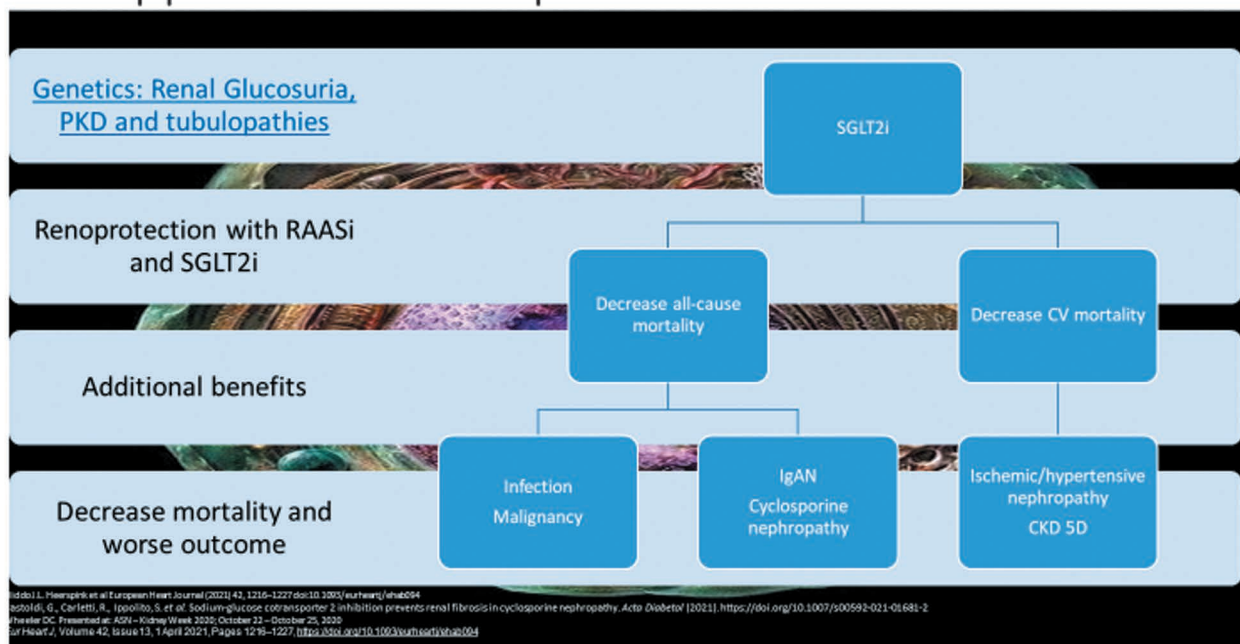
Формат: онлайн

Цілоденні майстер-класи під керівництвом УАН/УАДН

9:00. Підключення

9:10–11:00. Блок 1. Ниркова глюкозурія, тубулопатії та ефекти іНЗКТГ2

## New approach for renal protection and SGLT2i effects



### Ниркова глюкозурія та тубулопатії

Кушніренко С.В., доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

### Симпозіум «ІНЗКТГ2 для ХХН» (за підтримки AstraZeneca)

Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

Соколова Л.К., доктор медичних наук, завідувач відділення діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України, м. Київ

Міщенко Л.А., доктор медичних наук, завідувач відділення гіпертонічної хвороби, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», м. Київ

### 11:00–14:30. Блок 2. Ренопротекція ІНЗКТГ2 для зменшення онкологічної смертності

#### Токсична та онкологічна нефропатія в дітей і дорослих

Климнюк Г.І., кандидат медичних наук, завідувач відділом дитячої онкології Національного інституту раку, м. Київ

### Зниження смертності від інфекцій на основі управління інфекціями

**Смертність та інтенсивна терапія при ХХН.** Дубров С.О., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Нирки і ревматологічна патологія: місце імуносупресивної терапії.** Головач І.Ю., доктор медичних наук, професор, керівник центру ревматології, остеопорозу і імунобіологічної терапії клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ

**Управління ІСШ та ризику ІНЗКТГ2.** Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

### 14:30–17:00. Блок 3. Подвійна ренопротекція при ХХН

**Подвійна ренопротекція.** Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Кальціневрин-нефропатія та її профілактика. Токсичність при ХХН стадії 5т.** Юсуф Зонмез, Туреччина

**Ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини та запальних артритах: погляд ревматолога.** Єгудіна Є.Д., доктор медичних наук, професор, керівник навчального центру Інституту ревматології, лікар-ревматолог Клініки сучасної ревматології, член АСР, м. Київ

**Генетичні ризики для сімей із спадковою хворобою нирок.** Мусатова Є.В., медичний директор центру генетики та репродуктивної медицини Genetico, м. Москва, Російська Федерація

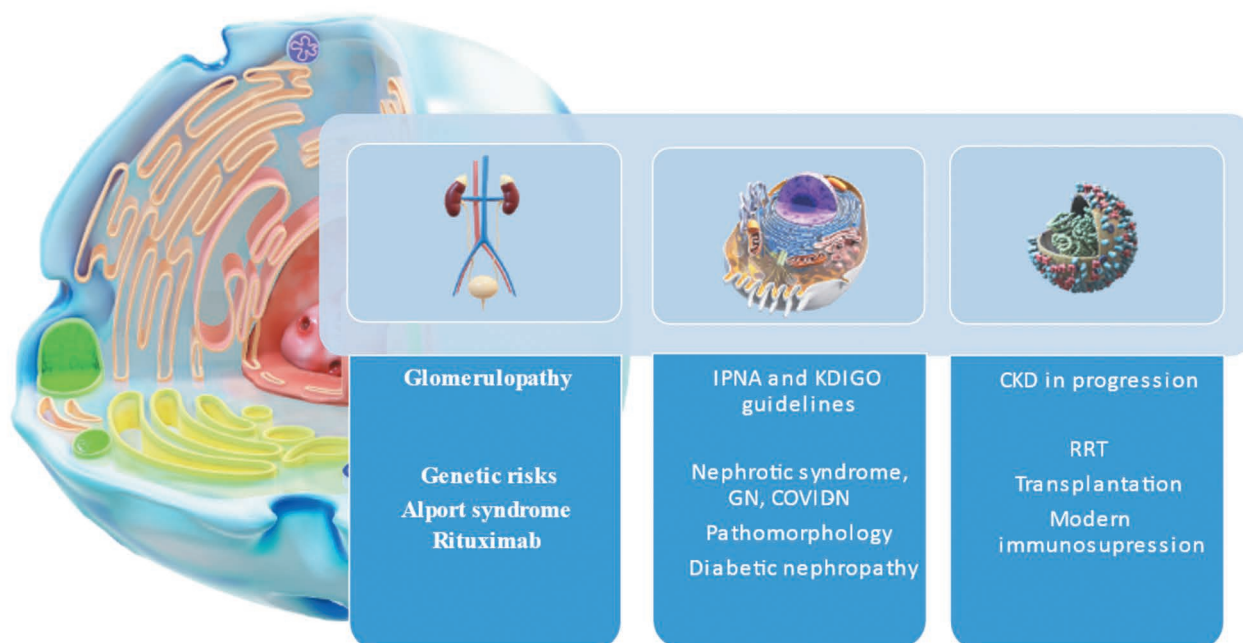
**17:00–18:00. Тести СМЕ. Дискусія, коментарі**

**17 вересня 2021 р., п'ятниця (день 2). Гломерулонефрит та генетика**

Розташування: конференц-зал Grand Admiral Resort and SPA, м. Ірпінь, та/або ТРЦ «Гулівер», м. Київ, on-line

**9:30–12:00. Блок 1. Гломерулопатія**

## Glomerulonephritis and genetics



**Лікування ГН. Ковід-нефропатія.** Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

**Використання ритуксимабу при гломерулопатії.** Цигін О.М., доктор медичних наук, професор, керівник центру дитячої нефрології «Науковий центр здоров'я дітей», м. Москва, Російська Федерація (спікер IPNA)

**12:00–14:30. Блок 2. Лікування НС згідно з IPNA та керівні принципи KDIGO при ГН**

**Спадкові гломерулопатії, поширені в Центральній та Східній Європі: основні ефекти у слов'янського населення.** Ліпська-Зеткевич Б.С., м. Гданськ, Польща (спікер IPNA)

**Рекомендації щодо клінічної практики для ведення дітей із стероїдорезистентним нефротичним синдромом.** Приходіна Л.С., доктор медичних наук, професор, Науково-дослідний клінічний інститут педіатрії ім. акад. Вельтищева ФДОУ ВО РНДМУ ім. М.І. Пирогова, м. Москва, Російська Федерація (спікер IPNA)

**Патоморфологічний менеджмент для нефрологів.** Дядик О.О., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (спікер IPNA), Іванова М.Д., PhD

**Комплемент-асоційовані типи гломерулонефриту (гострий постінфекційний, MPGN, SLE, C3GN та TMA).** Гудьєр П., доктор медичних наук, професор, Університет Мак-Гілла, дитячий нефролог у Монреальській дитячій лікарні (спікер IPNA)

**14:30–17:00. Блок 3. Прогресування ХХН**

**«Атиповий» ГУС та його відповідь на екулізумаб.** Гудьєр П., доктор медичних наук, професор, Університет Мак-Гілла, дитячий нефролог у Монреальській дитячій лікарні (спікер IPNA)

**Поширений гемодіаліз: теорія та наші практичні результати** (за підтримки «Бакстер»). Кучма І.Л., Міжнародна медична академія професора Д. Іванова

**Сучасний протокол імуносупресії для трансплантації нирки.** Ростанг Л., доктор медичних наук, професор, консультант з клінічної трансплантації, Університетська лікарня Тулузи, м. Тулуза, Франція (спікер ISN)

**17:00–18:00. Тести СМЕ. Дискусія, коментарі**

**18 вересня 2021 р., субота (день 3)**

Розташування: нефрологічна клініка проф. Д. Іванова (м. Київ, вул. В. Васильківська, 29б)

**9:30–12:00. Генетичні захворювання**

**Генетична терапія спадкових захворювань.** Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

**Генна терапія: межі та горизонти.** Дєєв Р.В., кандидат медичних наук, завідувач кафедри патологічної анатомії, Північно-західний державний медичний університет імені І.І. Мечникова, м. Санкт-Петербург; директор з науки ПАТ «Інститут стовбурових клітин людини», м. Москва, Російська Федерація

**Настанови ISN та IPNA: практичний підхід.** Ростанг Л., доктор медичних наук, професор, консультант з клінічної трансплантації, Університетська лікарня Тулузи, м. Тулуза, Франція (спікер ISN), Іванов Д.Д., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ (спікер IPNA)

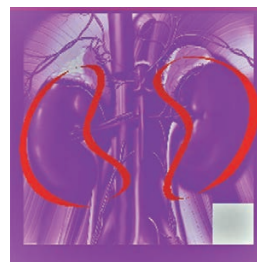
**Клінічний випадок гіперкальціємії та нефрокальцинозу в дитини. Причини, прояви, можливості лікування.** Добрик О.О., кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**12:00–16:00. Нові можливості гістологічного аналізу та прогнозування перебігу ХХН (презентація клініки)**

**16:00–17:00. Тестові запитання. Обговорення**

**ЗАКЛЮЧНІ КОМЕНТАРІ ■**

---



ISN's endorsement is for the promotion of education in general, therefore the specific content of the event/course is the responsibility of the organizer.

**COURSE PROGRAM**  
**“Whether in nephrology diseases all have a genetic basis”**  
**Annual 16<sup>th</sup> REENA™**  
**(Renal Eastern Europe Nephrology Academy)**  
**CME Course on line**

**September 16–18, 2021**  
**Kidney disease progression on genetic basis: from childhood to adults**

**3 days, each has 3 blocks**

**16 September 2021, tuesday (day 1), online**

Location: TCC Guliver (Kyiv, Sportivna pl., 1a)

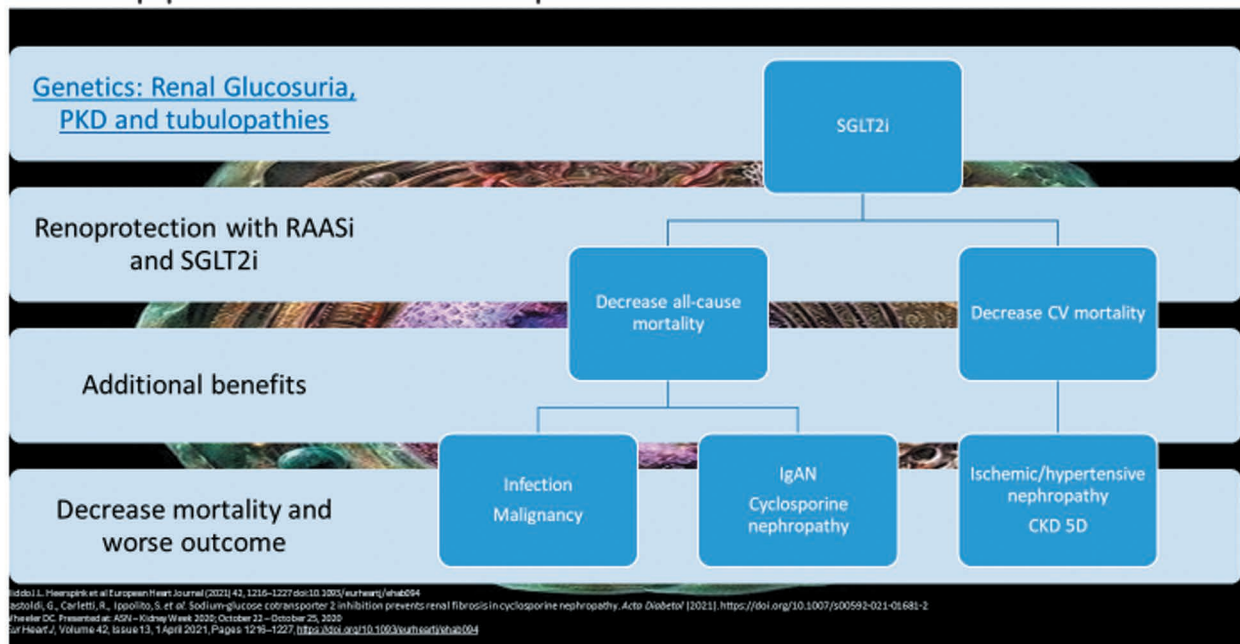
Format: online

Full day master-classes guided by UAN/UAPN

**9:00. Premeeting activity**

**9:10–11:00. Block 1. Renal glucosuria, tubulopathy and SGLT2i effects**

## New approach for renal protection and SGLT2i effects



### Renal glucosuria and tubulopathies

Stella V. Kushnirenko, MD, MD, Prof., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

### Symposium “SGLT2i for CKD” (with the support of AstraZeneca)

Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Department of Nephrology and RRT, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

Lyubov K. Sokolova, MD, Head of the Department of Diabetology, Institute of Endocrinology and Metabolism V.P. Komissarenko, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Larysa A. Mishchenko, MD, Head of the Department of Hypertension, State Institution “National Research Center “Institute of Cardiology named after Academician M.D. Strazhesko” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

### 11:00–14:30. Block 2. Renoprotection with SGLT2i in reducing oncology mortality

#### How to manage oncology and toxic nephropathy in children

Grygorii I. Klimnyk, MD, National Oncology institute, Kyiv

### Decreasing mortality in infections based on renoprotection: management

**Mortality and intensive care in CKD.** Sergiy O. Dubrov, MD, Prof., Head of Anesthesiology Dep., Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Kidneys and rheumatological pathology: the role of immunosuppressive therapy.** Irina Yu. Golovach, Doctor of medical sciences, Professor, Head of the center of rheumatology, osteoporosis and immunobiological therapy of the clinical hospital “Feofania”, Kyiv

**UTI management and SGLT2i risks.** Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Department of Nephrology and RRT Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

### 14:30–17:00. Block 3. Dual renoprotection in CKD

**Dual renoprotection.** Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Department of Nephrology and RRT, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

**CsA nephropathy and its prevention. Toxicity and management in CKD 5T.** Yusuf Zonmes, MD, Turkey

**Kidney damage in systemic connective tissue diseases and inflammatory arthritis: the view of a rheumatologist.** Yelyzaveta D. Yehudina, MD, Prof., Head of the educational center of the Institute of Rheumatology, rheumatologist of the Clinic of Modern Rheumatology, ACR International Member, Kyiv

**Genetic risks for families with hereditary kidney disease.** Elizaveta V. Musatova, Medical Director Center for Genetics and Reproductive Medicine “Genetico”, Moscow, Russian Federation



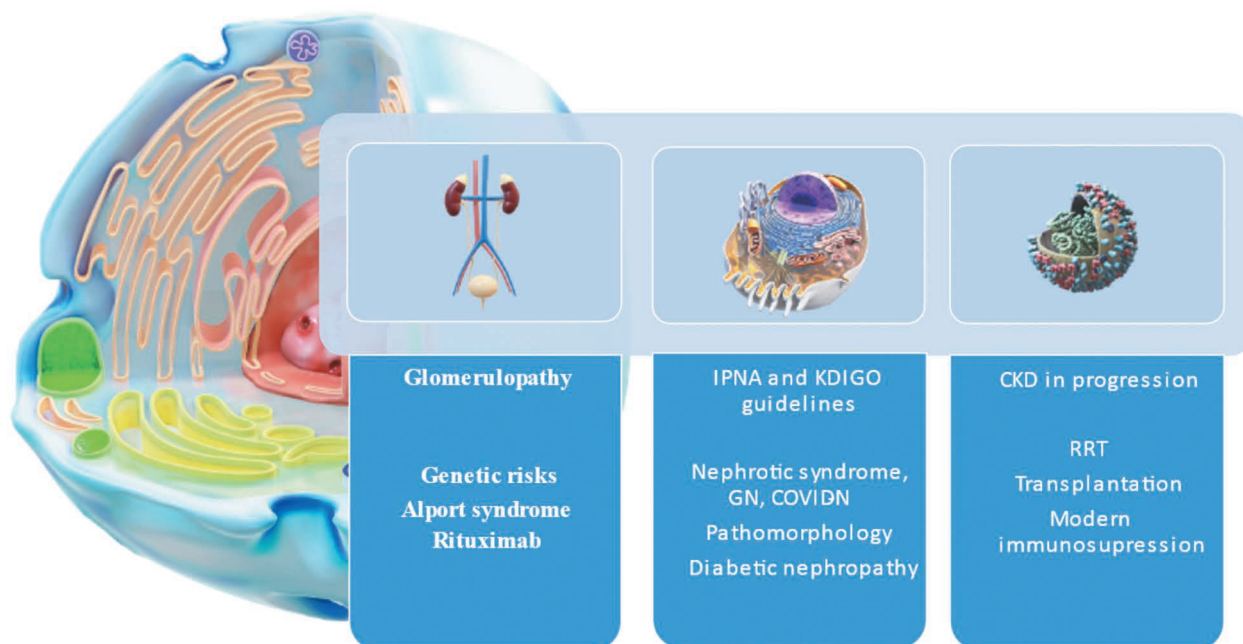
17:00–18:00. Take home message. CME Tests. Discussion, comments

17 September 2021, friday (day 2). Glomerulonephritis and genetics

Location: Irpen's Conference Hall Grand Admiral Resort and SPA and Kyiv's Business center Guliver, online

9:30–12:00. Block 1. Glomerulopathy

# Glomerulonephritis and genetics



**Management of NS and GN. Covid nephropathy.** Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Department of Nephrology and RRT, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

**Rituximab usage in glomerulopathy's.** Oleksiy M. Tsygin, MD, Professor, Head of the Child Nephrology Center "Science Center Health Children" of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation (IPNA speaker)

12:00–14:30. Block 2. NS by IPNA and KDIGO guidelines in GN

**Hereditary glomerulopathies prevalent in Central and Eastern Europe: the founder effects in Slavic population(s).** Beata S. Lipska-Ziętkiewicz, Head of the Genetics Clinic at Clinical University Centre in Gdańsk, Poland (IPNA speaker)

**Clinical practice recommendations for the management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome.** Larisa S. Prikhodina, MD, Professor, Veltishev Research & Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation (IPNA speaker)

**Pathomorphological management for nephrologists.** Olena O. Dydyak, MD, Prof., Head of the department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Pathologic and Topographic Anatomy department, Kyiv, Ukraine (IPNA speaker), Mariia Ivanova, MD, PhD

**Complement-associated types of glomerulonephritis (acute post-infectious, MPGN, SLE, C3GN and the TMAs).** Paul Goodyer, MD, Prof., McGill University and a Paediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital (IPNA speaker)

14:30–17:00. Block 3. CKD in the progression

**"Atypical" HUS and it's response to eculizumab.** Paul Goodyer, MD, Prof., McGill University and a Paediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital (IPNA speaker)

**Advanced HD: Theory and our practical results (supported by Baxter).** Igor L. Kuchma, MD, International Medical Academy (IMA) by prof. D. Ivanov

**Modern protocol of immunosuppression for kidney transplantation.** Lionel Rostaing, MD, PhD, Prof., Consultant in Clinical Transplantation Toulouse University Hospital, Toulouse, France (ISN speaker)

**17:00–18:00. Take home message. CME Tests. Discussion, comments**

**18 September 2021, saturday (day 3)**

Location: Nephrology clinic Prof. D. Ivanov (Kyiv, V. Vasilkivskay, 29b) online and on site

**9:30–12:00. Genetic diseases**

**Genetic therapy for hereditary diseases.** Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head Department of Nephrology and RRT Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (IPNA speaker)

**Gene therapy: borders and horizons.** Roman V. Deev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pathoanatomy, I. Mechnikov Northwestern State University, St. Petersburg; Director of Science, PJSC Institute of Human Stem Cells, Russian Federation

**ISN and IPNA guidelines: a practical approach.** Lionel Rostaing, MD, PhD, Prof., Consultant in Clinical Transplantation Toulouse University Hospital, Toulouse, France (ISN speaker), Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Department of Nephrology and RRT Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv (ISN and IPNA speaker)

**Clinical case of hypercalcemia and nephrocalcinosis in a child. Causes, manifestations, treatment options.** Dobryk O., Associate Professor of Pediatrics 2 Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**12:00–16:00. Full day-case report**

**16:00–17:00. Test questions. Discussion**

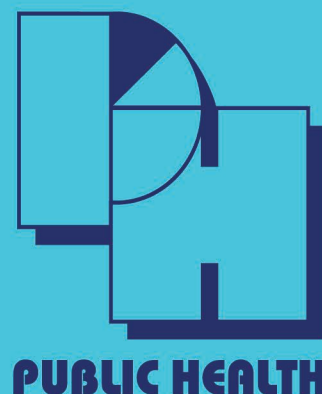
**FINAL COMMENTS ■**

---

30-та Міжнародна медична виставка

# Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



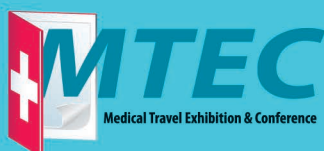
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International  
Dental  
Forum

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

Організатор:

**PREMIER** EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45

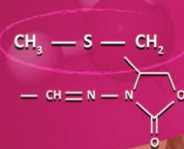
E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Ваш промокод **ZASLAVSKYI**

# МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран  
останнього  
покоління<sup>1</sup>

## АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!<sup>2</sup>

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу<sup>3</sup>
- Профілактика рецидивів<sup>4</sup>
- Відновлення біоценозу кишечника<sup>5</sup>

6-9  
років

9-12  
років

12 років та  
дорослі



**Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР** таблетки, вкриті оболонкою. Р.С. № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджками, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг на прийом 3 рази на день) після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/1 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на Lactobacillus spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявляється у внутрішньочерепній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайоміться з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumel P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32:545, 1985. 2. Cibert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *Lyon Medical*, 239:47, 1978. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. Barlow A.M., Cartner R., *Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., *The Mansfield Group of Hospital Notinghamshire (UK), Genitral and Urology Wards. J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Кочаньонна С.Ю., Сердюк О.А. Ефективність застосування ніфурателю при ліченні дисбактеріозу у дітей. *Вопросы практической педиатрии*, 2006 г. Том 1, № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.

20 ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ Р.П. UA/5045/01/01

**МАКМІРОР** НІФУРАТЕЛЬ

**Показання:** див. інструкцію для медичного застосування.  
**Склад.** Діюча речовина: ніфуратель - 200 мг. **Допоміжні речовини:** крохмаль кукурудзяний, крохмаль рисовий, поліетиленгліколь 6000, тальк, магнезію стеарат, желатин, гуміарабік, сахароза, магнезію карбонат, титану діоксид (E171), віск Е, вода очищена.  
Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.



Полікем С.р.л. В'я Дз. Маркора, 11 - 20121 Мілан - Італія. Виробник: Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 - Квінто Де Стампі - 20089 Роццано (Мі) - Італія



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:  
Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (Мі) - Італія.

**Dileo**  
FARMA

04119, м. Київ,  
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

Листопад 2019