

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ® KIDNEYS


Publishing house

www.mif-ua.com

Том 12,
№ 1, 2023



Майте сенс у своїх питаннях



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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

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

Том 12, № 1, 2023

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 1, 2023

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:

v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане @mesangium88

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 24960-14900ПР.
Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
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 15.03.2023 р., протокол № 3

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 7,20.
Зам. 2023-kidneys-43. Тираж 10 000 прим.

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

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, 2023
© Іванов Д.Д., 2023
© Заславський О.Ю., 2023



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 12, № 1, 2023

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University 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:

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided @mesangium88

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 24960-14900PP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13.08.2021.

The journal is entered into the list of specific scientific publications 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 15.03.2023, Protocol № 3

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7,20.

Order 2023-kidneys-43. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

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.

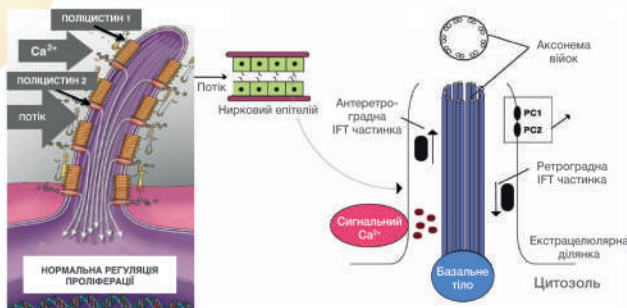
© Shupyk National Healthcare
University of Ukraine, 2023

© Ivanov D.D., 2023

© Zaslavsky O.Yu., 2023

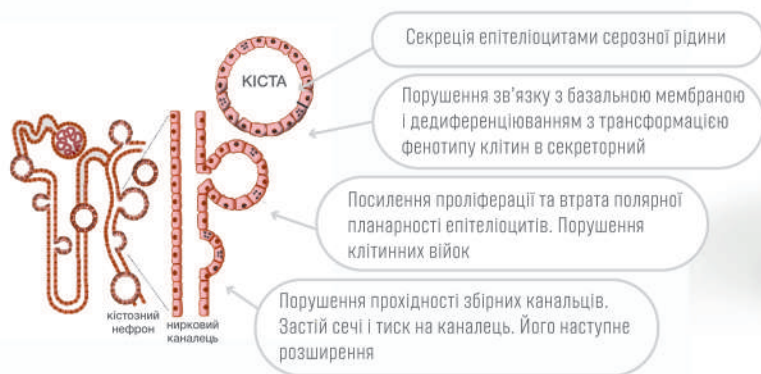
АНЕЗА-

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:



● посиленням проліферації та апоптозом вистилаючих порожнину кісти епітеліоцитів;

● втратою 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 α)
- 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 классификации BOSNIAK в мультилокулярный кистозный почечно-клеточный 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 урологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ; ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

2. Fliegauf 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, Gimbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // British J. of Nutrition. - 2005; 93 (1):49-55.

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

6. Антаев, А. Н. Материалы к фармакологии гидрохинона: Дис. д-ра медицины / А.Н. Антаев. - СПб.: Изд-во «Лань», 1987. - 120 с. - Библиогр.: 100 назв. - М.: Медицина, 1974.

7. 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.

8. Yano S, et al. Dietary flavonoids suppresses IgE and Th2 cytokines in OVA-immunized BALB/c mice. Eur J Nutr. (2007), Kuo ML, Lee KC, Lin JK. Genotoxicities of nitrophenols 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 Pin1 acts as a novel molecular switch for TNF- α -induced priming of the NADPH oxidase in human neutrophils / T. Boussetta, M.-A. Gougerot-Pocidalo, G. Hayem et al. // Blood. 2010. Vol. 116, Issue 26. P. 5795-5802. doi: 10.1182/blood-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.

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Настанови

Paul Martin, Ahmed A. Awan, Marina C. Berenguer, Annette Bruchfeld, Fabrizio Fabrizi, David S. Goldberg, Jidong Jia, Nassim Kamar, Rosmawati Mohamed, Mário Guimarães Pessôa, Stanislas Pol, Meghan E. Sise, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Gaelen Adam, Michael Cheung, Amy Earley, Michel Jadoul

Резюме клінічної практики KDIGO 2022 щодо профілактики, діагностики, оцінки й лікування гепатиту С при хронічній хворобі нирок 9

Огляд

Кіреєв І.В., Литкін Д.В.

Фармакологічне обґрунтування практичного використання комбінованих засобів з D-манозою та екстрактом журавлини в терапії інфекцій сечовивідних шляхів 15

Оригінальні статті

Завальна І.М.

Функція нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та гіпертензією 1–2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2 26

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.

Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв’язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну 38

Лагодич Є.К.

Використання препарату ритуксимаб у педіатричній нефрологічній практиці 47

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д.

Моніторинг та особливості антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19 53

Грузєва Т.С., Антонюк О.Я.

Аналіз факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 68

Решетняк С.

Ретроперитонеоскопічна резекція з передопераційною селективною емболізацією та флуоресцентною візуалізацією судин з індоціаніном зеленим при раку нирки 75

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Guidelines

Paul Martin, Ahmed A. Awan, Marina C. Berenguer, Annette Bruchfeld, Fabrizio Fabrizi, David S. Goldberg, Jidong Jia, Nassim Kamar, Rosmawati Mohamed, Mário Guimarães Pessôa, Stanislas Pol, Meghan E. Sise, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Gaelen Adam, Michael Cheung, Amy Earley, Michel Jadoul

Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease 9

Review

I.V. Kireev, D.V. Lytkin

Pharmacological substantiation of the practical use of combined means with D-mannose and cranberry extract in the therapy of urinary tract infections 15

Original Articles

I.M. Zavalna

Renal function in patients with chronic kidney disease and hypertension degree 1–2 against the background of SARS-CoV-2 26

L.D. Denova, D.D. Ivanov

Quality of life of patients with pre-dialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion 38

Ye.K. Lagodych

Use of rituximab in pediatric nephrology practice 47

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets

Monitoring and features of antibiotic resistance during the COVID-19 pandemic 53

T.S. Gruzieva, O.Ya. Antonyuk

Analysis of risk factors for severe COVID-19 68

S. Resetniak

Retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization and indocyanine green fluorescence visualization of vessels in kidney cancer 75

Клінічне спостереження	Clinical Observation
Демченко В.М., Мирошниченко М.С., Цимбал М.М., Лисаченко В.Л., Дядик О.А., Желєзнікова М.О. COVID-19 як причина гострого відторгнення ниркового трансплантату: клініко-морфологічний аналіз летального випадку з практики..... 60	V.M. Demchenko, M.S. Myroshnychenko, M.M. Tsymbal, V.L. Lysachenko, O.O. Dyadyk, M.O. Zheliezniukova COVID-19 as a cause of acute kidney transplant rejection: clinical and morphological analysis of a fatal case report 60
Мельник І.І. Гіперурикемія при ХХН 4-ї стадії — питання доречності уратзнижуючої терапії 64	I.I. Melnyk Hyperurikemia in chronic kidney disease stage 4 — the issue of suitability of urate-lowering therapy 64
Для наших пацієнтів	For Our Patients
Чи хотіли б ви дожити до похилого віку? 79	Would you like to live to old age? 79
Офіційна інформація	Official Information
Програма курсу «Здоров'я нирок для всіх. Фокус на інклюзії дітей з обмеженими можливостями та дорослих із ХХН»..... 81	Course program “Kidney health for all. Focus on inclusion for disabled children and adults with CKD” 81
Матеріали конференції	Proceedings of the Conference
Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2023» (24–25 березня 2023 р., м. Київ, Україна)... 85	Abstracts of the scientific and practical conference with international participation “Current issues of nephrology, dialysis and transplantation — Kidney day in Ukraine 2023” (March 24–25, 2023, Kyiv, Ukraine) 85
Денова Л.Д. Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну..... 85	L.D. Denova Quality of life of patients with pre-dialysis chronic kidney disease, its correlation with oxidant stress and uromodulin excretion 85
Добрик О.О. Неочікувані ефекти вітаміну D при інфекції сечових шляхів 86	O.O. Dobryk Unexpected effects of vitamin D in urinary tract infection 86
Завальна І.М. Функція нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гіпертензією 1–2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2..... 87	I.M. Zavalna Kidney function in patients with chronic kidney disease and hypertension stage 1–2 against the background of SARS-CoV-2..... 87
Карпенко О.В., Красюк І.В., Миколаєнко Ю.В., Петрова А.С., Гурська К.С., Капліна А.А. Судинний вік у хворих на хронічну хворобу нирок — фактор кардіоваскулярного ризику 88	O.V. Karpenko, I.V. Krasiuk, Yu.V. Mykolaienko, A.S. Petrova, K.S. Gurska, A.A. Kaplina Vascular age in patients with chronic kidney disease is a cardiovascular risk factor..... 88
Лагодич Є.К. Грудне вигодовування у жінок з різними стадіями хронічної хвороби нирок. Грудне вигодовування під час використання препарату ритуксимаб..... 90	Ye.K. Lagodych Breast feeding in women with different stages of chronic kidney disease. Breast feeding while using rituximab 90
Мельник І.І. Гіперурикемія при хронічній хворобі нирок — коли призначати терапію? 91	I.I. Melnyk Hyperurikemia in chronic kidney disease — when to prescribe therapy? 91

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.387>



Шановні колеги!

Слоган номера: «Майте сенс у своїх питаннях». До нього притча.

Молода людина прийшла до відомого рабина із проханням, щоб вивчати Талмуд.

— Ти знаєш арамейську? — запитав рабин.

— Ні.

— А іврит?

— Ні.

— А Тору в дитинстві вчив?

— Ні, ребе. Але ви не хвилюйтесь. Я закінчив філософський факультет Берклі і щойно захистив дисертацію з логіки у філософії Сократа. А тепер, щоб заповнити білі плями в моїх знаннях, я хочу трохи повчити Талмуд.

— Ти не готовий вчити Талмуд, — сказав рабин. — Це найглибша книга з усіх, написаних людьми. Але якщо ти наполягаєш, я влаштую тобі тест на логіку: впораєшся — буду з тобою займатися.

Молодий чоловік погодився, і рабин продовжив.

— Двоє людей спускаються димарем. Один вилазить із чистим обличчям, інший — із брудним. Хто з них піде вмиватися?

У молодого філософа очі на лоба полізли.

— Це тест на логіку?

Рабин кивнув.

— Ну, звичайно, той, хто має брудне обличчя!

— Неправильно. Подумай логічно: той, у кого брудне обличчя, подивиться на того, у кого обличчя чисте, і вирішить, що його обличчя також чисте. А той, у кого обличчя чисте, подивиться на того, у кого обличчя брудне, вирішить, що сам теж забруднився, і піде вмиватися.

— Хитро придумано! — захопився гість. — А ну, ребе, дайте мені ще один тест!

— Добре, юначе. Двоє людей спускаються димарем. Один вилазить із чистим обличчям, інший — із брудним. Хто з них піде вмиватися?

— Але ж ми вже з'ясували — той, у кого обличчя чисте!

— Неправильно. Обидва підуть вмиватися. Подумай логічно: той, у кого чисте обличчя, подивиться на того, хто має брудне обличчя, і вирішить, що його обличчя теж брудне. А той, у кого обличчя брудне, побачить, що другий пішов вмиватися, зрозуміє, що в нього брудне обличчя, і теж піде вмиватися.

— Я про це не подумав! Вражаюче — я припустився логічної помилки! Ребе, давайте ще один тест!

— Гаразд. Двоє людей спускаються димарем. Один вилазить із чистим обличчям, інший — із брудним. Хто з них піде вмиватися?

— Ну... Обидва підуть вмиватися.

— Неправильно. Вмиватися не піде жоден із них. Подумай логічно: той, у кого обличчя брудне, подивиться на того, у кого обличчя чисте, і не піде вмиватися. А той, у кого обличчя чисте, побачить, що той, у кого обличчя брудне, не йде вмиватися, зрозуміє, що обличчя його чисте, і теж не піде вмиватися.

Молода людина впала у відчай.

— Ну, повірте, я зможу вчити Талмуд! Запитайте щось інше!

— Гаразд. Двоє людей спускаються димарем...

— О боже! Жоден з них не піде вмиватися!

Неправильно. Тепер ти переконався, що знання логіки Сократа недостатньо, щоб вивчати Талмуд? Скажи мені, як може бути таке, щоб дві людини спускалися однією і тією ж трубою, і один з них забруднив обличчя, а інший — ні?! Невже ти не розумієш? Усе це запитання — нісенітниця, і якщо ти витратиш життя, відповідаючи на безглузді запитання, то всі твої відповіді теж будуть позбавлені сенсу!

<https://pikabu.story/mudray>

З повагою, Дмитро Іванов



ЛІБЕРА

БІХЕЛС LIBERA
30 капсул

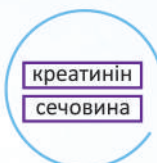
ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ

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 діабетом⁴



По 1 капс.



3 рази на добу



Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Elbl. 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, симпозиумах та семінарах з медичної тематики.

Резюме клінічної практики KDIGO 2022 щодо профілактики, діагностики, оцінки й лікування гепатиту С при хронічній хворобі нирок

Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease

Paul Martin, Ahmed A. Awan, Marina C. Berenguer, Annette Bruchfeld, Fabrizio Fabrizi, David S. Goldberg, Jidong Jia, Nassim Kamar, Rosmawati Mohamed, Mário Guimarães Pessôa, Stanislas Pol, Meghan E. Sise, Ethan M. Balk, Craig E. Gordon, Gaalen Adam, Michael Cheung, Amy Earley, Michel Jadoul

Kidney International. 2022 Dec. Vol. 102. Issue 6. P. 1228-1237.

Розділ 2. Лікування ВГС-інфекції в пацієнтів із ХХН

2.1. Ми рекомендуємо всіх пацієнтів із ХХН (G1-G5), які перебувають на діалізі (G5D), і реципієнтів трансплантованої нирки (G1T-G5T) з ВГС оцінювати для можливості терапії на основі протівірусних препаратів прямої дії (ПППД), як показано на рис. 1 (1A).

2.1.1. Ми рекомендуємо, щоб вибір конкретного режиму ґрунтувався на попередньому анамнезі лікування, лікарських взаємодіях, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), стадії фіброзу печінки, кандидатах на трансплантацію нирки й печінки і супутніх захворюваннях (1A). Якщо пангенотипові схеми недоступні, генотип (і підтип) ВГС має визначати вибір лікування (рис. 1).

2.1.2. Лікуйте кандидатів на трансплантацію нирки в співпраці з центром трансплантації для оптимізації часу терапії (не оцінено).

2.1.3. У реципієнтів трансплантованої нирки ми рекомендуємо перед лікуванням провести оцінку взаємодій ліків між схемою на основі ПППД та іншими супутніми препаратами, включно з імуносупресивними препаратами (1A).

2.1.4. Ми рекомендуємо контролювати рівні інгібіторів кальциневрину під час і після лікування ПППД у реципієнтів трансплантованої нирки (1B).

2.2. Усі пацієнти з ХХН (G1-G5), які перебувають на діалізі (G5D), і реципієнти трансплантованої нирки (G1T-G5T) із ВГС повинні пройти тестування на інфекцію вірусу гепатиту В (ВГВ) перед терапією ПППД (не оцінено).

2.2.1. Якщо присутній поверхневий антиген гепатиту В [HBsAg], пацієнту слід пройти обстеження для терапії ВГВ (не оцінено).

Chapter 2: Treatment of HCV Infection in Patients with CKD

2.1: We recommend that all patients with CKD (G1-G5), on dialysis (G5D), and kidney transplant recipients (G1T-G5T) with HCV be evaluated for direct-acting antiviral (DAA)-based therapy as outlined in Figure 1 (1A).

2.1.1: We recommend that the choice of specific regimen be based on prior treatment history, drug-drug interactions, glomerular filtration rate (GFR), stage of hepatic fibrosis, kidney and liver transplant candidacy, and comorbidities (1A). If pangenotypic regimens are not available, HCV genotype (and subtype) should guide the choice of treatment (Figure 1).

2.1.2: Treat kidney transplant candidates in collaboration with the transplant center to optimize timing of therapy (Not Graded).

2.1.3: We recommend pre-treatment assessment for drug-drug interactions between the DAA-based regimen and other concomitant medications including immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients (1A).

2.1.4: We recommend that calcineurin inhibitor levels be monitored during and after DAA treatment in kidney transplant recipients (1B).

2.2: All patients with CKD (G1-G5), on dialysis (G5D), and kidney transplant recipients (G1T-G5T) with HCV should undergo testing for hepatitis B virus (HBV) infection prior to DAA therapy (Not Graded).

2.2.1: If hepatitis B surface antigen [HBsAg] is present, the patient should undergo assessment for HBV therapy (Not Graded).

2.2.2. Якщо HBsAg відсутній, але виявлено маркери попередньої інфекції ВГВ (HBcAb-позитивний з/без HBsAb), виключить реактивацію ВГВ за допомогою аналізу ДНК HBV, якщо показники тестів функції печінки підвищуються під час терапії ПППД (не оцінено).

4.1. Оцінка та лікування кандидатів на трансплантацію нирки щодо інфекції ВГС

4.1.1. Ми рекомендуємо трансплантацію нирки як найкращий терапевтичний варіант для пацієнтів із ХХН G5 незалежно від наявності ВГС-інфекції (1A).

4.1.2. Ми пропонуємо, щоб усі кандидати на трансплантацію нирки з ВГС проходили оцінку тяжкості захворювання печінки та наявності портальної гіпертензії перед прийняттям на трансплантацію нирки (2D).

4.1.2.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із ВГС, компенсованим цирозом печінки і без портальної гіпертензії ізольовану трансплантацію нирки, а також пацієнтам з декомпенованим цирозом або клінічно значущою портальною гіпертензією (тобто градієнт печінкового венозного тиску ≥ 10 мм рт.ст. або ознаки портальної гіпертензії під час візуалізації чи обстеження) проводити одночасну трансплантацію печінки та нирки (1B). Лікування пацієнтів з легкою і помірною портальною гіпертензією слід визначати в кожному конкретному випадку.

4.1.2.2. Ми рекомендуємо направляти пацієнтів із ВГС і декомпенованим цирозом на комбіновану трансплантацію печінки й нирки (1B).

4.1.3. Час лікування ВГС у зв'язку з трансплантацією нирки (до чи після) має ґрунтуватися на типі донора (живий чи трупний донор), часі очікування за типом донора, політиці центру, що регулює використання нирок від ВГС-інфікованих трупних донорів, і ступені тяжкості фіброзу печінки (не оцінено).

4.1.3.1. Ми рекомендуємо, щоб усі кандидати на трансплантацію нирки з ВГС розглядалися для терапії ПППД до або після трансплантації (1A).

4.1.3.2. Ми пропонуємо, щоб кандидати на трансплантацію нирки, інфіковані ВГС, від живого донора нирки розглядалися для лікування до або незабаром після трансплантації залежно від очікуваного часу трансплантації (2B).

4.2. Використання нирок від донорів, інфікованих ВГС

4.2.1. Ми рекомендуємо, щоб усім донорам нирок проводився скринінг на інфекцію ВГС за допомогою імунологічного аналізу та тестування нуклеїнової кислоти (NAT) (якщо NAT доступний) (1A).

4.2.2. Після оцінки фіброзу печінки ВГС-інфіковані потенційні живі донори нирок, які не мають цирозу, повинні пройти лікування ВГС перед донацією, якщо реципієнт не інфікований ВГС; вони можуть бути прийняті для донорства, якщо вони досягають стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і за іншими ознаками залишаються придатними, щоб бути донорами (не оцінено).

4.2.3. Ми рекомендуємо розглядати трансплантацію нирки від ВГС-інфікованих донорів незалежно від статусу ВГС потенційних реципієнтів трансплантованої нирки (1C).

2.2.2: If HBsAg is absent but markers of prior HBV infection (HBcAb-positive with or without HBsAb) are detected, exclude HBV reactivation with HBV DNA testing if levels of liver function tests rise during DAA therapy (Not Graded).

4.1: Evaluation and management of kidney transplant candidates regarding HCV infection

4.1.1: We recommend kidney transplantation as the best therapeutic option for patients with CKD G5 irrespective of presence of HCV infection (1A).

4.1.2: We suggest that all kidney transplant candidates with HCV be evaluated for severity of liver disease and presence of portal hypertension prior to acceptance for kidney transplantation (2D).

4.1.2.1: We recommend that patients with HCV, compensated cirrhosis, and no portal hypertension undergo isolated kidney transplantation and that patients with decompensated cirrhosis or clinically significant portal hypertension (i.e., hepatic venous pressure gradient ≥ 10 mm Hg or evidence of portal hypertension on imaging or exam) undergo a simultaneous liver-kidney transplantation (1B). Treatment of those with mild-to-moderate portal hypertension should be determined on a case-by-case basis.

4.1.2.2: We recommend referring patients with HCV and decompensated cirrhosis for combined liver-kidney transplantation (1B).

4.1.3: Timing of HCV treatment in relation to kidney transplantation (before vs. after) should be based on donor type (living vs. deceased donor), wait-list times by donor type, center-specific policies governing the use of kidneys from HCV-infected deceased donors, and severity of liver fibrosis (Not Graded).

4.1.3.1: We recommend that all kidney transplant candidates with HCV be considered for DAA therapy, either before or after transplantation (1A).

4.1.3.2: We suggest that HCV-infected kidney transplant candidates with a living kidney donor be considered for treatment before or shortly after transplantation depending on the anticipated timing of transplantation (2B).

4.2: Use of kidneys from HCV-infected donors

4.2.1: We recommend that all kidney donors be screened for HCV infection with both immunoassay and nucleic acid testing (NAT) (if NAT is available) (1A).

4.2.2: After assessment of liver fibrosis, HCV-infected potential living kidney donors who do not have cirrhosis should undergo HCV treatment before donation if the recipient is HCV-uninfected; they can be accepted for donation if they achieve sustained virologic response (SVR) and remain otherwise eligible to be a donor (Not Graded).

4.2.3: We recommend that kidneys from HCV-infected donors be considered regardless of HCV status of potential kidney transplant recipients (1C).

4.2.4. Під час трансплантації нирок від донорів, інфікованих ВГС, реципієнтам, не інфікованим ВГС, центри трансплантації повинні забезпечити пацієнтам відповідне навчання та участь в обговоренні з достатньою інформацією для надання інформованої згоди. Пацієнти повинні бути поінформовані про ризики й переваги трансплантації ВГС-інфікованої нирки, включно з необхідністю лікування ПППД (не оцінено).

4.2.5. Під час трансплантації нирок від донорів, інфікованих ВГС, реципієнтам, не інфікованим ВГС, центри трансплантації повинні підтвердити наявність ПППД для початку лікування в ранньому періоді після трансплантації (не оцінено).

4.3. Застосування підтримуючої імуносупресивної терапії

4.3.1. Ми рекомендуємо оцінити реципієнтів трансплантованої нирки, які отримують ПППД, на предмет необхідності коригування дози супутніх імунодепресантів (IC).

4.4. Лікування ускладнень, пов'язаних із ВГС, у реципієнтів трансплантованої нирки

4.4.1. Ми пропонуємо, щоб пацієнти, раніше інфіковані ВГС, які досягли СВВ до трансплантації, пройшли тестування NAT через 3 місяці після трансплантації або якщо виникла дисфункція печінки (2D).

4.4.2. Реципієнти трансплантованої нирки з цирозом повинні проходити таке ж спостереження за захворюваннями печінки, як і пацієнти без трансплантації, як зазначено в рекомендаціях Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) (не оцінено).

4.4.3. ВГС-інфіковані реципієнти трансплантованої нирки повинні проходити тестування на протеїнурію принаймні кожні 6 місяців (не оцінено).

4.4.3.1. Ми пропонуємо пацієнтам, у яких виникла протеїнурія *de novo* (співвідношення білок/креатинін у сечі > 1 г/г або білок у 24-годинній сечі > 1 г/2 або більше рази), провести біопсію алотрансплантата із застосуванням імунофлюоресценції та електронної мікроскопії (2D).

4.4.4. Ми рекомендуємо лікування за схемою ПППД у пацієнтів з посттрансплантаційним гломерулонефритом, асоційованим із ВГС (1D).

Розділ 5. Діагностика та лікування захворювань нирок, пов'язаних з інфекцією ВГС

5.1. Пацієнтів, інфікованих ВГС, із типовим проявом імунокомплексного проліферативного гломерулонефриту можна лікувати без підтверджуючої біопсії нирки. Однак біопсія може бути показана за певних клінічних обставин (рис. 3) (не оцінено).

5.2. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з гломерулонефритом, асоційованим із ВГС, отримували противірусну терапію (1A).

5.2.1. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з гломерулонефритом, асоційованим з ВГС, зі стабільною функцією нирок і без нефротичного синдрому отримували ПППД перед іншими методами лікування (IC).

4.2.4: When transplanting kidneys from HCV-infected donors into HCV-uninfected recipients, transplant centers must ensure that patients receive education and are engaged in discussion with sufficient information to provide informed consent. Patients should be informed of the risks and benefits of transplantation with an HCV-infected kidney, including the need for DAA treatment (Not Graded).

4.2.5: When transplanting kidneys from HCV-infected donors into HCV-uninfected recipients, transplant centers should confirm availability of DAAs for initiation in the early post-transplant period (Not Graded).

4.3: Use of maintenance immunosuppressive regimens

4.3.1: We recommend that kidney transplant recipients being treated with DAAs be evaluated for the need for dose adjustments of concomitant immunosuppressants (IC).

4.4: Management of HCV-related complications in kidney transplant recipients

4.4.1: We suggest that patients previously infected with HCV who achieved SVR before transplantation undergo testing by NAT 3 months after transplantation or if liver dysfunction occurs (2D).

4.4.2: Kidney transplant recipients with cirrhosis should have the same liver disease follow-up as non-transplant patients, as outlined in the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines (Not Graded).

4.4.3: HCV-infected kidney transplant recipients should be tested at least every 6 months for proteinuria (Not Graded).

4.4.3.1: We suggest that patients who develop new-onset proteinuria (either urine protein-creatinine ratio > 1 g/g or 24-hour urine protein > 1 g on 2 or more occasions) have an allograft biopsy with immunofluorescence and electron microscopy included in the analysis (2D).

4.4.4: We recommend treatment with a DAA regimen in patients with post-transplant HCV-associated glomerulonephritis (1D).

Chapter 5: Diagnosis and management of kidney diseases associated with HCV infection

5.1: HCV-infected patients with a typical presentation of immune-complex proliferative glomerulonephritis can be managed without a confirmatory kidney biopsy. However, a biopsy may be indicated in certain clinical circumstances (Figure 3) (Not Graded).

5.2: We recommend that patients with HCV-associated glomerulonephritis receive antiviral therapy (1A).

5.2.1: We recommend that patients with HCV-associated glomerulonephritis, stable kidney function, and without nephrotic syndrome be treated with DAAs prior to other treatments (IC).

5.2.2. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти із загостренням криоглобулінемії або швидко прогресуючим гломеруло-нефритом отримували лікування ПППД та імуносупресив-ними засобами з плазмообміном або без нього (1C).

5.2.2.1. Рішення про використання імуносупресивних засобів у пацієнтів з нефротичним синдромом має прийма-тися індивідуально (не оцінено).

5.2.3. Ми рекомендуємо імуносупресивну терапію в пацієнтів з гістологічно активним гломерулонефритом, асоційованим із ВГС, які не реагують на противірусну те-рапію, особливо в пацієнтів з криоглобулінемічним захво-рюванням нирок (1B).

5.2.3.1. Ми рекомендуємо ритуксимаб як імуносупре-сивну терапію першої лінії (1C). ■

Таблиця 1. Короткий виклад ключових положень з Оновленої інструкції KDIGO 2022 щодо ВГС

— ПППД є високоефективними і добре переносяться при лікуванні ВГС у пацієнтів на всіх стадіях ХХН, включно з тими, хто проходить діалізну терапію, і реципієнтами трансплантованої нирки, без необхід-ності коригування дози
Пангенотипові схеми ПППД, включно зі схемами на основі софосбувіру, і схеми, пов'язані з генотипом, є безпечними й ефективними для пізніх стадій ХХН (ХНН G4-G5ND або G5D) і для реципієнтів тран-сплантованої нирки, їх можна вибрати на основі місцевої практики та наявності конкретних ПППД
— Якщо пангенотипові схеми недоступні, генотипи слід з'ясувати перед лікуванням ПППД
— Інгібітори протеази («-превіри», такі як симе-превір, паритапревір і гразопревір) протипоказані пацієнтам із цирозом В і С за Child-Pugh

5.2.2: We recommend that patients with cryoglobulinemic flare or rapidly progressive glomerulonephritis be treated with both DAAs and immunosuppressive agents with or without plasma exchange (1C).

5.2.2.1: The decision whether to use immunosup-pressive agents in patients with nephrotic syndrome should be individualized (Not Graded).

5.2.3: We recommend immunosuppressive therapy in patients with histologically active HCV-associated glomerulonephritis who do not respond to antiviral therapy, particularly those with cryoglobulinemic kid-ney disease (1B).

5.2.3.1: We recommend rituximab as the first-line immunosuppressive treatment (1C). ■

Table 1. Summary of key messages from KDIGO 2022 HCV Guideline Update

— DAAs are highly effective and well-tolerated for treatment of HCV in patients across all CKD stages, including those undergoing dialysis therapy and kidney transplant recipients, with no need for dose adjustment
Pangenotypic DAA regimens, including sofosbuvir-based regimens, and genotype-specific regimens are safe and effective for advanced CKD (CKD G4-G5ND or G5D) and for kidney transplant recipients, and can be selected based on local practices and availability of specific DAAs
— If pangenotypic regimens are not available, genotypes should be ascertained prior to DAA treatment
— Protease inhibitors (“-previrs” such as simeprevir, paritaprevir, and grazoprevir) are contraindicated in patients with Child-Pugh B and C cirrhosis

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■

ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН^{1*}

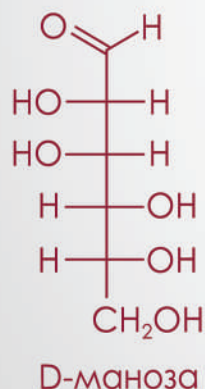
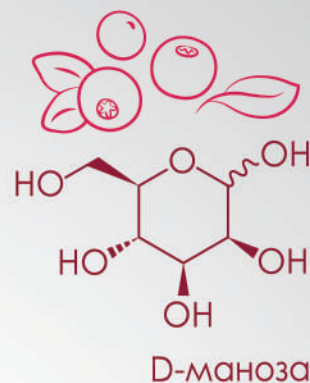
ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрієзалежного коотранспортера глюкози 2 типу.
1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
* Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин)*. Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропранолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контролюваного цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапії, коли застосування інсуліну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекції дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекції дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.*** Найбільш часто побічною реакцією протягом клінічних досліджень були гнітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.*** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтів з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину зникається, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мікцирної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму мікцирної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фуркена застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Форксига, затверджена Наказом МОЗ України № 814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. *Інформація подана у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на сайтах-конфіденційних, спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у вас, у вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії «АстраЗенка», будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальшого за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedicaal.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати мову та опцію «Повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою: <https://contactazmedicaal.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибрати опцію «Заявит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

УРОРУБІН



При потребі підтримки
сечовивідної
системи

Спосіб вживання:
по 1 капсулі чи саше
3 рази на день



¹Повну інформацію дивіться в листку-вкладці до дієтичної добавки Урорубін. Інформація для розповсюдження серед медичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ORGANSYN

УДК 616.61/63-053.2:616.98

Кіреєв І.В., Литкін Д.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Фармакологічне обґрунтування практичного використання комбінованих засобів з D-манозою та екстрактом журавлини в терапії інфекцій сечовивідних шляхів

Резюме. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) вважаються одними з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі. Понад 150 млн пацієнтів щорічно страждають від ІСШ, а серед жінок, старших від 18 років, приблизно 11 % повідомляють про принаймні один епізод ІСШ на рік. Ризик розвитку ІСШ також збільшується у вагітних, пацієнтів із захворюваннями простати, цукровим діабетом і катетеризацією тощо. Основною причиною розвитку ІСШ є уропатогенна кишкова паличка, що спричиняє понад 80 % усіх зареєстрованих епізодів хвороби. Бактерія закріплюється на уротелії, розмножується й колонізує сечовидільні шляхи, що й призводить до маніфестації захворювання. Зростаюча антибіотикорезистентність уропатогенних штамів і схильність ІСШ до рецидивів обумовлюють актуальність пошуку альтернативних профілактичних і терапевтичних підходів. Вдалою комбінацією в комплексному лікуванні й профілактиці ІСШ може вважатись комплексний засіб Урорубін, до складу якого входять D-маноза, проантоціанідини журавлини й екстракт шавлії лікарської. Фармакологічне обґрунтування використання D-манози та екстракту журавлини для профілактики ІСШ базується на їх властивості інгібувати адгезію бактерій до уротеліальних клітин. Екстракт шавлії лікарської чинить бактерицидну, протизапальну, анальгетичну, сечогінну, нефропротекторну й антиоксидантну дію. Метааналізи й систематичні огляди, сформовані за результатами клінічних досліджень вищезазначених речовин, свідчать про доцільність застосування таких комбінованих засобів з метою профілактики й комплексного лікування ІСШ, а також вказують на сприятливий профіль їх безпеки. Окрім цього, такі комбінації мають незначний ризик розвитку резистентності в бактерій на відміну від антибіотиків і синтетичних антибактеріальних засобів. Отже, Урорубін, що являє собою натуральний засіб на основі D-манози, стандартизований за вмістом проантоціанідинів екстракту журавлини та екстракту шавлії лікарської, може бути рекомендований при гострому та хронічному циститі, а також як засіб профілактики, у тому числі з метою запобігання рецидивам інфекцій сечовивідних шляхів.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів; фармакотерапія; профілактика; D-маноза; проантоціанідини журавлини; шавлія лікарська

Вступ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) вважаються одними з найпоширеніших інфекційних захворювань у світі та, безумовно, чинять великий тиск на систему охорони здоров'я, у першу чергу через високий ризик рецидивів [1]. Інфекції сечовивідних шляхів — це загальний термін для позначення інфекцій будь-якого відділу сечовивідної системи, що включає нирки, сечоводи, сечовий міхур і уретру. За статистикою, біль-

шість інфекцій охоплює саме нижні сечовивідні шляхи. Гострий цистит є інфекцією сечового міхура, що належить до уражень нижніх сечовивідних шляхів. Пієлонефрит — інфекція нирок, верхніх сечовивідних шляхів, що нерідко може виникати в поєднанні з гострим циститом, проте захворюваність на цистит значно вища, ніж на пієлонефрит. Неускладнені ІСШ — це епізоди гострого циститу або пієлонефриту, коли вони виникають у невагітної жінки в перменопаузі без

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кіреєв І.В., Харківський національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: I. Kireev, National University of Pharmacy, Pushkinska st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

очевидних структурних або функціональних аномалій сечовидільної системи. ІСШ, які не відповідають цим критеріям, вважаються ускладненими [2]. Крім того, щоб вважатися неускладненою, інфекція має бути викликана типовими для ІСШ мікроорганізмами [3].

Як і будь-які інфекційні захворювання, ІСШ мають відповідні типові збудники. У 2017 році ВООЗ визнала уропатогенну кишкову паличку основною причиною розвитку ІСШ [4]. Уропатогенні штами *Escherichia coli* є відповідальними більше ніж за 80 % усіх епізодів ІСШ [3]. Окрім *Escherichia coli*, такий тип інфекцій відносно часто можуть викликати *Proteus*, *Klebsiellas*, *Enterococci*, *Streptococci* і *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Більшість ІСШ починаються, коли уропатогенна кишкова паличка потрапляє до сечовивідних шляхів через сечовипускальний канал, а потім піднімається вгору по уретрі й потрапляє в просвіт сечового міхура. У низці випадків збудник циститу може підніматися далі по сечоводах у нирки, де спричиняє інфекцію ниркової миски, чашечок і кіркової речовини, що призводить до симптомів пієлонефриту. За відсутності належного лікування збудники можуть поширюватися з нирок у кров, що за певних обставин може призвести до септицемії [3, 6].

Зазвичай непатогенна кишкова паличка є нормальним симбіонтом кишечника людини. Однак за умов дисбалансу між факторами бактеріальної вірулентності та індивідуальної чутливості хазяїна окремі штами *E.coli* здатні колонізувати й сечовивідні шляхи [7]. Після потрапляння до просвіту сечового міхура уропатогенна кишкова паличка прикріплюється до поверхні уротеліальних клітин за допомогою тонких адгезивних ниток, які називаються пілі (або фімбрії) типу I. Після прикріплення бактерії інтерналізуються в епітеліальні клітини, де й розмножуються, утворюючи великі біоплівкоподібні внутрішньоклітинні бактеріальні спільноти, перш ніж виходити назад у просвіт сечового міхура і прикріплюватися до сусідніх клітин [3, 8]. Адгезія кишкової палички в сечовивідних шляхах в основному базується на механізмі чутливості до залишків манози, коли пілі *E.coli* типу I прилипають до протеогліканів на поверхні уроепітеліальних клітин [1].

Усупереч загальнопоширеному міфу інфекції сечовивідних шляхів насправді вражають представників обох статей. Сумарно понад 150 мільйонів пацієнтів щорічно страждають від ІСШ [1, 9]. Проте жінки дійсно піддаються вищому ризику ІСШ через коротку уретру, розташовану поблизу прямої кишки, що забезпечує більш легкий доступ бактерій до сечовивідних шляхів порівняно з чоловіками. Зміни статевої активності, вагітність і менопаузальний статус також мають великий вплив на ризик виникнення ІСШ, оскільки всі ці фактори впливають на склад урогенітальної мікробіоти [1, 10]. Так, у розвинених країнах приблизно 11 % жінок, старших за 18 років, повідомляють про принаймні один епізод ІСШ на рік, причому до половини пацієнток переносять повторний епізод протягом року після початкової інфекції. А 50 % усіх жінок мають принаймні один епізод ІСШ протягом життя [1, 5, 10].

Крім того, часті рецидиви ІСШ, що зазвичай визначаються щонайменше трьома епізодами на рік або двома за останні шість місяців після першого випадку захворювання, мають значний негативний вплив на якість життя пацієнтів і спричиняють додаткове навантаження на систему охорони здоров'я [10]. Збільшений ризик розвитку ІСШ також спостерігається серед пацієнтів із захворюваннями простати, цукровим діабетом (до 35 % пацієнтів з ІСШ) та особливо серед пацієнтів, яким проводилася катетеризація [5, 11–13]. З огляду на вищенаведене стає цілком зрозумілим, чому ВООЗ визнала цю проблему великим тягарем для суспільства й системи охорони здоров'я, а додаткові медичні витрати, пов'язані з ІСШ, вважаються високими.

Сучасний стан антибіотикотерапії в лікуванні ІСШ

Інфекції сечовивідних шляхів за умов відповідного лікування здебільшого мають позитивний прогноз, проте стандартна антимікробна терапія не завжди демонструє належну ефективність з точки зору оцінки співвідношення користі/ризiku. Оскільки ІСШ схильні до рецидивів, окремі пацієнти змушені щорічно проходити кілька курсів лікування. Надмірне використання антибіотиків та інших протимікробних засобів призводить до селекції резистентних штамів і сприяє частому розвитку побічних ефектів, асоційованих з прийомом ліків.

Найчастіше на тлі ІСШ призначають такі антибактеріальні препарати: сульфаніламід, триметоприм, фторхінолони, фосфоміцин, нітрофуран і бета-лактами. Проте резистентність *E.coli* до цих препаратів у країнах Європи коливається від 15 до 50 %, що в певних випадках обмежує їх використання [14], а застосування амінопеніцилінів взагалі не рекомендоване [15]. Крім того, резистентність збудників ІСШ до інших широковживаних протимікробних засобів тривожно зростає.

На сьогодні відомо, що багато штамів *E.coli* набули плазмідів, що містять гени β-лактамаз розширеного спектра дії. Білки, які вони трансклюють, розщеплюють амідні зв'язки β-лактамів, роблячи ці антибіотики не ефективними як при неускладнених, так і при ускладнених ІСШ [16]. Також виявлено низку штамів уропатогенної кишкової палички, у яких спостерігається дефіцит клітинної стінки, тобто вони є стійкими до антибіотиків, механізм дії яких спрямований на клітинну стінку бактерій [17].

Зростаюча антибіотикорезистентність є не єдиною причиною поступового зменшення ефективності протимікробної терапії ІСШ. У 25–35 % випадків рецидив ІСШ виникає протягом 6 місяців після першого курсу антибактеріальної терапії [1], а в 44 % випадків — протягом 12 місяців [18]. Крім того, повторне застосування антибіотиків порушує місцеву мікробіоту, що часто пов'язано з неприємними побічними ефектами та ризиком приєднання вторинних грибкових інфекцій [19].

Мультирезистентні штами уропатогенної кишкової палички легко набувають стійкості до фосфоміцину, причому за декількома механізмами: за рахунок зни-

ження проникності, мутацій в активному центрі — мішені MurA, що бере участь у біосинтезі пептидоглікану, а також набуття генів родини FosA, що кодують ферменти, які інактивують фосфоміцин [20]. Встановлена резистентність клінічних ізолятів *E.coli* до нітрофурантоїну в основному опосередковується мутаціями в генах *nfsA* і/або *nfsB*, обидва з яких кодують нечутливі до кисню нітроредуктази [21].

Хоча використання вищенаведених засобів є найбільш обґрунтованим і раціональним, наприкінці антимікробної терапії першої лінії можуть спостерігатися стійкі симптоми або рецидив симптомів циститу протягом двох тижнів. Разом з тим більш тривале лікування циститу не було пов'язане з нижчою частотою рецидивів, навпаки, спостерігався вищий ризик раннього рецидиву, коли тривалість антибактеріального лікування перевищувала 5 днів [22].

Незважаючи на те, що антибіотики й антибактеріальні препарати все ще є основним засобом в арсеналі лікування ІСШ, високий ризик рецидиву, побічні ефекти, зокрема зростання стійкості до антимікробних препаратів, підкреслюють необхідність пошуку альтернативних профілактичних і терапевтичних підходів [23]. На сьогодні в пацієнтів з ІСШ перед призначенням антимікробної терапії варто ретельно розглядати можливість корекції способу життя і застосування неантимікробних засобів щонайменше як додаткового елементу терапії з метою мінімізації ризику ускладнень [1, 5]. Серед найчастіше пропонуваних і достатньо обґрунтованих альтернатив антибіотикотерапії можна відзначити ендоевезикальну інстиляцію, пробіотики, D-манозу й екстракти журавлини [5, 24].

Використання D-манози в терапії ІСШ

D-маноза — природний альдогексозний моносахарид, який відрізняється від глюкози інверсією одного з чотирьох хіральних центрів молекули, а саме атома вуглецю в другому положенні (рис. 1) [25].

Цей моносахарид у нормі присутній в організмі людини, в основному синтезується з глюкози або утворюється в результаті розпаду ендогенних глікокон'югатів.

Переважаючою ендогенною манозою необхідна для біосинтезу протеогліканів, точніше, посттрансляційного глікозювання білків, проте вона також бере участь в імунорегуляторних процесах. Крім того, маноза може катаболізуватися шляхом гліколізу для отримання енергії [27, 28].

Після прийому всередину екзогенна D-маноза частково йде на потреби кишкової мікробіоти і фактично відіграє роль пребіотика. Компоненти нормальної кишкової мікрофлори (зокрема, лактобацили, біфідобактерії) мають спеціальні транспортні й ферментні системи для засвоєння D-манози [25]. Завдяки цьому D-маноза може сприяти розвитку нормальної мікрофлори кишечника, а також посилювати ефективність пробіотиків. Проте все ж переважна більшість (близько 90 %) D-манози всмоктується у верхніх відділах кишечника і в подальшому активно виводиться із сечею.

Пікові значення в крові досягаються приблизно через 60–90 хвилин після перорального прийому і повертаються до фізіологічного рівня через 6–8 годин, час напіввиведення може становити до 4 годин [29, 30]. Протягом цього часу не відбувається істотного підвищення рівня глюкози в крові, а D-маноза виявляється в тканинах лише в незначних кількостях. Це може стати важливим критерієм для обрання терапевтичної стратегії для пацієнтів, які контролюють рівень глюкози [31]. Незважаючи на відносно швидке підвищення концентрації D-манози в крові, вона не повністю метаболізується в організмі людини. Близько 20–35 % засвоєної D-манози потрапляє з кровообігу до сечі, де взаємодіє з чутливими до манози структурами уропатогенних мікроорганізмів [1, 5, 25].

Фармакологічне обґрунтування використання D-манози для профілактики ІСШ базується на її властивості конкурентно інгібувати прилипання бактерій до уротеліальних клітин завдяки своїй структурі, подібній до сайту зв'язування фімбрій типу I на поверхні уропатогенних бактерій [25, 32]. Збудники ІСШ здатні адгезуватися на уротелії та колонізувати його, використовуючи фактор взаємодії між фімбріями типу I і глікопротеїнами, що експресуються епітеліальними

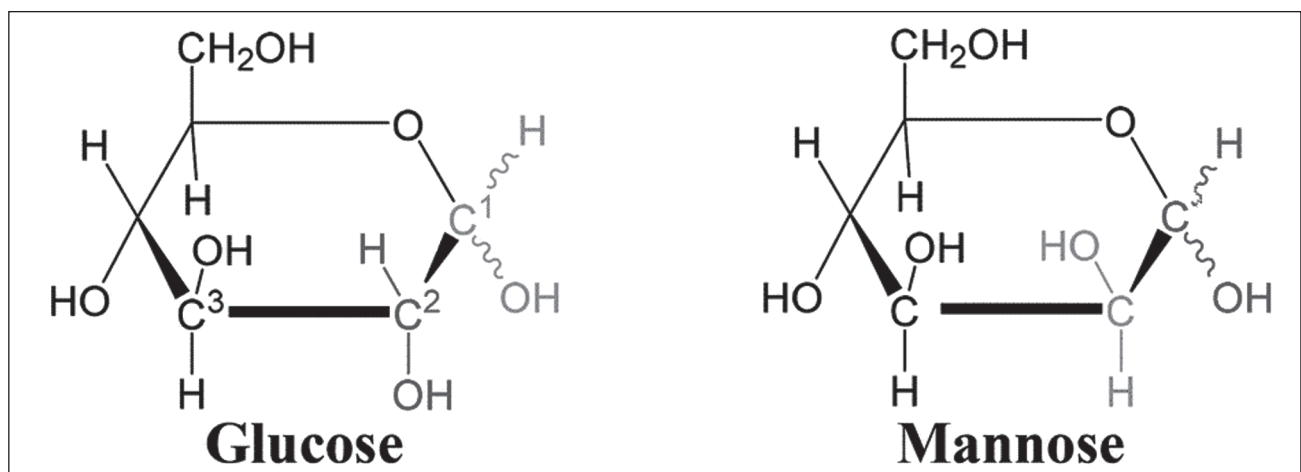


Рисунок 1. Відмінність хімічної структури D-глюкози і D-манози [26]

клітинами [3, 33]. Найсильнішу спорідненість пілі типу I виявляють до кінцевих манозних залишків високоманозильованого трансмембранного білка уроплакіну Ia, який покриває поверхневі епітеліальні парасолькові клітини сечовивідних шляхів [34]. Слід зазначити, що пілі типу I більш ефективно здатні до адгезії на епітеліальних клітинах, які розташовані в нижніх сечовивідних шляхах, зокрема в сечовому міхурі (рис. 2, 3) [3]. Крім того, було визначено, що пілі типу I також відіграють важливу роль у позакишковій інвазії *E.coli* та транслокації бактерії через кишковий епітелій [35]. Наявність фімбрій типу I було задокументовано не лише для *E.coli*, але й для інших представників родини *Enterobacteriaceae*, включно з *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* і *Enterobacter cloacae*, багато з яких є патогенами рецидивуючих ІСШ [5, 10, 25].

У свою чергу, D-маноза здатна зв'язувати й блокувати адгезини FimH, розташовані на кінчику бактеріальних фімбрій типу I, відіграючи роль конкурентного інгібітору бактеріальної адгезії до рецепторів уротеліальних клітин [25]. Антиадгезивний ефект інших моносахаридів (наприклад, глюкози й галактози) є практично незначним [36]. D-маноза може встановлювати до 12 прямих водневих зв'язків з основними й бічними пептидними ланцюгами адгезину FimH, проте зв'язування відбувається без зміни конформації білка [37, 38]. Отже, коли сеча містить достатньо високі рівні вільної D-манози, щоб наситити адгезин FimH, бактерії не можуть зачепи-

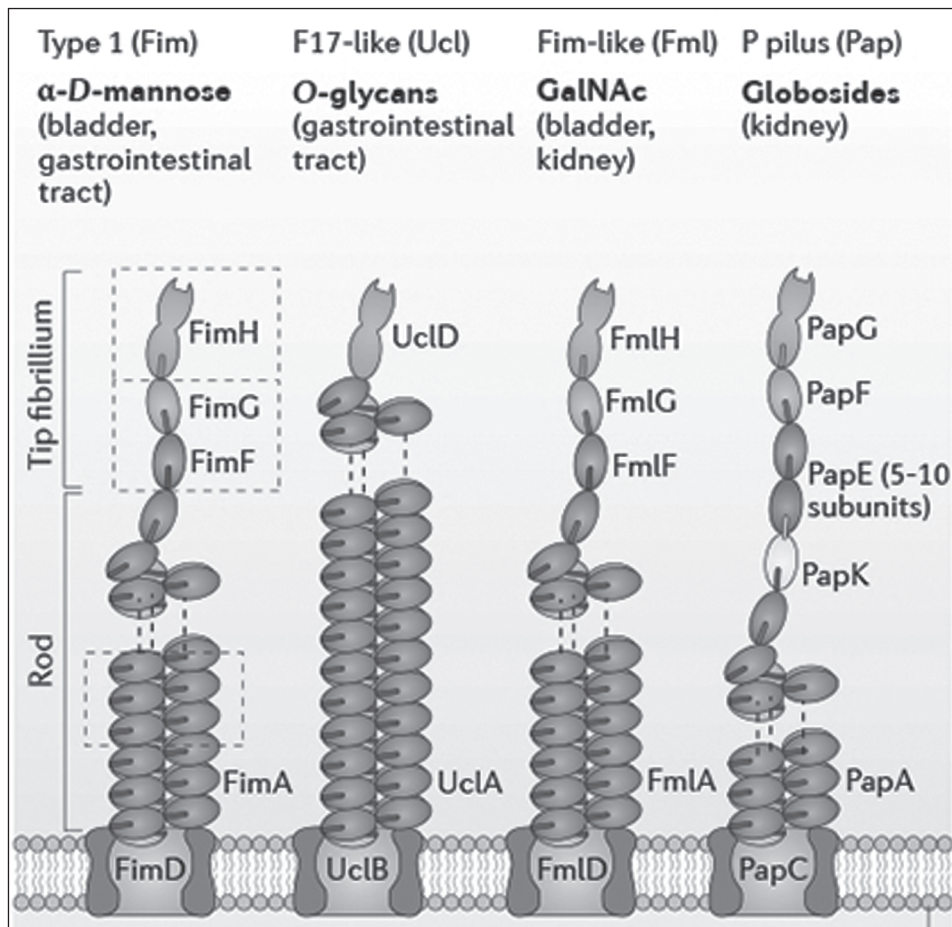


Рисунок 2. Будова фімбрій різних типів і їх спорідненість до гліканів [3]

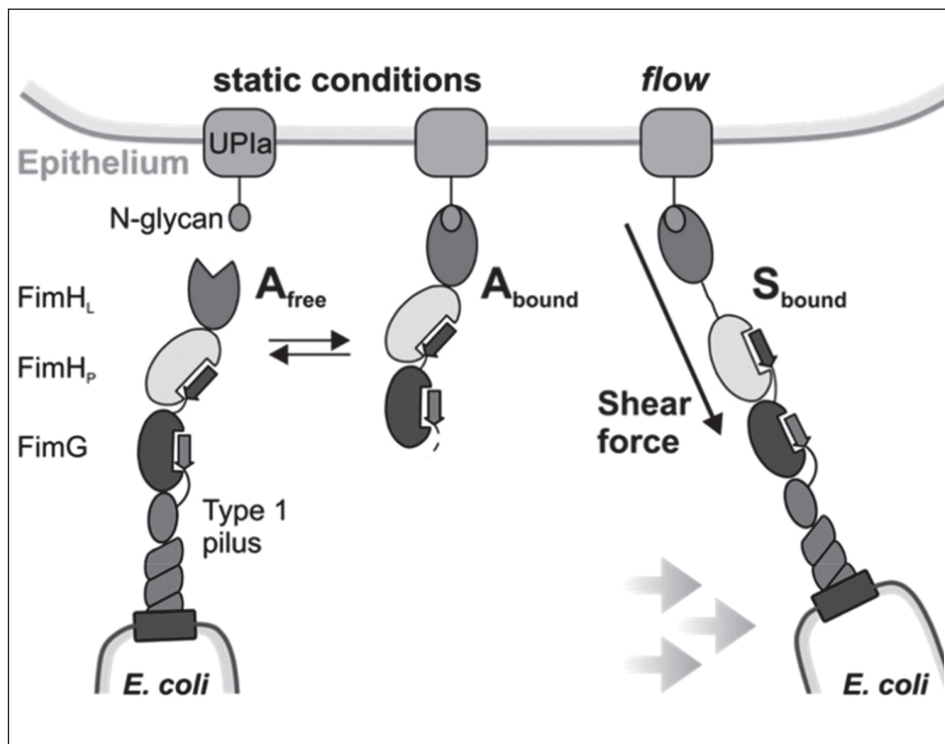


Рисунок 3. Схема закріплення *E.coli* на поверхні уротелію шляхом взаємодії пілі типу I із залишком манози на поверхні уроплакіну Ia [34]

тися за епітеліальні клітини й вимиваються із сечею. А без банальної адгезії подальші етапи інфікування, такі як перфорація епітеліоцитів α -гемолізином та утворення біоплівки, просто унеможливаються [1, 5, 39].

Слід також зазначити, що взаємодія D-манози з адгезином не є прикладом ліганд-рецепторної взаємодії та не впливає на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи [27]. Отже, після застосування D-манози, на відміну від антибіотиків, ризик розвитку резистентності в бактерій є незначним [40]. Крім того, завдяки фізико-хімічному механізму дії, а також природному походженню й задовільному профілю безпеки фармацевтичні виробники на території ЄС мають змогу реєструвати засоби з D-манозою не як лікарський засіб, а як, наприклад, дієтичну добавку або медичний виріб класу IIa [25].

Отже, ключовою особливістю D-манози є здатність запобігати адгезії збудників ІСШ (у першу чергу *E.coli*) до поверхні уротелію та, як наслідок, подальшій його колонізації.

Метааналізи й систематичні огляди, сформовані за результатами численних клінічних досліджень, вказують на ефективність D-манози в профілактиці ІСШ [10]. Крім того, доведено, що D-маноза здатна покращувати ефективність лікування ІСШ при сумісному використанні з антибіотиками [1]. Низка досліджень демонструє, що в жінок із симптомами ІСШ використання D-манози як у монотерапії, так і при сумісному застосуванні разом з іншими сполуками приводить до зменшення епізодів рецидивів ІСШ як у короткостроковій, так і в середньостроковій перспективі [41]. Також доведено, що D-маноза відносно безпечна і до-

бре переноситься. В оглядах, у яких оцінювали частоту побічних ефектів від застосування D-манози, повідомлялося про незначну їх кількість, що переважно проявлялося невеликим відсотком пацієнтів з діареєю. Отже, засоби з D-манозою можуть бути рекомендовані навіть вагітним або лактуючим пацієнткам. При цьому консолідована думка наукової спільноти, що обговорюється на сьогодні, свідчить про великий потенціал D-манози як у лікуванні, так і в профілактиці ІСШ із мінімальними побічними ефектами [5].

З огляду на велику кількість клінічних робіт, що демонструють позитивний вплив застосування D-манози на тлі ІСШ, особливо цікавими є дані, що свідчать про переваги комбінування D-манози з іншими активними інгредієнтами порівняно з монотерапією. Одними з найбільш досліджених таких інгредієнтів є екстракт журавлини та ізольовані поліфенольні сполуки, зокрема проантоціанідини (ПАЦ) [42–45].

Фармакологічна роль проантоціанідинів журавлини в лікуванні й профілактиці ІСШ

Метааналіз 7 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (n = 1498) вказує на ефективність стандартизованих екстрактів журавлини в запобіганні циститу, піурії, дизурії, бактеріурії та пієлонефриту в жінок з високим ризиком розвитку неускладнених ІСШ (рис. 4). Причому використання екстрактів журавлини добре переноситься пацієнтками [46].

Екстракти журавлини стандартизують за кількісним умістом у їх складі специфічних фенольних спо-

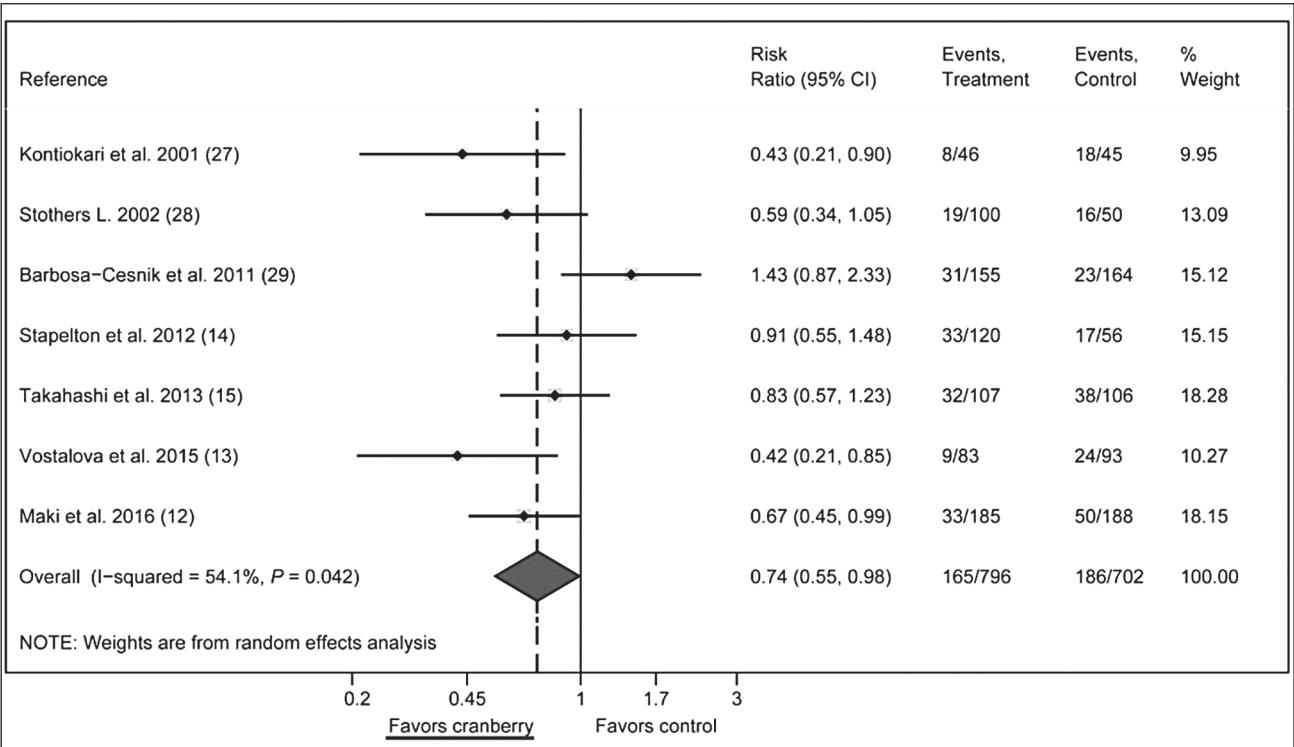


Рисунок 4. Результати метааналізу ефективності екстрактів журавлини в запобіганні інфекціям сечовивідних шляхів [46]

лук — проантоціанідинів. З хімічної точки зору проантоціанідини — це олігомери або полімери, утворені в результаті конденсації двох або більше молекул похідних флаван-3-олу, що є кінцевими продуктами шляху біосинтезу флавоноїдів у рослинах (рис. 5). Структурно ПАЦ можуть відрізнятися один від одного кількістю й положенням гідроксильних груп, пов'язаних з ароматичними кільцями, стереохімією флавонолового гетероциклу і типом зв'язку між мономерами [47]. У рослинному організмі ПАЦ у першу чергу виконують роль неферментативних антиоксидантів і біохімічних регуляторів, а також є фактором захисту від зовнішніх ушкоджень [48]. Уміст ПАЦ досить сильно варіює як між різними видами рослин, так і залежно від типу рослинної сировини. Вважається, що високий вміст ПАЦ притаманний більшості червоних плодів рослин. Найбільша кількість видів з високим вмістом ПАЦ належить до роду *Vaccinium*. Крім того, окремі представники цього роду, зокрема журавлина (*Vaccinium macrocarpon*), мають один з найвищих кількісних показників вмісту ПАЦ порівняно з рослинами інших родів [49].

Враховуючи те, що проантоціанідини є досить гетерогенним за хімічною будовою класом сполук, їх біодоступність, метаболізм і біологічна активність досить сильно варіюють залежно від молекулярної маси й мономерного складу. Ентеральна біодоступність ПАЦ у першу чергу залежить від кількості невеликих біодоступних олігомерів і від здатності великих проантоціанідинів до деградації під час шлунково-кишкового травлення до ди- і тримерів [49].

Поліфенольні сполуки, що у великій кількості присутні в екстрактах журавлини, діють у фазі адгезії бактерій до уроепітеліальних клітин, запобігаючи таким чином бактеріальній колонізації та прогресуванню ІСШ

[50]. Відомо, що найбільшу антиадгезивну активність у дослідженнях на культурах уроепітеліальних клітин сечового міхура демонструють саме проантоціанідини типу А [51]. Однак клінічний ефект журавлини все ж зумовлений, вочевидь, не лише впливом ПАЦ типу А, але й сумарною дією усіх поліфенольних сполук екстракту (та їх метаболітів), що потрапляють до сечі [50].

ПАЦ типу А та інші поліфенольні сполуки плодів журавлини здатні пригнічувати адгезію уропатогенної *E.coli* до уроепітеліальних клітин, асоційовану як з фімбріями типу I, так і з фімбріями типу Р (що є фактором колонізації верхніх відділів сечовивідної системи) [52, 53]. Проантоціанідини типу А також здатні пригнічувати процес утворення біоплівки уропатогенними мікроорганізмами [54], вочевидь, за рахунок зменшення їх адгезивної здатності.

Спільні механізми антиадгезивної дії визначають синергізм ПАЦ журавлини та D-манози в запобіганні інфекціям сечовивідних шляхів. Схематично ефекти цих сполук на фімбрії *E.coli* наведені на рис. 6.

Також цікавими є повідомлення окремих авторів про зв'язок антиадгезивного ефекту екстракту журавлини на тлі ІСШ не лише з механізмом прямого інгібування бактеріальних адгезинів, але й зі збільшенням секреції мукопротеїну Тамма — Хорсфалла в нирках. Цей білок є фактором неспецифічного захисту уроетеліальних клітин від інфекцій, а його кількість у сечовивідних шляхах обернено корелює зі здатністю уропатогенних бактерій до адгезії та колонізації [55, 56].

З іншого боку, нові дані вказують на домінуючу роль кишкової мікробіоти в механізмі підтримки належного стану здоров'я сечовивідної системи на тлі застосування екстрактів журавлини. Очевидно, що сечовивідний тракт містить складне видове різноманіття

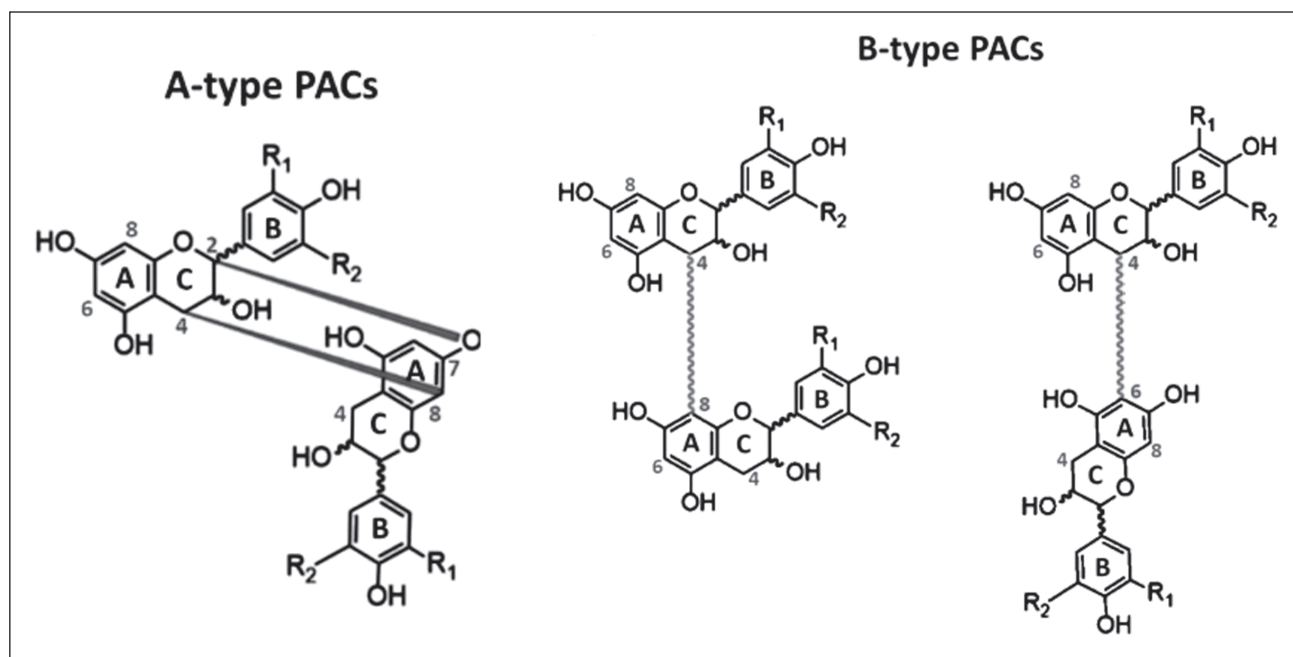


Рисунок 5. Зв'язки між мономерами флаван-3-олів, що приводять до утворення проантоціанідинів типу А і типу В [49]

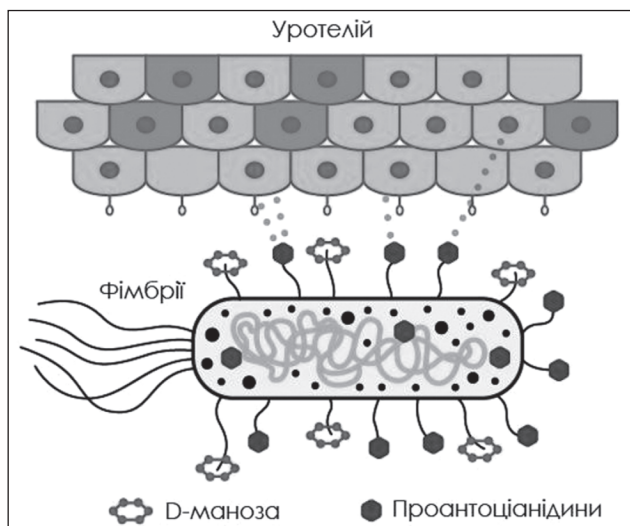


Рисунок 6. Механізми дії D-манози та проантоціанідинів журавлини

мікроорганізмів, що суттєво відрізняються від популяції кишечника [57]. Проте кишечник у багатьох випадках є резервуаром для розвитку уропатогенних штамів бактерій, а ПАЦ типу А та їх метаболіти, у свою чергу, здатні модулювати видовий склад і процеси життєдіяльності кишкових бактерій. Отже, поліфенольні сполуки журавлини не лише здатні метаболізуватися мікробіомом кишечника до активних сполук, які потрапляють у кров та чинять антиадгезивний ефект у сечі, але й також можуть впливати на мікробіоту кишечника і виявляти профілактичний ефект щодо колонізації кишечника уропатогенною флорою [51]. Дослідження *in vitro* пов'язують здатність метаболітів ПАЦ запобігати транзитній позакишковій колонізації патогенної *E.coli* зі зменшенням ризику розвитку ІСШ [58].

Здатність журавлини запобігати розвитку інфекцій сечового тракту, а також доцільність використання засобів на її основі як допоміжних компонентів у комплексному лікуванні ІСШ доведені в клінічних дослідженнях і не викликають сумнівів [59, 60].

Окрім цього, ПАЦ виявляють низку плейотропних ефектів, включно з антигіперглікемічним, антигіперліпідемічним, протизапальним, нефропротекторним, діуретичним та ін. [49, 61, 62].

Супутні шляхи фармакотерапії ІСШ

Засоби, що не чинять прямого впливу на етіологічний компонент ІСШ, але здатні впливати на їх симптоми, також повинні розглядатися в рамках комплексної терапії, оскільки покращення якості життя пацієнта є невід'ємною складовою лікування.

Варто зазначити, що навіть при досягненні задовільного протимікробного/антиадгезивного ефекту прискорити одужання можна лише за наявності постійної елімінації бактерій і продуктів їхнього метаболізму із сечею. Підтримка адекватної гідратації пацієнта за відсутності протипоказань є стандартною неспецифічною рекомендацією. Зазвичай рекомендують вживати

не менше за півтора-два літри води на добу [63]. Теоретично препарати, що виражено посилюють діурез, могли б прискорити елімінацію бактерій, проте їх використання пов'язане з ризиком зниження концентрації протиінфекційних засобів у сечі, а також посиленням кристалізаційних процесів літогенних речовин [64]. З іншого боку, м'який діуретичний ефект від застосування засобів рослинного походження може стати в нагоді при терапії ІСШ, особливо якщо він поєднаний з антибактеріальними й нефропротекторними ефектами. Фітопрепарати з такими властивостями можуть бути ефективними при перших ознаках інфекції, а також як засоби профілактики ІСШ [65].

Важливим компонентом ІСШ, зокрема циститу, є запальна реакція. З огляду на це цілком логічно використовувати в складі комплексного лікування засоби, що протидіють запаленню. Насправді нестероїдні протизапальні засоби навіть розглядалися як можлива альтернатива антибіотикотерапії на тлі ІСШ, проте вони не продемонстрували своєї клінічної переваги [66]. Окрім запобігання відчуттю дискомфорту в пацієнтів з ІСШ, протизапальні засоби забезпечують полегшення дизурії, пов'язаної з підвищеним рівнем простагландину E2 [67]. Отже, нестероїдні протизапальні засоби можуть призначатися в складі комбінованої терапії, особливо в перші дні захворювання, коли пацієнтам важко виконувати повсякденну діяльність [68]. З іншого боку, необхідно розуміти, що така комбінована терапія пов'язана зі збільшенням ризиків небажаних лікарських взаємодій і побічних ефектів. Отже, використання протизапальних засобів рослинного походження з менш вираженим ефектом, проте з більш сприятливим профілем безпеки може бути корисним у пацієнтів з неускладненими ІСШ.

Прикладом засобу рослинного походження, що виявляє низку вищеперерахованих ефектів, є екстракт шавлії лікарської (*Salvia officinalis*). У фітохімічному складі цієї рослини присутній широкий спектр біологічно активних сполук, зокрема фенольної природи (флавоноїди та дубильні речовини), а також терпеноїди (зокрема, урсолова кислота). Екстракти шавлії лікарської виявляють бактерицидну, протизапальну, анагетичну, сечогінну, нефропротекторну й антиоксидантну дію, що може стати в нагоді при ІСШ. При цьому екстракти шавлії лікарської демонструють високий профіль безпеки не лише в експериментах *in vivo*, але й у рамках клінічних досліджень [69].

Потрійна формула захисту від циститу забезпечується синергічним ефектом комплексів, до складу яких входить D-маноза разом з екстрактами журавлини та шавлії. Вдалим прикладом такої комбінації є Урорубін — натуральний засіб на основі D-манози, стандартизований за вмістом проантоціанідинів екстракту журавлини та екстракту шавлії лікарської, що випускається у формі саше і капсул. Форма саше дозволяє прискорити всмоктування активних речовин комплексу й покращити його біодоступність, що особливо доцільно при гострих станах. Капсули більш зручні для тривалого вживання. Комплекс Урорубін є універсальним: він

може бути рекомендований для використання як жінкам, так і чоловікам; підходить для вживання хворим із цукровим діабетом. Використання Урорубіну є доцільним при гострому й хронічному циститі, у тому числі з метою запобігання рецидивам інфекцій сечовивідних шляхів і зниження ризику антибіотикорезистентності. Урорубін також може вживатись як засіб профілактики ІСШ, зокрема, після незахищеного статевому акту або відвідин басейну. Рекомендований обсяг споживання (по 1 саше або капсулі тричі на день для дорослих) відповідає оптимальним добовим кількостям D-манози й екстракту журавлини — 300 і 216 мг (54 мг у перерахуванні на проантоціаніди) відповідно. При цьому така кратність прийому дозволяє підтримувати постійний рівень активних речовин у сечі протягом доби. Рекомендована тривалість споживання становить мінімум 7 днів з можливим продовженням після консультації лікаря.

Висновки

Розвиток резистентності мікроорганізмів до антибіотиків та антибактеріальних засобів, високий ризик побічних ефектів на тлі використання цих засобів, а також часті рецидиви є факторами, що ускладнюють лікування інфекцій сечовивідних шляхів і збільшують фінансовий тиск на систему охорони здоров'я. Сучасні стратегії вдосконалення класичних підходів до лікування циститу та інших інфекцій сечовивідної системи все частіше вказують на перспективність використання D-манози та екстракту журавлини, щонайменше у складі комбінованої терапії. Обидва ці активні інгредієнти впливають на етіологічний компонент інфекцій, а саме на закріплення *E.coli* на поверхні уротелію, і запобігають заселенню сечовивідних шляхів патогенними бактеріями. Додавання екстракту шавлії, яка має антибактеріальні, діуретичні, протизапальні й нефропротекторні властивості, забезпечує такий комбінації потрібний захист від циститу, здатність запобігати рецидивам інфекцій сечовивідних шляхів і розвитку резистентної мікрофлори, що в комплексі вагомо покращує якість життя пацієнта.

Список літератури

1. Ala-Jaakkola R., Laitila A., Ouwehand A.C., Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections — a narrative review. *Nutrition journal*. 2022. 21(1). 18. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00769-x>.
2. Aliaga L. Treatment of acute uncomplicated cystitis — A clinical review. *Clin. Med. Invest.* 2017. 2. DOI: 10.15761/CMI.1000142.
3. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature reviews. Microbiology*. 2020. 18(4). 211–226. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>.
4. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. De Nunzio C., Bartoletti R., Tubaro A., Simonato A., Ficarra V. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021. 10(4). 373. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040373>.
6. Hooton T.M., Gupta K., Calderwood S.B., Bloom A. Recurrent simple cystitis in women. *UpToDate*. Last updated: 2022 Apr 22. <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-simple-cystitis-in-women>.
7. Chen Z., Phan M.D., Bates L.J., Peters K.M., Mukerjee C., Moore K.H., Schembri M.A. The urinary microbiome in patients with refractory urge incontinence and recurrent urinary tract infection. *International urogynecology journal*. 2018. 29(12). 1775–1782. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3679-2>.
8. Subashchandrabose S., Mobley H.L.T. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology spectrum*. 2015. 3(4). 10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012>.
9. 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(5). 269–284.
10. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A., Bertolet M.H., Lowder J.L., Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. 223. e1–e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.
11. Salari N., Karami M.M., Bokaei S. et al. The prevalence of urinary tract infections in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2002. 27. 20. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00644-9>.
12. Wagenlehner F.M., Weidner W., Pilatz A., Naber K.G. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Current opinion in infectious diseases*. 2014. 27(1). 97–101. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000024>.
13. Werneburg G.T. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. *Research and reports in urology*. 2022. 14. 109–133. <https://doi.org/10.2147/RRU.S273663>.
14. Heisig P. Urinary tract infections and antibiotic resistance. *Urologe A*. 2010. 49(5). 612–617.
15. Naber K.G., Bonkat G., Wagenlehner F.M.E. The EAU and AUA/CUA/SUFU Guidelines on Recurrent Urinary Tract Infections: What is the Difference? *European urology*. 2020. 78(5). 645–646. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.032>.
16. De Cueto M., Aliaga L., Alós J.I., Canut A., Los-Arcos I., Martínez J.A. et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017. 35(5). 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>.
17. Mickiewicz K.M., Kawai Y., Drage L., Gomes M.C., Davidson F., Pickard R. et al. Possible role of L-form switching in recurrent urinary tract infection. *Nature communications*. 2019. 10(1). 4379. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12359-3>.
18. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*. 2014. 28(1). 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
19. Kainz K., Bauer M.A., Madeo F., Carmona-Gutierrez D. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microbial cell*.

- (Graz, Austria). 2020. 7(6). 143-145. <https://doi.org/10.15698/mic2020.06.718>.
20. Nordmann P., Poirel L., Mueller L. Rapid Detection of Fosfomycin Resistance in *Escherichia coli*. *Journal of clinical microbiology*. 2019. 57(1). e01531-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01531-18>.
 21. Sekyere J.O. Genomic insights into nitrofurantoin resistance mechanisms and epidemiology in clinical *Enterobacteriaceae*. *Future science*. 2018. 4(5). FSO293. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0156>.
 22. Grigoryan L., Zoorob R., Wang H., Horsfield M., Gupta K., Trautner B.W. Less workup, longer treatment, but no clinical benefit observed in women with diabetes and acute cystitis. *Diabetes research and clinical practice*. 2017. 129. 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.005>.
 23. Kyriakides R., Jones P., Somani B.K. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *European urology focus*. 2021. 7(5). 1166-1169. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.004>.
 24. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A., Dunyach-Remy C., Bernard L., Bruyère F., Lavigne J.P., Sotto A. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Frontiers in microbiology*. 2020. 11. 1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509>.
 25. Scaglione F., Musazzi U.M., Minghetti P. Considerations on D-mannose Mechanism of Action and Consequent Classification of Marketed Healthcare Products. *Frontiers in pharmacology*. 2021. 12. 636377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.636377>.
 26. Rellan-Pineiro M., Garcia-Rates M., Lopez N. A mechanism for the selective epimerization of the glucose mannose pair by Mo-based compounds: Towards catalyst optimization. *Green Chem*. 2017. 19. 5932-5939. DOI: 10.1039/C7GC02692G.
 27. Scribano D., Sarshar M., Prezioso C., Lucarelli M., Angeloni A., Zagaglia C., Palamara A.T., Ambrosi C. d-Mannose Treatment neither Affects Uropathogenic *Escherichia coli* Properties nor Induces Stable FimH Modifications. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. 25(2). 316. <https://doi.org/10.3390/molecules25020316>.
 28. Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R. et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nature medicine*. 2017. 23(9). 1036-1045. <https://doi.org/10.1038/nm.4375>.
 29. Alton G., Kjaergaard S., Etchison J.R., Skovby F., Freeze H.H. Oral ingestion of mannose elevates blood mannose levels: a first step toward a potential therapy for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Biochemical and molecular medicine*. 1997. 60(2). 127-133. <https://doi.org/10.1006/bmme.1997.2574>.
 30. Westphal V., Kjaergaard S., Davis J.A., Peterson S.M., Skovby F., Freeze H.H. Genetic and metabolic analysis of the first adult with congenital disorder of glycosylation type Ib: long-term outcome and effects of mannose supplementation. *Molecular genetics and metabolism*. 2001. 73(1). 77-85. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3161>.
 31. Harding V.J., Nicholson T.F., Armstrong A.R. Cutaneous blood-sugar curves after the administration of fructose, mannose and xylose. *The Biochemical journal*. 1933. 27(6). 2035-2042. <https://doi.org/10.1042/bj0272035>.
 32. Zadeh F.M., Zarei H., Honarmand Jahromy S. Type I and 3 fimbriae phenotype and genotype as suitable markers for uropathogenic bacterial pathogenesis via attachment, cell surface hydrophobicity, and biofilm formation in catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs). *Iranian journal of basic medical sciences*. 2021. 24(8). 1098-1106. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.53691.12079>.
 33. Kalas V., Pinkner J.S., Hannan T.J., Hibbing M.E., Dodson K.W., Holehouse A.S. et al. Evolutionary fine-tuning of conformational ensembles in FimH during host-pathogen interactions. *Science advances*. 2017. 3(2). e1601944. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1601944>.
 34. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T., Canonica F., Navarra G., Ernst B. et al. Binding of the Bacterial Adhesin FimH to Its Natural, Multivalent High-Mannose Type Glycan Targets. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. 141(2). 936-944. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b10736>.
 35. Poole N.M., Green S.I., Rajan A., Vela L.E., Zeng X.L., Estes M.K., Maresso A.W. Role for FimH in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* Invasion and Translocation through the Intestinal Epithelium. *Infection and immunity*. 2017. 85(11). e00581-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00581-17>.
 36. Bouckaert J., Berglund J., Schembri M., De Genst E., Cools L., Wuhler M. et al. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Molecular microbiology*. 2005. 55(2). 441-455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04415.x>.
 37. Feenstra T., Thøgersen M.S., Wieser E., Peschel A., Ball M.J., Brandes R., Satchell S.C., Stockner T., Aarestrup F.M., Rees A.J., Kain R. Adhesion of *Escherichia coli* under flow conditions reveals potential novel effects of FimH mutations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017. 36(3). 467-478. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2820-8>.
 38. Mydock-McGrane L.K., Hannan T.J., Janetka J.W. Rational design strategies for FimH antagonists: new drugs on the horizon for urinary tract infection and Crohn's disease. *Expert opinion on drug discovery*. 2017. 12(7). 711-731. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1331216>.
 39. Schwartz D.J., Kalas V., Pinkner J.S., Chen S.L., Spaulding C.N., Dodson K.W., Hultgren S.J. Positively selected FimH residues enhance virulence during urinary tract infection by altering FimH conformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. 110(39). 15530-15537. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315203110>.
 40. Sarshar M., Behzadi P., Ambrosi C., Zagaglia C., Palamara A.T., Scribano D. FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy Against Uropathogens. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2020. 9(7). 397. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397>.
 41. Parazzini F., Ricci E., Fedele F., Chiaffarino F., Esposito G., Cipriani S. Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomedical reports*. 2022. 17(2). 69. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1552>.
 42. Murina F., Vicariotto F., Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia*. 2021. 88(1). 64-68. <https://doi.org/10.1177/0391560320957483>.
 43. Rădulescu D., David C., Turcu F.L., Spătaru D.M., Popescu P., Văcăroiu I.A. Combination of cranberry extract and D-mannose — possible enhancer of uropathogen sensitivity to antibiotics in acute therapy of urinary tract infections: Results of a pilot study.

Experimental and therapeutic medicine. 2020. 20(4). 3399-3406. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8970>.

44. Russo E., Montt Guevara M., Giannini A., Mannella P., Pala G., Caretto M. et al. Cranberry, D-mannose and anti-inflammatory agents prevent lower urinary tract symptoms in women undergoing prolapse surgery. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2020. 23(2). 201-205. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1679110>.

45. Genovese C., Davinelli S., Mangano K., Tempera G., Nicolosi D., Corsello S. et al. Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2018. 30(2). 107-114. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1393587>.

46. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of nutrition*. 2017. 147(12). 2282-2288. <https://doi.org/10.3945/jn.117.254961>.

47. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2002. 13(10). 572-584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5).

48. Yu D., Huang T., Tian B., Zhan J. Advances in Biosynthesis and Biological Functions of Proanthocyanidins in Horticultural Plants. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2020. 9(12). 1774. <https://doi.org/10.3390/foods9121774>.

49. Mannino G., Chinigò G., Serio G., Genova T., Gentile C., Munaron L., Bertea C.M. Proanthocyanidins and Where to Find Them: A Meta-Analytic Approach to Investigate Their Chemistry, Biosynthesis, Distribution, and Effect on Human Health. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021. 10(8). 1229. <https://doi.org/10.3390/antiox10081229>.

50. de Llano D.G., Liu H., Khoo C., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019. 67(8). 2166-2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>.

51. González de Llano D., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. 25(15). 3523. <https://doi.org/10.3390/molecules25153523>.

52. Urena-Saborio H., Udayan A.P.M., Alfaro-Viquez E., Madrigal-Carballo S., Reed J.D., Gunasekaran S. Cranberry Proanthocyanidins-PANI Nanocomposite for the Detection of Bacteria Associated with Urinary Tract Infections. *Biosensors*. 2021. 11(6). 199. <https://doi.org/10.3390/bios11060199>.

53. Liu H., Howell A.B., Zhang D.J., Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement. *Food & function*. 2019. 10(12). 7645-7652. <https://doi.org/10.1039/c9fo01198f>.

54. Baron G., Altomare A., Regazzoni L., Fumagalli L., Artasensi A., Borghi E. et al. Profiling *Vaccinium macrocarpon* components and metabolites in human urine and the urine ex-vivo effect on *Candida albicans* adhesion and biofilm-formation. *Biochemical pharmacology*. 2020. 173. 113726. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113726>.

55. Scharf B., Sendker J., Dobrindt U., Hensel A. Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its

Antiadhesive Activity Against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Planta medica*. 2019. 85(2). 126-138. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.

56. Scharf B., Schmidt T.J., Rabbani S., Stork C., Dobrindt U., Sendker J. et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E.coli*: What can we learn from cranberry extract? *Journal of ethnopharmacology*. 2020. 257. 112889. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112889>.

57. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S., Gómez-Millán J. et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European urology focus*. 2018. 4(1). 128-138. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>.

58. Feliciano R.P., Meudt J.J., Shanmuganayagam D., Krueger C.G., Reed J.D. Ratio of "A-type" to "B-type" proanthocyanidin interflavan bonds affects extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion of gut epithelial cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014. 62(18). 3919-3925. <https://doi.org/10.1021/jf403839a>.

59. Xia J.Y., Yang C., Xu D.F., Xia H., Yang L.G., Sun G.J. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PloS one*. 2021. 16(9). e0256992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256992>.

60. Valente J., Pendry B., Galante E. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) as a prophylaxis for urinary tract infections in women: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Herbal Medicine*. 2022. 36. 100602. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2022.100602>.

61. Wang T.K., Xu S., Li S., Zhang Y. Proanthocyanidins Should Be a Candidate in the Treatment of Cancer, Cardiovascular Diseases and Lipid Metabolic Disorder. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. 25(24). 5971. <https://doi.org/10.3390/molecules25245971>.

62. Rauf A., Imran M., Abu-Izneid T., Iqbal-Ul-Haq, Patel S., Pan X. et al. Proanthocyanidins: A comprehensive review. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019. 116. 108999. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108999>.

63. Hooton T.M., Vecchio M., Iroz A., Tack I., Dornic Q., Seksek I., Lotan Y. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2018. 178(11). 1509-1515. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4204>.

64. Dobrek L. Drug-related urinary tract infections. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2021. 74(7). 1728-1736.

65. Fazly Bazzaz B.S., Darvishi Fork S., Ahmadi R. et al. Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. *Afr. J. Urol*. 2021. 27. 6. <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00111-z>.

66. Ong Lopez A.M.C., Tan C.J.L., Yabon A.S. 2nd, Masbang A.N. Symptomatic treatment (using NSAIDS) versus antibiotics in uncomplicated lower urinary tract infection: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *BMC infectious diseases*. 2021. 21(1). 619. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06323-0>.

67. Carey M.R., Vaughn V.M., Mann J., Townsend W., Chopra V., Patel P.K. Is Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy Non-Inferior to Antibiotic Therapy in Uncomplicated Urinary Tract Infections: a Systematic Review. *Journal of general internal medicine*. 2020. 35(6). 1821-1829. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05745-x>.

68. Ko K., Lee W.K., Oh C.Y., Lee S.H., Cho S.T., Bang W.J. et al. Is A Combination of Antibiotics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs More Beneficial Than Antibiotic Monotherapy For

The Treatment of Female Acute Uncomplicated Cystitis? A Randomized Controlled Pilot Study. Urology journal. 2018. 15(6). 365-369. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.3716>.

69. Ghorbani A., Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of traditional*

and complementary medicine. 2017. 7(4). 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014>.

Отримано/Received 23.02.2023

Рецензовано/Revised 03.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.03.2023 ■

I.V. Kireev, D.V. Lytkin

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Pharmacological substantiation of the practical use of combined means with D-mannose and cranberry extract in the therapy of urinary tract infections

Abstract. Urinary tract infections (UTIs) are considered one of the most common infectious diseases in the world. More than 150 million patients suffer from a UTI annually, and among women over the age of 18, approximately 11 % report at least one episode of UTI per year. The risk of developing a UTI also increases in pregnant women, patients with prostate diseases, diabetes and catheterization, etc. The main cause of UTI development is uropathogenic *Escherichia coli*, which causes more than 80 % of all recorded episodes of the disease. The bacterium attaches itself to the urothelium, multiplies and colonizes the urinary tract, which leads to the manifestation of the disease. The growing antibiotic resistance of uropathogenic strains and the propensity of UTIs to relapse determine the urgency of finding alternative preventive and therapeutic approaches. A successful combination in the comprehensive treatment and prevention of UTI can be considered Urorubin, which includes D-mannose, cranberry proanthocyanidins and sage (*Salvia officinalis*) extract. The pharmacological justification

for the use of D-mannose and cranberry extract to prevent UTI is based on their ability to inhibit bacterial adhesion to urothelial cells. Sage extract has a bactericidal, anti-inflammatory, analgesic, diuretic, nephroprotective and antioxidant effect. Meta-analyses and systematic reviews, based on the results of clinical studies of the above-mentioned substances, testify to the feasibility of using such combined agents for the prevention and comprehensive treatment of UTIs, and also indicate a favorable safety profile. In addition, these combinations have a small risk of developing resistance in bacteria, unlike antibiotics and synthetic antibacterial drugs. Therefore, Urorubin, which is a natural remedy based on D-mannose, standardized by the content of cranberry proanthocyanidins and sage extract, can be recommended for acute and chronic cystitis, as well as a preventive measure, including for the purpose of preventing recurrent urinary tract infections.

Keywords: urinary tract infections; pharmacotherapy; prevention; D-mannose; cranberry proanthocyanidins; sage

Завальна І.М.

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

Функція нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та гіпертензією 1–2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Інфікування SARS-CoV-2 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня погіршує стан серцево-судинної системи та може сприяти реалізації негативних серцево-судинних подій та ниркових ризиків. Наявність хронічної хвороби нирок у поєднанні з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня та її медикаментозною корекцією інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) значно впливає на стан здоров'я пацієнтів, які інфіковані SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 як інструмент для проникнення в клітину використовує РААС, а саме рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Для вибору подальшої тактики лікування це поєднання трьох патологічних станів потребує ретельного аналізу і дослідження. **Мета дослідження:** вивчення функціонального стану нирок у пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією, інфікованих SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Стаття є фрагментом дослідження BIRCOV (ARB, ACEi, DRI in COVID-19), яке виконано за дизайном POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters). У проспективному дослідженні BIRCOV (двоцентрове відкрите ініціативне рандомізоване, у трьох паралельних групах) взяли участь 120 пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, воно тривало 1 рік та було зареєстровано в ClinicalTrials.gov (NCT 04364984). Було відібрано 112 амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, 83 — у поєднанні з ХХН. Наприкінці дослідження залишилось 108 пацієнтів, результати дослідження яких з наступною статистичною обробкою, власне, і наведені в статті. Поділ на групи відбувався залежно від препаратів (іАПФ, БРА або прямий інгібітор реніну (ПІР)), які отримували пацієнти. Кінцевими точками були: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), середня величина артеріального тиску (АТ), рівень альбумінурії. 24 пацієнтам було зроблено аналіз співвідношення альбуміну та креатиніну сечі (САК) на початку SARS-CoV-2 та на 2, 4, 12, 24-му тижні від початку захворювання. Математична обробка та статистична оцінка результатів дослідження зроблені у пакеті медичної статистики. **Результати.** Усі пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від прийому препарату (іРААС): БРА отримували 35 (32 %) пацієнтів, іАПФ — 42 (39 %), ПІР — 31 (29 %). При маніфестації SARS-CoV-2 було зафіксовано зниження показників АТ протягом перших двох тижнів від початку захворювання, а подальше повернення до вихідного рівня спостерігалось на 12-му тижні у групі пацієнтів, які отримували іАПФ, найменший показник — у групі ПІР. Порівняно з ПІР використання іАПФ та БРА у лікуванні артеріальної гіпертензії значно збільшувало ризик відміни (іАПФ: BP 1,648, 95% ДІ 0,772–3,519, NNT 7,04; БРА: BP 13,023, 95% ДІ 1,815–93,426, NNT 19). Протягом 24 тижнів спостереження у пацієнтів з ХХН була схожа динаміка варіабельності показників АТ. При ХХН отримано вищі значення середнього АТ порівняно з іншими учасниками дослідження BIRCOV. Зафіксовано одноразове зниження систолічного АТ та рШКФ, яке найбільш було виражене у пацієнтів із ХХН. Найменші результати виявлено у пацієнтів, які приймали іАПФ, від початку протягом 24 тижнів: коефіцієнт кореляції становив 0,815. Відмічався кореляційний зв'язок між зниженням рШКФ та стадією ХХН. У 28 осіб (іАПФ) протягом перших 4 тижнів від початку SARS-CoV-2 спостерігалось зниження рШКФ < 60 мл/хв, а в 22 пацієнтів (БРА або ПІР) абсолютний ризик становив 0,667 (BP 2,00, 95% ДІ 1,337–2,92, NNT 3,0). Відносні

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Завальна І.М., асистентка кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

For correspondence: Zavalna Iryna M., Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

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

ризика зниження рШКФ становили у групах відповідно 16,6 (95% ДІ 5,263–52,360, NNT 1,774) для пацієнтів, які отримували іАПФ, проти всіх пацієнтів з ХХН, 2,049 для БРА (95% ДІ 0,361–11,22) і 1,064 для ПІР проти всієї вибірки пацієнтів з ХХН (95% ДІ 0,116–9,797, NNT 431,6). Після 12 тижнів спостереження рШКФ майже повернулася до вихідного рівня при ХХН 2–3а ст. Зафіксовано підвищення САК (що не досягло вихідного рівня протягом 24 тижнів від початку захворювання) у пацієнтів з ХХН зі стабільною функцією нирок протягом перших 12 тижнів від початку SARS-CoV-2 (середні величини рШКФ статистично не відрізняються в діапазоні 2–24 тижнів). Причому пацієнти чоловічої статі мали вищий ризик прогресування ХХН до термінальної стадії. У пацієнтів з SARS-CoV-2 на другий тиждень від початку захворювання відмічалось зниження рШКФ з реципрокним підвищенням рівня сечової кислоти крові, що вірогідно відрізнялося від вихідних показників. Використання дексаметазону супроводжувалося зниженням рШКФ ($P \leq 0,05$) та збереженням цих порушень у пацієнтів з ХХН 3б–4-ї стадії до 24 тижнів спостереження (ВР 0,686, 95% ДІ 0,264–1,780, NNT 7,636). **Висновки.** У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня перебіг SARS-CoV-2 характеризувався розвитком значної артеріальної гіпотензії в групі, що приймала іАПФ, а у пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією, які приймали іАПФ, — зниженням рШКФ, артеріальною гіпотензією, збільшенням альбумінурії та САК, яке в основному мало мінущий характер. У пацієнтів на БРА підвищення альбумінурії було менш значним, і вона була практично без змін у групі пацієнтів, які приймали ПІР. У групі найбільшого ризику несприятливого результату опинились пацієнти з ХХН 4-ї ст. та артеріальною гіпертензією 2-го ступеня. Авторами зроблено припущення щодо механізму впливу SARS-CoV-2 при використанні іАПФ, який був подібний до БРА («ефект БРА»), тобто, іншими словами, у пацієнтів, які приймали іАПФ, ефект зниження АТ був подібний до ефекту від подвійного блокування РААС за допомогою іАПФ + БРА.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; дослідження BIRCOV; іАПФ; БРА; ПІР, SARS-CoV-2; артеріальна гіпертензія

Вступ

Серцево-судинні захворювання, як і хронічна хвороба нирок, входять до четвірки основних факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 [1]. Нерідко люди з артеріальною гіпертензією (АГ) не знають про наявність у них зниженої функції нирок, яка стає випадковою знахідкою на тлі вірусної інфекції. Зменшення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)

у такій ситуації може мати транзиторний характер. Або ставати погіршуючим фактором вже існуючої, можливо, раніше не діагностованої хронічної хвороби нирок (ХХН).

Аналіз ниркових подій на тлі COVID-19 показав велику складність проблеми коронавірусної інфекції, що назвали синдемією [2]. «Синдемія» — термін, запропонований у 1990-х роках антропологом Мерріл

Дослідження BIRCOV
(ARB, ACEi, DRI
in COVID-19)

NCT04364984 в ClinicalTrials.gov
Було відібрано 112 осіб з артеріальною гіпертензією, які захворіли на COVID-19. 108 завершили дослідження (4 померли); 60 (56 %) чоловіків і 48 (44 %) жінок, 55,00 ± 1,12 року. Артеріальна гіпертензія 1-го ст. була у 35 (32 %), 2-го ступеня — у 73 (68 %). 83 (77 %) учасники мали ХХН від 1-ї до 4-ї стадії. Усі пацієнти були рандомізовані у 3 групи, які отримували: іАПФ — 42 (39 %), БРА — 35 (32 %) або ПІР — 31 (29 %).
Кінцеві точки: величина АТ, рШКФ, рівень альбумінурії або співвідношення альбумін/креатинін сечі проаналізовані в дебюті COVID-19 і на 2, 4, 12, 24-му тижні від початку захворювання.

Субаналіз пацієнтів з ХХН і АГ

У пацієнтів з ХХН і АГ 1-2-го ст., які планово приймають іАПФ, COVID-19 може призводити до транзиторної гіпотензії; зниження рШКФ з підвищенням ризику прогресування ХХН у перші 12 тижнів; підвищення альбумінурії до рівня А2, що зберігається у 1/3 пацієнтів вище від вихідних значень більше ніж 12 тижнів; транзиторної гіперурикемії.

Висновки для практики

— SARS-CoV-2 імітує ефект іАПФ + БРА щодо АТ у пацієнтів, які приймають іАПФ.
— Початково низька рШКФ та висока альбумінурія в осіб із ХХН несуть значні ризики необоротного зниження функції нирок у строки спостереження 12 тижнів після дебюту COVID-19.

Дискусія: 1. Із 3 представників іРААС прийом ПІР, імовірно, найбільш безпечний у людей з АГ 1-2-го ст. і ХХН.
2. Потребує обґрунтування активне використання дексаметазону при COVID-19 в осіб з ХХН 3б–4-ї стадії.

Д.Д. Іванов, А.І. Гоженко, М.Д. Іванова, Т. Крестанелло, І.Н. Завальна, 2021

Рисунок 1. Дослідження BIRCOV

Зінгер: «Дві або більше хвороби взаємодіють таким чином, що завдають більшої шкоди, ніж проста сума двох захворювань». Сенс такого процесу ще задовго був постульований в нефрології академіком АМН СРСР Є.М. Тарєєвим [3].

Інфекція SARS-CoV-2 викликає генералізоване запалення ендотелію та вазодилатацію, що підтверджує причинність COVID-19 як судинного захворювання [4]. Таким чином, розвиток судинних реакцій визначає тканини-мішені при коронавірусній інфекції.

Вивчення особливостей функціонального стану нирок у людей з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, що захворіли на COVID-19, стало метою цієї статті.

Мета дослідження: вивчення особливостей функціонального стану нирок у людей з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, що захворіли на COVID-19.

Матеріали та методи

BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) — двоцентрове відкрите ініціативне рандомізоване у трьох паралельних групах проспективне дослідження було зареєстровано у ClinicalTrials.gov за номером NCT 04364984 від 23.04.20 [5]. Проведено в Україні, його тривалість становила 1 рік.

Протокол дослідження. Було впроваджено дизайн РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters, пацієнт-орієнтовані докази, які мають значення) [6] за участю пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію та інфіковані SARS-CoV-2. Ще до захворювання на коронавірусну інфекцію пацієнти з наявністю гіпертензії регулярно приймали інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС), а саме: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) або прямий інгібітор реніну (ПІР) для досягнення цільового систолічного артеріального тиску (АТ) < 140 мм рт.ст. (рис. 1).

Кількість людей, відібраних для дослідження, становила 120 осіб. Група дослідження: пацієнти з підтвердженим ПЛР-тестом на наявність антигену SARS-CoV-2 та попередньо встановленою артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, які постійно отримували іРААС.

Метод вибірки: малоїмовірної вибірка; мінімальний вік: 18 років; максимальний вік: 90 років; стать: чоловіча, жіноча.

Критерії включення: особи з гіпертензією 1–2-го ступеня.

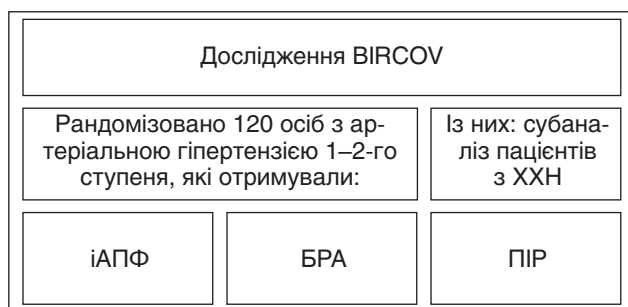


Рисунок 2

Критерії виключення: особи з гіпертензією 3-го ступеня, серцева недостатність (за NYHA) 3–4.

Первинна кінцева точка: АТ, який був відомий хоча б за один тиждень до і був оцінений на початку дослідження, через 2, 4, 12, 24 тижні після початку SARS-CoV-2. Вторинні кінцеві точки, які були заявлені в дослідженні: кількість пацієнтів з лихоманкою (вище за 37,2 °C) до 3 тижнів після початку SARS-CoV-2; кількість пацієнтів з кашлем (тимчасові рамки: 12 тижнів); кількість пацієнтів з болем у горлі (тимчасові рамки: 2 тижні), кількість пацієнтів з діареєю (тимчасові рамки: 2 тижні) та кількість пацієнтів, яким була потрібна госпіталізація та лікування у відділенні інтенсивної терапії (тимчасові рамки: 24 тижні), представлені у звіті дослідження [7], а у цій статті аналіз цих результатів не наведений.

Інформована згода: усі пацієнти, які взяли участь у дослідженні BIRCOV, дали усну згоду на надання особистих даних.

Дослідження BIRCOV включило субаналіз пацієнтів із ХХН, які були серед відібраних пацієнтів. Первинною кінцевою точкою була оцінка рШКФ, вторинною кінцевою точкою — рівень альбумінурії (за шкалою A0–A2). 24 пацієнтам, коли це було технічно можливо, визначене співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) у ранковій порції сечі через 0, 2, 12 та 24 тижні спостереження.

Математична обробка та статистична оцінка результатів дослідження проводилися у пакеті медичної статистики [8]. Ризик прогресування ниркової недостатності, що потребує діалізу або трансплантації (з використанням 6 критеріальних рівнянь ризику ниркової недостатності [9]), був розрахований для всіх пацієнтів ниркового відділення через 2, 4, 12 та 24 тижні від початку SARS-CoV-2.

Результати

Для участі у дослідженні було відібрано 120 амбулаторних суб'єктів, відповідали критеріям та увійшли до дослідження 112 осіб; 108 (96 %) завершили дослідження (4 померли протягом перших 2 місяців, двоє з них мали ХХН 2–3-ї стадії), їх аналіз поданий у цій статті. З них 60 (56 %) чоловіків та 48 (44 %) жінок, середній вік $55,00 \pm 1,12$ року (18–87; коефіцієнт варіації 0,210514, коефіцієнт асиметрії 0,261873). Госпіталізовано, у тому числі до відділення інтенсивної терапії, 4 (3,5 %) особи в дебюті COVID-19, до кінця другого тижня — 18 (16 %), до кінця третього залишалися у стаціонарі 4 особи (4 %), четвертого — 1 (1 %). У 14 осіб у терапії використовували дексаметазон.

Усі учасники дослідження мали артеріальну гіпертензію. Серед них 35 (32 %) осіб мали артеріальну гіпертензію 1-го ступеня, 73 (68 %) — 2-го ступеня. 83 (77 %) пацієнти мали ХХН 1–4-ї стадії: ХХН 1 — 23 (27 %), ХХН 2 — 46 (56 %), ХХН 3 — 10 (12 %), ХХН 4 — 4 (5 %). Серед них чоловіків було 44 (53 %), жінок — 39 (47 %). Імовірні причини розвитку ХХН наведені у табл. 1.

Як впливає з табл. 1, гіпертензія була причиною розвитку ХХН лише у 18 % пацієнтів. Це дозволяє

тракувати наявність гіпертензії як супутнього діагнозу, що є важливим для подальшого аналізу. Усі учасники були розподілені на 3 групи залежно від прийому препарату з групи іРААС: іАПФ отримували 42 (39 %), БРА — 35 (32 %), а ПІР — 31 (29 %). 84 пацієнти (78 %) отримували комбіновану терапію з блокатором кальцієвих каналів та/або діуретиками, 17 (16 %) приймали комбінацію з бета-блокатором, 7 (6 %) — монотерапію іРААС. Причиною призначення іРААС та їх комбінації з представниками інших класів антигіпертензивних препаратів була наявність артеріальної гіпертензії. За тиждень до розвитку COVID-19 амбулаторний артеріальний тиск становив $137,0 \pm 0,9/83,0 \pm 0,6$ мм рт.ст. (коефіцієнт варіації 0,067728, коефіцієнт асиметрії 1,029771). Динаміка артеріального тиску у контрольних точках наведена в табл. 2.

У табл. 2 наведені вихідні значення АТ з наступним спостереженням протягом 2, 4, 12 та 24 тижнів у групах іАПФ, БРА та ПІР. Початкові значення систолічного АТ не перевищували 140 мм рт.ст. і не мали статистично значущих відмінностей між обраними ліками, що було однією із вимог при відборі пацієнтів для участі у дослідженні. У процесі розвитку коронавірусної інфекції було зафіксовано зниження АТ у перші два тижні захворювання на SARS-CoV-2 з його поступовим поверненням до вихідного рівня аж до 12-го тижня в групі пацієнтів, які отримували іАПФ, і меншою мірою така динаміка була характерна для пацієнтів, які приймали ПІР.

23 (21 %) пацієнти були змушені зменшити дозу або припинити прийом антигіпертензивних препаратів строком до 2 тижнів через тяжку артеріальну гіпотензію. Серед них 16 (38 %) осіб, які приймали іАПФ, та 7 (23 %) — ПІР. Рівень АТ після SARS-CoV-2 у більшості досліджуваних залишалися нижчим за вихідний рівень протягом наступних 4 тижнів. Більш суттєве зниження АТ спостерігали у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня: 20 (57 %) проти 29 (39 %) при гіпертензії 2-го ступеня (ВР 1,438, 95% ДІ 0,962–2,152, NNT 5,742) та у пацієнтів з ХХН: 15 (62 %) проти 9 (36 %) без ХХН (ВР 2,075, 95% ДІ 1,212–3,552, NNT 2,584). Це зниження не було пов'язане зі зневодненням через гіпертермію. У пацієнтів групи БРА не відмічалось значного зниження АТ.

Отримані дані показують, що використання іАПФ значно збільшує ризик їх відміни порівняно з ПІР (ВР 1,648, 95% ДІ 0,772–3,519, NNT 7,0) та БРА (ВР 13,023, 95% ДІ 1,815–93,426) при COVID-19.

Не менш цікавим був факт відновлення нормотензії після початку коронавірусної інфекції. Виявилося, що в групі тих, хто приймав ПІР, через 4 тижні практично не було значних відмінностей від вихідного АТ, а через 12 тижнів наслідки гіпотензії повністю ліквідувалися. Навпаки, у людей, які приймали іАПФ, нижчі показники АТ довго зберігалися у постковідний період.

4 особи померли за час проведення дослідження, таким чином, смертність серед учасників досліджен-

Таблиця 1. Характеристика причин розвитку ХХН у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні BIRCOV [1]

Причина ХХН/ Стадія ХХН	ХХН 1-ї стадії	ХХН 2-ї стадії	ХХН 3-ї стадії	ХХН 4-ї стадії	Разом, n (%)
Цукровий діабет 1-го, 2-го типів, n	4	18	6	2	30 (36)
Артеріальна гіпертензія, n	3	9	3	–	15 (18)
Набуті захворювання нирок, n	4	6	–	–	10 (12)
Полікістоз нирок, n	1	2	1	1	5 (6)
Невстановлені причини, n	11	11	–	1	23 (28)
Разом, n (%)	23 (27)	46 (56)	10 (12)	4 (5)	83 (100)

Таблиця 2. Показники АТ (мм рт.ст.) у динаміці спостереження (за тижнями та групами лікування)*

Препарат/ тиждень	–1	0	2	4	12	24	P _{–1-0}	P ₀₋₂
іАПФ (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	≤ 0,01	≤ 0,01
БРА (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	≤ 0,05	≤ 0,01
ПІР (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	≤ 0,01	≤ 0,01
Середній АТ (n = 108)	99	87	80	80	89	95		

Примітка: * — дані наведені як $M \pm SD$ [1].

ня BIRCOV виявилася досить високою, становлячи 3,7 %. Двоє з пацієнтів отримували іАПФ, двоє — БРА, один із групи ХХН приймав БРА, другий із групи ХХН приймав іАПФ. Ризик смерті був найменшим для тих, хто отримував ПІР, абсолютний ризик для БРА порівняно з ПІР становив 0,057 (кількість хворих, яких необхідно лікувати (NNT), — 17 500), для іАПФ порівняно з ПІР — 0,048 (кількість хворих, яких необхідно лікувати, — 21 000); абсолютний ризик для БРА проти іАПФ становив 0,057 (ВР 1,200, 95% ДІ 0,178–8,087, NNT 105,0).

Динаміка варіабельності АТ у 83 пацієнтів з ХХН наведена у табл. 3.

Як впливає з наведених у табл. 3 даних, у пацієнтів з ХХН загалом відзначалася дуже схожа динаміка показників АТ протягом 24 тижнів спостереження. Привертає увагу відсутність вірогідних відмінностей у людей, які приймали ПІР у дебюті COVID-19 порівняно з вихідним доінфекційним процесом, та більш високі значення середнього артеріального тиску загалом у групі порівняно з усіма учасниками дослідження. Порівняння середнього артеріального тиску наведено на рис. 3.

Як впливає з наведених у табл. 3 та рис. 3 даних, середній артеріальний тиск був дещо вищим (статистично невірогідно) у групі пацієнтів з ХХН порівняно з усією вибіркою осіб, які увійшли до дослідження.

У табл. 4 наведені вихідні значення рШКФ з наступним спостереженням протягом 2, 4, 12 та 24 тижнів у групах іАПФ, БРА та ПІР.

Ми спостерігали одночасне зниження рШКФ та систолічного АТ, яке було більш виражене у пацієнтів із ХХН. Найбільше зниження відмічене у пацієнтів, які приймали іАПФ, протягом 0–24 тижнів: коефіцієнт кореляції становив 0,815, зв’язок між досліджуваними ознаками — прямий, сила за шкалою Чеддока — висока, число ступенів свободи становило 3, t-критерій Стюдента дорівнює 2,43, хоча залежність ознак виявилася статистично незначимою ($p = 0,135563$).

Індивідуальний аналіз показав, що зниження рШКФ корелює зі стадією ХХН. Зниження рШКФ варіювало від 23 % при ХХН 1-ї ст. до 45 % при ХХН 4-ї стадії. 2 пацієнти мали потребу в короткочасному діалізі. Зниження рШКФ < 60 мл/хв протягом перших 4 тижнів від початку SARS-CoV-2 спостерігали у 28 пацієнтів, які приймали іАПФ, проти 22, які ви-

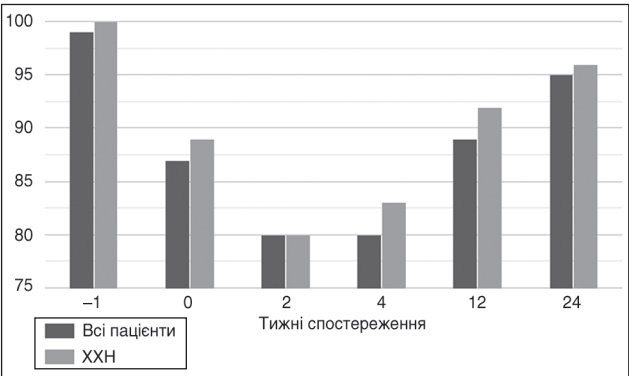


Рисунок 3. Середній АТ (усі пацієнти та група ХХН)

Таблиця 3. Показники АТ (мм рт.ст.) у динаміці спостереження у пацієнтів з ХХН (за тижнями та групами лікування)*

Препарат/тиждень	-1	0	2	4	12	24	P_{-1-0}	P_{0-2}
іАПФ (n = 30)	135,0 ± 1,2/ 84,0 ± 1,3	124,0 ± 1,3/ 78,0 ± 0,7	103,0 ± 1,0/ 69,0 ± 0,7	111,0 ± 1,2/ 74,0 ± 0,8	132,0 ± 1,2/ 85,0 ± 1,3	134,0 ± 1,2/ 83,0 ± 1,3	≤ 0,01	≤ 0,01
БРА (n = 27)	134,0 ± 1,2/ 83,0 ± 1,3	133,0 ± 1,0/ 80,0 ± 0,7	129,0 ± 1,0/ 79,0 ± 0,7	130,0 ± 1,0/ 80,0 ± 0,7	134,0 ± 1,2/ 83,0 ± 1,3	133,0 ± 1,2/ 83,0 ± 1,2	= 0,524919	≤ 0,01
ПІР (n = 26)	130,0 ± 1,5/ 82,0 ± 1,3	128,0 ± 1,2/ 79,0 ± 0,6	110,0 ± 1,0/ 72,0 ± 0,7	121,0 ± 1,0/ 77,0 ± 0,7	125,0 ± 1,1/ 79,0 ± 0,8	129,0 ± 1,2/ 82,0 ± 1,1	= 0,302912	≤ 0,01
Середній АТ (n = 83)	100	89	80	83	92	96		

Примітка: * — дані наведені як $M \pm SD$ [1].

Таблиця 4. Зміни рШКФ (мл/хв/1,73 м² за СКД-EPI) у динаміці спостереження (за тижнями та групами лікування)*

Препарат/тиждень	0	2	4	12	24	P_{0-2}	P_{0-4}
іАПФ (n = 42)	69,0 ± 1,7	52,0 ± 1,1	51,0 ± 0,9	58,0 ± 2,0	68,0 ± 1,9	≤ 0,01	≤ 0,01
БРА (n = 35)	72,0 ± 1,7	70,0 ± 1,8	73,0 ± 1,5	70,0 ± 1,6	71,0 ± 1,8	= 0,422069	= 0,660574
ПІР (n = 31)	71,0 ± 1,8	70,0 ± 1,6	69,0 ± 1,5	72,0 ± 1,7	70,0 ± 1,7	= 0,679482	= 0,396790

Примітка: * — дані наведені як $M \pm SD$ [1].

користували БРА або ПІР: абсолютний ризик становив 0,667, відносний ризик — 2,00 (95% ДІ 1,2337–2,0, NNT 3,0). Зниження рШКФ у перші 4 тижні з переходом у більш тяжку стадію ХХН спостерігали у 18 (60 %) осіб з групи, яка отримувала іАПФ, у 2 (7,5 %) із групи БРА та в 1 пацієнта (4 %) із групи ПІР. Таким чином, відносні ризики зниження рШКФ становили в групах відповідно 16,6 (95% ДІ 5,263–52,360, NNT 1,774) для пацієнтів, які отримували іАПФ, проти всіх пацієнтів з ХХН, 2,049 для БРА (95% ДІ 0,366–11,6, NNT 26,365) і 1,064 для ПІР проти всієї вибірки осіб з ХХН (95% ДІ 0,116–9,797, NNT 431,6). Цікаво, що після 12 тижнів спостереження рШКФ практично повернулася до вихідних значень, що впливає з табл. 4.

Аналіз вторинної кінцевої точки показав, що у 24 (23 %) учасників дослідження BIRCOV без попередньої альбумінурії мала місце її поява в діапазоні А1–А2. Протягом 12 тижнів спостереження у 20 (83 %) пацієнтів альбумінурія спостерігалася в межах норми.

У пацієнтів з попередньою ХХН спостерігалася збільшення альбумінурії у 78 % (65 осіб) випадків, а її повернення до вихідного рівня спостерігалася лише у 19 (24 %) пацієнтів до 12-го тижня та 40 (48 %) — через 24 тижні.

САК було визначене у 24 пацієнтів з ХХН. Міжквартильний діапазон САК та рШКФ наведений у табл. 5.

Як впливає з наведених даних, при стабільній функції нирок (середні величини рШКФ статистично не відрізняються в діапазоні 2–24 тижні) у пацієнтів з ХХН протягом перших 12 тижнів від дебюту COVID-19 документовано підвищення співвідношення альбумін/креатинін сечі з подальшим зниженням показника протягом 4 тижнів, але вихідних значень він не досягає.

Міжквартильний діапазон САК у пацієнтів, які приймали іАПФ, БРА та ПІР, становив відповідно 530, 161,5 і 9, проте середні величини були статистично невірогідні через великий розкид величин, обумовлений різним ступенем тяжкості первинного ниркового процесу. Ризик триразового приросту САК у перші 2 тижні від дебюту COVID-19 становив для осіб, які приймали іАПФ, 2,068 (95% ДІ 0,816–5,241, NNT 3,043), БРА — 0,75 (95% ДІ 0,270–2,080, NNT 8,000), ПІР — 0,422 (95% ДІ 0,069–2,596, NNT 3,654). Для 24 пацієнтів з ХХН був розрахований дво- та п'ятирічний прогноз ризику розвитку термінальної ниркової недостатності [9], результати якого наведені в табл. 6.

Таблиця 5. Міжквартильний діапазон САК (мг/ммоль) та рШКФ (мл/хв/1,73 м²) у пацієнтів з ХХН*

Показник/тиждень	0	2	12	24
САК, мг/ммоль	226,5	473,5	550,5	372,0
рШКФ, мл/хв/1,73 м ² (СКД-ЕПІ)	35,25	36,25	37,5	25,75

Примітка: * — дані наведені як IQR [1].

Таблиця 6. Ризик прогресування ХХН до термінальної стадії, що потребуватиме проведення діалізу або трансплантації (%)*

Ризик/тиждень	2	12	24
Чоловіки (n = 14)			
2-річний	0,1	0,1	0
5-річний	0,4	0,3	0,1
Жінки (n = 10)			
2-річний	0,1	0,1	0
5-річний	0,3	0,2	0

Примітка: * — ризик оцінювався за Qxmd [1].

Таблиця 7. Показники рівня сечової кислоти та рШКФ 18 пацієнтів із SARS-CoV-2

Показник/тиждень	0	2	4	12	24	Вірогідність відмінностей
Урикемія, мкмоль/л	416,20 ± 11,19	503,50 ± 13,54	434,30 ± 12,45	467,50 ± 10,15	432,00 ± 12,79	P ₀₋₂ ≤ 0,01
рШКФ, мл/хв/1,73 м ² (за СКД-ЕПІ)	80,50 ± 5,82	73,30 ± 4,75	75,70 ± 4,87	73,30 ± 5,02	78,80 ± 5,91	P ₀₋₂ = 0,344818

Примітка: * — дані наведені як M ± SD [1].

Як впливає з наведених у табл. 6 даних, пацієнти чоловічої статі мали більш високий ризик термінальної ниркової недостатності. Водночас цей показник зазнав оборотного розвитку до 24 тижнів спостереження за учасниками дослідження. Рівень урикемії був доступний для 18 пацієнтів на всіх етапах контрольних точок. Його показники наведені у табл. 7.

Як впливає з наведених у табл. 7 даних, у людей із SARS-CoV-2 на другий тиждень від дебюту захворювання спостерігається зниження рШКФ і, ймовірно, реципрокне підвищення рівня сечової кислоти крові, що вірогідно відрізняються від вихідних показників. Порівняння двох показників у динаміці свідчить, що коефіцієнт кореляції дорівнює $-0,871$, зв'язок між досліджуваними ознаками зворотний, сила зв'язку за шкалою Чеддока висока, проте залежність ознак статистично незначуща ($p = 0,091407$). При цьому зниження рШКФ у пацієнтів з ХХН на 15–22 % більш значуще, як і підвищення урикемії, що перевищило в окремих пацієнтів 550 мкмоль/л.

Аналіз індивідуальних показників 14 пацієнтів, у яких у госпітальній терапії використовували дексаметазон понад 7 днів, показав, що рШКФ знизилася з $67,0 \pm 1,9$ до $46,0 \pm 2,0$ мл/хв/1,73 м² (за СКД-ЕРІ) ($P \leq 0,01$) у терміни 3-тижневого спостереження. Коректно оцінити вплив інших факторів, крім використання дексаметазону, було неможливо. Відновлення рШКФ до вихідних показників на 24-му тижні моніторингу спостерігали у 10 пацієнтів (71 %). У 4 пацієнтів мала місце ХХН 3б–4-ї стадії, що говорить про більш високі ризики невідновлення функції нирок порівняно з усією групою, у цьому дослідженні відносний ризик становив 0,686 (95% ДІ 0,264–1,780, NNT 7,636).

Щеплення

Вакцину проти коронавірусу (Covovax) та мРНК отримали 54 людини (22 пацієнти без ХХН та 32 з ХХН). Пацієнти без ХХН не показали помітного погіршення функції нирок або альбумінурії після обох вакцинацій. На відміну від цього пацієнти з ХХН 3–4, які отримували мРНК, мали виражене зниження функції нирок ($n = 12$, $30,0 \pm 2,0$ мл/хв/1,73 м² до вакцинації та через 4 тижні після неї $16,0 \pm 2,7$ мл/хв/1,73 м², $p = 0,000378$) та альбумінурію ($n = 12$, $131,0 \pm 14,1$ мг/ммоль до вакцинації та через 4 тижні після неї $216,0 \pm 12,6$ мг/хв/1,73 м², $p = 0,000199$), в 1 пацієнта ХХН 4 прогресувала до ХХН 5, що потребує гемодіалізу.

Обговорення

У цьому дослідженні кількість хворих серед чоловіків на 12 % перевищувала таку в жінок, а серед людей з ХХН — лише на 3 %. Відомо, що особи чоловічої статі мають вищі рівні рецептора АПФ-2, зокрема, такий феномен є у людей із серцевою недостатністю [10]. SARS-CoV-2 використовує саме рецептор АПФ-2 для входу в клітину і агресивніший варіант Delta, що містить багато мутацій в субодиниці S₁, поліпшує його здатність зв'язуватися з АПФ-2 [11]. Можливо, це пояснює різ-

ницю у більшій частоті захворюваності на SARS-CoV-2 у світі у чоловіків, так само як і їхньої смертності [12] у загальній популяції та серед пацієнтів із ХХН [13]. Дані дослідження BIRCOV, що наведені у табл. 6, також підтвердили більш високий ризик розвитку термінальної ниркової недостатності у чоловіків.

Дані цього дослідження показали, що більш значне зниження артеріального тиску спостерігали у пацієнтів, які приймали іАПФ, дещо меншою мірою — при прийомі ПІР та статистично непоказовою зміна АТ була при використанні БРА. Однакові умови входження в дослідження дозволяють припустити, що розвиток гіпотензії не був пов'язаний із зневодненням через гіпертермію. Раніше нами встановлено, що примусова гідратація може бути корисною при ХХН 1 і втрачає свій терапевтичний сенс з прогресуванням зниження функції нирок [14, 15]. Оскільки 73 % спостережуваних мали ХХН 2–4-ї ст., можна припустити наявність тенденції до затримки рідини у більшості учасників дослідження через певне обмеження водовидільної функції нирок. Ймовірно, тенденція до ретенції рідини при ХХН 2–4-ї ст. у певному сенсі може захищати людей при коронавірусній інфекції від надмірного зневоднення навіть на тлі гіпертермії.

J.B. Cohen із співавт. (2021) [16] припустили 3 можливі механізми впливу іАПФ та БРА при COVID-19: іАПФ/БРА несприятливі для перебігу інфекції, іАПФ/БРА допомагають організму та іАПФ несприятливі, а БРА нейтральні. Дослідження BIRCOV підтверджує третю версію цих авторів. Більш того, ми припускаємо, що SARS-CoV-2 через ланцюжок «рецептор АПФ-2 — рецептор Mas₁» провокує вазодилатацію і, таким чином, у людей, які приймають іАПФ, клінічно схожий з комбінацією іАПФ + БРА. Тобто SARS-CoV-2 за своєю дією на РААС виявляє властивості БРА — «ефект БРА». Саме тому при коронавірусній інфекції в осіб, які приймають іАПФ, виникає клінічний варіант як у тих, які приймають іАПФ + БРА і формується артеріальна гіпотензія, у тих, що приймають ПІР, механізм впливу подібний до ПІР + БРА і гіпотензія менш виражена, а у тих, які отримують БРА, ефект БРА + БРА не призводить до статистично значного зниження АТ. Можливо, пояснення полягає в аналізі доступних клінічних та лабораторних даних про те, що іАПФ не змінюють активність або помірно підвищують АПФ-2, БРА та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів підвищують як активність, так і експресію, а ПІР нейтральні або знижують експресію цього рецептора [17–19]. Питання про ризики гіперкаліємії при «ефекті БРА» не увійшло до цього аналізу.

Встановлений у дослідженні BIRCOV феномен зниження АТ, можливо, через «ефект БРА» від SARS-CoV-2, важливо розглянути в аспекті летальності при SARS-CoV-2. Показово, що SARS-CoV-2, забезпечуючи ефект подвійної блокади РААС у людей, які отримують іАПФ або ПІР, не посилює гіпотензивного ефекту у тих, хто приймає БРА. У наведених даних не зафіксовано жодного летального результату при при-

йомі ПІР. Навпаки, навіть за скромної, але від того не менш трагічної статистики 4 смертей абсолютний і відносний ризик смерті для БРА вищий, ніж для іАПФ. Таким чином, ризик смерті був найвищий у тих пацієнтів з гіпертензією, які отримували БРА, незважаючи на наявність значної артеріальної гіпотензії в групі іАПФ.

Серед доступної літератури є аналіз 8910 пацієнтів із SARS-CoV-2, який показав більш високу летальність у пацієнтів із групи БРА порівняно з групою іАПФ, хоча статистично невірогідну: ризик госпітальної смерті, пов'язаний із застосуванням іАПФ (2,1 проти 6,1 %, коефіцієнт шансів 0,33; 95% ДІ 0,20–0,54) проти БРА (6,8 проти 5,7 %; коефіцієнт шансів 1,23; 95% ДІ 0,87–1,74) [20]. Докази рандомізованих клінічних випробувань свідчать про зниження ризику розвитку пневмонії у людей, які приймали іАПФ, що не спостерігалось при прийомі БРА, та значно менший ризик госпіталізації серед групи Medicare (HR, 0,61; P = 0,02), для іАПФ спостерігалось зниження на 40 % смертельних подій у пацієнтів Medicare [19].

За результатами дослідження ERACODA, смертність пацієнтів, які отримували діаліз (36 осіб), становила 33 % серед тих, хто отримував іАПФ, проти 67 %, які приймали БРА. Аналогічна тенденція була відзначена у реципієнтів ниркового трансплантата (n = 22) — 20 проти 25 % [21, 22]. Ми далекі від твердження про несприятливіший вплив на смертність і летальність БРА порівняно з іАПФ і ПІР, але звертаємо увагу на наявні дані.

Найменша вибірка пацієнтів з ХХН мала аналогічні тенденції у зниженні АТ, підтверджуючи «ефект БРА» у людей з артеріальною гіпертензією, які приймали іАПФ. Пацієнти з ХХН прагнули у зниженні АТ досягти цільового систолічного тиску < 130 мм рт.ст. Тому, ймовірно, їх початкові цифри АТ були дещо нижчими, ніж у загальній групі учасників дослідження BIRCOV. Навпаки, середній АТ був вищим, відображаючи, ймовірно, наявність ХХН.

Більш виражене зниження рШКФ відповідало найбільшому зниженню АТ, що відзначали у людей, які приймали іАПФ. При цьому наявність ХХН значно підвищувала ризик критичного порушення втрати функції нирок, яке потребує проведення нирково-замісної терапії. Зниження АТ пояснює зменшення рШКФ і може погіршувати клінічний стан пацієнтів, що є показовим, наприклад, при діабетичній нефропатії [23].

При гіпертензивній нефропатії зниження АТ може призводити до зменшення альбумінурії [24]. У цьому дослідженні зниження АТ не супроводжувалося одночасним зниженням альбумінурії та САК. Навпаки, ці показники мали 2–4-кратний приріст на тлі SARS-CoV-2, що, ймовірно, підкреслює токсичний характер впливу SARS-CoV-2 і не пов'язане з гемодинамічним компонентом. В експериментальних моделях показано, що експресія рецептора АПФ-2 у нирках значно знижується, але залишається незмінною у пацієнтів, які хворіють на COVID-19, що, очевидно, пояснює зниження рШКФ. При цьому використання олмесар-

тану знижувало екскрецію альбуміну із сечею [25], що відзначено для всієї групи БРА у дослідженні BIRCOV.

Зниження рШКФ та реципрокне підвищення сечової кислоти, очевидно, має компенсаторне значення. Відомо, що сечова кислота підвищує тонус симпатичної системи, зокрема, через збільшення чутливості до натрію [26, 27].

Використання дексаметазону для зниження госпітальної смертності вважається виправданим за SARS-CoV-2 [28], загальна думка схиляється до його ефективності при цій інфекції [29]. Водночас відомо і про погіршення функціонального стану нирок при низькій рШКФ на тлі використання гормонів, що може бути пов'язано з процесами гіперфільтрації [30]. Можливо, при зниженій функції нирок збільшення фільтраційних процесів, що індукуються дексаметазоном, дійсно може знижувати рШКФ до критичних значень. Цей механізм обговорювався нами раніше [14, 15]. З практичної точки зору видається очевидним, з одного боку, накопичувати досвід, а з іншого боку, не захоплюватися призначенням гормонів при SARS-CoV-2, особливо при зниженій функції нирок.

Висновки

Перебіг SARS-CoV-2 у людей з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня супроводжувався розвитком значної артеріальної гіпотензії у пацієнтів, які приймали іАПФ. Такий характер зниження АТ дозволяє порівняти вплив SARS-CoV-2 з подібним БРА («ефект БРА»), тобто у пацієнтів, які приймали іАПФ, ефект зниження АТ був порівнянний з подвійним блокуванням РААС: іАПФ + БРА. Найбільш виражене зниження АТ відзначали у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня та пацієнтів з ХХН.

Розвиток артеріальної гіпотензії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, які приймали іАПФ, був нетривалим, супроводжувався реципрокним зниженням рШКФ і/або появою альбумінурії та гіперурикемії. Найбільш значне зниження рШКФ мало місце при ХХН 4-ї стадії.

Перебіг SARS-CoV-2 у пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією, які приймають іАПФ, супроводжувався значною артеріальною гіпотензією, зниженням рШКФ, підвищенням альбумінурії та САК, що мало в більшості випадків транзиторний характер. Найбільші ризики життєво небезпечних ускладнень мали пацієнти з ХХН 4 та артеріальною гіпертензією 2-го ступеня. Відновлення показників рШКФ та альбумінурії відзначено не у всіх таких пацієнтів у терміни до 24 тижнів від початку SARS-CoV-2.

Найменша кількість негативних ефектів відмічена у людей, які приймали ПІР як основну антигіпертензивну терапію при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Викликає дискусії використання дексаметазону у пацієнтів з ХХН 3б–4-ї стадії з АГ 2-го ступеня при SARS-CoV-2 через значне зниження рШКФ.

Вакцинація у пацієнтів із ХХН може призвести до погіршення функції нирок, але це твердження потребує додаткових досліджень у паралельних групах.

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

Інформація про фінансування. Спонсором дослідження виступило ТОВ «Медична практика проф. Д. Іванова»^{ТМ}.

Список літератури

- Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022. 26(1). 34–43 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-34-43.
- Leibler J.H., Keogh S.A., Jarquin E., Garcia-Trabanino R., Velázquez J.J.A., Pilarte D.L., et al. COVID-19 and CKD: Employment, Food Security and Healthcare in El Salvador. *Ann. Glob. Health*. 2022 Nov 9. 88(1). 101. doi: 10.5334/aogh.3820. PMID: 36415326; PMCID: PMC9650984.
- Diamantidis C.J., Cook D.J., Dunning S., Redelosa C.K., Bartolome M.F.D., Romero R.A.A., et al. Missing Care: the Initial Impact of the COVID-19 Pandemic on CKD Care Delivery. *J. Gen. Intern. Med*. 2022 Dec. 37(16). 4241–4247. doi: 10.1007/s11606-022-07805-w. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163529; PMCID: PMC9512959.
- Carriazo S., Villalvazo P., Ortiz A. More on the invisibility of chronic kidney disease... and counting. *Clin. Kidney J*. 2021 Nov 27. 15(3). 388–392. doi: 10.1093/ckj/sfab240. PMID: 35198154; PMCID: PMC8690216.
- Huang W., Li B., Jiang N., Zhang F., Shi W., Zuo L., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic kidney disease: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 17. 101(24). e29362. doi: 10.1097/MD.00000000000029362. PMID: 35713437; PMCID: PMC9276167.
- Niculae A., Peride I., Nechita A.M., Petcu L.C., Tiglis M., Checherita I.A. Epidemiological Characteristics and Mortality Risk Factors Comparison in Dialysis and Non-Dialysis CKD Patients with COVID-19—A Single Center Experience. *J. Pers. Med*. 2022 Jun 13. 12(6). 966. doi: 10.3390/jpm12060966. PMID: 35743751; PMCID: PMC9224649.
- Banerjee S., Patel H.V., Engineer D.P., Gupta V., Patel H., Gupta A., et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: Experience from a Western Indian Center. *Indian J. Nephrol*. 2022 May-Jun. 32(3). 216–222. doi: 10.4103/ijn.IJN_575_20. Epub 2021 Dec 30. PMID: 35814322; PMCID: PMC9267078.
- Park H.C., Lee Y.K., Ko E., Yu S., Cho A., Kim D.H., et al. COVID-19-related clinical outcomes among Korean hemodialysis patients. *Kidney Res. Clin. Pract*. 2022 Sep. 41(5). 591–600. doi: 10.23876/j.krcp.22.023. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35791744; PMCID: PMC9576454.
- Ortiz A.; Asociación Información Enfermedades Renales Genéticas (AIRG-E), European Kidney Patients' Federation (EKPf), Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Red de Investigación Renal (REDINREN), Resultados en Salud 2040 (RICORS2040), Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) Council, Sociedad Española de Trasplante (SET) Council, Organización Nacional de Trasplantes (ONT). RICORS2040: the need for collaborative research in chronic kidney disease. *Clin. Kidney J*. 2021 Sep 23. 15(3). 372–387. doi: 10.1093/ckj/sfab170. PMID: 35211298; PMCID: PMC8862113.
- Yang L., Li J., Wei W., Yi C., Pu Y., Zhang L., et al. Kidney health in the COVID-19 pandemic: An umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. *Front. Public Health*. 2022 Sep 12. 10. 963667. doi: 10.3389/fpubh.2022.963667. PMID: 36172213; PMCID: PMC9511113.
- Kouhpayeh H. Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. *Eur. J. Transl. Myol*. 2022 Apr 12. 32(2). 10268. doi: 10.4081/ejtm.2022.10268. PMID: 35421918; PMCID: PMC9295175.
- Ramamurthy P., Rajashekhara R., Kulkarni A., Prabhu D., Kumar A., Ravindra R., Ramamurthy P. Study of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients With Chronic Kidney Disease at a Tertiary Care Hospital in South India. *Cureus*. 2022 Jan 19. 14(1). e21413. doi: 10.7759/cureus.21413. PMID: 35103220; PMCID: PMC8769075.
- Filev R., Rostaing L., Lyubomirova M., Bogov B., Kalinov K., Svinarov D. COVID-19 Infection in Chronic Kidney Disease Patients in Bulgaria: Risk Factors for Death and Acute Kidney Injury. *J. Pers. Med*. 2022 Oct 9. 12(10). 1676. doi: 10.3390/jpm12101676. PMID: 36294815; PMCID: PMC9605526.
- Vahdat S. Clinical profile, outcome and management of kidney disease in COVID-19 patients — a narrative review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2022 Mar. 26(6). 2188–2195. doi: 10.26355/eurrev_202203_28367. PMID: 35363369.
- La Porta E., Baiardi P., Fassina L., Faragli A., Perna S., Tovagliari F., et al. The role of kidney dysfunction in COVID-19 and the influence of age. *Sci. Rep*. 2022 May 23. 12(1). 8650. doi: 10.1038/s41598-022-12652-0. PMID: 35606394; PMCID: PMC9125966.
- Puicón-Suárez J.B., Zeña-Nañez S., Failoc-Rojas V.E. Association between chronic kidney disease and mortality in patients with a confirmed COVID-19 diagnosis. *PeerJ*. 2022 Jun 14. 10. e13437. doi: 10.7717/peerj.13437. PMID: 35722260; PMCID: PMC9205307.
- Branco C.G., Duarte I., Gameiro J., Costa C., Marques F., Oliveira J., et al. Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19. *J. Bras. Nefrol*. 2022 Jul-Sep. 44(3). 321–328. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0071. PMID: 34762092; PMCID: PMC9518619.
- Kesiena O., Papadopoulos P., Amakye D., Hama E., Mackay R. COVID-19 associated collapsing glomerulopathy presenting as acute kidney injury on chronic kidney disease: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep*. 2022 May. 11(2). 273–277. doi: 10.1007/s13730-021-00667-x. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34825347; PMCID: PMC8616717.
- Chiang K.C., Imig J.D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: a potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2022 Jan 1. 31(1). 36–46. doi: 10.1097/MNH.0000000000000750. PMID: 34846312.
- Ciceri P., Bono V., Magagnoli L., Sala M., d'Arminio Monforte A., Galassi A., et al. Cytokine and Chemokine Retention Profile in COVID-19 Patients with Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2022 Sep 28. 14(10). 673. doi: 10.3390/toxins14100673. PMID: 36287942; PMCID: PMC9611576.
- Corrêa H.L., Deus L.A., Araújo T.B., Reis A.L., Amorim C.E.N., Gadelha A.B., et al. Phosphate and IL-10 concentration as predictors of long-covid in hemodialysis patients: A Brazilian study. *Front. Immunol*. 2022 Sep 30. 13. 1006076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1006076. PMID: 36248863; PMCID: PMC9562993.
- Aroca-Martínez G., Musso C.G., Avendaño-Echavez L., Vélez-Verbel M., Chartouni-Narvaez S., Hernandez S., et al. Diffe-

rences between COVID-19-induced acute kidney injury and chronic kidney disease patients. *J. Bras. Nefrol.* 2022 Apr-Jun. 44(2). 155-163. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0161. PMID: 35258071; PMCID: PMC9269183.

23. Ekin A., Coskun B.N., Dalkilic E., Pehlivan Y. The effects of COVID-19 infection on the mortality of patients receiving rituximab therapy. *Ir. J. Med. Sci.* 2022 Oct 19. 1–15. doi: 10.1007/s11845-022-03193-6. Epub ahead of print. PMID: 36258064; PMCID: PMC9579651.

24. Appelman B., Oppelaar J.J., Broeders L., Wiersinga W.J., Peters-Sengers H., Vogt L.; Covid Predict Study Group. Mortality and readmission rates among hospitalized COVID-19 patients with varying stages of chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort. *Sci. Rep.* 2022 Feb 10. 12(1). 2258. doi: 10.1038/s41598-022-06276-7. PMID: 35145189; PMCID: PMC8831646.

25. Zolotov E., Sigal A., Havrda M., Jeřábková K., Krátká K., Uzlóvá N., Rychlík I. Can Renal Parameters Predict the Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients? *Kidney Blood Press. Res.* 2022. 47(5). 309-319. doi: 10.1159/000522100. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35051925; PMCID: PMC9059033.

26. Goh B.L., Shanmuganathan M., Peariasamy K., Misnan N.A., Chidambaram S.K., Wong E.F.S., et al. COVID-19 death and kidney disease in a multiracial Asian country. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Jul. 27(7). 566-576. doi: 10.1111/nep.14045. Epub 2022 May 7. PMID: 35438223; PMCID: PMC9115296.

27. Frittoli M., Cassia M., Barassi A., Ciceri P., Galassi A., Conte F., et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccine in Patients on Renal Replacement Therapy. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 25. 10(9).

1395. doi: 10.3390/vaccines10091395. PMID: 36146472; PMCID: PMC9504940.

28. Mansouri L., Sendic S., Havervall S., Thålin C., Jacobson S.H., Lundahl J. Role of kidney function and concentrations of BAFF, sPD-L1 and sCD25 on mortality in hospitalized patients with COVID-19. *BMC Nephrol.* 2022 Sep 2. 23(1). 299. doi: 10.1186/s12882-022-02924-2. PMID: 36056305; PMCID: PMC9438228.

29. Jennifer K., Shirley S.B.D., Avi P., Daniella R.C., Naama S.S., Anat E.Z., et al. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. *Prev. Med. Rep.* 2023 Feb. 31. 102097. doi: 10.1016/j.pmedr.2022.102097. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36567743; PMCID: PMC9767882.

30. Rana R., Ranjan V., Kumar N., Chugh P., Khillan K., Gogia A., et al. Association of underlying comorbidities and progression of COVID-19 infection amongst 2586 patients hospitalised in the National Capital Region of India: a retrospective cohort study. *Mol. Cell Biochem.* 2023 Jan. 478(1). 149-160. doi: 10.1007/s11010-022-04485-2. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35750979; PMCID: PMC9244570.

31. Cuevas-Budhart M.Á., Celaya Pineda I.X., Perez Moran D., Trejo Villeda M.A., Gomez Del Pulgar M., Rodriguez Zamora M.C., et al. Patient experience in automated peritoneal dialysis with telemedicine monitoring during the COVID-19 pandemic in Mexico: Qualitative study. *Nurs Open.* 2023 Feb. 10(2). 1092-1101. doi: 10.1002/nop2.1377. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36229915; PMCID: PMC9834531.

Отримано/Received 11.01.2023

Рецензовано/Revised 24.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2023 ■

Information about author

Zavalna Iryna M., Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com; phone: +340 (95) 550-97-55; https://orcid.org/0000-0002-5541-7351

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

Information about funding. The research sponsor was LLC "Medical Practice of Prof. D. Ivanov".

I.M. Zavalna

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Renal function in patients with chronic kidney disease and hypertension degree 1–2 against the background of SARS-CoV-2

Abstract. Background. SARS-CoV-2 infection in patients with chronic kidney disease (CKD) and hypertension degree 1–2 worsens the state of the cardiovascular system and may contribute to cardiovascular events and adverse renal risks. The presence of CKD in combination with hypertension degree 1–2 and its medical correction with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors causes a significant impact on the health of patients infected with SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 uses RAAS, namely the receptor for angiotensin-converting enzyme (ACE) 2, as a tool to enter the cell. To choose further approaches and treatment, this combination of three pathological conditions requires careful analysis and research. Objective: to study the functional state of the kidneys in patients with CKD and hypertension infected with SARS-CoV-2. **Materials and methods.** The article is a fragment of the BIRCOV (ARB, ACE inhibitors, DRi in COVID-19) trial, which was designed according to the POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters). The BIRCOV (two-center, open-label, initiative-randomized, in three parallel arms) prospective study enrolled 120

patients with CKD and hypertension degree 1–2, it lasted for 1 year and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03336203). One hundred and twelve outpatients with degree 1–2 hypertension, 83 with combination with CKD, were selected. At the end of the study, 108 patients remained, their results are presented in the article with subsequent statistical processing. Division into groups occurred depending on the drugs received (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs) or direct renin inhibitor (DRIs)). Endpoints were: estimated glomerular filtration rate (eGFR), average blood pressure, albuminuria level. In 24 patients, the urine albumin to creatinine ratio was analyzed at the beginning of SARS-CoV-2, then 2, 4, 12, 24 weeks after the onset of the disease. Mathematical processing and statistical evaluation of the research results was done in the medical statistics package. **Results.** All patients were divided into 3 groups depending on the drug: 35 (32 %) of them received ARBs, 42 (39 %) ACE inhibitors, 31 (29 %) DRIs. At the manifestation of SARS-CoV-2, a decrease in blood pressure was recorded during the first two weeks, with the subsequent return to

baseline on week 12 in the group of people who received ACE inhibitors, the lowest indicator was in the DRI group. The use of ACE inhibitors (risk ratio (RR) 1.648, 95% confidence interval (CI) 0.772–3.519, number needed to treat (NNT) 7.0) and ARBs (RR 13.023, 95% CI 1.815–93.426, NNT 19) in the treatment of hypertension significantly increased the risk of withdrawal compared to DRIs. Patients with CKD had similar dynamics of blood pressure during 24 weeks of observation. In CKD, higher mean blood pressure values were obtained compared to other participants of the BIRCOV trial. A simultaneous decrease in eGFR and systolic blood pressure was documented, it was most pronounced in patients with CKD. The lowest results were in people who took ACE inhibitors for 0–24 weeks: the correlation coefficient was 0.815. A decrease in eGFR correlated with the degree of CKD. There was a decrease in eGFR of less than 60 ml/min during the first 4 weeks from the onset of SARS-CoV-2 in 28 people who took ACE inhibitors versus 22 who used ARBs or DRIs: absolute risk was 0.667 (RR 2.00, 95% CI 1.337–2.92, NNT 3.0). The relative risk of eGFR reduction was 16.6 (95% CI 5.263–52.360, NNT 1.774) for people receiving ACE inhibitors versus all patients with CKD, 2.049 for ARBs (95% CI 0.361–11.22, NNT 1.774) and 1.064 for DRIs versus the entire sample of people with CKD (95% CI 0.116–9.797, NNT 431.6). After 12 weeks of follow-up, eGFR almost returned to baseline in CKD stage 2–3a. An increase in the urine albumin to creatinine ratio (which did not reach the baseline within 24 weeks from the onset of the disease) was recorded in CKD patients with stable renal function during the first 12 weeks from the onset of

SARS-CoV-2 (the mean values of eGFR were not statistically different within 2–24 weeks). Males had a higher risk of CKD progression to end-stage renal disease. In people with SARS-CoV-2, on the second week from the onset of the disease, a decrease in eGFR was observed with a reciprocal increase in the level of blood uric acid, which differed significantly from the baseline values. The use of dexamethasone was accompanied by a decrease in eGFR ($P \leq 0.05$) and the preservation of these disorders in people with CKD stage 3b–4 up to 24 weeks of observation (RR 0.686, 95% CI 0.264–1.780, NNT 7.636). **Conclusions.** The course of SARS-CoV-2 in people with hypertension degree 1–2 was characterized by the development of significant hypotension among those taking ACE inhibitors, and in patients with CKD and hypertension taking ACE inhibitors — by a decrease in GFR, hypotension, an increase in albuminuria and in the urine albumin to creatinine ratio, which was transient in most cases. Albuminuria increased less significantly in patients taking ARBs and was practically unchanged when using DRIs. Patients with CKD stage 4 and hypertension degree 2 had the greatest risks of an unfavorable prognosis. The authors hypothesized about the mechanism of SARS-CoV-2 effect when using ACE inhibitors that was similar to that of ARBs (ARB effect), i.e., in people who took ACE inhibitors, the effect of reducing blood pressure was comparable to that of the dual RAAS blockade with ACE inhibitors and ARBs.

Keywords: chronic kidney disease; BIRCOV trial; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; direct renin inhibitors; SARS-CoV-2; hypertension

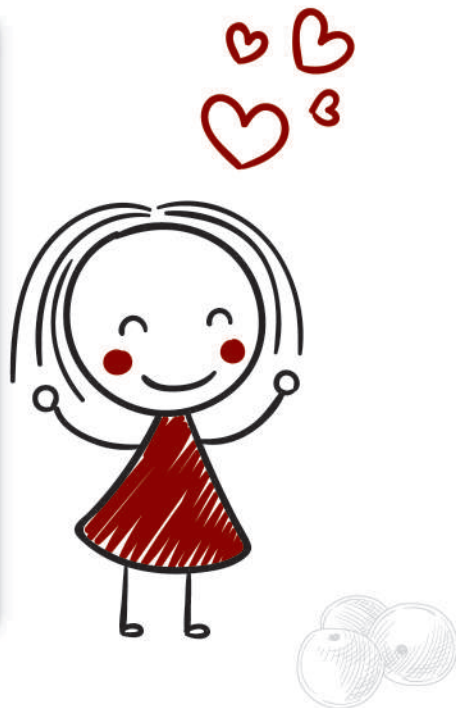
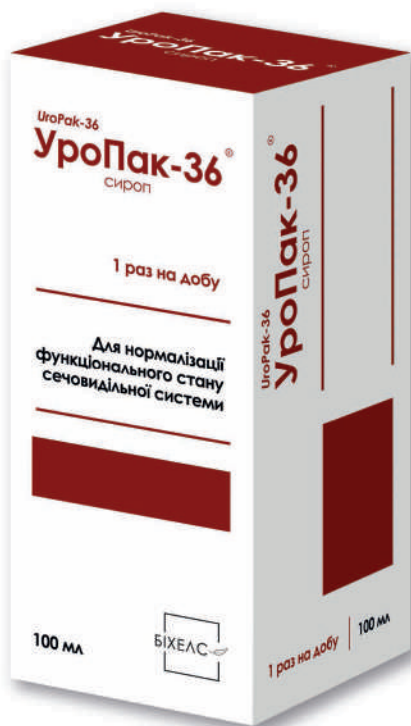
UroPak-36

УроПак-36®

СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ

Стандартизований екстракт журавлини у сиропі
Кожні 5 мл сиропу містять 36 мг проантоціанідинів А

Сила журавлини при ІСШ та циститі!



pH

Забезпечує кислотність сечі, несприятливу до E. Coli

Блокує адгезію E. Coli до слизової оболонки сечового міхура



Впливає на цілісність бактеріальних плівок^[1]



Для дітей від 3 років!

0%
alcohol

Не містить спирту



Приємний на смак



Приймається 1 р/д

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

Дієтична добавка «Уропак-36»® сироп.
Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку «Уропак-36»® сироп 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.
Висновок ДСЄЕ No 602-123-20-3/17882 від 17.04.2018.



2020 ВИБІР
2019 СПОЖИВАЧА
2022 КОМПАНІЯ
2020 РОКУ
ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

Денова Л.Д.¹, Іванов Д.Д.²¹Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну

Резюме. Метою роботи було оцінити якість життя (ЯЖ) пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок (ХХН), встановити фактори, що впливають на ЯЖ у даній категорії пацієнтів, і дослідити вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь пацієнти із ХХН ($n = 61$), середній вік яких становив $44,51 \pm 11,90$ року. Двадцять (32,79 %) чоловіків і 41 (67,21 %) жінка були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група ($n = 31$) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди, 2-га група ($n = 30$) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час вживання їжі. ЯЖ оцінено за допомогою анкети SF-36. Прихильність пацієнтів до лікування визначали за допомогою анкети Моріскі — Гріна (MMAS-4). З метою оцінки функції нирок пацієнтів визначали рівень екскреції уромодуліну сечі (uUMOD), співвідношення альбуміну й креатиніну сечі (САК). Оцінено вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ даної категорії пацієнтів і встановлено фактори, що впливають на ЯЖ у даній категорії пацієнтів. **Результати.** У структурі ХХН переважала сечокам'яна хвороба — 22 особи (36,1 %), хворих на хронічний пієлонефрит було 5 осіб (8,2 %), діабетична нефропатія була у 18 пацієнтів (29,5 %), полікістоз нирок — у 4 хворих (6,6 %), подагрична нефропатія — у 6 (9,8 %), хронічний гломерулонефрит — в 1 (1,6 %), гіпертензивна нефропатія — у 5 хворих (8,2 %). Тривалість ХХН у першій групі становила $5,42 \pm 3,88$ (1; 15) року, у другій групі — $5,57 \pm 3,79$ (1; 16) року, вірогідної різниці між групами за віком і статтю не виявлено ($U = 463m$, $p = 0,9827$). У всіх пацієнтів на початку дослідження показники були меншими, ніж у кінці дослідження. Найнижчий показник в першій групі — «загальне здоров'я», у другій — «життєва активність». Психологічний компонент здоров'я (ПКЗ) був нижчим за фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) в обох групах. Спостерігався значний позитивний зв'язок ($p < 0,001$), який був найбільше виражений щодо розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), САК, систолічного артеріального тиску, гемоглобіну. У кінці дослідження 12 пацієнтів (19,67 %) мали 4 бали за шкалою Моріскі — Гріна, що означало високу прихильність до терапії. Було отримано вірогідний сильний позитивний зв'язок між ЯЖ і рШКФ, САК, uUMOD. На початку лікування між показником ЯЖ (ФКЗ) і uUMOD був значний середній позитивний зв'язок: $r(59) = 0,372$; $p = 0,003$, між показником ЯЖ (ФКЗ) і рШКФ — значний позитивний зв'язок: $r(59) = 0,707$; $p < 0,001$. Між показником ЯЖ (ПКЗ) і прихильністю пацієнтів до лікування існує дуже незначний позитивний зв'язок: $r(59) = 0,0882$, $p = 0,499$. **Висновки.** Антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво покращує ЯЖ пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку й ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для опрацювання стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; глутатіон; убіхінон; антиоксидантна терапія; якість життя

Вступ

Концепція ХХН була запропонована у 2002 році Національним нирковим фондом США (National Kidney Foundation — NKF) за участю великої експертної групи (комітет KDOQI — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), що включає фахівців у галузі епідеміології, нефрології, лабораторної діагностики тощо (National Kidney Foundation, 2002).

Від ХХН страждає понад 800 мільйонів людей у світі (глобальна поширеність понад 9 %), і до 2040 року ХХН може стати п'ятою основною причиною смертності. Щорічно майже 5 % смертей пов'язані з порушенням функції нирок. На сьогодні ХХН є глобальним тягарем для охорони здоров'я, прогресування ХХН до 5-ї стадії пов'язане зі суттєвим збільшенням витрат (у 1,3–4,2 раза), і витрати на одного пацієнта на рік становлять 20 000–100 000 доларів США [1–9].

ХХН діагностують, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 3 місяців і більше становить менше за 60 мл/хв на 1,73 м² і/або співвідношення альбуміну й креатиніну сечі (САК) — понад 30 мг/г [2, 5, 10]. Існує п'ять стадій (1–5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ. На 1-й стадії ХХН функція нирок збережена (підтверджені лабораторно-інструментально зміни в нирках), а на 5-й стадії (термінальна стадія хвороби нирок) приєднується тяжка ниркова недостатність. Стадія 3 включає 3а і 3б, що відповідає «легкій або помірно зниженій» і «помірно або сильно зниженій» функції нирок [2] (табл. 1).

ХХН, як правило, пов'язана з такими супутніми захворюваннями, як сечокам'яна хвороба (СКХ) (з інфекцією сечовивідних шляхів), цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія (подагра), а також із серцево-судинними захворюваннями. Коморбідність негативно впливає на стан здоров'я пацієнтів за рахунок підвищення захворюваності й смертності. Розлади сну і втома теж погано впливають на загальний стан

здоров'я, зокрема на психічне здоров'я (виникають різні психічні розлади й симптоми). Усе це негативно впливає на якість життя (ЯЖ) пацієнтів із ХХН [2, 11].

В англomовній медичній літературі зустрічається термін health-related quality of life, що перекладається як «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» — суб'єктивна оцінка пацієнтом фізичної, психічної й соціологічної сторони свого життя, на які впливає хвороба та її лікування.

МАРІ Research Institute (некомерційна міжнародна організація) з 1995 року вважається основним координатором досліджень ЯЖ [12]. В Україні на даний час немає аналогічного координаційного органу.

Широкий огляд вітчизняної та зарубіжної літератури показав, що опитувальник The Short Form-36 (SF-36), як інструмент для вивчення ЯЖ пацієнтів, мав достатнє охоплення всіх сторін життя пацієнтів, які живуть із ХХН.

Мета роботи: оцінити ЯЖ пацієнтів із додіалізною ХХН, встановити фактори, що впливають на ЯЖ у даній категорії пацієнтів, і дослідити вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ пацієнтів з додіалізною ХХН.

Матеріали та методи

До рандомізованого відкритого проспективного в паралельних групах із дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters — пошук результатів, які мають значення для пацієнта) дослідження було включено 61 пацієнта європейської раси працездатного віку з ХХН 1–5-ї ст., які 3 місяці отримували амбулаторне лікування антиоксидантними препаратами в ТОВ «ВЕТА ПЛЮС» і КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафебри нефрології і НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність результатів лабораторно-інструментальних

Таблиця 1. Прогноз ХХН на підставі категорій рШКФ і альбумінурії (KDIGO 2012)

				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різно підвищена
				< 30 мг/г; < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г; 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г; > 30 мг/ммоль
Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	C1	Нормальна або висока	≥ 90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60–89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45–59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30–44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різно знижена	15–29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5	Ниркова недостатність	< 15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка: * — за відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН.

обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, тяжкі захворювання печінки, онкологія.

У дослідженні взяли участь пацієнти з ХХН (n = 61), середній вік яких становив $44,51 \pm 11,90$ року. Двадцять (32,79 %) чоловіків і 41 (67,21%) жінка були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група (n = 31) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди, 2-га група (n = 30) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час вживання їжі (табл. 2).

Діагноз ХХН встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) згідно з критеріями KDIGO 2012 року і рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США.

При проведенні дослідження дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), етичного кодексу вченого України (2009) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (російська версія з українським перекладом, який рекомендований Міжнародним центром дослідження ЯЖ), що має 36 пунктів, об'єднаних у вісім шкал: Physical functioning — фізична активність (PF), Role physical functioning — роль фізичних параметрів в обмеженні життєдіяльності (RP), Bodily pain — біль (BP), General health — загальне здоров'я (GH), Vitality — життєва активність (VT), Social functioning — соціальна активність (SF), Role-emotional — вплив емоцій на життєдіяльність (RE) і Mental health — психічне здоров'я (MH) [4, 11, 13].

Протягом 15 хв пацієнт обирав відповіді на запитання. За кожну відповідь нараховували бали, які складали й математично обробляли за запропонованими формулами. Усі показники шкал мають значення від 0 до 100, де 100 означає «цілком здоровий». Усі шкали об'єднуються у два інтегральних показники: фізичний і психологічний компоненти здоров'я. Фізичний компонент здоров'я

(ФКЗ) об'єднує шкали PF, RP, BP, GH. У психологічний компонент здоров'я (ПКЗ) входять шкали VT, SF, RE, MH. Загальні показники мають бути понад 50 [4, 11, 14].

Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали в кінці дослідження за допомогою опитувальника Моріскі — Гріна (4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)). Тест Моріскі — Гріна — це суб'єктивне оцінювання прихильності пацієнта до лікування з обчисленням бала, який найбільше відповідає його прихильності до терапії (1–2 бали — низька прихильність, 3 — середня прихильність, 4 — висока прихильність).

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за допомогою автоматичного монітора (PANACARE, Німеччина) після 5 хв перебування в спокої, сидячи або в горизонтальному положенні, на правій руці. Три послідовні вимірювання АТ були проведені з інтервалом 60–90 с за допомогою манжети відповідного розміру. Артеріальна гіпертензія встановлювалася на підставі висновків лікарів, які діагностували гіпертензію раніше, і/або прийому пацієнтом антигіпертензивних ліків, або виявлення середнього систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт.ст. і/або середнього діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт.ст.

У нормі рШКФ до 30 років в середньому дорівнює $125 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ у чоловіків і $95 \pm 20 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ у жінок, після 30 років щорічно знижується на 1 мл/хв/1,73 м^2 . Зниження ШКФ $< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ пов'язане з підвищенням ризику несприятливого прогнозу ХХН (швидке прогресування ХХН і смерть від серцево-судинних подій) (Levey et al., 2011). РШКФ оцінювали за допомогою рівняння Співробітництва з епідеміології хронічних захворювань нирок (CKD-EPI).

Для чоловіків:

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинін плазми (мг/дл)/0,9}]^{-0,411} \times [\text{max креатинін плазми (мг/дл)/0,9}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{вік (роки)}}$$

Для жінок:

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = 144 \times [\text{min креатинін плазми (мг/дл)/0,7}]^{-0,329} \times [\text{max креатинін плазми (мг/дл)/0,7}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{вік (роки)}}$$

Рівень уромодуліну сечі (uMOD) досліджували таким чином. Зразки ранкової сечі (середня порція) розподіляли в пробірки (1,5 мл) відразу після отримання. Усі зразки сечі зберігалися при температурі -20°C . Визначення uMOD проводили за допомогою комерційно доступного аналізу (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Короткі характеристики ІФА для зразків, надані виробником: назва — Human

Таблиця 2. Соціальна характеристика пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст.

		Вік		Стать		Сімейний статус		Трудовий статус	
		До 50 р.	Після 50	Жіноча	Чоловіча	Є родина	Самотні	Працює	Не працює
Кількість пацієнтів	%	67,2	32,8	67,2	32,8	73,8	26,2	78,7	21,3
	n	41	20	41	20	45	16	48	13

Uromodulin/UMOD ELISA Kit (високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення UMOD людини); 96 лунок, зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; зберігання при 4 °C протягом 6 місяців, при –20 °C — протягом 12 місяців. Зразки сечі розводили у співвідношенні 1 : 1 за допомогою буфера для розведення. Сто мікролітрів стандарту, контролю або розведених зразків піпеткою наносили в лунки планшета для мікротитрування (ПМТ); потім додавали 100 мкл буфера для розведення зразка в контрольну лунку (нульову лунку). ПМТ накривали герметиком, що входить до комплекту, та інкубували протягом 120 хв при кімнатній температурі. Через 2 год відкривали ПМТ, обережно виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів і додавали 100 мкл підготовлених біотинільованих антитіл до UMOD людини в кожну лунку. Накривали чашку герметиком та інкубували протягом 90 хв при кімнатній температурі. Промивали планшет 3 рази промивним буфером, виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів. Додавали 300 мкл промивного буфера в кожну лунку для аналізу. Виливали промивний буфер з лунок у відповідний контейнер для відходів. Додавали 100 мкл підготовленого авідин-біотинпероксидазного комплексу в кожну лунку, накривали планшет герметиком, що входить до комплекту, та інкубували 40 хв при кімнатній температурі. Промивали планшет 5 разів промивним буфером, виливали рідину з лунок у відповідний контейнер для відходів. Додавали 300 мкл промивного буфера в кожну лунку для аналізу. Виливали промивний буфер з лунок у відповідний контейнер для відходів. Додавали 90 мкл Color Developing Reagent до кожної лунки й накривали чашку герметиком, що входить до комплекту, та інкубували в темряві протягом 30 хв при кімнатній температурі до появи синього кольору в чотирьох верхніх стандартних лунках. Потім додавали 100 мкл стоп-розчину

в кожну лунку (колір відразу мінявся на жовтий). Протягом 30 хв після припинення реакції розчин субстрату вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Був використаний імуноферментний аналізатор RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Для оцінки розподілу даних використовувався критерій Колмогорова — Смирнова (тест Лілліфорса). Дані з нормальним розподілом були подані як середнє ± стандартне відхилення (дані наведені як $M \pm SD$), з ненормальним — як медіана (нижній кuartиль, верхній кuartиль) (дані наведені як $Me (Q1, Q3)$). Викривлені дані перед аналізом були логарифмічно перетворені. Категорійні дані подані у відсотках.

Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку на початковому етапі. Лінійну регресію проводили із залежною змінною й незалежними змінними. Непарний t-критерій Стюдента застосовували при нормальному розподілі кількісних показників, U-критерій Манна — Уїтні — при ненормальному розподілі, для безперервних змінних для порівняння базових характеристик між групами протягом періоду дослідження. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Р-значення < 0,05 вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювались за допомогою Microsoft Excel 2010 на ПК.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Результати та обговорення

Соціальна характеристика обстежених пацієнтів подана в табл. 2. Вік людей був однорідним, у середньому становив 44–45 років, переважали жінки в

Таблиця 3. Гендерний і віковий розподіл пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. у групах

	Перша група (n = 31)	Друга група (n = 30)	p*	U**
Вік	44,06 ± 12,79	44,97 ± 11,34	0,9827	463
Стать (чоловіки/жінки)	11/20	9/21	0,6574	439,5

Примітки: * — різниця за віком і статтю в групах статистично незначна; ** — знаходиться в 95% діапазоні прийнятності (при рівні значущості $\alpha = 0,05$). Середнє арифметичне виражене як $M \pm SD$.

Таблиця 4. Розподіл і структура первинних клінічних діагнозів у хворих на ХХН 1–5-ї ст.

Діагноз	Кількість пацієнтів	
	n	%
СКХ	22	36,1
Діабетична нефропатія	18	29,5
Подагрична нефропатія	6	9,8
Хронічний пієлонефрит	5	8,2
Гіпертензивна нефропатія	5	8,2
Полікістоз нирок	4	6,6
Хронічний гломерулонефрит	1	1,6

обох групах. Тривалість ХХН у першій групі становила $5,42 \pm 3,88$ (1; 15) року, у другій групі — $5,57 \pm 3,79$ (1; 16) року, вірогідної різниці між групами за віком і статтю не виявлено ($U = 463m$, $p = 0,9827$) (табл. 3).

У структурі ХХН переважала СКХ — 22 особи (36,1 %), хворі на хронічний пієлонефрит — 5 осіб (8,2 %), діабетична нефропатія була у 18 пацієнтів (29,5%), полікістоз нирок — у 4 хворих (6,6 %), подагрична нефропатія — у 6 (9,8 %), хронічний гломеруло-

нефрит — в 1 (1,6 %), гіпертензивна нефропатія — у 5 хворих (8,2 %). Питома вага хворих за причинами ХХН подана в табл. 4. Для всіх пацієнтів індекс коморбідності Чарлсона становив від 0 до 4 [15].

У всіх пацієнтів на початку дослідження показники були меншими, ніж у кінці дослідження. Найнижчий показник у першій групі — GH, у другій — VT. Психологічний компонент здоров'я був нижчим за фізичний компонент здоров'я в обох групах (табл. 5).

Таблиця 5. Показники SF-36 у пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. у групах

		SF-36									
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	ФКЗ	ПКЗ
Перша група, n = 31	Бали*	60 (45; 65)	50 (25; 75)	74 (62; 74)	42 (25; 59,5)	50 (30; 60)	62,5 (62,5; 75)	33,33 (33,33; 66,67)	52 (38; 56)	40,09 (35,63; 47,4)	39,7 (36,25; 42)
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	U	254,5	268,5	184,5	337,5	232	240	248	202,5	276	143,5
	r (29)	0,83	0,692	0,833	0,917	0,888	0,809	0,585	0,807	0,877	0,637
	Бали **	70 (65; 77,5)	75 (75; 75)	100 (84; 100)	52 (42; 64,5)	60 (60; 75)	87,5 (75; 87,5)	66,67 (66,67; 100)	60 (58; 66)	48 (44; 52)	46,7 (43,7; 51,8)
Друга група, n = 30	Бали*	70 (40; 75)	50 (0; 100)	63 (52; 74)	41 (25; 62)	42,5 (30; 55)	75 (62,5; 75)	33,33 (33,33; 66,67)	44 (36; 56)	44 (30,68; 52,15)	37,3 (33,2; 42,7)
	p	< 0,001	< 0,001	0,018	< 0,001	< 0,001	0,003	0,029	< 0,001	< 0,001	0,05
	U	335	315,5	131	297	181	159,5	202,5	199,5	340	70
	r (28)	0,898	0,959	0,429	0,921	0,694	0,528	0,399	0,747	0,94	0,36
	Бали **	75 (65; 80)	75 (50; 100)	84 (74; 100)	57 (42; 67)	60 (55; 60)	75 (75; 87,5)	83,3 (66,67; 100)	60 (56; 64)	48,53 (42,38; 53,18)	46,67 (45,35; 49,45)

Примітки: * — середній бал показника SF-36, отриманий на початку дослідження; ** — середній бал показника SF-36, отриманий у кінці дослідження; бали подані як Me (Q1; Q3); коефіцієнт кореляції Пірсона (r), тест Манна — Уїтні (U) і р-значення (при рівні значущості $\alpha = 0,05$) визначено щодо результатів у групі на початку і в кінці дослідження.

Таблиця 6. Результати лабораторно-інструментальних досліджень

Показник	Перша група, n = 31				Друга група, n = 30			
	На початку	r (29)*	U	У кінці	На початку	r (28)*	U	У кінці
САК (мг/г)	80,1 (69,95; 90,5)	0,996	558,5	75,8 (66,6; 84,9)	87,2 (70,2; 111,7)	0,901	505,5	79,5 (66,8; 103,9)
uMOD (мкг/мл)	29,2 (24,75; 33,3)	0,787	243,5	34,5 (30,65; 37,15)	28,8 (24,1; 30,9)	0,868	252,5	32,8 (28,8; 35,7)
Гемоглобін (г/л)	125 (120; 128)	0,946	476	125 (121; 128,5)	127,5 (118; 132)	0,927	464,5	123,5 (119; 131)
Середній САТ (мм рт.ст.)	143 (131; 151,5)	0,985	543,5	141 (128,5; 145)	142 (131; 153)	0,87	571,5	137,5 (131; 144)
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	86 (82,5; 91,5)	0,857	587	84 (79; 88)	88 (79; 92)	0,878	577	84 (78; 88)
ШКФ за СКД-ЕРІ (мл/хв/1,73 м²)	69 (56,5; 80,5)	0,931	395	73 (66; 83)	58,5 (53; 76)	0,957	323	66,5 (58; 82)

Примітка: * — значний позитивний зв'язок ($p < 0,001$) при рівні значущості $\alpha = 0,05$; результати подані як Me (Q1; Q3).

Таблиця 7. Прихильність до лікування пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. у групах

Прихильність до лікування	Анкета Моріскі — Гріна	
	Перша група (n = 31)	Друга група (n = 30)
Низька	3	4
Середня	23	19
Висока	5	7

Таблиця 8. Множинна лінійна регресія (між факторами й показниками опитувальників)

Змінна	ФКЗ SF-36		ПКЗ SF-36		Анкета Моріскі — Гріна	
	β	p	β	p	β	p
Вік	−0,837247	−0,000000 0093224	−0,362049	−0,0219765	−0,0102078	0,786221
САК	−0,000425	0,28427	0,0279778	0,862255	−0,149846	0,195356
uUMOD	0,277806	0,429291	0,125116	0,841409	−0,0882001	0,466597
pШКФ	0,639336	0,23511	0,205092	0,571643	0,0586336	0,455846

Було оцінено наступні параметри, що є релевантними маркерами прогресування ХХН: рШКФ, САТ, ДАТ, САК. Також визначався рівень uUMOD. Спостерігався значний позитивний зв’язок ($p < 0,001$), який був найбільше виражений щодо рШКФ, САК, САТ, гемоглобіну (табл. 6).

Проведена оцінка прихильності до лікування за допомогою опитувальника Моріскі — Гріна. У кінці дослідження 12 пацієнтів (19,67 %) мали 4 бали за шкалою Моріскі — Гріна, що означало високу прихильність до терапії (табл. 7).

Було виявлено вірогідно сильний позитивний зв’язок між ЯЖ і рШКФ, САК, uUMOD (табл. 8).

Показники SF-36 на початку були нижчими, ніж у кінці дослідження (рис. 1, 2).

На початку лікування між показником ЯЖ (ФКЗ) і uUMOD був значний середній позитивний зв’язок: $r(59) = 0,372$; $p = 0,003$, між показником ЯЖ (ФКЗ) і рШКФ був значний позитивний зв’язок: $r(59) = 0,707$; $p < 0,001$. Між показником ЯЖ (ПКЗ) і прихильністю пацієнтів до лікування був дуже незначний позитивний зв’язок: $r(59) = 0,0882$; $p = 0,499$ (рис. 3–5).

Обговорення

Незважаючи на впровадження більш сучасних технологій, проблема прогресування ХХН ще досі не вирішена. ХХН негативно впливає на ЯЖ, збільшує

тривалість стаціонарного лікування, потребує постійного спостереження в лікарів і довічного лікування. Проблема ЯЖ хворих із ХХН є актуальною.

Отримані нами результати підтверджують дані багатьох досліджень (CKD-PC, INCIPe, PREVEND, CKD-ROUTE [16] та ін. [9, 17–21]), які демонструють, що хворі на додіалізу ХХН мають низьку ЯЖ. Під час власного дослідження нами отримано вірогідне покращання ($p < 0,001$) ЯЖ пацієнтів з додіалізою ХХН після

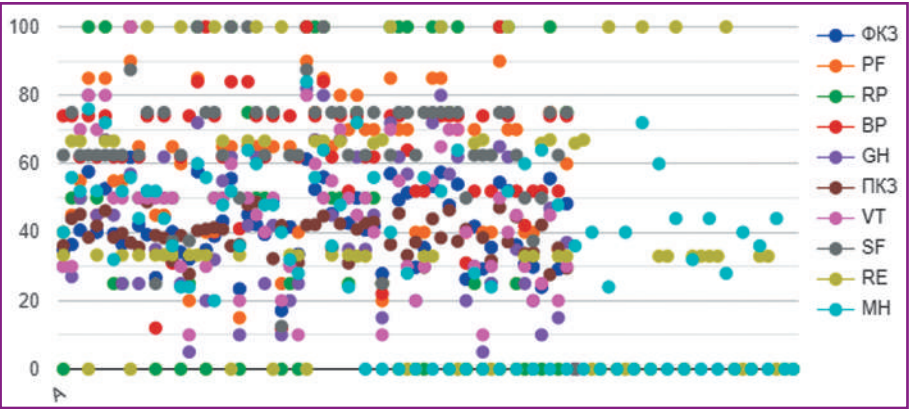


Рисунок 1. Показники SF-36 у пацієнтів із ХХН на початку дослідження

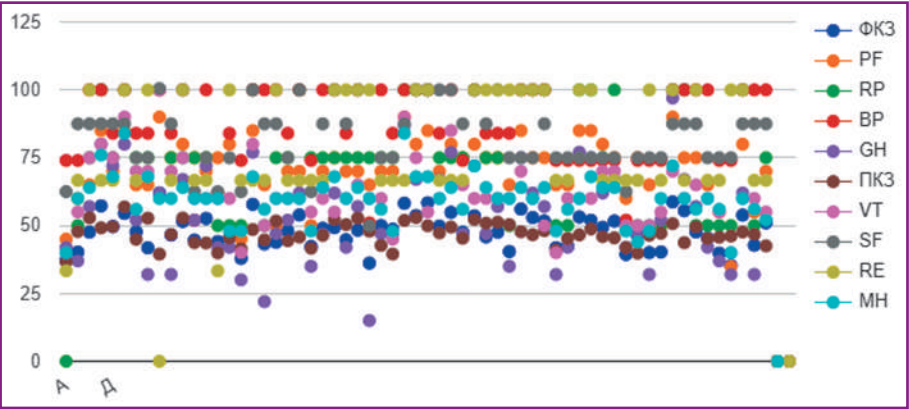


Рисунок 2. Показники SF-36 у пацієнтів із ХХН у кінці дослідження

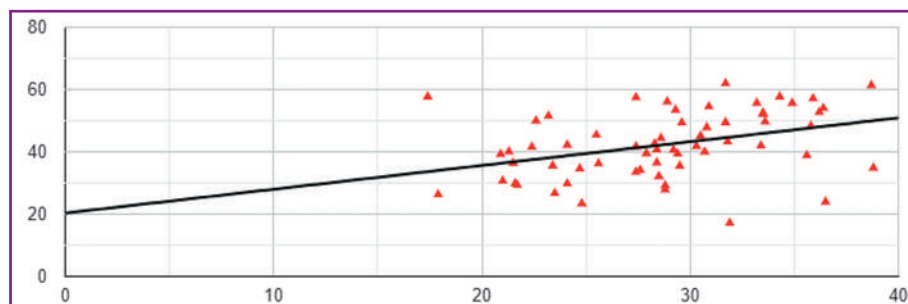


Рисунок 3. Зв'язок рівня uMOD з показником ЯЖ (ФКЗ)

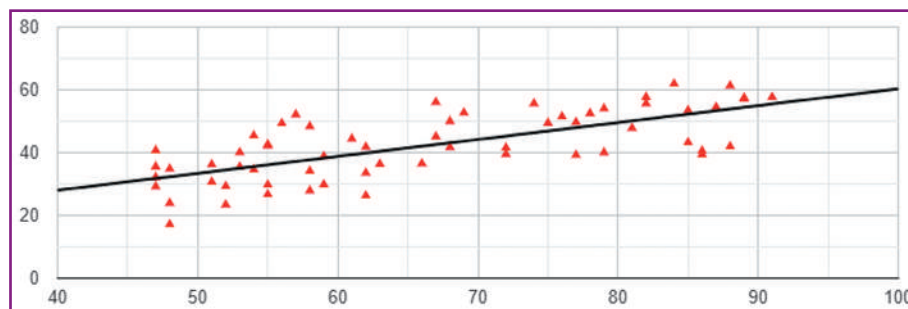


Рисунок 4. Зв'язок величини рШКФ з показником ЯЖ (ФКЗ)

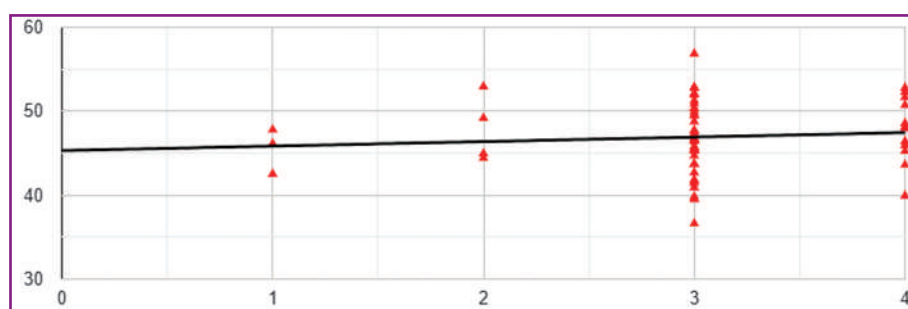


Рисунок 5. Зв'язок прихильності пацієнтів до лікування з показником ЯЖ (ПКЗ)

для терапевтичного втручання (антиоксидантної терапії убіхіноном і глутатіоном протягом 3 місяців).

Визначення ЯЖ для пацієнта з додіалізною ХХН є важливою умовою розрахунку показника QALY (Quality-Adjusted Life Years, $QALY = Nk$, де N — кількість років майбутнього життя; k — стандартизований коефіцієнт ЯЖ) для визначення обґрунтованості й ефективності лікування пацієнтів із ХХН.

Висновки

На сьогодні є необхідність у верифікації нових терапевтичних втручань, що є безпечними для хворих. Результати показали, що антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво покращує ЯЖ пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку й ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для опрацювання стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при написанні статті.

Інформація про фінансування. Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Екскреція uMOD і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу» у рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022), номер державної реєстрації 0121U100446, і «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023), № 0119U101718.

Інформація про внесок кожного автора. Денова Л.Д. — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту; Іванов Д.Д. — концепція і дизайн дослідження.

Список літератури

1. Fletcher B.R., Damery S., Aiyegbusi O.L., Anderson N., Calvert M., Cockwell P. et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022 Apr 6. 19(4). e1003954. doi: 10.1371/journal.pmed.1003954. PMID: 35385471; PMCID: PMC8985967.
2. Rydén A., Nolan S., Maher J., Meyers O., Kündig A., Bjursell M. Understanding the patient experience of chronic kidney disease stages 2–3b: a qualitative interview study with Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) debrief. *BMC Nephrol.* 2022 Jun 1. 23(1). 201. doi: 10.1186/s12882-022-02826-3. PMID: 35641914; PMCID: PMC9155979.
3. Ghiasi B., Sarokhani D., Dehkordi A.H., Sayehmiri K., Heidari M.H. Quality of Life of patients with chronic kidney disease in Iran: Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J. Palliat. Care.* 2018 Jan-Mar. 24(1). 104–111. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_146_17. PMID: 29440817; PMCID: PMC5801615.
4. Alhaji M.M., Tan J., Hamid M.R., Timbuk J.A., Naing L., Tuah N.A. Determinants of quality of life as measured with variants of SF-36 in patients with predialysis chronic kidney disease. *Saudi Med. J.* 2018 Jul. 39(7). 653–661. doi: 10.15537/smj.2018.7.21352. PMID: 29968886; PMCID: PMC6146254.
5. Kefale B., Alebachew M., Tadesse Y., Engidawork E. Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A

hospital-based cross sectional study. *PLoS One*. 2019 Feb 27. 14(2). e0212184. doi: 10.1371/journal.pone.0212184. PMID: 30811447; PMCID: PMC6392259.

6. Anderson A.H., Xie D., Wang X., Baudier R.L., Orlan-di P., Appel L.J. et al. CRIC Study Investigators. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis*. 2021 Jan. 77(1). 56–73.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.011. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866540; PMCID: PMC7752839.

7. Tuot D.S., McCulloch C.E., Velasquez A., Schillinger D., Hsu C.Y., Handley M., Powe N.R. Impact of a Primary Care CKD Registry in a US Public Safety-Net Health Care Delivery System: A Pragmatic Randomized Trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2018 Aug. 72(2). 168–177. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.058. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29699885; PMCID: PMC6057801.

8. Miller L.M., Rifkin D., Lee A.K., Kurella Tamura M., Pajewski N.M., Weiner D.E. et al. Association of Urine Biomarkers of Kidney Tubule Injury and Dysfunction With Frailty Index and Cognitive Function in Persons With CKD in SPRINT. *Am. J. Kidney Dis*. 2021 Oct. 78(4). 530–540.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.009. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33647393; PMCID: PMC8390569.

9. Liu J., Zhong J., Yang H., Wang D., Zhang Y., Yang Y. et al. Biotic Supplements in Patients With Chronic Kidney Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Ren. Nutr*. 2022 Jan. 32(1). 10–21. doi: 10.1053/j.jrn.2021.08.005. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34666930; PMCID: PMC9793596.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct. 100(4S). S1–S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021. PMID: 34556256.

11. Lightfoot C.J., Howell M., Smith A.C. How to assess quality of life in persons with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2021 Nov 1. 30(6). 547–554. doi: 10.1097/MNH.0000000000000740. PMID: 34433189.

12. MAPI Research Institute. <https://www.mapi-institute.com>.

13. Hussien H., Apetrii M., Covic A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2021 Feb. 21(1). 43–54. doi: 10.1080/14737167.2021.1854091. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33213186.

14. Saxena A., Srinivasa S., Veerappan I., Jacob C., Mahal-dar A., Gupta A., Rajagopal A. Enzobiotics — A Novel Therapy for the Elimination of Uremic Toxins in Patients with CKD (EETOX Study):

A Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutri-ents*. 2022 Sep 15. 14(18). 3804. doi: 10.3390/nu14183804. PMID: 36145188; PMCID: PMC9503043.

15. Fois A., Torreggiani M., Trabace T., Chatrenet A., Long-hitano E., Mazé B. et al. Quality of Life in CKD Patients on Low-Protein Diets in a Multiple-Choice Diet System. Comparison between a French and an Italian Experience. *Nutrients*. 2021 Apr 18. 13(4). 1354. doi: 10.3390/nu13041354. PMID: 33919635; PMCID: PMC8073895.

16. Chen S., Chen L., Jiang H. Prognosis and risk factors of chronic kidney disease progression in patients with diabetic kidney disease and non-diabetic kidney disease: a prospective cohort CKD-ROUTE study. *Ren. Fail*. 2022 Dec. 44(1). 1309–1318. doi: 10.1080/0886022X.2022.2106872. PMID: 35938702; PMCID: PMC9361770.

17. Joseph C.B., Mariniello M., Yoshifuji A., Schiano G., Lake J., Marten J. et al. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2022 Mar. 33(3). 511–529. doi: 10.1681/ASN.2021040491. PMID: 35228297; PMCID: PMC8975067.

18. Ascher S.B., Scherzer R., Estrella M.M., Berry J.D., de Lemos J.A., Jotwani V.K. et al.; SPRINT Research Group. Kidney tubule health, mineral metabolism and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2022 Aug 22. 37(9). 1637–1646. doi: 10.1093/ndt/gfab255. PMID: 34473302; PMCID: PMC9649818.

19. Bakhoun C.Y., Anderson C.A.M., Juraschek S.P., Rebolholz C.M., Appel L.J., Miller E.R. et al. The Relationship Between Urine Uromodulin and Blood Pressure Changes: The DASH-Sodium Trial. *Am. J. Hypertens*. 2021 Mar 11. 34(2). 154–156. doi: 10.1093/ajh/hpaa140. PMID: 32856709; PMCID: PMC7951043.

20. Kalantar-Zadeh K., Lockwood M.B., Rhee C.M., Tantisat-tamo E., Andreoli S., Balducci A. et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2022 Mar. 18(3). 185–198. doi: 10.1038/s41581-021-00518-z. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34980890.

21. Rahimimoghadam Z., Rahemi Z., Sadat Z., Mirbagher Ajor-paz N. Pilates exercises and quality of life of patients with chronic kidney disease. *Complement. Ther. Clin. Pract*. 2019 Feb. 34. 35–40. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.10.017. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30712743.

Отримано/Received 03.01.2023

Рецензовано/Revised 13.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.01.2023 ■

Information about authors

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; member of the Ukrainian Association of Nephrologists; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>

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

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

Information about funding. The work was performed at the graduate student's own expense. The article is part of the research work of the graduate student of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine named "Excretion of uMOD and its clinical and laboratory assessment, significance in early diagnosis, renal protection and optimization of CKD treatment against the background of molecular stress" within the framework of the department's research project on the topics: "Development of technology for preserving kidney function in patients with CKD and hyperuricemia" (2021–2022), state registration number 0121U100446, and "Studying the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (2019–2023), number 0119U101718.

Authors' contribution. L.D. Denova — collection, processing, analysis of the obtained data, writing the text; D.D. Ivanov — concept and design of the study.

L.D. Denova¹, D.D. Ivanov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Quality of life of patients with pre-dialysis chronic kidney disease,
its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion**

Abstract. Background. The purpose of this study was to assess the quality of life (QoL) in patients with pre-dialysis chronic kidney disease (CKD), to reveal the factors affecting the QoL in this category of patients and to investigate the effect of antioxidant therapy on the QoL of patients with CKD stages 1–5. **Materials and methods.** Patients with CKD (n = 61), whose average age was 44.51 ± 11.90 years, were included in the study. Twenty (32.79 %) men and 41 (67.21 %) women were divided into two groups representative in terms of age and gender composition: group 1 (n = 31) — patients with CKD who took glutathione 100 mg 2 times a day with meals for 3 months, group 2 (n = 30) — those with CKD who took ubiquinone 100 mg once daily with meals for 3 months. The QoL was assessed using the SF-36 questionnaire. Patient adherence to treatment was assessed with the Morisky-Green test. To assess the kidney function of patients, the level of urinary uromodulin excretion (uUMOD), urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) were determined. The impact of antioxidant therapy on the QoL of these patients was evaluated and the factors affecting QoL were determined. **Results.** In the structure of CKD, urolithiasis was most common — 22 (36.1 %) patients, 5 (8.2 %) people had chronic pyelonephritis, 18 (29.5 %) — diabetic nephropathy, 4 (6.6 %) — polycystic kidney disease, 6 (9.8 %) — gouty nephropathy, 1 (1.6 %) — chronic glomerulonephritis and 5 (8.2 %) patients presented with hypertensive nephropathy. The duration of CKD in the first group was 5.42 ± 3.88 (1; 15) years, in the second one — 5.57 ± 3.79 (1; 16)

years, no significant difference was found between the groups in terms of age and gender ($U = 463m$, $p = 0.9827$). In all patients, the indicators at the beginning were lower than those by the end of the study. The lowest indicator in the first group is general health, in the second — vitality. The psychological component of health (PsCH) was lower than the physical component of health (PhCH) in both groups. A significant positive relationship ($p < 0.001$) was observed, which was most pronounced for glomerular filtration rate (GFR), ACR, systolic blood pressure, hemoglobin. At the end of the study, 12 (19.67 %) patients had 4 points on the Morisky-Green test, which meant high adherence to therapy. There was a reliable strong positive relationship between the QoL and GFR, ACR, uUMOD. At the beginning of treatment, a significant average positive relationship was found between the QoL (PhCH) and uUMOD: $r(59) = 0.372$, $p = 0.003$; between the QoL (PhCH) and GFR, there is a significant positive relationship: $r(59) = 0.707$, $p < 0.001$. There is a very insignificant positive relationship between the QoL (PsCH) and patients' adherence to treatment, $r(59) = 0.0882$, $p = 0.499$. **Conclusions.** Antioxidant therapy with glutathione and ubiquinone significantly improves the QoL of patients with CKD. Considering the safety and effectiveness of antioxidant therapy, we suggest including antioxidant therapy in treatment protocols for patients with CKD. Further research is recommended to determine a standard protocol.

Keywords: chronic kidney disease; glutathione; ubiquinone; antioxidant therapy; quality of life

Лагодич Є.К.

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

Використання препарату ритуксимаб у педіатричній нефрологічній практиці

Резюме. Матеріали та методи. У статті наведені результати аналізу історій хвороби 16 дітей із гломерулопатіями, які отримували лікування ритуксимабом згідно зі встановленими діагнозами. Вік дітей від 5 до 18 років, розподіл за статтю — 5 хлопчиків (31,3 %), 11 дівчаток (68,8 %). 12 дітей (75 %) отримували ритуксимаб з приводу часто рецидивуючого/стероїдозалежного нефротичного синдрому (FRNS/SDNS) та 4 дитини (25 %) — з приводу вовчакового нефриту. **Результати.** У деяких випадках ритуксимаб призначався на фоні прийому *per os* глюкокортикоїдів. Під час введення ритуксимабу використовувався протокол, у якому передбачено попереднє введення метилпреднізолону у дозі 1 мг/кг або гідрокортизону 100 мг, з подальшим введенням ритуксимабу у дозі 15 мг/кг зі швидкістю приблизно 50 мл/годину за допомогою інфузомату, попередньо розведеного фізіологічним розчином 1 мг/мл, з постійним моніторингом за станом дитини. Частота інфузій ритуксимабу була як мінімум двічі з інтервалом у два тижні. За потреби, після контролю рівня CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або при збереженні активного процесу ритуксимаб вводився повторно через 6 міс. після останнього введення. У дні лікування ритуксимабом діти, які отримували глюкокортикоїди *per os*, їх не отримували, але наступного дня після інфузії прийом стероїдів *per os* продовжувався в тій самій дозі. 9 дітей отримували супроводжувальну терапію *per os* інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту у ренопротективній дозі, яка не відмінювалась у дні проведення інфузії ритуксимабу. Під час введення ритуксимабу у 2 дітей відмічались побічні реакції у вигляді зниження артеріального тиску і тахікардії, які зазвичай виникали на тлі збільшення швидкості введення і після припинення інфузії та подальшого зменшення її швидкості усувалися. У всіх інших дітей переносимість ритуксимабу була доброю. Проводилась оцінка ефективності терапії ритуксимабом за рівнем протеїнурії, який на початку лікування становив у середньому 4,0 г/л, а після введення ритуксимабу — 0,5 г/л. **Висновки.** На сьогодні, в умовах військового стану в Україні та обмежених ресурсів, використання ритуксимабу відкриває нові можливості у лікуванні нефрологічної патології у дітей, виступаючи альтернативою тривалого використання глюкокортикоїдів, спрощуючи лікування та знижуючи кількість побічних дій, особливо у дітей з FRNS/SDNS та при патологія-опосередкованих АТ (вовчаковий нефрит). Але важливо дотримуватись протоколу введення ритуксимабу та особливо швидкості введення через часті побічні інфузійні реакції.

Ключові слова: ритуксимаб; дитяча нефрологія; нефротичний синдром; вовчаковий нефрит

Вступ

Ритуксимаб (RTX) являє собою химерне (миша/людина) моноклональне антитіло зі здатністю виснажувати популяції В-клітин шляхом націлювання на антиген CD20, що експресується на клітинній поверхні. Препарат затверджений для медичного використання в 1997 році в онкології, спочатку при В-клітинній лімфомі та посттрансплантаційних лімфопроліфератив-

них захворюваннях, що передувало його поточному застосуванню в різних галузях медицини, де він став одним із найбезпечніших та найефективніших методів лікування на основі антитіл.

Останнім часом RTX частіше стали застосовувати у дітей з різними захворюваннями нирок, включно з вовчаковим нефритом, васкулітом, асоційованим з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами,

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Лагодич Єлізавета Костянтинівна, асистентка кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

For correspondence: Yelizaveta Lagodich, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

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

при нефротичному синдромі (НС) і за різних сценаріїв до та після трансплантації нирки [1–3].

Мета: оцінити ефективність та безпеку застосування RTX у дітей на прикладі 16 клінічних випадків.

Матеріали та методи

16 дітей віком 5–18 років із гломерулопатіями отримували лікування ритуксимабом згідно зі встановленими діагнозами. Ретроспективне дослідження оцінювало дані за дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters).

Проаналізовано статті з інформацією щодо RTX на ресурсах PubMed, Sage journal, BMC, NIH і наведено досвід використання RTX у дітей з нефрологічною патологією в Україні.

Результати та обговорення

Проаналізовано 16 історій хвороби дітей, яким проводилось в/в введення RTX у зв’язку з прогресуючим перебігом нефрологічної патології, віком від 5 до 18 років. Розподіл за статтю: 5 хлопчиків (31,3 %), 11 дівчаток (68,8 %). 12 дітей (75 %) отримували RTX з приводу часто рецидивуючого/стероїдзалежного нефротичного синдрому (FRNS/SDNS) та 4 (25 %) дитини — з приводу вовчакового нефриту (табл. 1).

У деяких випадках RTX призначався на фоні прийому *per os* глюкокортикоїдів. Під час введення RTX використовувався протокол, у якому передбачено попереднє введення метилпреднізолону у дозі 1 мг/кг або гідрокортизону 100 мг, з подальшим введенням RTX у дозі 15 мг/кг зі швидкістю приблизно 50 мл/годину за допомогою інфузомату, попередньо розведеного фізіологічним розчином 1 мг/мл, з постійним моніторингом стану дитини [4]. RTX вводився як мінімум дві-

чі з інтервалом у два тижні. За потреби, після контролю рівня CD20 у сироватці крові, за наявності будь-якої кількості клітин або при збереженні активного процесу RTX вводився повторно через 6 міс. після останнього введення [5]. У дні лікування RTX діти, які отримували стероїди *per os*, їх не отримували, але наступного дня після інфузії прийом глюкокортикоїдів *per os* продовжувався в тій самій дозі. Деякі діти отримували супроводжувальну терапію *per os* інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту у ренопротективній дозі, яка не відмінялась у дні введення RTX.

У двох дітей відмічались побічні реакції на введення RTX у вигляді зниження артеріального тиску і тахікардії, які зазвичай виникали на тлі збільшення швидкості введення і після припинення інфузії та подальшого зменшення її швидкості усувалися [4, 6]. У всіх інших дітей переносимість RTX була доброю.

Ефективність терапії RTX оцінювалась за рівнем протеїнурії, який на початку лікування становив у середньому 4,0 г/л, а після введення RTX — 0,5 г/л (табл. 1).

Важливим практичним аспектом є застосування ритуксимабу у дітей з нефротичним синдромом та люпус-нефритом в умовах обмежених ресурсів за військового стану в Україні. Введення ритуксимабу фактично виступає альтернативою тривалого прийому глюкокортикоїдів. Таким чином, спрощується лікування, зменшується кількість побічних дій та підвищується ефективність терапії, забезпечуючи безрецидивний перебіг, а лікар може впевнено контролювати виконання своїх призначень з огляду на те, що інфузія проводиться під контролем дитячого нефролога і діє 6–8 місяців.

RTX є химерним імуноглобуліновим антитілом IgG1 каппа-типу, яке індукує лізис В-клітин. Він скла-

Таблиця 1. Характеристика дітей, які отримували RTX

Пацієнт	Стать	Вік	Клінічний/морфологічний діагноз	Початковий/кінцевий рівень протеїнурії
М.	Хлоп.	18	НС	5/1,7
Д.	Дівч.	16	Люпус-нефрит	7/0,1
Т.	Дівч.	12	Люпус-нефрит	8/2,5
К.	Дівч.	12	НС	3/0
А.	Хлоп.	13	НС	3/0
П.	Дівч.	12	Люпус-нефрит	1/0
Ю.	Хлоп.	9	НС	6/2,5
З.	Дівч.	18	Люпус-нефрит	4/0
Ш.	Дівч.	15	НС	3/0
Б.	Дівч.	9	НС	6/0
С.	Дівч.	5	НС	3/0
К.	Дівч.	5	НС	3/0
П.	Дівч.	16	НС	4,5/1,5
Л.	Хлоп.	8	НС	3/0
С.	Хлоп.	6	НС	2/0
С.	Дівч.	6	НС	3/0

дається з константної послідовності людини (ділянка Fc) та варіабельної послідовності анти-CD20 миші (ділянка Fab) (рис. 1А).

Він зв'язується безпосередньо з антигеном CD20, який являє собою неглікозилований тетразв'язуючий фосфопротеїн, вбудований у клітинну мембрану, обмежений клітинами лінії В-клітин, включно з пре-В-клітинами, клітинами пам'яті та В-лімфоцитами, що виявлені в таких тканинах, як біла пульпа селезінки та лімфатичні вузли. У здорових плазматичних клітинах, про-В-клітинах чи інших нормальних тканинах цей специфічний антиген відсутній. Після зв'язування з RTX CD20 транслюкується в ліпідні рафти, де він передає сигнали через тирозинкінази, мітоген-активовані протеїнкінази і фосфоліпазу Сγ, опосередковуючи інгібування росту В-клітин або індукуючи апоптоз [2].

Механізм дії RTX реалізується за допомогою кількох шляхів, які дозволяють йому бути корисним при широкому спектрі захворювань нирок:

- виснаження В-клітин;
- непряма/пряма дія на Т-клітини;
- пряма дія на подоцити.

Виснаження В-клітин відбувається шляхом:

— антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). Антитіло RTX зв'язується із рецептором CD20 через свою частину Fab, відкриваючи свою ділянку Fc для ефektorних клітин, якот природні клітини-кілери, макрофаги та нейтрофіли (рис. 1Б) [7, 8];

— комплементзалежної цитотоксичності (CDC). Подібно до ADCC, В-клітинні лімфоцити утворюють комплекси з антитілом RTX та активують каскад комплементу, що призводить до формування мембраноатакуючого комплексу, який викликає лізис клітин [7, 8];

— прямого впливу на аномальні В-клітинні лімфоцити. Механізм прямої дії RTX на аномальні В-клітинні лімфоцити до кінця не зрозумілий. Щойно комплекс сформований, уражена клітина може безпосередньо зазнати апопто-

зу, інгібування проліферації та зміни клітинного циклу [1, 8].

Виснаження В-клітин, ймовірно, знижує вироблення аномальних автореактивних антитіл, що пояснює позитивний ефект RTX при різних аутоімунних нефрологічних захворюваннях [2].

Вплив на Т-клітинні лімфоцити

Оскільки В-клітини продукують коstimуючі сигнали після активації Т-клітин та цитокінів, які модулюють диференціювання Т-клітин, виснаження В-клітин може бути корисним при порушеннях, опо-

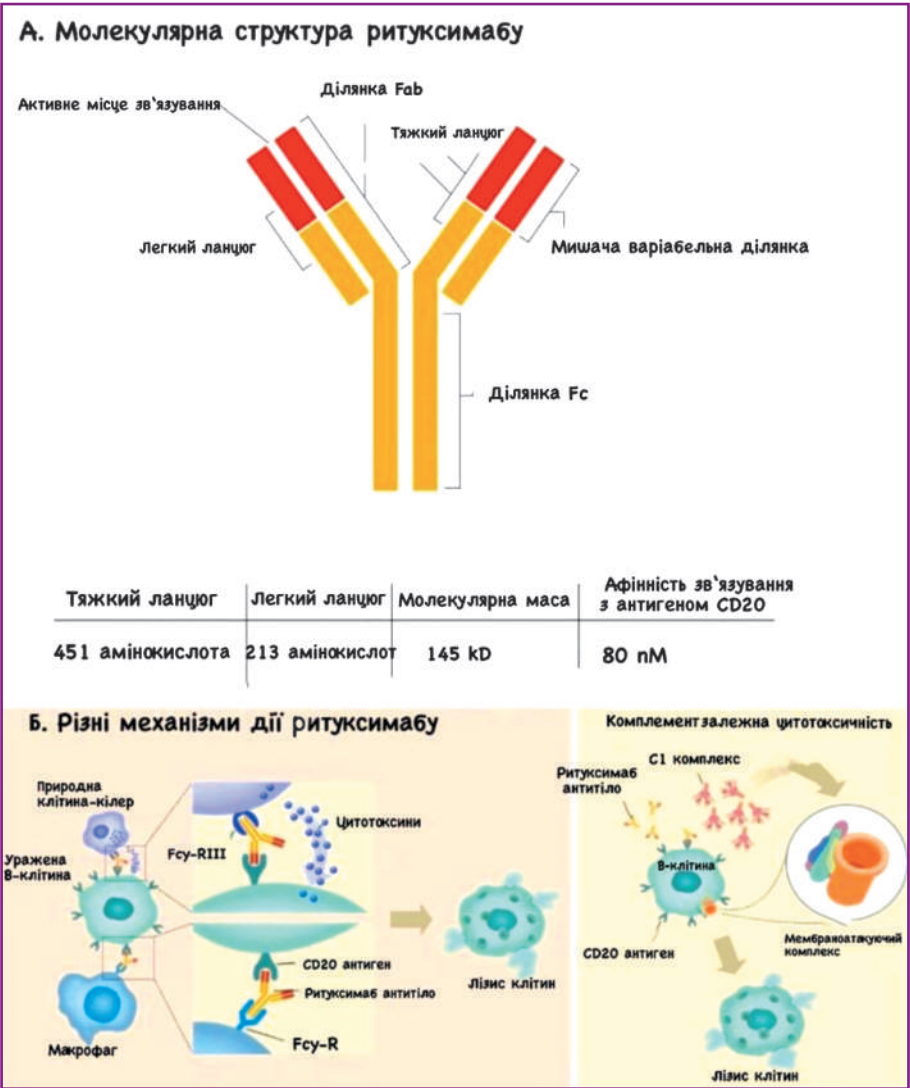


Рисунок 1: А. Молекулярна структура RTX, маса ланцюгів та афінність зв'язування. Б. Використання RTX антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та комплементзалежної цитотоксичності (CDC) у кінцевому підсумку призводить до лізису клітин. Цей механізм має місце з макрофагами, природними клітинами-кілерами (NK) та нейтрофілами. На рисунку наведено приклад на NK-клітинах. RTX зв'язується з ураженою клітиною (CD20) через частину Fab і оголює ділянку Fc. Рецептор Fcy-RIII/CD16 NK-клітин зв'язується з Fc-ділянкою ритуксимабу, утворюючи комплекс. Після свого утворення NK-клітина піддається дегрануляції, вивільняючи цитотоксини, які опосередковують лізис клітини-мішені. Під час CDC антитіло RTX зв'язується з ураженими клітинами (CD20) і викликає активацію каскаду комплементу [2]

середкованих Т-клітинами. Крім того, деякі Т-клітини можуть мати рецептори CD20, що забезпечують пряму дію RTX [9].

Пряма дія ритуксимабу на подоцити

Було показано, що RTX зв'язується із сфінгомелініфосфодіестеразною кислотопоподібною 3b (SMPDL-3b) на поверхні подоцитів, що регулює активність кислотної сфінгомелінази та запобігає руйнуванню актинового цитоскелета та апоптозу подоцитів [10].

Використання ритуксимабу (RTX) у дитячій нефрології

Нефротичний синдром

Позитивний ефект RTX для педіатричного НС був виявлений випадково, коли дитині з часто рецидивуючим/стероїдзалежним НС (FRNS/SDNS) вводили RTX з приводу ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. Поряд із підвищенням кількості тромбоцитів також відзначалася стійка ремісія НС [11].

На сьогодні, хоча механізми терапевтичних ефектів RTX залишаються незрозумілими, він став важливим інструментом в арсеналі дитячого нефролога. Протеїнурія при НС може бути обумовлена ще не розпізнаним фактором(-ами) проникності Т-клітинного цитокіну, і, як зазначено вище, це можна модулювати за допомогою виснаження В-клітин під дією RTX. Також, як сказано раніше, RTX має пряму стабілізуючу дію на подоцити [10, 12, 13].

За статистичними даними відомо, що у 50 % дітей з НС розвивається FRNS/SDNS, і їм потрібні стероїдзберігаючі препарати, як-от циклофосфамід, мікофенолату мофетил (MMF) та інгібітори кальциневрину (CNI)—такролімус або циклоспорин [14]. Тому вивченню дії RTX при НС приділяється велика увага в педіатричних дослідженнях, де він продемонстрував значний стероїдзберігаючий та CNI-зберігаючий потенціал серед FRNS/SDNS [15–20]. У публікації М. Kallash та співавт. щодо FRNS/SDNS було показано, що застосування RTX призводить до середньої ремісії тривалістю 12–20 тижнів, зниження частоти рецидивів та зменшення або відміни кортикостероїдів та інших імунодепресантів [21]. Також у нещодавньому дослідженні було продемонстровано його значний стероїдзберігаючий ефект, що поліпшує параметри зростання та ожиріння [22].

Васкуліт

Вважається, що порушення імунної системи та вироблення антитіл відіграють важливу роль як при асоційованому з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA) васкуліті (AAV), включно з гранулематозом з поліангіїтом (GPA), еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом (EGPA) та мікроскопічним поліангіїтом (MPA), так і при люпус-нефриті, тому ефект RTX щодо виснаження В-лімфоцитів, швидше за все, є позитивним в лікуванні цих патологій [2, 23].

Однак дослідження із використання RTX при вищезазначених нозологічних формах у педіатричних пацієнтів є обмеженими.

Marks і співавт. перші опублікували дослідження щодо успішно пролікованих дітей з люпус-нефритом, дійшовши висновку, що близько 50 % пацієнтів переходять у повну ремісію [24]. Basu і співавт. провели порівняльне дослідження у пацієнтів з люпус-нефритом, що розпочався в дитячому віці, які отримували RTX, MMF або циклофосфамід разом з пероральним преднізолоном, і відзначили, що у пацієнтів, які отримували RTX, період без загострень був значно довшим, ніж у пацієнтів, які отримували MMF та циклофосфамід. Автори дійшли висновку щодо більш високої ефективності та середньої безпеки RTX порівняно з MMF або циклофосфамідом у дітей з люпус-нефритом [25].

Введення та дозування ритуксимабу

Перед призначенням введення RTX рекомендовано виключення гепатиту В, туберкульозу та визначення вакцинального статусу пацієнта з дотриманням чинних рекомендацій з імунізації, вакцинацію слід завершити не менше ніж за 4 тижні до початку введення ритуксимабу [2, 14].

Звичайно за 30 хв до введення RTX дітям проводиться премедикація: хлорфенаміном або гідроксизином (0,5–1 мг/кг *per os*, максимально 100 мг), в/в метилпреднізолоном (1 мг/кг, максимально 50 мг), парацетамолом *per os* (10–15 мг/кг, максимально 1 г) та ондасетроном (0,15 мг/кг *per os* або в/в, максимально 8 мг) [2].

RTX призначається у дозі 375 мг/м² на інфузію, від 1 до 4 введень, на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо кількості введень RTX у дітей при нефрологічній патології [27].

RTX розбавляють до 1–4 мг/мл у 0,9% розчині хлориду натрію і вводять спочатку зі швидкістю приблизно 1 мл/кг/годину (максимум 50 мл/годину), яку збільшують щогодини на 1 мл/кг при ретельному моніторингу будь-яких небажаних явищ [2].

При проведенні нещодавнього міжнародного багаторецентрового дослідження за участю 511 дітей від 1–18 років з тяжким перебігом SDNS/FRNS, які отримували RTX у трьох дозуваннях — низькому (375 мг/м²), середньому (375 мг/м² × 2) та високому (375 мг/м² × 3–4), разом з підтримуючою імуносупресивною терапією (одноразовий прийом кортикостероїдів, MMF або CNI при першому рецидиві або протягом 6 міс. після лікування ритуксимабом) або без неї, з подальшим спостереженням за дітьми протягом 18 міс. та більше, було отримано результати, що діти, яким вводили низькі дози RTX без підтримуючої імуносупресії, мали найменший безрецидивний період. Отже, як доза RTX, так і підтримуюча імуносупресія мали важливий вплив на результати лікування [28].

Клінічні рекомендації IPNA з діагностики та лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом (SRNS) пропонують призначати ко-тримоксазол усім дітям після введення RTX на період від 3 до 6 міс., залежно від відновлення В-клітин та супутнього імуносупресивного лікування, для антибіотикопрофілактики розвитку пневмоцистної пневмонії [29].

Можливі побічні ефекти

Більшість досліджень з використання RTX у педіатричній практиці показали достатній профіль безпеки.

Згідно з інструкцією до RTX найчастішим побічним явищем можуть бути інфузійні реакції (симптоми, подібні до анафілаксії, лихоманка, озноб, висип, ангіоневротичний набряк, задишка та гіпотензія), що зазвичай виникають протягом 30–120 хв після початку введення і корегуються зниженням швидкості інфузії або її припиненням. Ризик інфузійних реакцій значно знижується під час послідовних інфузій.

До інших можливих побічних ефектів належить головний біль, запаморочення, гіпертонія, інфаркт міокарда, шлуночкова тахікардія, мерехтлива аритмія, кашель, бронхоспазм, облітеруючий бронхіоліт, нудота, блювання, болі в животі, підвищення рівня АЛТ, порушення електролітного складу крові, периферичні набряки, гіпогаммаглобулінемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та нейтропенія [30].

При довгостроковому спостереженні за пацієнтами після введення RTX дослідники не відмічали значних побічних ефектів [31].

Висновки

Використання RTX відкрило нові можливості у лікуванні нефрологічної патології у дітей, особливо при SDNS/FRNS та при патологія-опосередкованих АТ (AAV, вовчаковий нефрит).

З огляду на побічні явища у вигляді інфузійних реакцій, що виникають найчастіше, важливо дотримуватись рекомендованої швидкості інфузії та проводити постійний моніторинг стану дитини під час введення RTX.

Незважаючи на високу ефективність RTX при нефрологічній патології у дітей, необхідно проводити подальші дослідження щодо оптимальної частоти повторних доз при нефрологічній патології та довгострокових ефектів після введення RTX.

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

Подяка. Автор висловлює подяку завідувачу кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професору Д.Д. Іванову, асистентці кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій НМУ ім. О.О. Богомольця І.М. Завальній, д.м.н, завідувачці кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 професорці Л.І. Вакуленко за надану інформацію про використання ритуксимабу у дітей.

Список літератури

1. Bosch X., Ramos-Casals M., Khamashta M.A. *Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases*. Springer Science & Business Media, 2013. P. 1–4. Archived from the original on 5 November 2017.
2. Sinha R., Agrawal N., Xue Y., et al. Use of rituximab in paediatric nephrology. *Archives of Disease in Childhood*. 2021. 106. 1058–1065.

3. Salles G., Barrett M., Foà R., et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv. Ther.* 2017. 34. 2232–73. 10.1007/s12325-017-0612-x.
4. Вакуленко Л.І., Литвинова О.М., Посмітюха І.В. Застосування ритуксимабу в лікуванні дітей з нефротичним синдромом. *Нирки*. 2022. № 11(2). DOI: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.365.
5. Іванов Д.Д., Дядик О.О., Ротова С.О., Іванова М.Д. 10-річний особистий досвід застосування ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів. *Нирки*. 2020. № 9(2). С. 99–104. DOI: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409.
6. Іванов Д.Д., Завальна І.М. Інфузійні реакції на введення ритуксимабу: алгоритм дій. *Нирки*. 2022. № 1. С. 49–53.
7. Wang W., Erbe A.K., Hank J.A. Nk cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2015. 6. 368. 10.3389/fimmu.2015.00368.
8. Weiner G.J. Rituximab: mechanism of action. *Semin. Hematol.* 2010. 47. 115–23. 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
9. Mélet J., Mulleman D., Goupille P., et al. Rituximab-Induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum.* 2013. 65. 2783–90. 10.1002/art.38107.
10. Fornoni A., Sageshima J., Wei C., et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci. Transl. Med* 2011. 3. 85ra46. 10.1126/scitranslmed.3002231.
11. Benz K., Dötsch J., Rascher W., et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19. 794–7. 10.1007/s00467-004-1434-z.
12. Wei C., Trachtman H., Li J., et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23. 2051–9. 10.1681/ASN.2012030302.
13. Wang C.-S., Liverman R.S., Garro R., et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2017. 32. 835–41. 10.1007/s00467-017-3621-8.
14. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2020. 35. 1529–61. 10.1007/s00467-020-04519-1.
15. Boumediene A., Vachin P., Sendeyo K., Oniszczuk J., Zhang S.Y., Henique C., et al. NEPHRUTIX: a randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J. Autoimmun.* 2018 Mar. 88. 91–102. doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.
16. Basu B., Sander A., Roy B., Preussler S., Barua S., Mahapatra T.K.S., et al. Efficacy of rituximab vstacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Aug 1. 172(8). 757–764. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.
17. Ahn Y.H., Kim S.H., Han K.H., Choi H.J., Cho H., Lee J.W., et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov. 97(46). e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157.
18. Ravani P., Rossi R., Bonanni A., Quinn R.R., Sica F., Bordia M., et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015 Sep. 26(9). 2259–66. doi: 10.1681/ASN.2014080799.

19. Iijima K., Sako M., Nozu K., Mori R., Tsuchida N., Kamei K., et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4. 384(9950). 1273–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9.
20. Ravani P., Magnasco A., Edefonti A., Murer L., Rossi R., Ghio L., et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Jun. 6(6). 1308–15. doi: 10.2215/CJN.09421010.
21. Kallash M., Smoyer W.E., Mahan J.D. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 178. 10.3389/fped.2019.00178.
22. Sinha R., Banerjee S., Mukherjee A., et al. Impact of rituximab on anthropometric indices among childhood steroid-dependent nephrotic syndromes. *Arch. Dis. Child.* 2021. 106. 283–5. 10.1136/archdischild-2019-318019.
23. Lee J.J.Y., Alsaleem A., Chiang G.P.K., et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019. 17. 31. 10.1186/s12969-019-0343-4.
24. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A., et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005. 52. 3168–74. 10.1002/art.21351.
25. Basu B., Roy B., Babu B.G. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2017. 32. 1013–21. 10.1007/s00467-017-3583-x.
26. Cheng D.R., Barton R., Greenway A., et al. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev. Vaccines.* 2016. 15. 1567–74. 10.1080/14760584.2016.1193438.
27. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases.
28. Chan E.Y., Webb H., Yu E., et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int.* 2020. 97. 393–401. 10.1016/j.kint.2019.09.033.
29. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2020. 35. 1529–61. 10.1007/s00467-020-04519-1.
30. Rituximab Genentech. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1997/ritugen112697-lab.pdf [Accessed 30 Sep 2020].
31. Topaloglu R., Gülhan B., Çeleğin K. et al. Rituximab for Children With Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome: Its Effects on Disease Progression and Growth. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 313. doi: 10.3389/fped.2019.00313.

Отримано/Received 10.01.2023

Рецензовано/Revised 25.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2023 ■

Information about authors

Yelizaveta Lagodych, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

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

Ye.K. Lagodych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Use of rituximab in pediatric nephrology practice

Abstract. Materials and methods. The article presents the data on the analysis of case histories in 16 children with glomerulopathies who received treatment with rituximab in accordance with the diagnoses. Age of patients was 5 to 18 years, distribution by sex — 5 boys (31.3 %), 11 girls (68.8 %). Twelve children (75 %) received rituximab for frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome (FRNS/SDNS) and 4 (25 %) children for lupus nephritis. **Results.** In some cases, rituximab was prescribed against the background of glucocorticoids *per os*. Rituximab therapy followed a protocol with pre-administration of 1 mg/kg methylprednisolone or 100 mg hydrocortisone, followed by 15 mg/kg rituximab at a rate of approximately 50 ml/h using an infusion pump, which had previously been diluted with saline 1 mg/ml, with constant monitoring of the child's condition. Rituximab was administered at least twice, two weeks apart. If necessary, after monitoring the level of CD20 in the blood serum, and in the presence of any number of cells or the preservation of the activity of the process, rituximab was administered again 6 months after the last injection. During treatment with rituximab, children who received glucocorticoids *per os* did not receive them, and the next day after the infusion they continued to receive them at the same dose. Nine children received concomitant

therapy *per os* with an angiotensin-converting enzyme inhibitor at a renoprotective dose, which was not canceled on the days of rituximab infusion. During the administration of rituximab, two children reported adverse reactions in the form of a decreased blood pressure and tachycardia, which most likely occurred against the background of an increased rate of administration, and after stopping the infusion and a subsequent decrease in its rate, they disappeared. All other children tolerated rituximab well. The effectiveness of rituximab therapy was evaluated by the level of proteinuria, which at the baseline averaged 4.0 g/l, and after rituximab infusion, it averaged 0.5 g/l. **Conclusions.** Today, in the conditions of martial law in Ukraine and limited resources, the use of rituximab opens new opportunities in the treatment of nephrological pathology in children, acting as an alternative to the long-term use of glucocorticoids, simplifying treatment and reducing the number of side effects, especially in children with FRNS/SDNS and pathology-mediated AT (lupus nephritis). However, it is important to adhere to the protocol for rituximab administration and especially the rate of administration due to frequent adverse infusion reactions.

Keywords: rituximab; pediatric nephrology; nephrotic syndrome; lupus nephritis

Безрук В.В.¹, Іванов Д.Д.², Шкробанець І.Д.³¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Моніторинг та особливості антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19

Резюме. Актуальність. Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) — актуальна проблема нефрології. Сучасний стан антибіотикорезистентності до антимікробних препаратів ускладнює емпіричний вибір антибактеріальної терапії, а показання до застосування антимікробних препаратів не завжди є клінічно обґрунтованими. **Мета дослідження:** порівняти дані про антибіотикорезистентність основних груп збудників ІСШ під час пандемії коронавірусу 2019 (COVID-19) за період 2020–2022 рр. з результатами моніторингу 2014–2016 рр. серед дітей Чернівецької області. **Матеріали та методи.** Зразки сечі відібрано в 657 дітей (0–17 років), яким надавалася спеціалізована медична допомога в закладах охорони здоров'я Чернівецької області (2014–2016 рр.). Упродовж 2020–2022 років проведено клініко-лабораторне обстеження 180 дітей (0–17 років). **Результати.** Результати моніторингу засвідчили хвилеподібність динамічних змін антибіотикорезистентності до напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринових зі збереженням достатнього рівня чутливості до цих антимікробних препаратів серед основних груп збудників ІСШ; отримані дані дають підстави говорити про негативну тенденцію щодо збільшення резистентності з часом (2020–2022 рр. — період пандемії COVID-19) до фторхінолонів, препаратів тетрациклінового ряду; констатовано різнонаправлену й залежну від часу різницю в чутливості до аміноглікозидів — гентаміцину, амікацину й канаміцину в дітей Чернівецької області; реєструється негативна тенденція щодо збільшення частки штамів уропатогенів, резистентних до карбапенемів, — $55,8 \pm 5,1$ % резистентних штамів (іміпенем — $\chi^2 = 5,432$; $p = 0,020$). **Висновки.** Результати моніторингу свідчать про необхідність дотримання стандартів у наданні медичної допомоги (призначення антибактеріальної терапії з урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності), адміністрування використання антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я, що надають медичну допомогу в амбулаторних і стаціонарних умовах. Високі показники рівня антибіотикорезистентності уропатогенів ІСШ до карбапенемів (2020–2022 рр.), що застосовуються для лікування тяжких бактеріальних інфекцій, вимагають виключно цільового їх призначення в повсякденній педіатричній практиці.

Ключові слова: інфекція сечовивідних шляхів; антибіотикорезистентність; діти; COVID-19

Вступ

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) є поширеною в дітей. Своєчасна діагностика й відповідне лікування дуже важливі для зниження дитячої захворюваності, пов'язаної із цією патологією [14, 18].

Глобальний тягар антимікробної стійкості чинить тиск на світові системи охорони здоров'я і призводить

до суттєвих медико-соціальних та економічних втрат [9, 22].

На сьогодні актуальними є дослідження впливу пандемії коронавірусу 2019 (COVID-19) на динаміку антимікробної резистентності у зв'язку з руйнуванням стандартних шляхів медичної допомоги і ширшим використанням антибіотиків [10–13, 15, 16, 21].

Мета дослідження: порівняти дані про антибіотикорезистентність основних груп збудників ІСШ під час пандемії COVID-19 за період 2020–2022 рр. із результатами моніторингу 2014–2016 рр. серед дітей Чернівецької області.

Матеріали та методи

Дослідження з метою вивчення регіональної етіологічної структури збудників ІСШ, її динаміки, залежності від гендеру й взаємозв'язку з резидентною мікрофлорою сечі (регіональний моніторинг) у дитячого населення Чернівецької області було розпочато в 2009 році. За період 2009–2013 рр. було проведено скринінгове бактеріологічне дослідження зразків сечі 2432 пацієнтів (0–17 р.) лікувальних закладів Чернівецької області, які обстежувалися з метою верифікації ІСШ. Упродовж 2014–2016 рр. з метою визначення етіологічної структури й антибіотикорезистентності серед основних груп уропатогенів ІСШ було проведено клініко-лабораторне обстеження 657 дітей (0–17 р.), яким надавалася спеціалізована медична допомога: 482 (73,36 %) пацієнти дитячого віку з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи — основна група (встановлений діагноз згідно з МКХ-10: «N10–11.1 Інфекції нирок», у тому числі: «N10 Гострий тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит» — 262 пацієнти; «N11 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит» — 161 пацієнт; «N11.1 Хронічний обструктивний пієлонефрит» — 38 пацієнтів; «N30.0 Гострий цистит» — 10 пацієнтів; «N30.1 Хронічний цистит» — 11 пацієнтів) і 175 (26,64 %) пацієнтів з неінфекційними захворюваннями сечовидільної системи — група порівняння (згідно з МКХ-10: «N00 Гострий нефротичний синдром» — 52; «N03 Хронічний нефротичний синдром» — 34; «N04 Нефротичний синдром» — 29; «N15 Інші ниркові тубулоінтерстиціальні хвороби» — 10; «N18 Хронічна ниркова недостатність» — 6; «N39 Інші розлади сечовидільної системи» — 14; «N39.2 Ортостатична протеїнурія, неуточнена» — 6 пацієнтів; «R30 Біль, пов'язаний із сечовипусканням» — 10 пацієнтів; «R30.1 Тенезми сечового міхура» — 10 пацієнтів; «R32 Нетримання сечі, неуточнене» — 4 пацієнти).

З метою проведення динамічного контролю й оцінки можливих змін у регіональній етіологічній структурі й антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів ІСШ під час пандемії COVID-19 за період 2020–2022 рр. проведено клініко-лабораторне обстеження 140 дітей (0–17 років), які отримували спеціалізовану медичну допомогу, з них 105 (75,0 %) дітей з інфекційно-запальними захворюваннями сечовивідних шляхів (діагноз встановлено за МКХ-10: «N10–11.1 Інфекції нирок», у тому числі «N10 Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит» — 55 хворих; «N11 Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит» — 21 хворий; «N11.1 Хронічний обструктивний пієлонефрит» — 8 хворих; «N30.0 Гострий цистит» — 10 хворих; «N30.1 Хронічний цистит» — 11

хворих) і 35 (25,0 %) дітей з неінфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів (за МКХ-10: «N00 Гострий нефротичний синдром» — 6 хворих; «N03 Хронічний нефротичний синдром» — 5 хворих; «N04 Нефротичний синдром» — 10 пацієнтів; «N15 Інші тубулоінтерстиціальні захворювання нирок» — 3 пацієнти; «N18 Хронічна ниркова недостатність» — 6 пацієнтів; «N39.2 Ортостатична протеїнурія, неуточнена» — 2 пацієнти; «R30 Біль, пов'язаний із сечовипусканням» — 1 хворий; «R30.1 Тенезми сечового міхура» — 1 хворий; «R32 Енурез, неуточнений» — 1 хворий).

Згідно з метою дослідження використовувались наступні методи: *бібліосемантичний* — для проведення теоретичного аналізу джерел наукової літератури; *клініко-лабораторний* — для діагностики нозологічних форм інфекцій сечової системи згідно з МКХ-10; *мікробіологічний* — з метою визначення етіологічної структури збудників ІСШ серед дитячого населення Чернівецької області та їх антибіотикочутливості; *медико-статистичний* — з метою збору, обробки, аналізу, оцінки вірогідності статистичних даних. Статистичну обробку результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0 for Windows. Визначення вірогідності різниці якісних показників між групами порівняння, що виражалися частками, проводилося за критерієм χ^2 -квадрат. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Під час проведення досліджень 2009–2013 рр., 2014–2016 рр. і 2020–2022 рр. загальна чисельність одиниць спостереження (n) в усіх вибірках була достатньою для забезпечення їх репрезентативності.

Результати та обговорення

Аналіз результатів етапів моніторингу і їх порівняння свідчать, що домінуючими уропатогенами серед дитячого населення в регіоні є представники родини *Enterobacteriaceae*. Серед штамів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) найбільш суттєвою виявилась різниця в чутливості до напівсинтетичних пеніцилінів (ампіцилін, амоксилав — 29,8 % чутливості штамів у хлопчиків проти 31,6 % чутливості у дівчат, $p < 0,01$) і цефалоспоринів (цефазолін — 64,4 % проти 40,1 % відповідно, $p < 0,001$) [3–5].

Антибіотикочутливість бактерій роду протей, що є збудниками ІСШ, має певні особливості: у сечі дівчат визначено вірогідно нижчий відсоток резистентних штамів протей порівняно з іншими ентеробактеріями до карбеніциліну ($k = 259$, $p < 0,05$); амоксилаву ($k = 131$, $p < 0,05$); офлоксацину ($k = 378$, $p < 0,01$); ципрофлоксацину ($k = 390$, $p < 0,01$); у хлопців встановлено статистично значущу різницю чутливості між бактеріями роду протей та іншими ентеробактеріями для карбеніциліну ($k = 105$, $p < 0,001$); цефоперазону ($k = 100$, $p < 0,001$); цефтріаксону ($k = 145$, $p < 0,001$); офлоксацину ($k = 134$, $p < 0,05$); ципрофлоксацину ($k = 145$, $p < 0,05$); пefлоксацину ($k = 103$, $p < 0,05$); канаміцину ($k = 102$, $p < 0,01$) [3–5].

Регіональний моніторинг (2009–2022 рр.) антибіотикочутливості уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей), як провідного етіологічного агента ІСШ у дитячого населення Чернівецької області, засвідчив хвилюподібність динамічних змін антибіотикорезистентності до напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринові зі збереженням достатнього рівня чутливості до цих антимікробних препаратів серед основних груп збудників ІСШ; отримані дані дають підстави говорити про негативну тенденцію щодо збільшення резистентності в часі (2020–2022 рр. — період пандемії COVID-19) до фторхінолонів, препаратів

тетрациклінового ряду; констатовано різнонаправлену й залежну від часу різницю чутливості до аміноглікозидів: гентаміцину, амікацину й канаміцину в дітей Чернівецької області; реєструється негативна тенденція щодо збільшення частки штамів уропатогенів, резистентних до карбапенемів — $55,8 \pm 5,1$ % резистентних штамів (іміпенем — $\chi^2 = 5,432$; $p = 0,020$) (табл. 1).
Результати моніторингові 2014–2016 рр. і 2020–2022 рр. підтвердили наявну вірогідну різницю в етіологічній структурі мікробіоти в сечі дітей із ІСШ порівняно з виділенням уропатогенів при неінфекційних захворюваннях сечовивідних шляхів у дітей (табл. 2).

Таблиця 1. Динаміка антибіотикорезистентності уропатогенів родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) як етіологічного чинника ІСШ у дітей Чернівецької області за даними регіонального моніторингу 2009–2022 рр.

Антибіотики	Статист. показник	2009–2013 рр.		2014–2016 рр.		2020–2022 рр.
1	2	3	4	5	6	7
Амоксицилін/клавуланат	% резистентних штамів	–	$46,60 \pm 4,63$	$56,70 \pm 6,05$	$66,70 \pm 9,62$	$70,50 \pm 4,68$
	n	–	116	67	24	95
	χ^2	–	7,694	1,733	0,732	0,135
	p	–	$p < 0,01$	$p > 0,1$	$p > 0,1$	0,713
Іміпенем	% резистентних штамів	–	$0,90 \pm 0,88$	$11,90 \pm 3,96$	$33,30 \pm 9,62$	$55,8 \pm 5,1$
	n	–	116	67	24	95
	χ^2	–	0,453	10,970	5,594	5,432
	p	–	$p > 0,1$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	0,020
Цефуроксим	% резистентних штамів	–	$16,40 \pm 3,44$	$67,20 \pm 5,74$	$41,70 \pm 10,06$	$50,50 \pm 5,13$
	n	–	116	67	24	95
	χ^2	–	2,602	48,176	4,807	0,602
	p	–	$p > 0,1$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	0,438
Цефотаксим	% резистентних штамів	–	$12,10 \pm 3,03$	$25,40 \pm 5,32$	$33,30 \pm 9,62$	$34,70 \pm 4,89$
	n	–	116	67	24	95
	χ^2	–	0,462	5,332	0,553	0,266
	p	–	$p > 0,1$	$p < 0,01$	$p > 0,1$	0,606
Цефтріаксон	% резистентних штамів	$9,50 \pm 2,86$	$12,90 \pm 3,11$	$26,90 \pm 5,42$	$33,3 \pm 9,62$	$38,9 \pm 5,0$
	n	105	116	67	24	95
	χ^2	1,033	0,000	5,633	0,355	0,787
	p	$p > 0,1$	$p > 0,1$	$p < 0,01$	$p > 0,1$	0,375
Цефазолін	% резистентних штамів	$19,10 \pm 3,84$	$5,90 \pm 4,04$	–	–	$1,10 \pm 1,05$
	n	105	34	–	–	95
	χ^2	2,811	3,352	–	–	2,571
	p	$p < 0,1$	$p < 0,1$	–	–	0,109**

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
Цефепім	% резистент-них штамів	—	12,10 ± 3,03	34,3 ± 5,8	33,3 ± 9,62	37,90 ± 4,98
	n	—	116	67	24	95
	χ^2	—	0,114	12,971	0,008	0,632
	p	—	p > 0,1	p < 0,01	p > 0,1	0,426
Цефокситин	% резистент-них штамів	20,00 ± 5,66	13,80 ± 3,20	37,30 ± 5,91	91,70 ± 5,63	60,00 ± 5,03
	n	50	116	67	24	95
	χ^2	—	1,017	13,491	20,940	8,610
	p	—	p > 0,1	p < 0,01	p < 0,01	0,003
Офлоксацин	% резистент-них штамів	20,40 ± 4,18	8,60 ± 2,60	9,0 ± 3,5	16,70 ± 7,61	34,70 ± 4,89
	n	93	116	67	24	95
	χ^2	3,030	6,023	0,009	1,068	2,920
	p	p < 0,1	p < 0,01	p > 0,1	p > 0,1	0,087
Ципрофлоксацин	% резистент-них штамів	20,20 ± 4,14	8,6 ± 2,6	11,90 ± 3,96	16,70 ± 7,61	35,89 ± 4,92
	n	94	116	67	24	95
	χ^2	1,477	5,876	0,523	0,356	3,223
	p	p > 0,1	p < 0,01	p > 0,1	p > 0,1	0,073
Тетрациклін	% резистент-них штамів	43,50 ± 4,77	63,60 ± 7,25	—	—	69,50 ± 4,72
	n	108	44	—	—	95
	χ^2	1,138	7,277	—	—	0,893
	p	p > 0,1	p < 0,01	—	—	0,345**
Доксициклін	% резистент-них штамів	49,10 ± 4,81	—	—	—	61,1 ± 5,0
	n	108	—	—	—	95
	χ^2	5,309	—	—	—	2,926
	p	p < 0,01	—	—	—	0,087*
Гентаміцин	% резистент-них штамів	3,20 ± 1,82	0	14,90 ± 4,35	16,7 ± 7,61	4,20 ± 2,06
	n	94	116	67	24	95
	χ^2	4,620	3,766	18,281	0,044	4,741
	p	p < 0,01	p < 0,1	p < 0,01	p > 0,1	0,029
Амікацин	% резистент-них штамів	—	0,90 ± 0,88	6,0 ± 2,9	8,30 ± 5,63	2,10 ± 1,47
	n	—	116	67	24	95
	χ^2	—	5,978	4,106	0,151	0,331
	p	—	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,1	0,565
Канаміцин	% резистент-них штамів	30,60 ± 4,43	18,10 ± 3,76	—	—	6,3 ± 2,5
	n	108	105	—	—	95
	χ^2	7,830	4,505	—	—	6,327
	p	p < 0,01	p < 0,01	—	—	0,012**

Примітки: «—» — дослідження антибактеріальної резистентності штамів не проводилося; * — порівняно з 2009 р.; ** — порівняно з 2013 р.

Таблиця 2. Етіологічний спектр уропатогенів у пацієнтів дитячого віку, які отримували спеціалізовану медичну допомогу в закладах охорони здоров'я Чернівецької області

Структура етіологічного спектра виділених уропатогенів	2014–2016 рр.					2020–2022 рр.				
	Основна група (n = 482)		Група порівняння (n = 175)		p	Основна група (n = 105)		Група порівняння (n = 35)		p
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Відсутній ріст	183	37,0	22	13,0	p < 0,01	38	37,0	5	14,0	p = 0,012
Грампозитивні коки	75	15,0	14	8,0	p < 0,05	24	21,0	2	6,0	p = 0,024
Ентеробактерії	125	25,0	8	5,0	p < 0,01	26	25,0	2	6,0	p = 0,012
Резидентна мікрофлора	97	19,0	120	69,0	p < 0,01	17	17,0	26	74,0	p = 0,000

Примітка: основна група — пацієнти дитячого віку з ІСШ; група порівняння — пацієнти дитячого віку з неінфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів.

Вивчення антимікробної резистентності стало актуальним як ніколи під час пандемії COVID-2019; обґрунтований вибір у використанні антибактеріальної терапії під час пандемії COVID-19 веде до клінічного поліпшення перебігу захворювання, здешевлює фінансові витрати на лікування пацієнта і може сприяти збереженню чутливості збудників до антимікробних препаратів у віддаленій перспективі [13]. Результати регіонального моніторингу (2020–2022 рр. — період пандемії COVID-19) антибіотикорезистентності серед дітей Чернівецької області викликають певні побоювання щодо стійкої негативної тенденції щодо збільшення серед штамів уропатогенів ІСШ антимікробної резистентності до цілої низки антибіотиків, зокрема до карбапенемів — $55,8 \pm 5,1$ % резистентних штамів (імпінем — $\chi^2 = 5,432$; $p = 0,020$) (табл. 1). Цей результат дослідження є вагомим з огляду на зростання резистентності до антимікробних препаратів групи карбапенемів під час пандемії COVID-19 [7, 11] і наявність карбапенемів в арсеналі лікаря, що є важливою складовою в контексті пандемічної полірезистентності [2, 8].

З огляду на отримані результати слід обґрунтовано підходити до призначення антибактеріальної терапії з урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності [19], дотримуючись стандартів медичної допомоги [6] та адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах [1], і регламентації отримання антибактеріальних лікарських засобів як рецептурних препаратів [20].

Висновки

Результати моніторингу свідчать про необхідність дотримання стандартів надання медичної допомоги (призначення антибактеріальної терапії з

урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності), адміністрування використання антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в амбулаторних та стаціонарних умовах. Високі показники антибіотикорезистентності уропатогенів ІСШ до карбапенемів (2020–2022 рр.), що застосовуються для лікування тяжких бактеріальних інфекцій, вимагають виключно цільового їх призначення в повсякденній педіатричній практиці.

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

Внесок авторів в роботу над статтею. Безрук В.В. — концепція і дизайн роботи, пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Іванов Д.Д. — написання тексту; Шкробанець І.Д. — написання тексту.

Список літератури

1. Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення. Наказ МОЗ України від 03.08.2021 № 1614. https://zakononline.com.ua/documents/show/502234___684240.
2. Baba H., Kanamori H., Seike I., Niitsuma-Sugaya I., Takei K., Oshima K. et al. Multiple Secondary Healthcare-Associated Infections Due to Carbapenem-Resistant Organisms in a Critically Ill COVID-19 Patient on Extensively Prolonged Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support — A Case Report. *Microorganisms*. 2021 Dec 23. 10(1). 19. doi: 10.3390/microorganisms10010019.
3. Безрук В.В., Безрук Т.О., Годованець О.С., Юрнюк С.В., Веля М.І., Сенюк Б.П. Клініко-лабораторна характеристика, вікові, гендерні та адміністративно-територіальні відмінності інфекцій сечових шляхів у дитячого населення та вибір раціональної антибактеріальної терапії. *Неонатологія, хірургія і*

перинатальна медицина. 2019. 3(33). 81-5. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.4.

4. Безрук В.В., Безрук Т.О., Бабій О.Р., Сокольник С.О., Шеремет М.І., Максимчук В.В. та ін. Регіональний моніторинг етіологічного спектра збудників інфекцій сечової системи серед дитячого населення Чернівецької області: динамічні зміни, вікові, гендерні та адміністративно-територіальні особливості. Запорізький медичний журнал. 2017. 5(104). 647-51. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110222.

5. Безрук В.В., Безрук Т.О., Стегницька Л.В., Сокольник С.О., Шеремет М.І., Максимчук В.В. та ін. Регіональний моніторинг антибіотикорезистентності збудників інфекцій сечової системи серед дитячого населення Чернівецької області. Запорізький медичний журнал. 2017. 6(105). 780-85. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.115088.

6. Безрук В.В., Іванов Д.Д., Фоміна С.П., Андрійчук Т.П., Первозванська О.І., Андрійчук Т.Р. Стандартизація надання медичної допомоги дітям: спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи на рівні госпітального округу. Нирки. 2022. Т. 11. № 2. С. 60-71. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.366>.

7. Despotovic A., Milosevic B., Cirkovic A., Vujovic A., Cucanic K., Cucanic T., Stevanovic G. The Impact of COVID-19 on the Profile of Hospital-Acquired Infections in Adult Intensive Care Units. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 23. 10(10). 1146. doi: 10.3390/antibiotics10101146.

8. Dlewati M.M., Aung P.P., Park K., Rodriguez J.A., Poon K.K. Meropenem-Resistant *Pandora pneumoniae* in a Critically Ill Patient with COVID-19. *Cureus*. 2021 Nov 12. 13(11). e19498. doi: 10.7759/cureus.19498.

9. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022. 399. 629-55. Published Online January 20, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext).

10. Knight G.M., Glover R.E., McQuaid C.F., Oлару I.D., Galandati K., Leclerc Q.J. et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *Elife*. 2021 Feb 16. 10. e64139. doi: 10.7554/eLife.64139.

11. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.-P., Westwood D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. 1. 18. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.

12. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-

analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. 26. 1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.

13. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020. 81. 266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.

14. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Leung A.A.M., Hon K.L. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2019. 13(1). 2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.

15. López-Jácome L.E., Fernández-Rodríguez D., Franco-Cendejas R., Camacho-Ortiz A., Morfin-Otero M.D.R., Rodríguez-Noriega E. et al. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb. Drug Resist*. 2021 Dec 6. doi: 10.1089/mdr.2021.0231.

16. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg. Infect. Control*. 2020 Dec 17. 15. Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370.

17. Mamishi S., Mahmoudi S., Naserzadeh N., Hosseinpour Sadeghi R., Haghi Ashtiani M.T., Bahador A. et al. Antibiotic resistance and genotyping of gram-negative bacteria causing hospital-acquired infection in patients referred to Children's Medical Center. *Infect. Drug Resist*. 2019 Oct 29. 12. 3377-3384. doi: 10.2147/IDR.S195126.

18. Mattoo T.K., Shaikh N., Nelson C.P. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics*. 2021 Feb. 147(2). e2020012138. doi: 10.1542/peds.2020-012138.

19. Безрук В.В. Медико-соціальне обґрунтування удосконаленої моделі надання медичної допомоги дітям з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільної системи на регіональному рівні: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03 — соціальна медицина, 14.01.10 — педіатрія. Київ, 2021. 44 с.

20. Про затвердження змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 21.07.2022 № 1284. <https://www.apteka.ua/article/642203>.

21. Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E., Charani E., Davies F., Satta G., Ellington M.J., Holmes A.H. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020b. 75. 1681-1684. doi: 10.1093/jac/dkaa194.

22. WHO. Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>.

Отримано/Received 10.01.2023

Рецензовано/Revised 18.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2023 ■

Information about authors

Volodymyr V. Bezruk, MD, PhD, Professor, Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

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

I.D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

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.

The authors' contribution. V.V. Bezruk — conception and design of the work, search and processing of the material, writing the text; D.D. Ivanov — writing the text; I.D. Shkrobanets — writing the text.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Monitoring and features of antibiotic resistance during the COVID-19 pandemic

Abstract. Background. Urinary tract infection (UTI) is an urgent problem in nephrology. The current state of antibiotic resistance to antimicrobial drugs complicates the empirical choice of antibacterial therapy, and indications for the use of antimicrobial drugs are not always clinically justified. The purpose of the study: to compare the antibiotic resistance of the main groups of UTI pathogens during coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic in 2020–2022 with the results of 2014–2016 monitoring among children of the Chernivtsi region. **Materials and methods.** Urine samples were collected from 657 children (0–17 years old) who received specialized medical care in health care institutions of the Chernivtsi region (2014–2016). During 2020–2022, a clinical and laboratory examination of 180 children (0–17 years old) was conducted. **Results.** The results of the monitoring proved the wave-like nature of changes in antibiotic resistance to semi-synthetic penicillins and cephalosporins with the maintenance of a sufficient level of sensitivity to these antimicrobial drugs among the main groups of UTI pathogens; the data obtained give reason to suggest a negative trend

to increasing resistance to fluoroquinolones, tetracyclines over time (2020–2022 — the period of the COVID-19 pandemic); a multidirectional and time-dependent differences were revealed in sensitivity to aminoglycosides: gentamicin, amikacin and kanamycin in children of Chernivtsi region, as well as a negative trend to increasing the share of carbapenem-resistant strains of uropathogens — $55.8 \pm 5.1\%$ (imipenem — $\chi^2 = 5.432$; $p = 0.020$). **Conclusions.** The monitoring results indicate the need to comply with standards in the provision of medical care (prescribing antibacterial therapy taking into account the data of regional monitoring on antibiotic resistance to antimicrobial drugs), administration of antimicrobial drugs in health care institutions that provide medical care in outpatient and inpatient settings. High level of antibiotic resistance of UTI uropathogens to carbapenems (2020–2022), used for the treatment of severe bacterial infections, requires their exclusively targeted prescription in everyday pediatric practice.

Keywords: urinary tract infection; antibiotic resistance; children; COVID-19

Демченко В.М.¹, Мирошніченко М.С.², Цимбал М.М.², Лисаченко В.Л.¹, Дядик О.А.³, Железнікова М.О.¹

¹КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

COVID-19 як причина гострого відторгнення ниркового трансплантату: клініко-морфологічний аналіз летального випадку з практики

Резюме. COVID-19 на тлі ушкодження дихальної системи часто спричиняє зміни морфофункціонального стану нирок, прискорює прогресування й розвиток ускладнень хронічної хвороби нирок, є причиною високого рівня летальності в реципієнтів ниркового трансплантату. У статті автори проводять детальний клініко-морфологічний аналіз летального випадку з практики гострого відторгнення ниркового трансплантату антибіо-опосередкованого і клітинно-опосередкованого генезу, розвиток якого був обумовлений наявністю у хворого COVID-19. Автори наголошують на тому, що морфологічне дослідження має вирішальне значення для діагностики відторгнення ниркового трансплантату. Проведений авторами клініко-морфологічний аналіз випадку з практики свідчить про необхідність індивідуального підходу до даної категорії хворих з метою своєчасної діагностики, лікування і превенції COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; відторгнення ниркового трансплантату; випадок з практики; клініко-морфологічний аналіз

Інфекція COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, на тлі ушкодження дихальної системи є частою причиною змін морфофункціонального стану нирок. Ушкодження нирок при COVID-19 обумовлені наявністю рецепторів до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2), за допомогою яких вірус проникає в ниркові клітини; «цитокіновим штормом»; гемодинамічними порушеннями; розвитком гіпоксії; ушкодженнями інших органів і систем; використанням лікарських препаратів тощо [1].

COVID-19 є причиною швидкого прогресування і розвитку ускладнень хронічної хвороби нирок. COVID-19 спричиняє високий рівень летальності в реципієнтів ниркового трансплантату, причиною якої може бути дихальна недостатність, обумовлена розви-

тком вірусної/вірусно-бактеріальної пневмонії, і ниркова недостатність у зв'язку з відторгненням ниркового трансплантату [2].

Морфологічне дослідження біопсійного або аутопсійного матеріалу залишається на сьогодні єдиним інструментом для діагностики відторгнення ниркового трансплантату [3].

Метою роботи є проведення клініко-морфологічного аналізу випадку з практики гострого відторгнення ниркового трансплантату у хворого з COVID-19.

Матеріалом даного дослідження були дані історії хвороби щодо анамнезу захворювання, скарг та об'єктивного статусу, результатів клініко-лабораторних досліджень. Морфологічний матеріал становили фрагменти тканини ниркового трансплантату, що були

набрані під час проведення розтину. Матеріал забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, ставилася PAS-реакція. Проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з моноклональними антитілами (МКА) до CD3, CD20, CD68, C4d, ACE2.

Хворий М., 46 років, був госпіталізований до КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала» 03.01.2022 о шостій годині вечора зі скаргами на утруднене дихання й загальну слабкість. Погіршення самопочуття відзначив о п'ятій годині ранку, коли з'явилися біль у грудній клітці й задишка. Об одинадцятій годині дня хворий відзначив підвищення температури тіла до 40°C, прийняв парацетамол і нурофен, що призвело до зниження температури тіла до 37,3 °C. Хворий у приватній клініці пройшов обстеження, де було виявлено підвищення показників азотемії, у зв'язку з чим був госпіталізований до КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

З анамнезу хвороби відомо, що у хворого у 2018 році було виявлено хронічний гломерулонефрит, хронічну хворобу нирок V стадії, у зв'язку з чим була сформована артеріовенозна фістула і розпочата ниркова замісна терапія методом гемодіалізу 3 рази на тиждень. 24.11.2021 хворому була проведена трансплантація нирки від трупного донора в ліву клубову ямку, у ранній післяопераційний період отримав два сеанси гемодіалізу і був виписаний у задовільному стані. Після трансплантації нирки хворий отримував трикомпонентну імуносупресивну терапію (циклоспорин А, мофетилу мікофенолат і метилпреднізолон).

При госпіталізації об'єктивно стан хворого був середнього ступеня тяжкості. Експрес-тест на COVID-19 був позитивний. Температура тіла — 38,3 °C. Шкірні покриви були чисті й бліді. Перкуторно над легеньми відзначалося притуплення легеневого звуку, аускультивно — жорстке дихання, одиничні сухі хрипи. Частота дихальних рухів — 22/хв. Тони серця ритмічні. Частота серцевих скорочень — 102/хв. Артеріальний

тиск — 130/80 мм рт.ст. Живіт не був збільшений у розмірах, при пальпації був м'який і безболісний. Периферичних набряків не було виявлено. У хворого були задокументовані наступні зміни лабораторних показників крові: збільшення сечовини, креатиніну, сечової кислоти; зниження абсолютної і відносної кількості лімфоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів; зниження загального білка; збільшення С-реактивного білка. При дослідженні сечі було виявлено зміну її прозорості (мутна сеча), збільшена кількість білка і наявність глюкози. Результати лабораторних методів дослідження дозволили лікарям запідозрити у хворого відторгнення ниркового трансплантату.

04.01.2022 о першій годині ночі стан хворого різко погіршився, реєструвалося зниження показника насичення крові киснем, зниження артеріального тиску, у зв'язку з чим хворий був негайно переведений до відділення реанімації та інтенсивної терапії. О пів на сьому ранку було констатовано біологічну смерть.

Під час проведення розтину були виявлені велико-вагові легені з наявністю на розрізі в нижніх частках ділянок темно-червоного кольору. З поверхні розрізу легень стікала піниста рідина рожево-червоного кольору. При гістологічному дослідженні легень була виявлена класична інтерстиційна вірусна пневмонія з наявністю характерних мікроскопічних ознак ексудативної та проліферативної фаз.

При гістологічному дослідженні нирки були виявлені структурні зміни в паренхіматозному і стромальному компонентах (рис. 1). У гломерулярному апараті реєструвалися повнокров'я і гострі тромби в капілярах; набряк і дегенеративні зміни мезангіальних та ендотеліальних клітин; вогнищева проліферація мезангіальних клітин; наявність у просвіті частини капілярів лімфогістіоцитарної інфільтрації; нерівномірне вогнищеве потовщення або розщеплення базальної мембрани капсули Боумена; поодинокі кісти. У тубулярній частині нефрона були виявлені дегенеративні зміни (за типом зернистої, вакуольної/балонної, гіа-

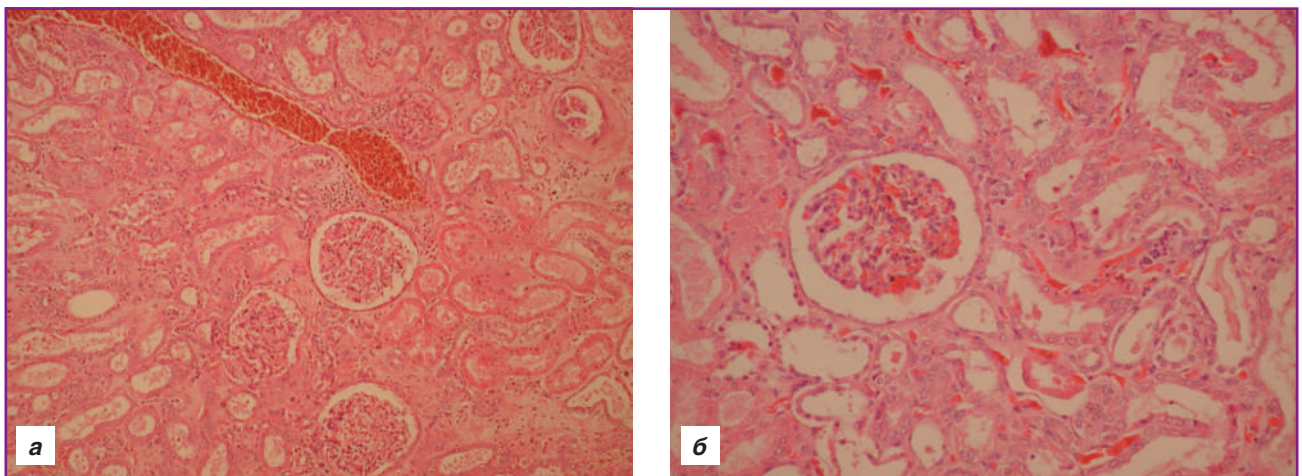


Рисунок 1. Дегенеративні й некротичні зміни, порушення гемодинаміки, вогнищева лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація в нирці. Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) $\times 100$; б) $\times 200$

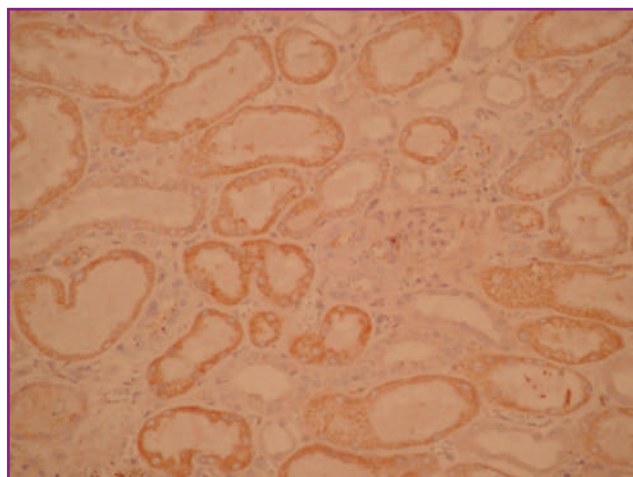


Рисунок 2. Позитивна експресія МКА до C4d у канальцях і деяких перитубулярних капілярах. ІГХД із МКА до C4d, $\times 200$

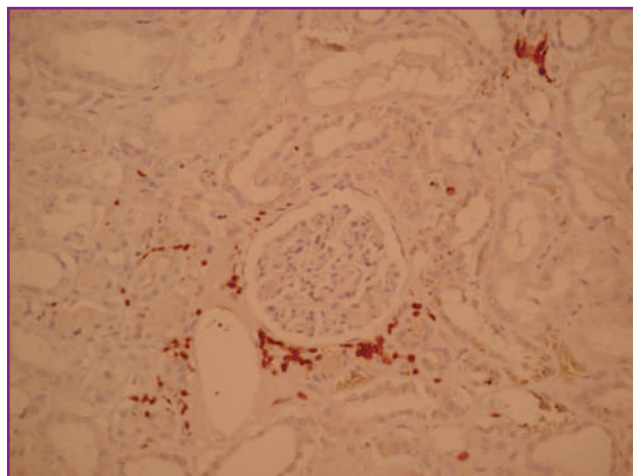


Рисунок 3. CD3⁺-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD3, $\times 200$

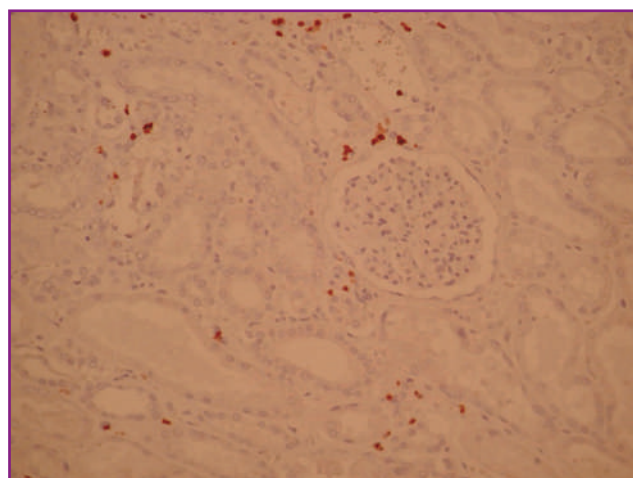


Рисунок 4. CD20⁺-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD20, $\times 200$

ліново-краплинної дистрофії); некроз груп ендотеліоцитів; вогнищеве потовщення і розщеплення тубулярної базальної мембрани. У просвіті канальців були виявлені білкові маси, злушені клітини, поодинокі гіалінові циліндри. Частина канальців була з різко звуженим просвітом за рахунок виражених дегенеративних змін. Перитубулярні капіляри були з вираженими гемодинамічними порушеннями, у частині яких була виявлена лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація. У стромі була виявлена вогнищева лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація різної локалізації, гемодинамічні порушення, лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація в стінках судин.

При ІГХД із МКА до C4d були виявлені вогнищеві гранулярні й невеликі лінійні депозити в клубочках уздовж базальної мембрани капілярів від + до ++; у зоні мезангіуму — гранулярні депозити від + до ++; нерівномірне позитивне забарвлення частини перитубулярних капілярів; у базальній мембрані в окремих

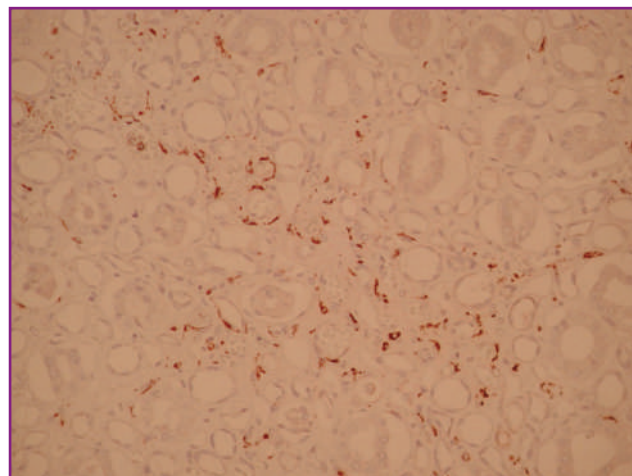


Рисунок 5. CD68⁺-клітини перигломерулярно, периваскулярно, поміж окремими канальцями і в епітелії частини канальців. ІГХД із МКА до CD68, $\times 100$

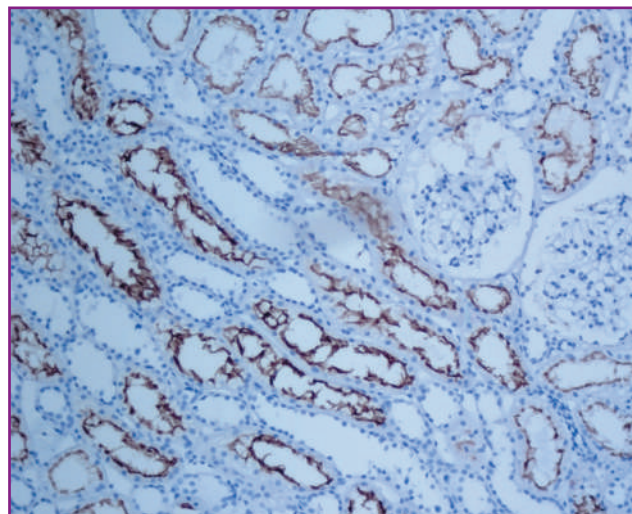


Рисунок 6. Нерівномірна експресія ACE2 в паренхімі нирки. ІГХД із МКА до ACE2, $\times 100$

канальцях — від + до +++; позитивна експресія в епітелії частини канальців — від + до +++ (рис. 2).

При ІГХД із МКА до CD3 були виявлені CD3⁺-клітини від помірної до великої кількості в клітинних інфільтратах різної локалізації, периваскулярно, вогнищево поміж окремими канальцями, в епітелії частини канальців (рис. 3). При ІГХД із МКА до CD20 були визначені поодинокі CD20⁺-клітини в ділянках клітинної інфільтрації, поміж окремими канальцями, в епітелії частини канальців (рис. 4). При ІГХД із МКА до CD68 була визначена величезна кількість CD68⁺-клітин у клітинних інфільтратах різної локалізації, поміж окремими канальцями, в епітелії частини канальців (рис. 5).

При ІГХД із МКА до ACE2 було виявлено вогнище-ве зниження експресії даного МКА в паренхімі нирки (рис. 6). Зниження і дефіцит ACE2 обумовлені, як відомо, вірусною інвазією [4].

Висновки

Результати проведеного комплексного морфологічного дослідження дозволили виявити характерні гістологічні, гістохімічні й імуногістохімічні ознаки гострого відторгнення ниркового трансплантату антитіло-опосередкованого і клітинно-опосередкованого генезу. Розвиток останнього, з нашої точки зору, був обумовлений наявністю у хворого COVID-19. Проведений нами клініко-морфологічний аналіз випадку з практики свідчить про необхідність індивідуального

підходу до даної категорії хворих з метою своєчасної діагностики, лікування і превенції COVID-19.

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

Список літератури

1. Faour W.H., Choaib A., Issa E. et al. Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. *Inflamm. Res.* 2022 Jan. 71(1). 39-56. doi: 10.1007/s00011-021-01520-8. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34802072; PMCID: PMC8606168.
2. Лісовий В.М., Андон'єва Н.М., Желєзнікова М.О., Валковська Т.О. Наш досвід у спостереженні реципієнтів ниркового трансплантату в умовах пандемії COVID-19. *Медицина сьогодні і завтра.* 2022. 91(1). 83-9. <https://doi.org/10.35339/msh.2022.91.1.laz>.
3. Jeong H.J. Diagnosis of renal transplant rejection: Banff classification and beyond. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2020 Mar 31. 39(1). 17-31. doi: 10.23876/j.krcp.20.003. PMID: 32164120; PMCID: PMC7105630.
4. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020 Jun. 76. 14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32336612; PMCID: PMC7167588.

Отримано/Received 16.03.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2023 ■

Information about authors

Vladyslav M. Demchenko, MD, PhD, Professor, Director, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3606-1799>
Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, PhD, Professor, Acting Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>

Maryna M. Tsybal, 3rd year student of the 1st Faculty of Medicine, Kharkiv National Medical University; <https://orcid.org/0009-0003-1702-0737>

Victor L. Lysachenko, Head of the Kidney Transplantation Department, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-3935-373X>

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Maryna O. Zheliezniukova, PhD, Nephrologist, V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology, Nephrology and Andrology, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9048-4560>

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.

V.M. Demchenko¹, M.S. Myroshnychenko², M.M. Tsybal³, V.L. Lysachenko¹, O.O. Dyadyk³, M.O. Zheliezniukova¹

¹V.I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COVID-19 as a cause of acute kidney transplant rejection: clinical and morphological analysis of a fatal case report

Abstract. COVID-19 against the background of the respiratory system damage often causes changes in the morpho-functional state of the kidneys, accelerates the progression and development of complications of chronic kidney disease, and is the cause of a high mortality rate in kidney transplant recipients. In the article, the authors conduct a detailed clinical and morphological analysis of a fatal case report of acute kidney transplant rejection of antibody-mediated and cell-mediated genesis, the development of

which was determined by the presence of COVID-19 in the patient. The authors emphasize that the morphological study is crucial for the diagnosis of renal transplant rejection. This clinical and morphological analysis of a case report shows the need for an individual approach to this category of patients for the purpose of timely diagnosis, treatment and prevention of COVID-19.

Keywords: COVID-19; kidney transplant rejection; case report; clinical and morphological analysis

Мельник І.І.

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

Гіперурикемія при ХХН 4-ї стадії — питання доречності уратзнижуючої терапії

Резюме. Вже майже 20 років питання гіперурикемії вивчається у нефрологічному, ревматологічному, кардіологічному, ендокринологічному та неврологічному напрямках медицини. У всіх країнах світу майже паралельно відбувається відкриття нових аспектів цього клінічного симптому, спростовуються якісь факти та впроваджуються оновлені практичні рекомендації. Головною медичною аксіомою зараз є те, що гіперурикемія — це симптом хронічної хвороби нирок (ХХН) будь-якої стадії, проте патогенетичні механізми впливу підвищеного рівня сечової кислоти на функцію нирок достеменно невідомі. Коригувати її рівень необхідно при певних клінічних та лабораторних критеріях, щоб знизити ризик серцево-судинної патології та підвищеної смертності, впливати на перебіг цукрового діабету та, можливо, запобігати ожирінню. Залишається ще досить багато запитань та нез'ясованих фактів. Наприклад: яка роль гіперурикемії при ХХН, який рівень зниження показника сечової кислоти є безпечним та доцільним? Який причинно-наслідковий зв'язок між рівнем сечової кислоти та прогресуванням ХХН? Чи є лікування безсимптомної гіперурикемії ефективним абсолютно для всіх пацієнтів? Чи необхідний диференційований підхід до зниження рівня сечової кислоти залежно від стадії ХХН? Коли слід врахувати фізіологічний позитивний ефект гіперурикемії на клітини нирок і судин та не призначати гіпоурикемічну терапію? Наше спостереження двох пацієнтів, що відбувалося в межах рандомізованого пацієнт-орієнтованого дослідження «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН та гіперурикемією», прямих відповідей на всі ці запитання не дає, але дозволяє зробити припущення, що гіперурикемія може мати компенсаторний характер для функції нирок і активно знижувати її рівень не завжди буде доречно. Стаття ставить на меті привернути увагу до того факту, що коли гіперурикемія сприяє гіперфільтрації для збереження функції нирок, зниження її рівня, імовірно, є недоречним абсолютно для всіх пацієнтів. І можливо, за певних станів та в індивідуальній клінічній ситуації, лікар має право не призначати цей вид терапії без негативних наслідків для функції нирок.

Ключові слова: гіперурикемія; функція нирок; хронічна хвороба нирок; клубочкова фільтрація; сечова кислота; співвідношення альбумін/креатинін; гіперфільтрація

Уже багато років питання гіперурикемії вивчається на всіх наукових рівнях у світі. Ми маємо дані про хімічні, фізіологічні, патофізіологічні ефекти сечової кислоти. Знаємо про її вплив на гемодинаміку та ниркові, нервові, імунні клітини. Проведено багато досліджень. Лідерами з вивчення гіперурикемії є Японія, США та Китай. Наприклад, у Китаї у 2014 році було проведено 15 когортних досліджень тільки з вивчення впливу підвищеного рівня сечової кислоти на виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН). Це, між іншим, загалом 99 205 досліджуваних [2]. Коротка наукова праця до-

вела багато цікавих аспектів гіперурикемії. Наприклад, зараз є вже медичною аксіомою те, що гіперурикемія — це симптом хронічної хвороби нирок будь-якої стадії, що існує зв'язок між рівнем гіперурикемії та ХХН, що гіперурикемія збільшує ризик серцево-судинних подій [1]. Поступово стало відомо і про те, що пацієнти з подагрою тривалістю < 10 років мали підвищений у 2 рази ризик смерті [2], що пацієнти з ХХН 3–4-ї стадії мають 10-кратне збільшення захворюваності на подагру [3], що поширеність метаболічного синдрому істотно зростає з підвищенням рівня сечової кислоти в крові,

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Мельник І.І., кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: arisha_melnik@ukr.netFor correspondence: I.I. Melnyk, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net

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

причому її рівень позитивно асоціюється з розвитком діабету 2-го типу [2]. Але залишається ще досить багато запитань та нез'ясованих фактів стосовно сечової кислоти та її впливу на нирки. Так, важливо розуміти, чи треба знижувати рівень безсимптомної гіперурикемії при ХХН, як впливають високі рівні сечової кислоти на ниркові метаболічні процеси, до якого рівня треба знижувати сечову кислоту у пацієнтів з ХХН, щоб збереглися її фізіологічні ефекти та при цьому не почалися патофізіологічні процеси? Достеменно невідомо, який термін дії гіперурикемії на нирки є безпечним та чи має значення при цьому стадія хронічної хвороби нирок? Чи необхідно знижувати рівень сечової кислоти всім пацієнтам, які не мають симптомів [4]?

Активних експериментальних досліджень після 2020 року стало трохи менше. У 2021–2022 роках з'явилося багато статей, де аналізувалися і пропонувалися нові напрямки та робляться цікаві припущення. На базі Нефрологічної клініки професора Дмитра Іванова та спільно з кафедрою нефрології проводилась науково-дослідна робота з меншою кількістю пацієнтів, але ми теж досліджували гіперурикемію. Робота називалась «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН та гіперурикемією», проводилась у період із 2021 по 2022 рік за кошти бюджету МОЗ України, у дослідженні брали участь 162 пацієнти із гіперурикемією та ХХН. Усім пацієнтам призначалась лікувальна інтервенція: фебуксостат один раз на добу в дозі 40–80–120 мг або алопуринол 100–300 мг на добу до цільового зниження урикемії менше ніж 300 мкмоль/л. Також усі пацієнти з ХХН отримували інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) та інші антигіпертензивні препарати. Були сподівання отримати такі результати дослідження: досягти поліпшення функції нирок на тлі урикозуричної терапії. Але отримали цікавий результат: виявили U-криву залежності між рівнем гіперурикемії та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ). Розрахунок підтвердив теорію про те, що зниження рівня сечової кислоти та ренопротекція у всіх пацієнтів дозволяють поліпшити функцію нирок та надати обґрунтовані рекомендації для лікарів, не виправдався [6]. А як інтерпретувати отримані результати? Пояснюємо. U-залежна крива — це крива залежності між рівнем сечової кислоти крові та рШКФ: при ХХН 1–2-ї стадії зниження сечової кислоти позначалося на поліпшенні функції нирок (це можна було побачити за рівнем рШКФ та співвідношення альбумін/креатинін (САК)), при ХХН 3-ї стадії — нейтрально, тобто вираженого впливу не відзначено, при ХХН 4-ї стадії зниження гіперурикемії впливало на функцію нирок (показники рШКФ та САК змінювалися), при ХХН 5-ї стадії зниження рівня гіперурикемії погіршувало функцію нирок (показники рШКФ та САК різко погіршувалися). Питання: що відбувалось з функцією нирок у пацієнтів з ХХН 4-ї стадії?

Щоб краще пояснити наше відкриття, наводимо як приклад два цікаві клінічні випадки в межах дослідження. Із дозволу пацієнтів ознайомимо вас із медичними даними та результатами.

Пацієнт А., 50 років, із діагнозом ХХН 4-ї ст., хронічний фокально-сегментарний гломерулосклероз, нефритичний синдром, безсимптомна гіперурикемія, рШКФ — 28 мл/хв/м², САК — 25 мг/ммоль, СК — 500 мкмоль/л.

Пацієнт В., 50 років, із діагнозом ХХН 4-ї ст., хронічний мембранозний гломерулонефрит, нефритичний синдром, безсимптомна гіперурикемія, рШКФ — 29 мл/хв/м², САК — 22 мг/ммоль, СК — 600 мкмоль/л.

Пацієнти майже одночасно почали участь у дослідженні, були чоловіками приблизно однакового віку та мали однакові антропометричні, фізикальні, лабораторні дані. Вони одночасно почали прийом гіпертензивної терапії та фебуксостату у дозі 80 мг. Через 2 тижні від початку дослідження пацієнт А. прийняв рішення відмовитися від фебуксостату, але залишився під лікарським наглядом і погодився проводити всі затверджені протоколом дослідження. Пацієнт В. приймав фебуксостат у дозі 120 мг, у нього було досягнуто зниження показника сечової кислоти до 200 мкмоль/л приблизно через 3 місяці; він продовжив брати участь у дослідженні.

Через рік спостереження були досягнуті такі результати. Пацієнт В.: ХХН 4-ї ст., рШКФ — 16 мл/хв/м², САК — 30 мг/ммоль, СК — 180 мкмоль/л. Пацієнт А.: ХХН 4-ї ст., рШКФ — 25 мл/хв/м², САК — 25 мг/ммоль, СК — 400 мкмоль/л.

Що ми побачили? З якихось причин на тлі ренопротективної терапії та прийому фебуксостату у пацієнта В. не відбулося поліпшення функції нирок за показниками рШКФ та САК (пам'ятаємо про U-криву залежності та результати для всіх пацієнтів із ХХН 4-ї стадії), у пацієнта А., навпроти, істотних змін при неконтрольованій медикаментозно гіперурикемії із рШКФ та САК не відбулося. Тут треба додати, що поширеність подагри зростає до 32 % в осіб із ХХН 4-ї стадії, поширеність гіперурикемії зростає до 80 % серед осіб із ХХН 4-ї стадії [6], пам'ятаємо про високі ризики серцево-судинної патології. Що робити, як діяти, які припущення можливо зробити?

По-перше, треба досліджувати цю когорту пацієнтів із гіперурикемією та ХХН 4-ї стадії більш прицільно. Окреме дослідження з більшою кількістю пацієнтів та із впливом одноманітних факторів, імовірно, допоможе встановити статистичні зв'язки. По-друге, різні етіологічні причини ХХН викликають різне ураження нирок, і гіперурикемія має різний вплив на клітини нирок та судин. По-третє, якщо гіперурикемія вже реалізує свій патофізіологічний ефект усередині клітин, треба однозначно втручатися в цей процес та знижувати її рівень. Єдина складність — як виявити, що вже почався саме клітинний процес дії сечової кислоти? По-четверте, можливо, деякий час без уратзнижуючої терапії рШКФ та САК не будуть погіршуватися і ми можемо рекомендувати модифікацію способу життя, дієтотерапію та блокатори РАС певній когорті пацієнтів. По-п'яте, зрозуміло, що є підгрупи пацієнтів, яким треба знижувати рівень сечової кислоти одразу та без вагань [14], — це пацієнти із цукровим діабетом, мета-

болічним синдромом, високим рівнем сечової кислоти, високим ризиком серцево-судинних ускладнень та ті, хто не приймає блокатори РАС. І ще одне, найголовніше: можливо, на 4-й стадії ХХН підвищений до певних цифр рівень сечової кислоти дозволяє механізму гіперфільтрації зберігати функцію нирок та запобігати зниженню рШКФ? Питання тільки у тому, за яких значень СК цей ефект відбувається та який термін такого впливу СК є безпечним і працює на користь збереження функції нирок.

Ми вважаємо, що для групи пацієнтів із ХХН 4-ї стадії та гіперурикемією доречно було б розробити якісь критерії та виділити підгрупи пацієнтів [4] з доведеною користю від призначення уратзнижуючої терапії. Наприклад, це можуть бути пацієнти із задокументованими відкладеннями кристалів у суглобах, кровоносних судинах і нирках; особи з документально підтвердженою рецидивною уратною кристалурією або з каменями в нирках та ті, у кого є ознаки значно підвищеного рівня сечової кислоти в печінці або нирках (можливо, в них відзначається висока активність ксантиноксидази в плазмі). Пам'ятаємо про те, що користь від такої терапії найбільша, якщо вона проводиться понад 2 роки [15].

Висновки

Гіперурикемія — це грізний та небезпечний симптом порушення функції нирок, який супроводжує будь-яку стадію ХХН. У призначенні уратзнижуючої терапії та зниженні рівня гіперурикемії за показаннями є чимало користі та обґрунтованих наукових переваг. А що стосується питань прицільної терапії та методики у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії? На що треба спиратися лікарю та про що треба думати, коли знижується рівень сечової кислоти у таких пацієнтів? Чи можливо відзначити якийсь безпечний рівень показника СК або термін впливу його на нирки без активного призначення уратзнижуючої терапії? Коли ми маємо час просто спостерігати за пацієнтом та контролювати його стан, а коли повинні активно діяти щодо сечової кислоти у крові та боятися тяжких наслідків? Науковий пошук повинен тривати. Досліджувати пацієнтів такого профілю, звісно, необхідно, і відповісти на запитання доведеться. Мабуть, потрібно спробувати прицільно звернути увагу на нефрологічних пацієнтів, які мають ХХН 4-ї стадії та гіперурикемію, та виділити підгрупи пацієнтів із задокументованими відкладеннями кристалів уратів у суглобах, нирках, судинах, із каменями в нирках та з уратною кристалурією або з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, цукровим діабетом та ожирінням. Розуміємо, що індивідуально щодо кожного пацієнта доведеться вирішувати питання, чи терапія допоможе йому зберегти функцію органа, чи терапія втрутиться у захисні механізми та прискорить прогресування хвороби.

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

Список літератури

1. Ані Крішнана Е. Post hoc, перекресний аналіз даних Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES) за 2009–2010 рр. дорослих віком понад 20 років. 10(2).
2. <https://www.dontfailkidney.com/>; для медичних працівників США.
3. Юрашек С.П., Ковелл Л.Ц., Міллер 3-й Е.Р., Гелбер А.С. Асоціація захворювання нирок із поширеною подагрою в Сполучених Штатах у 1988–1994 та 2007–2010 роках. *Semin Arthritis Rheum.* 2013. 42. 551-561; <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009>(4)
4. Джонсон Р.Дж., Санчес Лозада Л.Г., М.А. Ланаспа, Піани Ф., Боргі К. Сечова кислота та хронічна хвороба нирок: ще багато чого потрібно зробити. *Kidney International Reports.* Відкритий доступ. Опубл.: 5 грудня 2022 р. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>.
5. Ду-Хо Лім, Джи Сон О, Су Мін Ан, Чанг-Кеун Лі, Сеунг Вон Чой, Бін Ю. Фебуксостат у пацієнтів з гіперурикемією та хронічною нирковою недостатністю. 5 серпня 2016 р. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.07.001>.
6. Андерс Г.-Й., Лі Ц., Штайзер С. Безсимптомна гіперурикемія при хронічній хворобі нирок: механізми та клінічні наслідки. *Клінічний нирковий журнал, sfad006*, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad006>. Опубл.: 10 січня 2023 р.
7. Кушніренко С.В. Хронічна хвороба нирок і гіперурикемія. *Ліки України.* 2020. 3(239). 30-34. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.3\(239\).214274](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.3(239).214274).
8. Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій. *Практикуючий лікар.* 2019. plr.com.ua.
9. Лю П. Чень, Й. Ван Б. та ін. Лікування алопуринолом покращує функцію нирок у пацієнтів з діабетом 2-го типу та безсимптомною гіперурикемією: 3-річне рандомізоване паралельне контрольоване дослідження. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2015. 83. 475-482. <https://doi.org/10.1111/cen.12673>.
10. Іванов Д.Д., Савицька Л.М., Бабенко З.В. Гіперурикемія і прогноз ХХН. *Нирки.* 2017. Т. 6. № 3. С. 155-159.
11. Ivanov D., Ivanova M., Bevzenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 6 years treatment and follow-up. *Nephrology. Dialysis. Transplantation.* 2018. 33. N5 Su0025. i626-i626. DOI: 10.1093/ndt/gfy104.Su0025.
12. Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Ротова С.А., Мельник І.И. Коррекция гиперурикемии в сохранении функции почек у подростков. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2022. Т. 10. 2. 200-209. DOI: 10.34883/PI.2022.10.2.001.
13. Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Мельник І.И., Ротова С.А., Завальная И.Н. Технология сохранения функции почек у людей с ХБП и гиперурикемией. *Сб. тезисов III Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровые почки — здоровая жизнь», посвящ. Всемирному дню почки — 2022. 25 марта 2022 года.* С. 81-85.
14. Піані Ф., Сасай Ф., Бьорнстад П. та ін. Гіперурикемія та хронічна хвороба нирок: лікувати чи не лікувати? *Бразильський нефрологічний журнал.* 2021, жовтень — грудень. 43 (4); <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002>.
15. Чень Си, Лю Джим, Яо Кю. Захворювання, пов'язані з гіперурикемією, та інгібітори ксантиноксидоредуктази (XOR): огляд. *Міжнародний медичний журнал експериментальних і клінічних досліджень.* 2016, 17 липня. 22. 2501-2512. DOI: 10.12659/msm.899852. PMID: 27423335. PMCID: PMC4961276.

Отримано/Received 12.02.2023

Рецензовано/Revised 23.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2023 ■

Information about author

I.I. Melnyk, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8103-1380>

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

I.I. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hyperurikemia in chronic kidney disease stage 4 — the issue of suitability of urate-lowering therapy

Abstract. For almost 20 years, the issue of hyperuricemia has been studied in nephrology, rheumatology, cardiology, endocrinology, and neurology areas of medicine. In all countries of the world, new aspects of this clinical symptom are being revealed almost simultaneously, some facts are being disproved, and updated practical recommendations are being implemented. The main medical axiom now is that hyperuricemia is a symptom of chronic kidney disease (CKD) of any stage, but the pathogenetic mechanisms of the effect of a high uric acid level on kidney function are not known for sure. It is necessary to correct its level under certain clinical and laboratory criteria in order to reduce the risk of cardiovascular disease and the risk of increased mortality, to influence the course of diabetes and possibly prevent obesity. There are still a lot of questions and unexplained facts. For example, what is the role of hyperuricemia in CKD, what level of uric acid reduction is safe and appropriate? What is the causal relationship between uric acid levels and CKD progression? Is the treatment of asymptomatic hyperuricemia effective for absolutely all patients? Is a differentiated approach to

lowering the level of uric acid necessary depending on the stage of CKD? When should one take into account the physiological positive effect of hyperuricemia on kidney and vascular cells and not prescribe urate-lowering therapy? Our observation of two patients, which took place within the randomized patient-oriented study “Development of technology to preserve kidney function in patients with CKD and hyperuricemia”, does not provide direct answers to all these questions, but allows us to assume that hyperuricemia can be compensatory for kidney function, and it will not always be appropriate to actively reduce its level. The article aims to draw attention to the fact that when hyperuricemia causes hyperfiltration to preserve kidney function, lowering its level may be inappropriate for absolutely all patients. And maybe in certain conditions and individual clinical situation, the doctor has the option not to prescribe this type of therapy without negative consequences for kidney function.

Keywords: hyperuricemia; kidney function; chronic kidney disease; glomerular filtration; uric acid; albumin to creatinine ratio; hyperfiltration

T.S. Gruzieva¹, O.Ya. Antonyuk¹⁻³¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²National Military Medical Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine³KAPITAL Ltd. (MC Universal Clinic "Oberig"), Kyiv, Ukraine

Analysis of risk factors for severe COVID-19

Abstract. Global aging has accompanied the worldwide increase in average life expectancy over the past century. The coronavirus disease (COVID-19) pandemic has increased morbidity among all groups of the population, but it poses a particular threat to people of older age groups. Multiple concomitant pathologies form an unfavorable background for the course of COVID-19. It was found that the level of in-hospital mortality in the care of older age groups was high, including in countries with high-income levels and expenditures on health care. We have identified predictors of the severe course of COVID-19. In our opinion, such predictors should be considered when identifying risk groups and applying anticipatory strategies to them, in particular, timely hospitalization, the administration of antiviral therapy, and treatment of concomitant pathology (chronic kidney disease, hypertension, diabetes mellitus, etc.). The question of testing elderly patients for the presence of SARS-CoV-2 is especially relevant when weakness increases, the state of consciousness worsens, and/or dyspnea appears or worsens. Postponement of hospitalization can negatively affect the results of treatment. Thus, interleukin-6, C-reactive protein, the absolute level of lymphocytes, albumin, and ferritin can be used when evaluating the criteria for hospitalization in this group of patients. Interleukin-6 and C-reactive protein are positively associated with body mass index. The excess of adipose tissue is considered an independent predictor of severe COVID-19 and, unlike age, can be modified. We suggested that a hospital mortality risk calculator based on the personalized lethality risk index on admission should be used in practice. Adequate therapy of concomitant pathology is also important in the prevention of COVID-19 complications. Protection of susceptible groups at high risk of severe COVID-19 has strategic importance in preventing high mortality rates in population regardless of age.

Keywords: COVID-19; diabetes mellitus; risk factor; obesity; mortality; body mass index; acute kidney injury; risk management

Introduction

Globally, as of October 2022, there have been reported 632.8 million confirmed cases of coronavirus disease (COVID-19) causing 6.6 million deaths as a direct result of this disease [5]. The presence of obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, male sex and old age significantly worsened the course of COVID-19 (Cinti, 2022 [2]; Halushko, 2021 [11]; Holman, 2020 [12]; Huang, 2020 [13]; Ivanov, 2022 [14]; Khalangot, 2022 [17], Lim, 2020 [19]; Morys, 2021 [21]; Saito, 2022 [25]).

The study of the international and domestic experiences on the national and global response to the COVID-19 pandemic challenges and the organization of healthcare to the

population, especially high-risk groups, requires analysis and systematization. The fundamental strategy to overcome the coronavirus pandemic was to respond rapidly to public health challenges and to prevent the exponential growth of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) morbidity. There was a high rate of outpatient encounters, and hospital admissions, including to the intensive care units. There was a need for rapid triage and decision-making on the management of each individual patient in a situation of limited resources.

One of the signs of a worsening demographic situation in Ukraine is population aging caused by the falling crude birth rates and slow growth of average life expectancy, lea-

ding to the increased demographic burden [10]. The medical consequences of population aging are an increase in the prevalence of multiple chronic pathologies, peculiar to older people, and, consequently, an increase in morbidity, disability, and mortality rates in the general population, as well as in the need for health and social care services to meet the specific needs of older people [9]. Against the background of the COVID-19 pandemic, the situation dramatically exacerbated: on the one hand, the elderly was more likely to have severe COVID-19, frequently accompanied by complications and deaths. This was mainly due to the layering of the infection with chronic pathology, late encounters of elderly patients to general practitioners (family doctors), and correspondingly, late hospitalization. Moreover, in Ukraine, this patient population was the least vaccinated. On the other hand, during the COVID-19 pandemic, the priorities of healthcare delivery had to be changed: the efforts of healthcare professionals were predominantly concentrated on treating a significant number of patients with infectious pathology, and a considerable proportion of beds were repurposed to contagious diseases, leaving a part of the elderly population with multiple chronic pathologies with less medical attention and delayed elective treatment for many patients. Therefore, the achieved sustained remission of chronic diseases over time turned into exacerbations and complications, and the long-term pathology was diagnosed later in a more severe stage.

Inpatient care is the most expensive type of medical service. There has been a downward trend in the bed capacity in Europe in recent decades [7].

Given the current and predicted trends, public policy priorities, and the WHO recommendations, organisational optimisation of the primary healthcare delivery for high-risk individuals during the COVID-19 pandemic is of relevance, which determined the study objective and tasks.

The COVID-19 pandemic in 2020–2022 demonstrated how a novel respiratory infection could affect the public healthcare system worldwide. The high COVID-19 mortality rates were observed in countries with different income levels. According to Vezhnovets et al. [27], there was a reverse correlation between population mortality and health expenditure. During the COVID-19 pandemic, the scientists observed a distribution in terms of disease severity,

which was as follows: an asymptomatic course in 30 % of cases, a mild and moderate course in 55 %, 10 % of patients needed hospitalization due to severe and 5 % due to critical course of COVID-19, with increasing mortality in each of these categories (0.7, 2.3, 15, 50 %, respectively) [6].

Age is one of the risk factors, according to researchers (Linda Katharina Karlsson et al.) who studied a population of hospitalized COVID-19 residents in Denmark who had reached the age of 80 [15]. The late diagnosis explained the “serious health consequences for older patients” due to atypical non-specific symptoms of the onset of the disease due to comorbidities. Among 102 patients (mean age 85 years), the most common symptoms were fever (74 %), cough (62 %), and shortness of breath (54 %), followed by mental confusion (29 %), difficulty walking (13 %), and episodes of falling (8 %). The in-hospital and 30-day mortality rates were 31 % (n = 32) and 41 % (n = 42), respectively [15]. According to the literature, hospital mortality in elderly patients was as high as 20 [4], 28.9 [8], 31 [15], and 38 % [1]. The data from the Polish nationwide COVID-19 patient registry (Kanecki et al., 2021 [16]), the American study (Richardson et al., 2020 [24]) were analyzed, and the rates of hospital mortality by age categories are presented below (Table 1).

According to CDC and Polish study (Kompaniyets et al., 2021), comorbid pathology significantly determined the COVID-19 severity [18, 26]:

- Bronchial asthma.
- Oncological diseases:
 - haemoblastosis.
- Cerebrovascular diseases.
- Chronic kidney disease.
- Chronic lung disease:
 - bronchiectasis;
 - chronic obstructive pulmonary disease;
 - interstitial lung diseases;
 - pulmonary embolism;
 - pulmonary hypertension.
- Chronic liver disease:
 - cirrhosis;
 - non-alcoholic fatty liver disease;
 - alcoholic liver disease;
 - autoimmune hepatitis.
- Cystic fibrosis.

Table 1. Hospital mortality rates by age categories, % [16, 24]

Age, years	Polish National Registry data (Kanecki et al., 2021 [16])	American population (male)	American population (female)
20–29	0.2	7.1	1.8
30–39	0.8	4.6	2.5
40–49	2.8	8.2	2.5
50–59	4.6	12.2	6.9
60–69	10.6	18.7	12
70–79	21.3	35.8	27.4
80–89	30.9	60.6	48.1
90–99	34	63.6	46.4
All age categories	11.7	–	–

- Type 1 diabetes mellitus.
- Type 2 diabetes mellitus.
- Gestational diabetes.
- Disability, including Down’s syndrome.
- Cardiovascular diseases (such as heart failure, coronary artery disease, cardiomyopathy).
- Human immunodeficiency virus.
- Mental illness.
- Neurological diseases.
- Obesity (body mass index (BMI) > 30 kg/m² or > 95th percentile in children).
- Hypodynamia.
- Pregnancy.
- Primary immunodeficiencies.
- Smoking.
- Post-transplantation status.
- Tuberculosis.
- Use of glucocorticoids.

The **purpose** of the study was to examine the relationship between clinical and laboratory findings and the COVID-19 severity for preventing hospital mortality in the elderly.

Materials and methods

The research methods included medical and statistical, content analysis, structural-logical analysis, modelling, clinical, laboratory, and instrumental techniques.

The data was processed using EZR [15], MedStat software (Liakh, Hurianov, 2003–2019) [20]. When performing the analysis for quantitative indicators, the mean value (M), standard error ($\pm m$) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated for the normal distribution; the median value (Me) and interquartile range (QI-QIII) were calculated for the non-normal distribution. For qualitative indicators, prevalence (%) and 95% CI were calculated. The Mann-Whitney test was used to compare mean values in two groups for quantitative measures, and the chi-square test (with Yates’ correction) was used to compare qualitative measures. Methods of constructing and analysing logistic regression models were used to evaluate the association of factorial features with the mortality risk. The impact of the factorial features was assessed by the odds ratio (OR), for which 95% CI was calculated. The model adequacy was assessed by area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the model and its 95% CI; the model sensitivity and specificity, positive and negative predictive values were calculated. All calculations were performed for a critical significance level of 0.05.

Results and discussion

In accordance with the study objective, we conducted a retrospective analysis of the medical reports of the COVID-19 patients who were treated at the KAPITAL Ltd.

(Medical Centre Universal Clinic “Oberig”). The analyzed COVID-19 hospitalizations (n = 129) were divided into 2 groups: group I (n = 88) consisted of patients with a moderate to severe course discharged from hospital, group II (n = 41) included cases of hospitalization with severe to critical COVID-19 courses with poor outcomes. There was no statistically significant difference in sex distribution between the groups (p = 0.161). In both groups, the distribution differed from normal at the level of significance (p < 0.001 and p = 0.022, respectively); Me and QI-QIII were used to represent the data in the groups (Table 2).

The inclusion criterion was a verified COVID-19 diagnosis based on clinical-anamnestic, laboratory and instrumental tests, including a positive test for SARS-CoV-2 RNA (by polymerase chain reaction) or a rapid test for SARS-CoV-2 antigen.

The treatment outcomes of patients hospitalised for COVID-19 (n = 129) were analysed. Table 3 shows the clinical and laboratory data.

A comprehensive statistical analysis of hospital admissions for COVID-19 (median age 81 and 79 years), considering clinical, laboratory and instrumental findings of patients, revealed the following trends.

Almost all patients complained of weakness (97.9 and 92.7 % in groups I and II, respectively). The next most common were fever (76.4 and 70.7 %), dyspnoea (30.3 and 53.7 %) and cough (49.4 and 39 %). Moreover, in group II, the prevalence of dyspnoea exceeded the prevalence of cough. Notably, a larger proportion of pulmonary parenchymal involvement was observed in patients with severe COVID-19 at baseline (62 % in group II vs 25 % in group I, p < 0.001), which generally corresponded to the prevalence of dyspnoea complaints in this population (up to 53.7 % in group II vs 30.3 % in group I). Upon admission, they had more severe respiratory failure, most commonly complained of dyspnoea on exertion as well as at rest. Patients in group II more often required continuous oxygen support.

There was no statistically significant difference in the prevalence of diarrhoeal syndrome in either group (9 vs 7.3 %, respectively).

There was a statistically significant difference in the duration of hospital stay between the groups (p < 0.001): 9 bed days in group I and 14 in group II, so in group II, the average length of hospital stay was five bed-days longer (+ 35.7 %).

The mean BMI of patients in group I was 27.57 $\pm$ 1.20 kg/m² (95% CI 25.09–30.06) and in group II — 31.2 $\pm$ 2.2 kg/m² (95% CI 26.01–36.39), but no statistically significant difference was found (p = 0.122).

All patients with respiratory failure and decreased blood saturation (SpO₂) below 92 % were administered anti-inflammatory therapy with glucocorticoids (methylprednisolone or dexamethasone) and oxygen support (using oxygen

Table 2. Sex-age structure of hospitalized patients, abs./%

Groups	Females (n = 73)	Males (n = 56)
Group I (n = 88)	54/61.4	34/38.6
Group II (n = 41)	19/46.3	22/53.7

concentrator and a continuous positive airway pressure machine, or non-invasive ventilation, or invasive ventilation) depending on the severity of the respiratory failure.

Lymphopenia progressed against the background of the coronavirus disease progression and the use of glucocorticoids. Notably, in blood tests, more severe lymphopenia was shown in patients with poor outcomes of COVID-19. Thus, the minimum absolute lymphocyte count in group II was $0.2 \cdot 10^9/L$, while in group I it was $0.56 \cdot 10^9/L$ ($p < 0.001$).

There was a statistically significant difference in the median value of the highest CRP level in group II, which was 118.02 mg/L compared to 36.68 mg/L in group I ($p < 0.001$). Group II patients had twice the ferritin level

at baseline compared to those in group I (753 vs 328 $\mu g/L$ respectively, $p < 0.001$).

There was a difference between IL-6 content in the groups: 23.65 pg/mL in group I and 34.4 pg/mL in group II ($p = 0.009$).

There was no statistically significant difference ($p = 0.083$) in HbA1c levels between the groups.

Against the background of progressing respiratory failure and hypoxemia, an increase in creatinine levels and a decrease in the eGFR were observed in some patients. In group II, the incidence of AKI reached up to 46.3 % (CI 95% 31–62 %), $p < 0.001$. According to the results of BIRCOV study, reported by Ivanov D.D. et al., 2022 [14], effect of COVID-19 on kidney function in people with

Table 3. Clinical and laboratory results of patients in both groups

Parameter	Group I (n = 88)	Group II (n = 41)	p
Age, years, Me (QI–QIII)	81 (79–84)	79 (70–80)	< 0.001*
BMI, kg/m ² , M ± m (95% CI)	27.57 ± 1.20 (25.09–30.06)	31.2 ± 2.2 (26.01–36.39)	0.122
Duration of hospital stay, bed days, Me (QI–QIII)	9 (7–12)	14 (10–22)	< 0.001*
Prevalence of cough on admission, % (95% CI)	49.4 (39–59.9)	39 (24.4–54.7)	0.359
Prevalence of dyspnoea on admission, % (95% CI)	30.3 (21.2–40.4)	53.7 (38–69)	0.021*
Reported fever before admission, % (95% CI)	76.4 (66.9–84.7)	70.7 (55.6–83.8)	0.639
Prevalence of weakness on admission, % (95% CI)	97.7 (93.5–99.8)	92.7 (82.5–98.7)	0.397
Diarrhoeal syndrome before admission, % (95% CI)	9 (3.9–15.9)	7.3 (1.3–17.5)	0.984
Severity of lung damage on MSCT (pulmonary parenchymal involvement), % (95% CI)	25 (10–45)	61 (40–75)	< 0.001*
Minimum absolute lymphocyte count, $\times 10^9/L$, Me (QI–QIII)	0.56 (0.41–0.9)	0.2 (0.11–0.28)	
Maximum CRP level, mg/L, Me (QI–QIII)	36.68 (16.78–75.41)	118.02 (75.21–178.94)	
Ferritin, $\mu g/L$, Me (QI–QIII)	328 (156–558)	753 (442–1176)	
IL-6, pg/mL, Me (QI–QIII)	23.65 (9.2–43.6)	34.4 (17.7–74.9)	0.009*
HbA1c, % (95% CI)	5.28 (4.79–5.87)	5.54 (5.04–6.56)	0.083
ALT, U/L, Me (QI–QIII)	26.9 (16.3–40.3)	29 (20.3–42.6)	0.404
AST, U/L, Me (QI–QIII)	33.15 (25.8–47.5)	37.3 (26.8–53.5)	0.191
AST/ALT, Me (QI–QIII)	1.31 (1.01–1.77)	1.32 (1.07–1.51)	0.906
Baseline albumin, g/L, Me (QI–QIII)	35.7 (34.33–40.53)	32.33 (29.56–35.44)	0.015*
Minimum albumin, g/L, Me (QI–QIII)	35.71 (32.24–37.02)	27.66 (25.6–29.95)	< 0.001*
eGFR on admission, mL/min, Me (QI–QIII)	59.95 ± 2.10 (55.9–64.02)	60.32 ± 3.80 (52.62–68.03)	0.929
Minimum eGFR, mL/min, Me (QI–QIII)	59.80 ± 2.55 (43.7–76)	33.70 ± 5.06 (15–55.8)	< 0.001*
Incidence of AKI during hospitalization, per 100 patients, Me (QI–QIII)	0 (0–2.2)	46.3 (31–62)	

Notes: * — a statistically significant test result ($p \leq 0.05$); MSCT — multislice spiral computed tomography; IL-6 — interleukin-6; CRP — C-reactive protein; ALT — alanine aminotransferase; HbA1c — glycated hemoglobin; AST — aspartate aminotransferase; eGFR — estimated glomerular filtration rate; AKI — acute kidney injury.

grade 1–2 hypertension and chronic kidney functions was explained “as effect of decrease in blood pressure with a gradual return to baseline values in COVID patients” and also could be caused by the use of dexamethasone with an accompanied decrease in the eGFR in chronic kidney disease stages 3b–4 [14].

Notably, patients in group II showed a progressive decrease in albumin levels, whereas in group I, the median value of this indicator did not change significantly. Group II was found to have a minimum albumin level of 27.66 mg/L, even though correction was carried out, in contrast to the group I with a corresponding indicator of 35.71 mg/L ($p < 0.001$), indicating a deterioration of the protein-synthesizing liver function. There was no statistically significant difference between ALT, AST levels, and AST/ALT ratio between the groups.

A higher prevalence of comorbidities was observed in group II — 2.31 ± 0.14 in contrast to group I, 1.91 ± 0.12 ($p = 0.022$) (Table 4). However, no advantage in the prevalence of pathologies in the structure of comorbidities between the groups was detected. The prevalence of diabetes mellitus differed between groups I and II, 18 and 31.7 %, respectively, but no statistically significant difference was found ($p = 0.141$).

We suggested using the PLRI, which was calculated based on the following parameters:

- 1) presence of comorbidities (arithmetic sum of the number of organ systems affected by a chronic pathology according to ICD-10);
- 2) age over 70 years;
- 3) presence of obesity (BMI more than 30 kg/m²);
- 4) presence of cardiovascular disease;
- 5) neurological pathology (cerebrovascular events) in the past;
- 6) respiratory failure with decreased blood saturation ($SpO_2 < 92\%$), requiring the oxygen therapy and glucocorticoid administration;
- 7) pulmonary parenchymal involvement over than 50 %.

The presence of one of the above criteria resulted in a score of 1. The personalized lethality risk index was calculated as the sum of these scores.

Based on the PLRI obtained, a logistic regression model was developed (Table 5, Fig. 1). The one-factor model for predicting mortality risk in COVID-19 patients was built on the selected feature set; the model is adequate (chi-square = 20.13 at 1 degree of freedom, $p < 0.001$).

When the optimal threshold of $Y_{crit} \geq 5.0$ was chosen (high risk of lethal outcome), the model sensitivity was 75.6 % (95% CI 59.7–87.6 %), the model specificity was 70.5 % (95% CI 59.8–79.7 %), the positive predictive value was 54.4 % (95% CI 40.7–67.6 %), and the negative predictive value was 86.1 % (95% CI 75.9–93.1 %).

Table 4. Prevalence of comorbidities in the groups

Disease	Group I (n = 88)	Group II (n = 41)	p
Cardiovascular pathology, % (95% CI)	75.3 (65.7–83.7)	87.8 (75.8–96.1)	0.144
Endocrine pathology, % (95% CI)	47.2 (36.8–57.7)	51.2 (35.6–66.7)	0.811
Diabetes mellitus, % (95% CI)	18 (10.7–26.7)	31.7 (18.2–47.1)	0.141
Newly diagnosed diabetes, % (95% CI)	9 (3.9–15.9)	9.8 (2.5–21)	0.850
Chronic respiratory disease, % (95% CI)	5.6 (1.8–11.4)	2.4 (0–9.6)	0.719
Chronic kidney disease, % (95% CI)	10.1 (4.7–17.3)	17.1 (7–30.4)	0.419
Gastroenterological pathology, % (95% CI)	13.5 (7.1–21.4)	29.3 (16.2–44.4)	0.068
Neurological pathology, % (95% CI)	9 (3.9–15.9)	17.1 (7–30.4)	0.314
Cancer, % (95% CI)	13.5 (7.1–21.4)	17.1 (7–30.4)	0.788
Anaemia, % (95% CI)	14.6 (8–22.8)	9.8 (2.5–21)	0.625
Average number of comorbidities, M ± m (95% CI)	1.91 ± 0.12 (1.67–2.14)	2.31 ± 0.14 (2.03–2.6)	0.022*
PLRI, M ± m (95% CI)	4.09 ± 0.17 (3.75–4.44)	5.09 ± 0.23 (5.09–6.04)	0.001*
Padua score, M ± m (95% CI)	3.18 ± 0.08 (3.03–3.33)	5.60 ± 0.23 (3.63–4.13)	

Notes: * — a statistically significant test result ($p \leq 0.05$); PLRI — personalized lethality risk index.

Table 5. Coefficients of the one-factor logistic regression model predicting the risk of lethal outcome (Y) for COVID-19 patients according to the personalized lethality risk index

Factorial feature	Model coefficient value, $b \pm m_b$	Significance level of coefficient difference from 0, p	OR (95% CI)
	–3.40 ± 0.71	0.001*	
PLRI (X1)	0.57 ± 0.14		1.77 (1.34–2.34)

Notes: * — difference of the model parameter from 0 is statistically significant, $p < 0.05$; $\ln(Y/(1 - Y)) = -3.4 + 0.57 \times X1$.

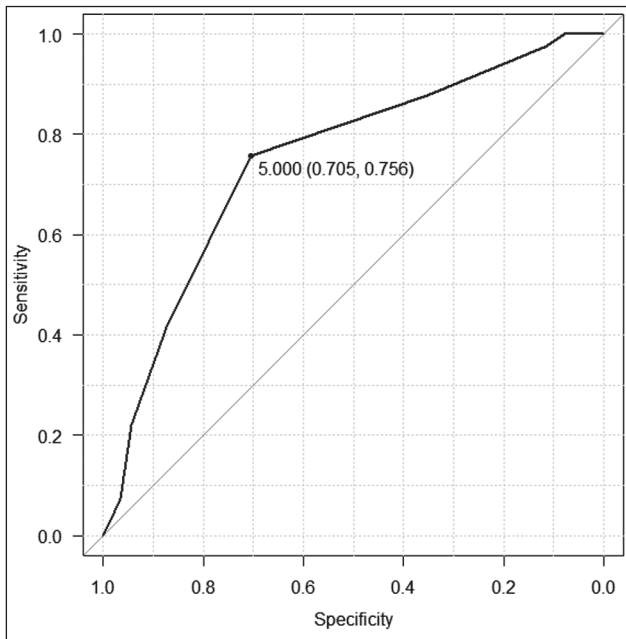


Figure 1. ROC-curve of a logistic regression model of the hospital-based lethal outcome risk prediction for patients with COVID-19 (area under curve = 0.748; 95% CI 0.658–0.839)

Conclusions

The aging of the world population has accompanied the global rise in average life expectancy over the past century. The COVID-19 pandemic has led to increased morbidity in all segments of the population, but it is particularly threatening for the elderly. Comorbid pathology forms an unfavorable background for the course of COVID-19.

We have identified predictors of severe coronavirus disease, which, in our opinion, should be taken into account, when identifying risk groups and applying a feedforward approach to such groups, particularly early hospitalization, antiviral therapy administration, and treatment of comorbidities. Testing elderly patients for SARS-CoV-2 when there is increasing weakness, altered consciousness, and/or dyspnoea appears/worsens is especially relevant. Delayed hospital admission may affect treatment outcomes.

IL-6, CRP, absolute lymphocyte count, albumin, and ferritin can be used additionally in assessing hospitalization criteria in this group of patients. IL-6 and CRP are positively associated with BMI. Excess adipose tissue is considered an independent predictor of severe COVID-19 and can be modified in contrast to age or comorbidities.

We suggested that a hospital mortality risk calculator based on the personalized lethality risk index on admission should be used in practice.

Adequate treatment of comorbidities is also essential for the prevention of COVID-19 complications. Protecting high-risk groups has a strategic impact on preventing high mortality rates irrespective of age.

References

1. Blomaard L.C., van der Linden C., van der Bol J.M., Jansen S., Polinder-Bos H.A. et al. Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands:

the COVID-OLD study. *Age and Ageing*. 2021. 50(3). 631–640. doi: 10.1093/ageing/afab018.

2. Cinti F., Cinti S. The Endocrine Adipose Organ: A System Playing a Central Role in COVID-19. *Cells*. 2022. 11(13). 2109. doi: 10.3390/cells11132109.

3. Colleluori G., Graciotti L., Pesaresi M., Di Vincenzo A., Perugini J. et al. Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19. *International Journal of Obesity*. 2022. 46(5). 1009–1017. doi: 10.1038/s41366-022-01071-w.

4. Couderc A.L., Correard F., Hamidou Z., Nouguerede E., Arcani R. et al. Factors Associated with COVID-19 Hospitalizations and Deaths in French Nursing Homes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021. 22(8). 1581–1587.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2021.06.023.

5. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Електронний ресурс]. *www.worldometers.info*. 2021. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.

6. COVID recommendations. URL: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/Covid_FINAL-v-1.1-_wersja-EN-1.pdf.

7. Dubas-Jakóbczyk K., Kowalska-Bobko I., Sowada C. The 2017 reform of the hospital sector in Poland. The challenge of consistent design. *Health Policy*. 2019. 123(6). 538–543. doi: 10.1016/j.healthpol.2019.03.013.

8. Gómez-Belda A.B., Fernández-Garcés M., Mateo-Sanchis E., Madrazo M., Carmona M., Piles-Roger L., Artero A. COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatrics & Gerontology International*. 2021. 21(1). 60–65. doi: 10.1111/ggi.14102.

9. Gruzjeva T.S., Diachuk M.D., Inshakova H.V., Soroka I.M., Dufynets V.A. Health of the elderly people as the basis for formation of medical and social needs. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. 74(3, cz. 2). 658–664.

10. Gruzjeva T.S., Diachuk M.D., Inshakova H.V., Zamkevysh V.B. Modern demographic trends in Ukraine as a ground for realization of prevention strategies. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019. 72(10). 2033–2039.

11. Halushko O.A., Trishchynska M.A., Povietkina T.M., Bo-liuk M.V. Diabetes Mellitus in COVID-19 Patients: Verdict or Not? *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. 73(12, cz. 1). 2672–2676.

12. Holman N., Knighton P., Kar P., O'Keefe J., Curley M. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2020. 8(10). 823–833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.

13. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020. 14. 395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

14. Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. Effect of COVID-19 on Kidney Function in People with Grade 1–2 Hypertension and CKD. *Nephrology*. 2022. 34–43.

15. Kanda Y. Free statistical software: EZR (Easy R) on R commander. Available from: <http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP/files/statmedEN.html>.

16. Kanecki K., Nitsch-Osuch A., Goryński P., Wojtyniak B., Juszczak G. et al. Hospitalizations for COVID-19 in Poland: a study based on data from a national hospital register. *Polish Archives of*

Internal Medicine. 2021. 131(6). 535-540. doi: 10.20452/pamw.15946.

17. Khalangot M., Sheichenko N., Gurianov V., Vlasenko V., Kurinna Y., Samson O., Tronko M. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: mortality risk assessment. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.). 2022. 247(3). 200-206. doi: 10.1177/15353702211054452.

18. Kompaniyets L., Pennington A.F., Goodman A.B., Rosenblum H.G., Belay B., Ko J.Y. et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized with COVID-19, March 2020 — March 2021. Available from: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2021/21_0123.htm.

19. Lim S., Shin S.M., Nam G.E., Jung C.H., Koo B.K. Proper Management of People with Obesity during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2020. 29(2). 84-98. doi: 10.7570/jomes20056.

20. Liakh Yu.E., Gurianov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii, meditsini i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. 2006 (in Russian).

21. Morys F., Dagher A. Poor Metabolic Health Increases COVID-19-Related Mortality in the UK Biobank Sample. *Frontiers in Endocrinology*. 2021. 12. 652765. doi: 10.3389/fendo.2021.652765.

22. Ozturk S., Turgutalp K., Arici M., Gok M., Islam M. et al. Characteristics and outcomes of hospitalised older patients with chronic kidney disease and COVID-19: a multicenter nationwide con-

trolled study. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. 75(9). e14428. doi: 10.1111/ijcp.14428.

23. Poco P., Aliberti M., Dias M.B., Takahashi S.F., Leonel F.C. et al. Divergent: Age, Frailty, and Atypical Presentations of COVID-19 in Hospitalized Patients. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021. 76(3). e46-e51. doi: 10.1093/gerona/glaa280.

24. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020. 323(20). 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

25. Saito T., Yamaguchi T., Kuroda S., Kitai T., Yonetsu T. et al. Impact of body mass index on the outcome of Japanese patients with cardiovascular diseases and/or risk factors hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of Cardiology*. 2022. 79(4). 476-481. doi: 10.1016/j.jcc.2021.09.013.

26. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html#anchor_1644597773457.

27. Vezhnovets T.A., Gurianov V.G., Prus N.V., Korotkyi O.V., Antonyuk O.Y. Health care expenditures of 179 countries with different GNI per capita in 2018. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021. 74(3, cz 2). 678-683.

Received 28.02.2023

Revised 10.03.2023

Accepted 14.03.2023 ■

Information about authors

Tetiana S. Gruzdeva, MD, Professor, Head of the Department of Social Medicine and Public Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9254-7561>
Olena Ya. Antonyuk, Assistant at the Department of Social Medicine and Public Health, Bogomolets National Medical University, Resident Physician of the Haematology Clinic of the National Military Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Internist, Endocrinologist of the KAPITAL Ltd. (MC Universal Clinic "Oberig"), Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3411-196X>

Conflict of interests. Authors declare no conflicts of interests in the process of preparing the article.

Authors' contribution. Tetiana S. Gruzdeva — critical review, final approval of the article; Olena Ya. Antonyuk — work concept and design, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, writing the article, critical review, final approval of the article.

Грузева Т.С.¹, Антонюк О.Я.¹⁻³

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

²Національний військовий медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

³ТОВ «КАПИТАЛ» (МЦ «Універсальна клініка «Оберіг»), м. Київ, Україна

Аналіз факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19

Резюме. Глобальне зростання середньої очікуваної тривалості життя протягом останнього століття супроводжувалося постарінням населення світу. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) призвела до зростання рівня захворюваності серед усіх верств населення, але особливу загрозу вона становить для людей старших вікових груп. Супутня поліморбідна патологія формує несприятливий фон для перебігу COVID-19. Виявлено, що рівень госпітальної летальності в пацієнтів старших вікових груп був високим, у тому числі в державах із високими рівнями доходів та витратами на охорону здоров'я. Визначено предиктори тяжкого перебігу коронавірусного захворювання, які, на наш погляд, слід враховувати при визначенні груп ризику і застосовувати щодо них випереджальну тактику, зокрема визначення показань до госпіталізації, призначення противірусної терапії, лікування супутньої патології. Особливо актуалізується питання тестування літніх пацієнтів на наявність SARS-CoV-2 при на-ростанні слабкості, погіршенні стану свідомості та/або появи чи погіршенні задишки. Відстрочення госпіталізації може

негативно позначитися на результатах лікування. Показники інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, абсолютний рівень лімфоцитів, альбуміну, феритину можна додатково застосовувати при оцінці критеріїв госпіталізації цієї групи пацієнтів. Рівні інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка позитивно пов'язані з індексом маси тіла. Надлишок жирової тканини розглядається як незалежний предиктор тяжкого перебігу COVID-19 і на відміну від віку може бути модифікований. Для підрахунку ризику госпітальної летальності пропонується використовувати персоніфікований індекс ризику летальності як додатковий інструмент для прийняття рішення на користь госпіталізації з приводу COVID-19. Адекватна терапія супутньої патології відіграє важливу роль у профілактиці ускладнень COVID-19. Захист груп ризику має стратегічне значення в запобіганні високим рівням смертності населення незалежно від віку.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; фактори ризику; ожиріння; смертність; індекс маси тіла; гостре пошкодження нирок; ризик-менеджмент

S. Resetniak

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization and indocyanine green fluorescence visualization of vessels in kidney cancer

Abstract. Background. Currently, kidney cancer is considered one of the most common oncological pathologies, accounting for 2–3 % of all cancers. In 2018, the total number of primary renal cell carcinoma patients in Ukraine was 4,805 cases, with 1,878 patients dying from this disease. Surgical treatment is the only way for 68 % of patients with localized kidney cancer. The main question remains unanswered — an effective surgical treatment of patients with localized renal cell carcinoma. Our aim was to study the kidney function parameters in localized kidney cancer after retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization compared to standard kidney resection using thermal ischemia. **Materials and methods.** Data of 65 patients with localized kidney cancer who underwent nephron-sparing surgery were analyzed. They were divided into two groups. The first one included 40 people with localized kidney cancer who underwent standard organ-sparing surgery with duration of thermal ischemia of less than 20 minutes. The second group consisted of 25 patients with localized kidney cancer who underwent computed tomography with renal vessels reconstruction in the preoperative stage. Branch of the renal artery that feeds the area of the kidney with the tumor was identified. As a next step, selective embolization was performed. Retroperitoneoscopic resection was carried out the next day with fluorescence imaging in the infrared light using indocyanine green. **Results.** Analysis of the data shows that renal function after surgery for local cancer in case of retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization of renal vessels is more functionally suitable compared to kidney resection using thermal ischemia. **Conclusions.** Our data suggest that superselective X-ray vascular embolization and intraoperative indocyanine green fluorescence in the surgical treatment of localized kidney cancer has significant advantages over the standard method of surgical treatment.

Keywords: localized kidney cancer; retroperitoneoscopic kidney resection; indocyanine green; superselective embolization; functional postoperative results; nephron-sparing surgery

Introduction

Renal cell carcinoma over the past two decades has had an annual the incidence in incidence both in Europe and worldwide, which is 2–3 % among all malignancies. The incidence among men is 1.5 times higher than among women. The peak incidence occurs at the age of 60–70 years [1, 2].

Number of patients undergoing surgery for kidney tumors is increasing every year. If in the 1980s their number was 0.21 per 100 thousand, then in 2002 — 1.6, and in 2012 — 2.1 per 100 thousand population. In 2018, the total number of primary renal cell carcinoma patients in Ukraine

was 4,805, with 1,878 patients dying from this disease [3, 4].

Preservation of renal function is one of the main tasks in the treatment of kidney tumors. In addition, most of these patients, who are planned for surgical treatment, are the elderly, many of them already at the stage of cancer diagnosis have preclinical stages of chronic kidney disease (CKD) due to existing comorbidities (diabetes, systemic atherosclerosis, hypertension, chronic urinary tract infections, etc.).

According to the definition of the National Kidney Foundation, CKD is characterized by a decrease in glome-

ular filtration rate (GFR) of less than 60 ml/min/1.73 m² for 90 days or more with the presence or absence of signs of kidney damage, long-term albuminuria with or without a decrease in GFR [5]. Based on the analysis of many recent studies, it becomes clear that chronic kidney disease is epidemiologically much more common than previously thought [6, 7]. Today, GFR assessment to determine CKD has demonstrated a much higher prevalence of this pathology among the elderly.

According to the medical program “Medicare”, the incidence of CKD in the United States of America in 2006 was 6.4 % (CKD was mainly diagnosed based on serum creatinine level only). This index was significantly lower than the actual incidence of 44.2 %, obtained in the NHANES study, which studied GFR in the population from 1999 to 2006 [8].

Significant prevalence of chronic kidney disease in the population of other countries has been demonstrated by several large studies [5, 9–11]. CKD is usually asymptomatic before the development of late stages. In most cases, CKD is detected before the onset of renal failure symptoms, when effective prevention of the adverse effects on the health and life of a patient often becomes extremely difficult [12].

Quite often, it is difficult to reliably assess the function of the kidney in the presence of a satisfactorily functioning contralateral one. The study of R.H. Thompson, I. Frank, C.M. Lohse et al. (2007) included 537 patients with a single kidney who underwent nephron-sparing surgery for tumor lesions. Patients were divided into three groups: the first one — resection of the kidney without ischemia; the second one — resection of the kidney with thermal ischemia; patients from the third group underwent resection of the kidney with cold ischemia.

Warm and cold ischemia have been associated with a significant risk of developing acute and chronic renal failure compared to patients who did not undergo ischemia [13]. Detection of patients with CKD and prevention of disease progression becomes extremely important in the treatment of renal tumors. At the same time, awareness of the increasing prevalence of CKD and its severe consequences heralded the beginning of a new era of treatment focused on the maximum possible preservation of renal function in patients undergoing resection for malignant neoplasms.

The purpose was to study the kidney function parameters in patients with localized kidney cancer after retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization compared with standard kidney resection using thermal ischemia.

Materials and methods

Data of 65 patients with localized kidney cancer who underwent nephron-sparing surgery were analyzed. They were divided into two groups. The first one — 40 people with localized kidney cancer who underwent standard organ-sparing surgery with thermal ischemia duration of less than 20 minutes. The second group — 25 patients with localized kidney cancer who underwent computed tomography (CT) with renal vessels reconstruction in the preoperative stage. Branch of the renal artery that feeds the area of the kidney

affected with the tumor was identified. As a next step, selective embolization was performed. Retroperitoneoscopic resection was performed the next day with fluorescence imaging in infrared light using indocyanine green (ICG).

Age of patients ranged from 21 to 82 (median of 67.0) years, mean age was 58.3 ± 8.1 years, the incidence was peak in the age category of 50–69 years — 40 patients (61.53 %). Primary tumor evaluation was based on clinical examination, ultrasound and CT. Stage of the disease was detected after surgery.

Analysis of the disease stages in our studies showed that 23 (35.38 %) patients with local kidney cancer had primary stage I (T1aN0M0), 9 (13.85 %) — T1bN0M0, 33 (50.77 %) — stage II (T2aN0M0).

In all cases, the diagnosis was confirmed morphologically. Functional state of the kidneys was studied in all patients before surgery and after treatment (1, 6 and 12 months after surgery). Tests included serum creatinine and urea, measurement of glomerular filtration rate, urinary albumin excretion, renal ultrasound, CT of the retroperitoneal organs with intravenous contrast or magnetic resonance imaging of the kidneys.

Data analysis was performed using statistical software (Statistica 10). To calculate probability, we used Fisher's exact test, Student's t-test, non-parametric tests, including Mann-Whitney, and Kruskal-Wallis. The significance level $p < 0.05$ was chosen at the beginning of the experiment. Metrological evaluation performed to all measuring instruments.

Results

As mentioned above, all patients with localized renal cell carcinoma of the kidney underwent resection. Mean operative time was 88 (68–123) minutes. Intraoperative blood loss averaged 150 (50–750) milliliters. Complications were analyzed using Clavien-Dindo scale. No complications were reported during surgery. During postoperative period, 4 (6.15 %) complications grade I–II were registered. Complications did not affect postoperative renal function. At the preoperative stage, the following methods were used to study renal function (Table 1).

The data obtained from instrumental studies 1 month after surgery in both groups showed the presence of approximately 45 % of subclinical signs of postoperative inflammatory processes in the operated kidney. Also, in the first group with radioisotope renography and CT with intravenous contrast, 16 (35.5 %) patients had a violation of perfusion of the operated organ. In our opinion, this is due to hemostatic sutures involving an unreasonably large number of healthy functionally active parenchyma.

Laboratory data showed a clinically significant decrease in renal function in a group of patients who underwent thermal intraoperative ischemia during kidney resection (Table 2).

It can be assumed that the influence on the development of renal dysfunction in the group of patients who underwent thermal ischemia during kidney resection was due to the greater volume of the removed parenchyma of the operated kidney. According to our data, in 23 of 45 (51.1 %) patients

patients, the average absolute volume of the operated kidney decreased from 284 to 240 cm. Approximately 2/3 of it was the tumor, and 1/3 was the functionally active renal parenchyma. In the group where preoperative selective embolization with fluorescence imaging was used, a more tissue sparing removal of a healthy renal parenchyma was morphologically proven. In 18 of 20 (90 %) patients, the average absolute volume of the operated kidney decreased from 293 to 270 cm, 18 % were occupied by a functionally active renal parenchyma.

According to instrumental methods of research, urinary disorders were not revealed in both groups 6 and 12 months after surgery (Table 3).

Discussion

Our data suggest that use of superselective X-ray vascular embolization and intraoperative ICG fluorescence imaging in the surgical treatment of localized kidney cancer has significant advantages over the standard method of surgical treatment.

As Pietro Diana et al. showed in a multicenter study (2020), ICG is a reliable tool for guiding the surgeon strategy during partial nephrectomy. ICG may help in procedure tailoring, especially in cases with challenging vascularization or impaired renal function.

We see the prospects for further study and implementation of the proposed algorithm for examination and treatment of patients with this pathology.

Conclusions

Analysis of the data shows that renal function after surgery for local cancer in case of retroperitoneoscopic resection with preoperative selective embolization of renal vessels is more functionally suitable compared to kidney resection using thermal ischemia.

Most clinically significant changes of renal function were observed in the first group one month after the surgery (kidney resection with thermal ischemia). Patients had an increase in serum creatinine, urea by an average of 20 %, deteriorating GFR, more frequent albuminuria, which in some cases required additional medical correction.

In the second group, we did not register any clinically significant renal dysfunction at all. At the same time, it should be noted that after 6 and 12 months of follow-up, in both groups renal function was approximately similar.

Our data confirms that the proposed method of retroperitoneoscopic resection with preoperative vascular embolization and intraoperative ICG fluorescence imaging is preferable in patients with localized kidney cancer.

Table 1. The results of studying renal function in patients with local kidney cancer before surgery

Indicators	Group I (n = 40)	Group II (n = 25)
Serum creatinine, μmol/L	74.5 (65–144)	78.5 (58–121)
Serum urea, mmol/L	6.45 (4.2–8.7)	7.05 (5.1–9.0)
GFR (Cockcroft-Gault formula), ml/min/1.73 m ²	88.5 (65–118)	86.5 (59–110)
Urinary albumin excretion	2 (4.4 %)	1 (4 %)

Notes: here and in Tables 2, 3: data were expressed as median (95% confidence interval); differences between groups are reliable, p < 0.05.

Table 2. The results of studying renal function in patients with local kidney cancer one month after surgery

Indicators	Group I (n = 40)	Group II (n = 25)
Serum creatinine, μmol/L	98.9 (87–164)	81.3 (81–118)
Serum urea, mmol/L	7.9 (5.2–9.6)	7.4 (5.4–9.7)
GFR (Cockcroft-Gault formula), ml/min/1.73 m ²	64.1 (49–90)	84.9 (54–112)
Urinary albumin excretion	13 (28.8 %)	4 (16 %)

Table 3. The results of studying renal function in patients with local kidney cancer 6 and 12 months after surgery

Indicators	Group I (n = 40)		Group II (n = 25)	
	6 months after surgery	12 months after surgery	6 months after surgery	12 months after surgery
Serum creatinine, μmol/L	86.8 (64–155)	89.9 (68–137)	81.3 (60–118)	80.9 (56–119)
Serum urea, mmol/L	7.1 (5.2–7.6)	7.7 (5.3–8.3)	6.4 (5.0–6.9)	7.04 (5.4–7.9)
GFR (Cockcroft-Gault formula), ml/min/1.73 m ²	74.2 (56–101)	74.8 (51–104)	84.9 (58–112)	85.9 (62–109)
Urinary albumin excretion	3 (6.66 %)	1 (2.22 %)	1 (4 %)	0

References

1. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2010. 7(5). 245–257. doi: 10.1038/nrur.2010.46.
2. Scelo G., Hofmann J.N., Banks R.E., Bhatt R.S., Cancel-Tassin G., Chew S.K. et al. International cancer seminars: a focus on kidney cancer. *Annals of Oncology.* 2016. 27(8). 1382–1385. doi: 10.1093/annonc/mdw186.
3. Fedorenko Z.G., Gulak L.O., Mihailovich U.I., Horokh Ye.L., Ryzhov A.Yu., Sumkina O.V. et al. [Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, indicators of oncological service activity]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* Kyiv: National Cancer Institute; 2019. 20. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index_e.htm (in Ukrainian).
4. Fedorenko Z., Michailovich Yu., Goulak L., Gorokh Ye., Ryzhov A., Soumkina O. et al. [Cancer in Ukraine, 2014–2015. Incidence, mortality, activities of the oncological service]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* Kyiv: National Cancer Institute; 2017. 16. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index_e.htm (in Ukrainian).
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002. 39(2, Suppl. 1). S1–S266.
6. Krstic D., Tomic N., Radosavljevic B., Avramovic N., Dragutinovic V., Skodric S.R. et al. Biochemical markers of renal function. *Curr. Med. Chem.* 2016. 23(19). 2018–2040. doi: 10.2174/0929867323666160115130241.
7. Bowling C.B., Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. 67(12). 1379–1386. doi: 10.1093/gerona/gls173.
8. Excerpts from the United States Renal Data System 2008 Annual Data Report — Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. 53(1, Suppl.). S1–S74.
9. Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N., Heagerty P.J., Tuttle K., Weiss N.S. et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA.* 2016. 316(6). 602–610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.
10. Saydah S.H., Xie H., Imperatore G., Burrows N.R., Pavkov M.E. Trends in albuminuria and GFR among adolescents in the United States, 1988–2014. *Am. J. Kidney Dis.* 2018. 72(5). 644–652. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.021.
11. Grams M.E., Sang Y., Ballew S.H., Gansevoort R.T., Kimm H., Kovesdy C.P. et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2015. 66(4). 591–601. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.337.
12. Smart N.A., Dieberg G., Ladhani M., Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. 6. CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.
13. Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M., Saad I.R., Fergany A., Zincke H. et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study. *J. Urol.* 2007. 177(2). 471–476. doi: 10.1016/j.juro.2006.09.036.

Received 18.02.2023

Revised 01.03.2023

Accepted 10.03.2023 ■

Information about authors

Sergii Resetniak, Doctor of the Training and Research Medical Complex "The University Clinic" of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: rewetnyak2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6760-4309>

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

Решетняк С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ретроперитонеоскопічна резекція з передопераційною селективною емболізацією та флуоресцентною візуалізацією судин з індоціаніном зеленим при раку нирки

Резюме. Актуальність. Сьогодні рак нирки вважається однією з найпоширеніших онкологічних патологій (2–3 % усіх онкологічних захворювань). У 2018 році загальна кількість хворих на первинну нирковоклітинну карциному в Україні становила 4805 випадків, 1878 пацієнтів померли від цієї хвороби. Хірургічне лікування є єдиним шляхом у 68 % випадків локалізованого раку нирки. Залишається без відповіді головне питання — ефективне хірургічне лікування хворих із локалізованою нирковоклітинною карциномою. **Мета:** вивчити параметри функції нирок у пацієнтів із локалізованим раком нирки після ретроперитонеоскопічної резекції з передопераційною селективною емболізацією порівняно зі стандартною резекцією нирки з використанням термічної ішемії. **Матеріали та методи.** Проаналізовано дані 65 хворих на локалізований рак нирки, яким виконано нефронзберігаючу операцію. Їх розділили на дві групи. До першої увійшли 40 осіб з локалізованим раком нирки, які перенесли стандартну органозберігаючу операцію з тривалістю термічної ішемії менше 20 хвилин. Другу групу становили 25 хворих на локалізований рак нирки, яким на доопераційному етапі виконано комп'ютерну томо-

графію з реконструкцією ниркових судин. Ідентифіковано гілку ниркової артерії, що живить ділянку нирки з пухлиною. Наступним кроком була селективна емболізація. Наступного дня проводили ретроперитонеоскопічну резекцію з флуоресцентною візуалізацією в інфрачервоному світлі з використанням індоціаніну зеленого. **Результати.** Аналіз отриманих даних показує, що функція нирки після оперативного втручання з приводу локального раку при ретроперитонеоскопічній резекції з передопераційною селективною емболізацією ниркових судин є більш спроможною порівняно з резекцією нирки з використанням термічної ішемії. **Висновки.** Отримані нами дані свідчать про те, що суперселективна рентгенівська емболізація судин та інтраопераційна флуоресцентна візуалізація з індоціаніном зеленим при хірургічному лікуванні локалізованого раку нирки має значні переваги перед стандартним методом хірургічного лікування.

Ключові слова: локалізований рак нирки; ретроперитонеоскопічна резекція нирки; індоціанін зелений; суперселективна емболізація; функціональні післяопераційні результати; нефронзберігаючі операції

Пам'ятка пацієнту

Чи хотіли б ви дожити до похилого віку?

Як дожити до глибокої старості

Виберіть предків, які не померли природною смертю в молодому або середньому віці (вибачте, занадто пізно для вибору).

Ніколи, ніколи не вдихайте тютюновий дим протягом усього життя.

Підтримуйте індекс маси тіла в межах здорового діапазону за допомогою різних засобів.

Підтримуйте артеріальний тиск у здоровому діапазоні за допомогою ліків або без них.

Підтримуйте низький пульс у стані спокою.

Продукти харчування та ліки

— Не вживайте цукор, доданий ні до чого, у домашню або ресторанну їжу, у безалкогольні напої, фруктові соки, випічку, десерти чи оброблені харчові продукти.

— Їжте цільні зерна, включно з висівками.

— Споживайте надземні листові овочі, деякі коренеплоди, горіхи та арахіс, а також ягоди.

— Вживайте додаткові волокна, такі як лущиння подорожника.

— Щодня приймайте додатковий магній і, можливо, вітаміни K₂, C і D.

— Не турбуйтеся про споживання тваринних і рослинних жирів (за винятком трансжирів), включно з молоком, сиром, м'ясом, птицею, морепродуктами та яйцями; насолоджуйтеся в міру.

— Найкраще два повноцінні прийоми їжі на день і відсутність перекусів між прийомами їжі.

— Вживайте алкоголь, але не раніше 17:00, і не запивайте.

— Ніколи, ніколи не вживайте вуличні наркотики.

— Не використовуйте природні чи синтетичні опіоїди для будь-яких інших цілей, окрім як для короткочасного полегшення сильного болю або болю при пізній стадії раку; потім використовуйте все, що вам потрібно.

Спосіб життя та діяльність

— Спійте 6–8 годин на добу без снодійних.

— Не керуйте автомобілем у стані алкогольного сп'яніння або після прийому певних психотропних препаратів.

— Ходіть сходами вгору та вниз, але переконайтеся, що є поручні, якщо вони вам знадобляться.

— Обов'язково продовжуйте бути активними фізично, розумово, соціально та сексуально.

— Не тримайте вогнепальної зброї вдома чи на роботі.

— Вивчайте та насолоджуйтеся птахами, бджолами, деревами, рослинами, квітами та дикою природою.

Соціальні та економічні фактори

— Цінуйте своє сімейне життя та беріть активну участь, заохочуючи людей жити власним життям.

— Щодня потроху читайте чудові книги (художню чи науково-популярну літературу).

— Активно спілкуйтеся (особисто чи в електронному вигляді) з молодими людьми.

— Будьте в курсі поточних подій у світі, дуже дбайте, але прийміть реальність того, що ви можете, а що не можете змінити.

— Будьте захоплені культурою (виконавським та візуальним мистецтвом) і спортивними подіями.

— Визнайте та поважайте цінність духовності та релігії для багатьох людей, але не соромтеся жити інакше, як ви захочете.

— Спробуйте заробити (і зберегти) стільки грошей, скільки потрібно, щоб контролювати своє здорове середовище до старості.

Медичні заходи

— Бережіть власне здоров'я.

— Слухайте своє тіло.

— Підтримуйте довгострокові стосунки з надійним і консервативним лікарем первинної медичної допомоги та певними спеціалістами, які відповідають потребам людей похилого віку.

— Сприяйте підтримці гарного зору будь-якими способами.

— Використовуйте слухові апарати за потреби щодня, щоб зберегти цю функцію мозку.

— Відвідуйте свого стоматолога кожні 6–12 місяців і дотримуйтеся належної гігієни ротової порожнини — існує сильний зв'язок між тривалістю життя та кількістю природних зубів.

— Уважно дотримуйтеся найновіших графіків вакцинації.

— Розумно тримайтеся на відстані від інших людей, які, ймовірно, заразні (незалежно від збудників); не соромтеся користуватися маскою.

— Приймайте якомога менше ліків і проходите якомога менше діагностичних тестів і хірургічних процедур, особливо на спині та колінах.

— За необхідності використовуйте акупунктуру та масаж.

— Рясно наносіть на шкіру зволожуючий лосьйон, особливо після перебування на сонці.

— Часто використовуйте сольовий розчин для носа, щоб запобігти носовій кровотечі.

— Проходьте принаймні 2 милі (близько 3,2 км) щодня.

— Якщо є можливість, намагайтеся плавати кожен день.

— Вивчіть і практикуйте техніку йоги, не обов'язково в групах, особливо нахил убік стоячи, кобру тощо.

— Визнайте, що саркопенія старіння є неминучою та невблаганною, але спробуйте пом'якшити її за допомогою дієти, багатої на білки, та свідомого підйому важких предметів (тренування опору).

— Працюйте над рівновагою, особливо стоячи на одній нозі.

Робота

— Не йдіть на пенсію.

— Якщо ви повинні піти на пенсію, не працюючи повний робочий день, працюйте неповний робочий день або на волонтерській роботі.

— Переконайтеся, що у вас є продуктивні та повноцінні причини вставати з ліжка щоранку.

Біль

Якщо ти старший і тобі десь не боляче, коли ти прокидаєшся вранці, ти, можливо, вже мертвий. Перевірте свій пульс.

Джордж Д. Лундберг, доктор медичних наук

**[https://www.medscape.com/
viewarticle/979752?src=WNL_mdpls_220906_
mscpedit_neph&uac=142284CK&spon=44&impID=
4612489#vp_1](https://www.medscape.com/viewarticle/979752?src=WNL_mdpls_220906_mscpedit_neph&uac=142284CK&spon=44&impID=4612489#vp_1)** ■



COURSE PROGRAM

“KIDNEY HEALTH FOR ALL. FOCUS ON INCLUSION FOR DISABLED CHILDREN and ADULTS WITH CKD”

CME hybrid online/offline course

<https://www.worldkidneyday.org/event/kidney-health-for-all-focus-on-inclusion-for-disabled-children-with-ckd/>
<https://goo.su/GPBpSo>

Ukraine, Kyiv, March 24–25, 2023

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації —
День нирки в Україні 2023»

Пленум УАН

24 March 2023, Friday (Day 1)

Format: Virtual course

10:00–11:00. Disabled children with CKD among main types of disabilities: medical care

Medical care for children with tuberous sclerosis in Ukraine. Iryna Gladyn, President of pediatric TC care association (Social worker)

Надання медичної допомоги дітям із туберозним склерозом. Ірина Гладун, президент Асоціації дітей із туберозним склерозом

Tuberous sclerosis and PKD, treatment. Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (IPNA speaker)

Туберозний склероз і полікістоз нирок, як лікувати. Проф. Дмитро Д. Іванов, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна (спікер IPNA)

11:00–15:00. Medical inclusion for disabled children and adults with CKD

COVID-19 and CKD. Iryna M. Zavalna, Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

COVID-19 і ХХН. Ірина М. Завальна, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Breastfeeding in mothers with CKD. Rituximab. Yelizaveta K. Lagodych, Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Грудне вигодовування у матерів із ХХН. Ритуксимаб. Єлізавета К. Лагодич, асистент кафедри нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Hyperuricemia in CKD. When to treat? Iryna I. Melnik, Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Гіперурикемія при ХХН: коли лікувати? Ірина І. Мельник, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Vascular age in patients with chronic kidney disease is a cardiovascular risk factor. Olena V. Karpenko, MD, PhD, Irina V. Krasiuk, MD, PhD, Yuliia Mykolaenko, Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Судинний вік у хворих на ХХН — фактор кардіоваскулярного ризику. Олена В. Карпенко, доцент, Ірина В. Красюк, доцент, Юлія Миколаєнко, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Determination of resistance index and urine uromodulin in patients with predialysis CKD. Lidiia D. Denova, Department of Nephrology and RRT, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Визначення індексу резистентності та уромодуліну сечі у пацієнтів з додіалізною ХХН. Лідія Д. Денова, аспірант кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Kidney transplantation in children and adults in the Western region of Ukraine during martial law. Dmytro Shevchuk, chief urological dpt St. Nicholas hospital First medical Union of Lviv, PhD, Maksym Ovechko, assoc. prof., deputy transplantation chief First medical Union of Lviv

Трансплантація нирки у дітей і дорослих у Західному регіоні України під час військового стану. Дмитро Шевчук, завідувач урологічним відділенням ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», Максим Овечко, к.м.н., доцент, заступник медичного директора КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» з трансплантаційної роботи

Determination of “Dry weight” — from trial and error to hardware and tools. Oleg M. Nezhurin, President of the Association of Hemodialysis Patients

Визначення «сухої ваги» — від методу спроб і помилок до апаратних і інструментальних засобів. Олег М. Нежурин, президент Асоціації пацієнтів гемодіалізу

15:00–17:00. Disabled children and adults with CKD in disasters

Nephrology care in disaster: war lessons. Wars, disasters and chronic kidney patients. Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever, Department of Nephrology, Istanbul School of Medicine Millet Caddesi, Çapa, Turkey

Нефрологічна допомога при катастрофах: уроки війни для пацієнтів із ХХН. Проф. Мехмет Север, кафедра нефрології, Стамбульська школа медицини Millet Caddesi, Çapa, Туреччина

How to slow down the progression of CKD. Nephrology in conditions of limited resources. Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (IPNA speaker)

Як гальмувати прогресування ХХН. Нефрологія в умовах обмежених ресурсів. Проф. Дмитро Д. Іванов, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна (спікер IPNA)

Disability diseases. Pediatric urolithiasis. Ahot A. Sarkissian, MD, Prof, Armenia (IPNA speaker)
Уролітіаз у дітей. Проф. Ашот А. Саркісян, Вірменія (спікер IPNA)

25 March 2023, Saturday (Day 2)

Format: Virtual course

10:00–13:00. Nephrological care begins from childhood

Nutrition and Growth in CKD. Elena N. Levchenko, MD, Prof, Head of Department of Pediatric Nephrology, Netherlands (IPNA speaker)

Харчування та розвиток дітей при ХХН. Олена М. Левченко, MD, Prof., керівник відділення дитячої нефрології, Нідерланди (спікер IPNA)

Paediatric nephrological care for disabled children with CKD Western Ukraine. Roman Andrunovich, MD, Western Ukrainian Pediatric Medical center, Lviv, Ukraine

Нефрологічна допомога дітям із ХХН в Західній Україні. Роман Андрунович, Західноукраїнський педіатричний медичний центр, Львів, Україна

The Unexpected expected effects of vitamin D in urinary tract infection. Olga O. Dobryk, MD, PhD, Lviv National Medical University, Marta O. Secunda, MD, Oleksandra V. Gorgota, MD, Regional Pediatric Hospital, Lviv, Ukraine

Неочікувані очікувані ефекти вітаміну D при інфекції сечової системи. Добрик О.О., д.м.н., Львівський національний медичний університет, Секунда М.О., д.м.н., Горгота О.М., д.м.н., Обласна дитяча лікарня, Львів, Україна

Paediatric nephrological care for disabled children with CKD in GB. Rukshana Shroff, Professor of Paediatric Nephrology UCL GOS, Institute of Child Health Faculty of Pop Health Sciences, GB (IPNA speaker)

Педіатрична нефрологічна допомога дітям-інвалідам із ХХН у ВБ. Рукшана Шрофф, професор дитячої нефрології UCL GOS, Інститут дитячого здоров'я, факультет популярних наук про здоров'я, Великобританія (спікер IPNA)

Speaking up for Kidney health and kidney care in children. Valerie Luyckx, MD, Prof., Department of Nephrology, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland; Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA (IPNA speaker)

Здоров'я нирок і лікування нирок у дітей. Валері Луїккс, д.м.н., професор відділення нефрології, Університетська дитяча лікарня, Цюрих, Швейцарія; Департамент педіатрії та здоров'я дітей Кейптаунського університету, Кейптаун, Південна Африка; Відділення нирок, Бригамська та жіноча лікарня, Гарвардська медична школа, Бостон, Массачусетс, США (спікер IPNA)

13:30–15:00. What's new in nephrology

Application of guidelines recommending SGLT2 inhibitors to reduce renal complications in patients with T2D, regardless of the presence of comorbidities. Lyubov K. Sokolova, MD, Prof., head of the diabetology department of the State University "Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko" National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Застосування настанов, які рекомендують інгібітори НЗКТГ-2, для зниження ниркових ускладнень у пацієнтів з ЦД2, незалежно від наявності супутніх захворювань. Любов К. Соколова, д.м.н., лікар вищої категорії, ст. наук. співробітник, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, Київ, Україна

Strategy for the treatment of chronic heart failure with accompanying kidney dysfunction: new possibilities of impact. Larysa A. Mishchenko, Dr. med. of Sciences, senior researcher, head of the department of arterial hypertension and comorbid pathology of the State University "National Research Center named after Academician Strazhesko of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Стратегія лікування хронічної серцевої недостатності з супутньою дисфункцією нирок: нові можливості впливу. Лариса А. Міщенко, д.м.н., старший науковий співробітник, завідувачка відділу артеріаль-

ної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна

16:00–17:00. Round table. Medical care for disabled children

**17:00–18:00. Take home message. CME Tests. Discussion, comments
Final comments**

Сателітний симпозиум «Фармакотерапія» у рамках фахової школи «День нирки в Україні»

Baxter Symposium*

Telemedicine in dialysis — Big Brother or a tool to improve clinical outcomes and patients' confidence?

Jacek Lange, MD, PhD, Senior Medical Manager, Renal Care, Baxter Central Europe & Israel & South East Europe & Ukraine

Телемедицина в діалізі — Великий Брат чи інструмент для поліпшення клінічних результатів та довіри пацієнтів? Яцек Ланге, MD, PhD, старший медичний менеджер компанії «Бакстер» з напрямку «нефрологія» (Центральна та Південно-Східна Європа, Ізраїль та Україна)

The influence of the method of pretransplantation dialysis on the function of a kidney transplant. Anna Petrova, PhD, Assistant of the Department of propaedeutics of internal medicine № 2 Bogomolets National Medical University, Ukraine Member of the ISN Young Nephrologists Committee

Вплив методу предтрансплантаційного діалізу на функцію ниркового трансплантата. Анна С. Петрова, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, український член Комітету молодих нефрологів ISN

** Проводиться за наукової та фінансової підтримки компанії «Бакстер» та не є підставою для нарахування балів за системою безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я.*

Симпозиум «Байер»*

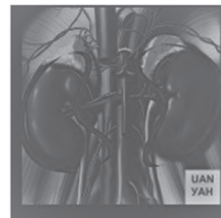
Diabetic CKD: new renoprotection. Dmytro D. Ivanov, MD, Prof., Head of Nephrology and ET Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Діабетична хвороба нирок: нові можливості ренопротекції. Проф. Дмитро Д. Іванов, кафедра нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Additional renoprotection with nonsteroid MCRA. Alexander Reshetnik, MD, Privatdozent, Department of nephrology and intensive care medicine, Charite University, Berlin, Germany

Додаткова ренопротекція нестероїдними АМКР. Олександр Решетнік, MD, приват-доцент, кафедра нефрології та інтенсивної терапії, Університет Шаріте, Берлін, Німеччина

** Проводиться за наукової та фінансової підтримки компанії «Байер» та не є підставою для нарахування балів за системою безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. ■*



24-25 березня, 2023

#worldkidneyday #kidneyhealthforall

KIDNEY HEALTH FOR ALL
PREPARING FOR THE UNEXPECTED,
SUPPORTING THE VULNERABLE!



Renal Disaster Relief Task Force

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2023» (24–25 березня 2023 р., м. Київ, Україна)

Денова Л.Д.

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

Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну

Метою роботи було оцінити якість життя (ЯЖ) пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок (ХХН), встановити фактори, що впливають на ЯЖ у даної категорії пацієнтів, і дослідити вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь пацієнти з ХХН ($n = 61$), середній вік яких становив $44,51 \pm 11,90$ року. Двадцять (32,79 %) чоловіків і 41 (67,21%) жінка, розподілені на дві групи, були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група ($n = 31$) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди, 2-га група ($n = 30$) — пацієнти з ХХН, які 3 місяці приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час вживання їжі. ЯЖ оцінено за допомогою анкети SF-36. Прихильність пацієнтів до лікування визначали за допомогою анкети Моріскі — Гріна (MMAS-4). З метою оцінки функції нирок пацієнтів визначалися рівень екскреції уромодуліну сечі (uUMOD), співвідношення альбуміну й креатиніну сечі (САК). Оцінено вплив антиоксидантної терапії на ЯЖ даної категорії пацієнтів і встановлено фактори, що впливають на ЯЖ у даної категорії пацієнтів. **Результати.** У структурі ХХН переважала сечокам'яна хвороба (СКХ) — 22 особи (36,1 %), хворих на хронічний пієлонефрит було 5 осіб (8,2 %), діабетична нефропатія була у 18 пацієнтів (29,5 %), із полікістозом нирок було 4 хворих (6,6 %), подагрична нефропатія — 6 осіб (9,8 %), хронічний гломеруло-нефрит — 1 (1,6 %), з гіпертензивною нефропатією

було 5 хворих (8,2 %). Тривалість ХХН у першій групі становила $5,42 \pm 3,88$ (1; 15) року, у другій групі — $5,57 \pm 3,79$ (1; 16) року, вірогідної різниці між групами за віком і статтю не виявлено ($U = 463m$, $p = 0,9827$). У всіх пацієнтів на початку дослідження показники були меншими, ніж у кінці дослідження. Найнижчий показник у першій групі — «загальне здоров'я», у другій — «життєва активність». Психологічний компонент здоров'я (ПКЗ) був нижчим за фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) в обох групах. Спостерігався значний позитивний зв'язок ($p < 0,001$), що був найбільше виражений щодо розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), САК, систолічного артеріального тиску, рівня гемоглобіну. У кінці дослідження 12 пацієнтів (19,67 %) мали 4 бали за шкалою Моріскі — Гріна, що означало високу прихильність до терапії. Було отримано вірогідний сильний позитивний зв'язок між ЯЖ і рШКФ, САК, uUMOD. На початку лікування між показником ЯЖ (ФКЗ) і uUMOD був значний середній позитивний зв'язок: $r(59) = 0,372$; $p = 0,003$, між показником ЯЖ (ФКЗ) і рШКФ був значний позитивний зв'язок: $r(59) = 0,707$; $p < 0,001$. Між показником ЯЖ (ПКЗ) і прихильністю пацієнтів до лікування був дуже незначний позитивний зв'язок: $r(59) = 0,0882$; $p = 0,499$. **Висновки.** Антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво поліпшує ЯЖ пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку і ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для встановлення стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

Список літератури

1. Fletcher B.R., Damery S., Aiyegbusi O.L., Anderson N., Calvert M., Cockwell P. et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022 Apr 6. 19(4). e1003954. doi: 10.1371/journal.pmed.1003954. PMID: 35385471; PMCID: PMC8985967.

2. Rydén A., Nolan S., Maher J., Meyers O., Kündig A., Bjursell M. Understanding the patient experience of chronic kidney disease stages 2–3b: a qualitative interview study with Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) debrief. *BMC Nephrol.* 2022 Jun 1. 23(1). 201. doi: 10.1186/s12882-022-02826-3. PMID: 35641914; PMCID: PMC9155979.

3. Денова Л.Д., Іванов Д.Д., Андрунович Р.Р., Корж О.М., Красюк Е.К. Нефрологічна допомога в умовах воєнного стану в Україні. *Нирки.* 2022. 11(3). 122–135. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.372.

Добрик О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Неочікувані ефекти вітаміну D при інфекції сечових шляхів

Від моменту відкриття вітаміну D американським вченим Єлмером Вернером Макколлуном у 1922 р. цікавість до вітаміну D не згасала протягом 100 років і не згасає до сьогодні. При цьому розвиток науково-медичних технологій сприяє вивченню метаболізму, механізмів дії вітаміну D і відкриттю нових ефектів. Так, були вивчені класичні й некласичні ефекти вітаміну D, вплив на імунний статус людини, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, зв'язок дефіциту вітаміну D з виникненням багатьох захворювань. Також було доведено, що рецептори до вітаміну D і можливість 1α -гідроксилювання, тобто утворення активної форми вітаміну D — $1,25(\text{OH})_2$ — кальцитріолу, який тепер називають D-гормоном, є не тільки в клітинах епітелію проксимальних каналців нирок, але й у клітинах практично всіх тканин. Доведена роль вітаміну D в активізації роботи макрофагів за рахунок стимуляції синтезу кателіцидину — білка, що знищує бактерії внутрішньоклітинно. При цьому доведено, що недостатність вітаміну D виявляється у 80 % жителів нашої планети незалежно від раси й широти проживання. Такий масштаб гіповітамінозу D було визначено як світову метаболічну пандемію. Також дослідження показали, що забруднення довкілля в наш час не дає змоги організму людини отримати в достатній кількості вітамін D з їжі та під дією сонячних променів, що дає підставу для додаткового широкого вживання препаратів вітаміну D. Дослідження українських вчених показують, що недостатність вітаміну D є в 95 % українців. Висока частка недостатності вітаміну D у дітей. Так, нормальний рівень вітаміну D у дітей віком від 0 до 6 міс. становив 39 %, віком 6–12 міс. — 60 %, віком 2 роки — 29 %, у 3 роки — 13 %. Наші дані показують, що в дітей нефрологічної групи недостатність вітаміну D визначається в 90 % спостережень. Найбільш частим нефрологічним захворюванням є інфекція сечових шляхів, яка в більшості випадків має хронічний перебіг. Персистенції уропатогенної флори в сечових шляхах сприяє велика кількість факторів вірулентності (капсульні антигени, фімбріальні адгезини, токсини,

діяльність джгутиків та ін.), можливість занурюватися в міжклітинний простір уроепітелію, створювати бактеріальні біоплівки, а також продукувати білок TorC, який блокує TLR-рецептори макрофагів, що призводить до неушкоджуваності *E.coli*. Проте у 2017–2020 рр. вийшла низка робіт, які довели цілу низку нових неочікуваних, але вкрай важливих впливів вітаміну D на стан уроепітелію при інфекції сечових шляхів (ІСШ). Так, показано, що прийом вітаміну D у дозі 2000 од. на добу в жінок із хронічним циститом протягом 2 міс. приводить до синтезу білків щільного з'єднання — оклюдину й клаудину-14, які виповнюють міжклітинний простір уроепітелію, що перешкоджає *E.coli* персистувати інтраепітеліально, до зменшення бактеріальних конгломератів (біоплівок) на поверхні уроепітелію. Також доведено, що при інвазії *E.coli* на мембранах клітин уроепітелію в рази збільшується експресія рецепторів до вітаміну D, і при надходженні адекватної кількості вітаміну D починає утворюватися збільшена кількість кателіцидину. Тобто при блокаді TLR-рецепторів *E.coli* вітамін D стимулює антибактеріальну дію макрофагів. Ілюстрацією даних неочікуваних ефектів може бути клінічний приклад позитивного результату лікування хронічного циститу в дівчинки 7 років, яка хворіла з 3-річного віку. Часті рецидиви практично призвели до використання арсеналу антибактеріальних середників, що зазначені в протоколах з ІСШ. Також пацієнтка має бронхіальну астму, персистуючий перебіг, отримує інгаляційні стероїди. При обстеженні були виявлені прояви нейрогенних гіпоректорних розладів сечового міхура. Рівень вітаміну D при надходженні становив 14 нг/мл (норма 40–60 нг/мл). До комплексу лікування була додана терапевтична доза вітаміну D по 4000 од. на добу. Через 2 тижні рівень вітаміну D досяг 60 нг/мл. Використовувався препарат Олідетрим. Після досягнення норми дитина була переведена на підтримуючу дозу вітаміну D 1000 од/день (Олідетрим). Зручним для використання виявилось різне дозування препаратів однієї лінійки. Протягом року був один епізод болю над лоном, але без змін у сечі. Отже, можна зробити висновки про доцільність включення вітаміну D у схему лікування й профілактики інфекції сечових шляхів у дітей і дорослих.

Список літератури

1. Поворознюк В.В. та ін. Дефіцит і недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: [монографія]. За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 261 с.
2. Hertting O., Luthje P., Sullivan D., Aspenstro P., Brauner A. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. July 27, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180810>.
3. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R.M., Al Farraj D.A., Alkubaisi N.A. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2020. 27. 2942–2947.
4. Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *International Journal of Infectious Diseases.* 2013. 17. e1121–e1124.

Завальна І.М.

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Функція нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гіпертензією 1–2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2

Вступ. Інфікування SARS-CoV-2 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) і артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня погіршує стан серцево-судинної системи і може сприяти реалізації негативних серцево-судинних подій і несприятливих ниркових ризиків [1]. Наявність хронічної хвороби нирок у поєднанні з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня та її медикаментозна корекція інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) має значний вплив на стан здоров'я пацієнтів, які інфіковані SARS-CoV-2 [2]. SARS-CoV-2 як інструмент для проникнення в клітину використовує РААС, а саме рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 2 [3]. Для вибору подальшої тактики лікування це поєднання трьох патологічних станів потребує ретельного аналізу й дослідження. **Мета дослідження:** вивчення функціонального стану нирок у пацієнтів із ХХН та артеріальною гіпертензією, інфікованих SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Стаття є фрагментом дослідження BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19), яке виконано за дизайном POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters). У проспективному дослідженні BIRCOV (двоцентрове відкрите ініціативне рандомізоване) взяли участь 120 пацієнтів із ХХН і артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня в трьох паралельних групах, дослідження тривало 1 рік і було зареєстровано в ClinicalTrials.gov (NCT03336203). Було відібрано 112 амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, 83 — у поєднанні з ХХН. У кінці дослідження залишилось 108 пацієнтів, результати обстеження яких з наступною статистичною обробкою, власне, і подані в статті. Поділ на групи відбувався залежно від препаратів (інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) або прямий інгібітор реніну (ПІР)), які отримували пацієнти. Кінцевими точками були: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), середня величина артеріального тиску (АТ), рівень альбумінурії. 24 пацієнтам було зроблено аналіз співвідношення альбуміну й креатиніну сечі (САК) на початку SARS-CoV-2 і на 2, 4, 12, 24-му тижні від початку захворювання. Математична обробка і статистична оцінка результатів дослідження зроблені в пакеті медичної статистики. **Результати.** Усі пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від прийому препарату (іРААС): БРА отримували 35 (32 %) пацієнтів, іАПФ — 42 (39 %), ПІР — 31 (29 %). При маніфестації SARS-CoV-2 було зафіксовано зниження показників АТ протягом перших двох тижнів від початку захворювання SARS-CoV-2, а наступне повернення до вихідного рівня спостерігалось на 12-му тижні в групі пацієнтів, які отримували іАПФ, найменший показник — у групі ПІР.

Порівняно з ПІР і БРА використання іАПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії значно збільшувало ризик відміни (BP = 1,648; 95% ДІ 0,772–3,519; NNT = 7,0; BP = 13,023; 95% ДІ 1,815–93,426; NNT = 19 відповідно). Протягом 24 тижнів спостереження в пацієнтів із ХХН була схожа динаміка варіації показників АТ. При ХХН отримано вищі значення середнього АТ порівняно з іншими учасниками дослідження BIRCOV. Зафіксовано одночасне зниження систолічного АТ і рШКФ, яке найбільше було виражене в пацієнтів із ХХН. Найменші результати виявлено в пацієнтів, які приймали іАПФ від початку, протягом 24 тижнів: коефіцієнт кореляції становив 0,815. Відзначався кореляційний зв'язок між зниженням рШКФ і стадією ХХН. У 28 осіб (іАПФ) спостерігалось протягом перших 4 тижнів від початку SARS-CoV-2 зниження рШКФ < 60 мл/хв, а у 22 пацієнтів (БРА або ПІР) абсолютний ризик становив 0,667 (BP = 2,00; 95% ДІ 1,337–2,92; NNT = 3,0). Відносні ризики зниження рШКФ становили в групах 16,6 (95% ДІ 5,263–52,360; NNT = 1,774) для пацієнтів, які отримували іАПФ, проти всіх пацієнтів із ХХН, 2,049 для БРА (95% ДІ 0,361–11,22) і 1,064 для ПІР проти всієї вибірки пацієнтів із ХХН (95% ДІ 0,116–9,797; NNT = 431,6). Після 12 тижнів спостереження рШКФ майже повернулася до вихідного рівня при ХХН 2–3а стадії. Зафіксовано підвищення САК (що не досягло вихідного рівня протягом 24 тижнів від початку захворювання) у пацієнтів з ХХН зі стабільною функцією нирок протягом перших 12 тижнів від початку SARS-CoV-2 (середні величини рШКФ статистично не відрізняються в діапазоні 2–24 тижнів). Причому пацієнти чоловічої статі мали вищий ризик ХХН термінальної стадії. У пацієнтів з SARS-CoV-2 на другий тиждень від початку захворювання відмічалось зниження рШКФ із реципрокним підвищенням рівня сечової кислоти крові, що вірогідно відрізнялося від вихідних показників. Використання дексаметазону супроводжувалося зниженням рШКФ ($P \leq 0,05$) і збереженням цих порушень у пацієнтів з ХХН 3б–4-ї стадії до 24 тижнів спостереження (BP = 0,686; 95% ДІ 0,264–1,780; NNT = 7,636). **Висновки.** У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня перебіг SARS-CoV-2 характеризувався розвитком значної артеріальної гіпотензії в групі пацієнтів, які приймали іАПФ, а в пацієнтів із ХХН та артеріальною гіпертензією, які приймали іАПФ, — зниженням рШКФ, артеріальною гіпотензією, збільшенням альбумінурії та САК, що переважно було минулим. У пацієнтів, які приймали БРА, підвищення альбумінурії було менш значне, і практично без змін було в групі пацієнтів, які приймали ПІР. У групі найбільшого ризику несприятливого результату опинились пацієнти з ХХН 4-ї стадії та артеріальною гіпертензією 2-го ступеня. Авторами зроблено припущення щодо механізму впливу SARS-CoV-2 при використанні іАПФ, який був подібний до БРА («ефект БРА»), тобто, іншими словами, у пацієнтів, які приймали іАПФ, ефект зниження АТ був подібний до ефекту від подвійного блоку РААС: іАПФ + БРА.

Список літератури

1. Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. *Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022. 26(1). 34–43 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-34-43.
2. Leibler J.H., Keogh S.A., Jarquin E., Garcia-Trabanino R., Velázquez J.J.A., Pilarie D.L. et al. *COVID-19 and CKD: Employment, Food Security and Healthcare in El Salvador. Ann. Glob. Health*. 2022 Nov 9. 88(1). 101. doi: 10.5334/aogh.3820. PMID: 36415326; PMCID: PMC9650984.
3. Diamantidis C.J., Cook D.J., Dunning S., Redelosa C.K., Bartolome M.F.D., Romero R.A.A., Vassalotti J.A. *Missing Care: the Initial Impact of the COVID-19 Pandemic on CKD Care Delivery. J. Gen. Intern. Med.* 2022 Dec. 37(16). 4241–4247. doi: 10.1007/s11606-022-07805-w. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36163529; PMCID: PMC9512959.

Карпенко О.В., Красюк І.В.,
Миколаєнко Ю.В., Петрова А.С.,
Гурська К.С., Капліна А.А.

Судинний вік у хворих на хронічну хворобу нирок — фактор кардіоваскулярного ризику

Поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) і хронічної хвороби нирок (ХХН) в усьому світі досягла масштабів епідемії [4, 6, 11]. Серед загальновідомих факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) багато уваги приділяють гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, артеріальній гіпертензії (АГ), зниженню швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурії, гіперурикемії, дисліпідемії тощо [8]. Кожен предиктор КВР може бути як незалежним чинником, так і наслідком, а також може потенціювати інший предиктор, особливо в процесах ремоделювання судин. Резистентна АГ та ортостатична гіпотензія зустрічаються в пацієнтів з ураженням нирок частіше, ніж загалом у популяції, і визначають невтішний прогноз щодо фатальних кардіоваскулярних подій. Є повідомлення про важливу роль ортостатичної гіпотензії як ризик-фактора інсульту [3], вона патогенетично обумовлена структурно-функціональним ремоделюванням артерій еластичного типу. Патологія ортостатичної гіпотензії полягає в зменшенні здатності барорецепторів серця і каротидної зони сонних артерій до реагування, в основі чого лежать процеси атеросклеротичного ураження артерій і ремоделювання міокарда з проявами діастолічної дисфункції та послаблення вестибулосимпатичного рефлексу. Поширеність ортостатичної гіпотензії зростає з віком, найчастіше вона зустрічається в пацієнтів із ЦД і ХХН як прояв полінейроангіопатії. У пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які лікуються гемодіалізом і постійно перебувають під впливом гемодинамічних перевантажень серцево-судинної системи,

що пов'язані з процедурою гемодіалізу, міждіалізним збільшенням рідини в організмі, частіше зустрічаються несприятливі добові профілі артеріального тиску (АТ) (non-dipper і night-peakear) [8]. Використання комбінацій декількох груп антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із ХХН також асоціюється з ризиком ортостатичної гіпотензії. Роль гіперліпідемії та дисліпідемії в процесах атеросклеротичного ураження судин є визначною, а в пацієнта з ХХН має додатковий патогенетичний механізм — іноді гіперліпідемія є результатом компенсаторного синтезу ліпопротеїдів печінкою у відповідь на протеїнурію [2, 9]. На жаль, у практиці лікаря-нефролога нерідкісною є ситуація, коли вперше виявлена ХХН діагностується на термінальній стадії та виникає потреба в методах замісної ниркової терапії. При обранні гемодіалізу як найбільш широко застосованої методики питання ефективності постійного судинного доступу є життєво важливим для пацієнта і прямо залежать від структурно-функціонального стану судинної стінки, стану системи гемостазу, і це нерідко є складним завданням. Можливість оцінити сумарний ризик ССЗ (ішемічної хвороби серця, інсульту, транзиторного порушення мозкового кровообігу, атеросклеротичного ураження периферичних артерій, серцевої недостатності та смерті від них), а також подати його як вік серця й судин пропонує оновлена Фремінгемська шкала загального ризику (Framingham global CDV) від 2008 року [5]. Така концепція оцінки КВР базується на розрахунку віку серця і судин у кожного конкретного пацієнта як суми балів за результатами оцінки паспортного віку, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, куріння, рівня систолічного АТ, наявності ЦД. Хоча Фремінгемська шкала розрахунку віку серця і судин розроблена на основі епідеміологічних даних американської популяції, вона може бути використана в інших країнах, у тому числі в Європі. Отриманий результат сумарного ризику ССЗ є дуже наочним і зрозумілим для пацієнтів у вигляді цифри «реального» віку судин з розрахунком дельти (порівняно з паспортним віком людини). У дослідженні Є.П. Свіщенко та співавт. [10] проводилося дослідження віку судин в українській популяції з АГ у 987 хворих, але ниркова недостатність була критерієм виключення. Середній паспортний вік у дослідженні становив $57,4 \pm 8,9$ року, а вік судин, розрахований за допомогою таблиць, виявився значно більшим за паспортний і становив $76,6 \pm 8,0$ року (дельта 19,2 року, $P < 0,001$). Неочікуваним виявився такий результат: різниця між паспортним віком і розрахованим віком судин була найбільш суттєвою в молодих пацієнтів: чим молодшими були хворі, тим більшою виявилася різниця між їх паспортним віком і розрахованим за Framingham global CDV. Наявність дисліпідемії в пацієнта з АГ у середньому додає судинам 6 років ($P < 0,001$). Куріння і ЦД збільшує показник віку судин на 3–5 років відповідно. Лікувально-профілактичні заходи щодо ангіопротекції мають бути постійно у фокусі уваги лікаря, особливо у випадку пацієнта з ХХН. Серед рекомендованих ан-

тигіпертензивних препаратів перевагу слід надавати препаратам з додатковими плейотропними ефектами (кардіо- і ангіопротекторними властивостями). Регулярний контроль ліпідів крові та використання статинів є важливими заходами в пацієнта з високим КВР щодо ангіопротекції і потенційно можливого регресу атеросклеротичного ураження. Гіполіпідемічна терапія в пацієнта з ХХН розглядається як елемент не-

фропротекції, що спрямована на гальмування процесів нефросклерозу й рекомендована з ранніх стадій [7]. Використання в практиці простих і зрозумілих для хворого методик для візуалізації «реального» віку судин може сприяти підвищенню комплаєнсу пацієнта, усвідомленню проблеми особистого серцево-судинного ризику й досягненню мети щодо поліпшення якості лікування і продовження життя.

1. Скільки Вам років?

	Жінки	Чоловіки
30-34	0	0
35-39	2	2
40-44	4	5
45-49	5	6
50-54	7	8
55-59	8	10
60-64	9	11
65-69	10	12
70-74	11	14

2. Ви палите?

	Жінки	Чоловіки
Ні	0	0
Так	3	5

3. Чи є у Вас діабет (тип I/тип II)?

	Жінки	Чоловіки
Ні	0	0
Так	4	3

4. Ваш систолічний АТ?

Якщо Ви НЕ приймаєте антигіпертензивні препарати

	Жінки	Чоловіки
<120	-3	-2
120-129	0	0
130-139	1	1
140-149	2	2
150-159	4	2
160 та вище	5	3

Якщо Ви приймаєте антигіпертензивні препарати

	Жінки	Чоловіки
<120	-1	0
120-129	2	2
130-139	3	3
140-149	5	4
150-159	6	4
160 та вище	7	5

5. Який у Вас рівень холестерину в крові в ммоль/л?

Дані за останній рік

	Жінки	Чоловіки
<4,15	0	0
4,15-5,16	1	1
5,17-6,2	3	2
6,21-7,23	4	3
7,24 та вище	5	4

6. Який у Вас рівень ХС ЛПВЩ в ммоль/л?

Дані за останній рік

	Жінки	Чоловіки
1,55 і вище	-2	-2
1,3-1,54	-1	-1
1,16-1,29	0	0
0,9-1,15	1	1
<0,9	2	2

Загальна кількість балів	Вік серця/судин жінки	Вік серця/судин чоловіка
0	<30	<30
1	31	32
2	34	34
3	36	36
4	39	38
5	42	40
6	45	42
7	48	45
8	51	48
9	55	51
10	59	54
11	64	57
12	68	60
13	73	64
14	79	68
15 або вище	>80	
15		72
16		76
17 або вище		>80

Загальна кількість балів: _____

Паспортний вік: _____

Судинний вік: _____

Список літератури

1. Arnett D.K., Khera A., Blumenthal R.S. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Life-style and Behavioral Factors. JAMA Cardiol. 2019. 4. 1043- 1044.

2. Colina I.B. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment. The attending physician. 2012. № 1. P. 63-70.

3. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Stroke. 2000. Vol. 31. № 10. P. 2307-2313.

4. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart. J. 2021. № 42(34). P. 3227-3337.

5. D’Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008. Vol. 117. P. 743-753.

6. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.

7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013. 3 (Suppl.). P. 259-305.

8. Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O. et al. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. Georgian Med. News. 2020. № 1(299). P. 87-93.

9. Urazlina C.E., Zhdanova T.V., Nazarov A.V. et al. Lipid metabolism in patients with chronic renal failure. Ural Medical Journal. 2011. № 2(80). P. 122-126.

10. Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями — визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал. 2015. № 5. С. 95-103.

11. Сіренко Ю.М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Ліки України. 2022. 2(258). 11-14.

Лагодич Є.К.
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Грудне вигодовування у жінок з різними стадіями хронічної хвороби нирок. Грудне вигодовування під час використання препарату ритуксимаб

Вагітність при хронічній хворобі нирок (ХХН) викликає занепокоєння серед медичної спільноти, бо може загрожувати проблемами — наявний високий ризик ускладнень вагітності з боку матері та плода, таких як гіпертензивні ускладнення вагітності, передчасні пологи й низька вага дитини при народженні, а також у зв’язку з необхідністю прийому кількох ліків і побоюваннями щодо їх несприятливого впливу на немовлят. Грудне вигодовування (ГВ) біологічною матір’ю корисне для немовлят, особливо коли вони недоношені або перебувають під загрозою, оскільки материнське молоко утворюється спеціально під потреби кожної дитини [1]. Воно змінює свій склад на різних стадіях лактації та сприяє оптимальному зростанню дитини, включно з встановленням циркадних ритмів, отриманням захисних анти-тіл та формуванням здорового мікробіому кишечника, а також запобігає життєзагрозливим станам у передчасно народжених малюків. Транспорт лікарських засобів у грудне молоко (ГМ) відбувається шляхом дифузії через гематомолочний бар’єр, молекули різного розміру транспортуються за допомогою різних механізмів. Можна з упевненістю припустити, що більшість ліків у певній кількості міститься в ГМ; проте цього впливу зазвичай недостатньо, щоб виправдати припинення ГВ [1]. Існують висоякісні ресурси для перевірки використання ліків під час лактації, про які повинні знати і які повинні використовувати медичні працівники різних спеціальностей, щоб давати жінці, яка годує, доказову інформацію щодо безпечності ліків при ГВ і надавати альтернативу за потреби [2]. Американська академія педіатрії (AAP) рекомендує використовувати виключно ГВ протягом приблизно перших 6 місяців, а потім продовжувати ГВ разом з відповідним прикормом, введеним приблизно у 6 місяців, за обопільним бажанням матері й дитини протягом 2 років або більше. Незважаючи на ці рекомендації, звіт, складений центром з контролю й профілактики захворювань США (CDC), свідчить, що небагато жінок із ХХН або після трансплантації нирки годують своїх дітей груддю [1]. Загальноприйнятою рекомендацією є консультування пацієнток на ранніх стадіях ХХН і перед

трансплантацією нирки, включно з відомими й очікуваними ускладненнями вагітності. Більша частина цього консультування присвячена очікуваним ускладненням, але також рекомендується включати рекомендації щодо ГВ. Грудне вигодовування не протипоказане, і його не слід забороняти ні жінкам із ХХН, ні жінкам після трансплантації нирки [1, 3]. ААР і протокол № 35 Academy of Breastfeeding Medicine «Підтримка грудного вигодовування протягом госпіталізації матері або дитини» рекомендує інформацію щодо лікування, включно з радіологічними агентами, надавати відповідно до високоякісних джерел, таких як: LactMed, InfantRisk, e-lactancia. Мати, яка годує груддю, повинна бути впевнена в тому, що кожен призначений препарат був перевірений щодо безпеки [2]. Дані міжнародного реєстру вагітних при трансплантації показують збільшення кількості матерів, які годують груддю, серед жінок, які отримують підтримуючу імуносупресію після трансплантації нирки. Дослідження ГВ після трансплантації нирки показують, що попри імуносупресію мати може виробляти імункомпетентне молоко. Щодо інших ліків, які широко використовуються для імуносупресії після трансплантації нирки (стероїди, інгібітори кальциневрину, мікофенолату мофетил, азатіоприн), є дані, що підтверджують їх безпечне використання в період лактації [3]. На сьогодні існують мінімальні дані про лактацію і склад грудного молока в жінок, які перебувають на діалізі. Існує одне дослідження, у якому безпосередньо вивчався склад грудного молока в жінки, яка перебувала на гемодіалізі (ГД). ГМ жінки на ГД мало значно вищі рівні креатиніну, сечовини й сечової кислоти до ГД, ніж після нього. Уміст натрію і хлориду було значно підвищено у зразках після ГД. Уміст фосфатів у ГМ до і після ГД був значно нижчим, ніж у ГМ жінок контрольної групи, тоді як щодо кальцію не було суттєвих відмінностей. Що стосується поживних компонентів, то рівень глюкози був знижений, тоді як рівні білка, тригліцеридів, холестерину й імуноглобулінів були аналогічні таким у контрольному ГМ і не зазнавали впливу діалізу. Так само не було виявлено істотних відмінностей щодо вмісту заліза, калію і магнію. Отже, у цілому спостерігалася висока схожість зразків ГМ від жінки на ГД із зразками контрольної групи матерів з низьким рівнем ризику. Відмінності у складі ГМ між зразками до і після ГД дають підстави припускати, що ГВ після сеансу ГД краще, ніж ГВ до ГД. Автор цього дослідження запропонував матері відмовитися від зціджування молока безпосередньо перед ГД [4]. Препарат ритуксимаб (RTX) — моноклональне антитіло, яке останнім часом все більше використовується в нефрологічній практиці для лікування різних гломерулярних захворювань. Виробником зазначено, що необхідно перервати ГВ при використанні RTX і протягом 6 міс. після останньої дози, однак Американський коледж ревматологів та інші організації вважають використання RTX доцільним при ГВ. Через велику молекулярну масу (143 860 Да) він інактивується в шлунково-кишковому тракті й не всмоктується після проковтування ГМ малюками, через що рівні в плазмі крові малюків незначні і не перевищують допустимої норми. Серед останніх до-

сліджень — спостереження протягом 3–8–12–18 міс. за малюками, чиї матері отримували RTX у дозі від 500 до 1000 мг з приводу розсіяного склерозу, ревматичних захворювань, яке не показало жодних побічних ефектів, включно з несприятливою дією на В-клітини, з боку малюків [5]. Отже, ГВ у жінок з різними стадіями ХХН, після трансплантації нирки та під час використання RTX не заборонено. Користь від ГВ зазвичай перевищує будь-який ризик. Для перевірки сумісності лікарських засобів з ГВ необхідно використовувати засновані на доказах рекомендації з безпеки для ліків, у тому числі радіологічних діагностичних засобів, такі як LactMed, InfantRisk, e-lactancia.

Список літератури

1. Singh M. *Breastfeeding and Medication Use in Kidney Disease*. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2020 Nov. 27(6). 516-524. doi: 10.1053/j.ackd.2020.05.007. Epub 2020 May 11. PMID: 33328068; PMCID: PMC7211684.
2. ABM Clinical Protocol #35: Supporting Breastfeeding During Maternal or Child Hospitalization. *Breastfeed. Med.* 2021 Sep. 16(9). 664-674.
3. Thiagarajan K.M.-F., Arakali S.R., Mealey K.J. *Safety considerations: breastfeeding after transplant: Official publication of the north american transplant coordinators organization*. *Prog. Transplant.* 2013. 23(2). 137-146.
4. Balzer M.S., Gross M.M., Lichtinghagen R., Haller H., Schmitt R. *Got milk? Breastfeeding and milk analysis of a mother on chronic hemodialysis*. *PLoS One.* 2015. 10(11). e0143340.
5. Sammaritano L.R., Bermas B.L., Chakravarty E.E., Chambers C., Clowse M.E.B., Lockshin M.D. et al.; 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020 Apr. 72(4). 461-488. doi: 10.1002/acr.24130. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32090466.

Мельник І.І.

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Гіперурикемія при хронічній хворобі нирок — коли призначати терапію?

Вступ. Питання гіперурикемії в сучасній медицині не втратило своєї актуальності. Вивчення впливу гіперурикемії триває близько 20 років. Наймасштабніші дослідження відбувалися в Японії, США, Китаї і Тайвані. Результати досліджень були або однозначними (зниження рівня гіперурикемії при подагрі, гіпертонії та ожирінні поліпшує показники захворюваності та смертності), або суперечливими. Суперечливі результати отримували в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гіперурикемією [1]. Підвищений рівень сечової кислоти — це, безумовно, один із симптомів ХХН. Основне питання: чому підвищується рівень сечової кислоти? Наступне питання: коли треба знижувати рівень сечової кислоти урикозуричними препаратами [2]? Етіоло-

гічні чинники гіперурикемії на сьогодні встановлені. Вплив сечової кислоти на нирки досі залишається дискусійним. Один з ефектів сечової кислоти полягає в її властивості викликати гіперфільтрацію в клубочку, що дозволяє зберігати функцію нирок [3]. Небезпека сечової кислоти полягає в її участі в процесах склерозу й фіброзу ниркових клітин і в доведеному зв'язку між її рівнем і зниженням рШКФ. Для практичної медицини тепер важливо розробити критерії і рекомендації щодо того, коли знижувати рівень сечової кислоти та призначати терапію. Публікації 2022–2023 років з питань гіперурикемії і ХХН є досить неочікуваними [4]. Результати дослідження «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та гіперурикемією» професора Д. Іванова та кафедри нефрології у 2021–2022 роках в Україні теж були неочікувані. У дослідженні відкрили U-криву залежності рівня сечової кислоти від розрахункової швидкості клубочкової фільтрації. Результат цього дослідження дозволяє пропонувати розглядати уратзнижуючу терапію для кожної стадії хронічної хвороби нирок окремо та з урахуванням ризиків і можливих наслідків. **Мета дослідження:** розробити технологію збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН і гіперурикемією, довести зв'язок між зниженням рівня сечової кислоти і поліпшенням показника рШКФ. **Матеріали та методи.** Багатоцентрове проспективне рандомізоване відкрите ініціативне в паралельних групах дослідження у 162 пацієнтів, зареєстроване як The Impact of Urate-Lowering therapy on kidney function (IMPULsKF) у ClinicalTrials.gov (NCT03336203), проводилось в Україні (номер держреєстрації 0121U100446). Рандомізація проводилася шляхом випадкових цифр. Були створені паралельні групи: перша — пацієнти з гіперурикемією та подагрою; друга — пацієнти з гіперурикемією та ХХН 1–4-ї стадії. Пацієнтам проводилось визначення швидкості клубочкової фільтрації (за формулою GFR-EPI), розраховувалося співвідношення альбуміну й креатиніну. Лікувальна інтервенція: призначали фебуксостат один раз на добу в дозі 40–80–120 мг або алопуринол 100–300 мг на добу до цільового зниження урикемії менше за 300 мкмоль/л. Також усі пацієнти з ХХН отримували інгібітори ренін-ангіотензинової системи (іРАС) та інші антигіпертензивні препарати. Дизайн дослідження РОЕМ — Patient Oriented Evidence Matters, що передбачає пошук очевидної переваги, яка виникає для людини під час проведення її корекції гіперурикемії. Час спостереження одного пацієнта — щонайменше 24 місяці. **Результати.** У групі пацієнтів із ХХН виявилась цікава особливість — мала місце U-подібна крива залежності рШКФ від корекції гіперурикемії. Розшифровуємо наше відкриття: при ХХН 1–2-ї стадії, рШКФ понад 60 мл/хв/м² нормалізація рівня сечової кислоти сприяє подальшому збереженню функції нирок; при ХХН 3-ї стадії, рШКФ 30–59 мл/хв/м² — нейтральний вплив зниження сечової кислоти на функцію нирок, а при ХХН 4-ї стадії, рШКФ 15–29 мл/хв/м² зниження рівня сечової кислоти сприяє посиленню зниження функції нирок. Для пацієнтів з ХХН 1–5-ї стадії, які мають гіперурикемію, зв'язок

між гіперурикемією і прогресуванням ХХН доведений. Але, як показало наше дослідження та дані публікацій за 2022–2023 роки, до призначення уратзнижуючої терапії треба підходити диференційовано. Абсолютно правильно і дієво буде призначити пацієнтам із ХХН 1–2-ї стадії таку терапію, при ХХН 3-ї стадії треба орієнтуватися на супутню патологію і можливі ризики, бо зниження рівня сечової кислоти не впливає на функцію нирок, а в пацієнтів із ХХН 4-ї стадії вплив на рівень сечової кислоти може погіршувати функцію нирок, тому призначати терапію слід тільки в індивідуальному порядку з урахуванням усіх наслідків і можливих ускладнень. Тобто зниження гіперурикемії при нормальній рШКФ сприяє збереженню функції органа, впливати на рівень СК у таких пацієнтів можливо й необхідно — рШКФ збільшується. А от при зниженні функції нирок або її втраті гіперурикемія має компенсаторний характер і забезпечує гіперфільтрацію клубочка, підтримує функцію нирок, тому впливати на рівень гіперурикемії недоречно й небезпечно. Слід підходити індивідуально й обгрунтовано і призначати уратзнижуючу терапію тільки при розумінні ризиків для пацієнта. **Висновки.** Проведене дослідження і неочікуване відкриття U-кривої залежності рШКФ і гіперурикемії дозволяє рекомендувати призначення уратзнижуючої терапії диференційовано залежно від стадії хронічної хвороби нирок. При ХХН 1–2-ї стадії зниження гіперурикемії сприяє поліпшенню показника рШКФ і САК, тому використання уратзнижуючої терапії можна розглядати як терапію ренопротекції, яка приносить очікувану користь у процесах уповільнення прогресування ХХН у цієї когорти пацієнтів. При ХХН 3-ї стадії корекція рівня гіперурикемії не має впливу на показники САК і рШКФ, функція нирок залишається незмінною, корекцію гіперурикемії здійснюємо з урахуванням супутньої патології. При ХХН 4-ї стадії корекція рівня гіперурикемії не впливає на САК і рШКФ, функція нирок не поліпшується, а іноді відзначається її погіршення. Треба індивідуально підходити до уратзнижувальної терапії, брати до уваги рівень сечової кислоти і супутню патологію з можливими ризиками й наслідками. При ХХН 5-ї стадії медикаментозне зниження рівня гіперурикемії є небезпечним, відбувається зниження показника рШКФ і САК разом із зниженням показника сечової кислоти. Рекомендувати використовувати в таких пацієнтів уратзнижуючу терапію є небезпечним.

Список літератури

1. Іванов Д.Д. Скільки будуть працювати мої нирки? Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023. № 1–2 (71–72). С. 30–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617552>.
2. Anders H.-J., Li Q., Steiger S. Asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Clinical Kidney Journal*, sfad006. 10.01.2023. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad006>.
3. Іванов Д.Д. Вплив терапії, що знижує рівень сечової кислоти, на функцію нирок. *Нирки*. 2017. Т. 6. № 2. С. 91–93.
4. Johnson R.J., Lozada L.G.S., Lanasa M.A., Piani F., Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney International Reports*. 5 грудня 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>. ■

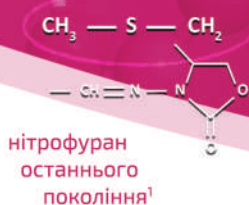
ВЖЕ У ПРОДАЖУ!



AKSIMED.UA



(044) 390-0055



МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ¹⁻⁴

- Широкий спектр дії (трихомонада, мікоплазма, бактеріальна флора)²⁻⁴
- Мінімальний рівень резистентності патогенів²⁻⁴
- Добре проникає в тканину передміхурової залози³⁻⁴



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР, таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфуратель 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду *Candida*). Запалювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вульвовагінальні 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 1 кг на добу, розділена на 2 прийми. Приймають препарат після їжі. **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 їжі. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на 1 кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийми. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекцій сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: рідко (<1/10 000): нудота, гірота 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 грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus* spp. Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить $2,75 \pm 0,8$ години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньочеревній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nitafurated. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 1985.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.
3. Кисилів А.В. Оптимізація лікування хронічного простатиту і вторинної еректильної дисфункції. Журнал «Урологія», № 4, 2019.
4. Кисилів А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. Журнал «Репродуктивное здоровье» и «Жизнь», № 4, 2020.

Схема лікування хронічного простатиту^{3, 4}

Лікування	1-7-й день лікування	Наступні 10 днів лікування
Левовфлоксацин	0,5 г 1 раз в день	
Орнідазол	0,5 г 3 рази в день	
Ніфуратель (Макмірор)		2 табл. 3 рази в день



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтіці С.р.л. Віа 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