

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ® ПОЧКИ KIDNEYS

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

Том 10,
№ 1, 2021



*Аналізуйте кожний
минулий день*

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

Ročki

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

Том 10, № 1, 2021

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 10, № 1, 2021

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

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

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

Українською, російською та англійською мовами

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 10.03.2021 р., протокол № 3

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,53.
Зам. 2021-kidneys-35. Тираж 10 000 прим.

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

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

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

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

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



Počki

Kidneys

Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal

Volume 10, № 1, 2021

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

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National University of Public Health of Ukraine
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director
Managing Editor

Zaslavsky O.Yu.
Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

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

Advertising and Drug Promotion Department:

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

In Ukrainian, Russian and English

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National
University of Public Health of Ukraine Education dated
10/03/2021, Protocol № 3

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,53.
Order 2021-kidneys-35. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Kidneys Journal)
<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

© Shupyk National University
of Public Health of Ukraine, 2021
© Ivanov D.D., 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 1

Запрошені статті

Yusuf Ercin Sonmez
CRISPR-Cas: короткий огляд..... 2

Тема номера

Іванов Д.Д., Бевзенко Т.Б., Кушніренко С.В.,
Ротова С.О.
Технології збереження функції нирок
у пацієнтів із хронічною хворобою нирок
і гіперурикемією 4

Оригінальні статті

Лук'яненко Н.С., Кенс К.А., Добрик О.О.
Роль метаболічної терапії в лікуванні гіпоксії
паренхіми нирок у дітей з пієлонефритом,
асоційованим із недиференційованою
дисплазією сполучної тканини..... 10

Настанови

Shaw V., Polderman N.,
Renken-Terhaerd J. et al.
Потреби в енергетичних витратах і білку в дітей
із хронічним захворюванням нирок 2–5-ї стадії
та на діалізі: рекомендації щодо клінічної
практики від Робочої групи з нефрологічного
харчування в дітей..... 19

Стандарти медичної допомоги
при діабеті — 2021..... 22

Рекомендації Міжнародної асоціації
дитячої нефрології з діагностики
та ведення дітей
із стероїдорезистентним

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 1

Guest Articles

Yusuf Ercin Sonmez
CRISPR-Cas: a brief overview 2

Cover Story

D.D. Ivanov, T.B. Bevzenko, S.V. Kushnirenko,
S.A. Rotova
Technologies for preserving kidney function
in patients with chronic kidney disease
and hyperuricemia..... 4

Original Articles

N.S. Lukyanenko, K.A. Kens, O.A. Dobrik
The role of metabolic therapy in the treatment
of renal parenchymal hypoxia in children
ith pyelonephritis associated with
undifferentiated connective tissue dysplasia..... 10

Guidelines

Shaw V., Polderman N.,
Renken-Terhaerd J. et al.
Energy and protein requirements
for children with CKD stages 2–5
and on dialysis — clinical practice
recommendations from
the Pediatric Renal Nutrition Taskforce 19

Standards of Medical Care
in Diabetes — 2021 22

Recommendations from the International
Pediatric Nephrology Association
for the Diagnosis and Management
of Children with Steroid-Resistant

нефротичним синдромом (CPHC).....	26	Nephrotic Syndrome (SRNS)	26
<i>Lesley Rees, Vanessa Shaw,</i>		<i>Lesley Rees, Vanessa Shaw,</i>	
<i>Leila Qizalbash et al.</i>		<i>Leila Qizalbash et al.</i>	
Організація дієтичного харчування		Delivery of a nutritional	
шляхом ентерального годування		prescription by enteral tube	
через зонд у дітей із хронічними		feeding in children with chronic	
захворюваннями нирок 2–5-ї стадії		kidney disease stages 2–5	
та на діалізі: рекомендації		and on dialysis:	
щодо клінічної практики		clinical practice	
від Робочої групи з питань		recommendations from	
дитячого нефрологічного харчування	29	the Pediatric Renal Nutrition Taskforce	29
<i>Alfred K. Cheung, Tara I. Chang,</i>		<i>Alfred K. Cheung, Tara I. Chang,</i>	
<i>William C. Cushman et al.</i>		<i>William C. Cushman et al.</i>	
Керівництво з клінічної практики		Executive summary of the KDIGO 2021	
для управління артеріальним тиском		Clinical Practice Guideline	
при хронічній хворобі нирок		for the Management of Blood Pressure	
KDIGO 2021: резюме рекомендацій	32	in Chronic Kidney Disease	32

На допомогу практикуючому лікарю

<i>Іванов Д.Д.</i>	
Уроки COVID-19 для медичної практики.	
Метиленовий синій — інновація, перевірена	
часом	36

To Help the Practitioner

<i>D.D. Ivanov</i>	
COVID-19 lessons for medical practice.	
Methylene blue is a time-tested	
innovation	36

Огляд

<i>Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Вакуленко Л.И.,</i>	
<i>Маковейчук А.А.</i>	
Гломерулярные поражения почек у детей	
с ювенильным ревматоидным артритом	
(обзор литературы)	42
<i>Шарапов О.Н.</i>	
Выживаемость и летальность	
у гемодиализных больных	48

Review

<i>T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.I. Vakulenko,</i>	
<i>O.O. Makoviichuk</i>	
Renal glomerular lesions in children	
with juvenile rheumatoid arthritis	
(literature review)	42
<i>O.N. Sharapov</i>	
Survival and mortality	
in hemodialysis patients	48

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.1.2021.227197>



Дорогі друзі!

Слоган цього номера: «Аналізуйте кожний минулий день».

Ось до нього вправа з «Бесід» Епіктета:
«Сну не дай зійти на свої втомлені очі, кожну за день зроблену справу поки не розглянеш:
— У чому переступив я?
— Що зробив?
— Який борг мною не виконаний?»

З цього почавши, розбирай по порядку. І слідом кайся в поганих діяннях своїх або радій — добрим».

З повагою, Дмитро Іванов ■



Yusuf Ercin Sonmez
Turkey

CRISPR-Cas: a brief overview

For citation: *Počki. 2021;10(1):2-3. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227199*

Abstract. *CRISPR-Cas is an adaptive immunity in prokaryotes against infections by viruses and plasmids. CRISPR array recognizes foreign sequences of the invaders and Cas destroys them. Using this system seems possible to find the unwanted sequences in the genome and to destroy or to change them with the suitable ones. This system might not only protect ourselves from the future infections but also correct congenital abnormalities which may predispose to carcinogenesis or some congenital diseases.*

Keywords: *CRISPR-Cas; adaptive immunity; future infections; genome editing; carcinogenesis*

CRISPR-Cas systems are RNA-guided defence mechanisms against invasions by viruses and plasmids. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)-Cas (CRISPR-associated system) is an adaptive immune system of the prokaryotes. CRISPRs are specialized stretches of DNA, and Cas is an enzyme that serve to cut the targeted part of the DNA. As mentioned, this system is a natural defense mechanism of bacteria and archaea. Prokaryotes memorize previous infections by integrating short sequences of invading genomes (spacers) into the CRISPR locus; these spacers interspaced with repeats are expressed as small guide CRISPR RNAs (crRNAs) that are employed by Cas proteins to target invaders sequence-specifically upon a reoccurring infection. Targeting DNA sequences using programmable RNAs has been used for genome editing offering high potential in therapeutical applications.

The system was first discovered by researcher Yoshizumi and his colleagues from Osaka University in 1987; but they did not know the function of the interrupted clustered repeats [1].

Researchers from Netherlands in 1993 recognized the diversity of the sequences [2].

Francisco Mojica found that the clustered repeats had a role in correctly segregating replicated DNA into daughter cells during cell division because plasmids and chromosomes with identical repeat arrays could not coexist. Transcription of the interrupted repeats was also noted for the first time, this was the first full characterization of CRISPR [3, 4].

Jansen's observation clarified that the prokaryote repeat cluster was accompanied by a set of homologous genes that make up CRISPR-associated systems or Cas genes. How-

ever the function of CRISPR still was not very well understood [5, 6].

Independent researchers have shown in 2005 that some CRISPR spacers are derived from phage DNA and extra-chromosomal DNA such as plasmids [7–9].

In 2007, the first experimental evidence that CRISPR was an adaptive immune system was published by Barrangou et al. [10].

During the last two decades, the prokaryote adaptive immune system CRISPR-Cas has caught increasing attention in the scientific field not only as an adaptive immunity but also as a therapeutic potential. As already mentioned in this system, small guide RNAs (cr RNAs) are used for sequence-specific interference with invading nucleic acids. CRISPR-Cas comprises a genomic locus called CRISPR (short repetitive elements-repeats) separated by spacers which can originate from mobile genetic elements such as bacteriophages, viruses or plasmids. CRISPR array is preceded by an AT-rich leader sequence and is usually flanked by a set of cas genes encoding the Cas proteins. CRISPR-Cas system can be divided into two main classes, which are further classified into six types and several sub-types. The classification is based on the occurrence of effector Cas proteins that convey immunity by cleaving foreign nucleic acids. In class 1 CRISPR-Cas system (types I, III, and IV), the effector module consists of a multi-protein complex whereas class 2 systems (types II, V and VI) use only one effector protein [11–14].

CRISPR-Cas systems caught most attention for their potential in medical applications and numerous other biotechnological applications like crop editing, gene drives and synthetic biology [15]. Challenging issues that remain and

need to be addressed in the future include off-target cleavage by Cas. These effects are a major concern when precisely remodelling the genomic content of eukaryotic cells. Genetic alterations at off-target sites reveal the need for higher specificity of the technique [16, 17].

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

References

1. Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol.* 1987 Dec;169(12):5429-5433. doi:10.1128/jb.169.12.5429-5433.
2. Van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, Groenen PM, van Embden JD. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 1993 Aug;31(8):1987-1995. doi:10.1128/JCM.31.8.1987-1995.1993.
3. Mojica FJM, Montoliu L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends Microbiol.* 2016 Oct;24(10):811-820. doi:10.1016/j.tim.2016.06.005.
4. Mojica FJ, Rodríguez-Valera F. The discovery of CRISPR in archaea and bacteria. *FEBS J.* 2016 Sep;283(17):3162-3169. doi:10.1111/febs.13766.
5. Jansen R, Embden JD, Gastra W, Schouls LM. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol.* 2002 Mar;43(6):1565-1575. doi:10.1046/j.1365-2958.2002.02839.x.
6. Mojica FJM, Garrett RA. Discovery and Seminal Developments in the CRISPR Field. In: Barrangou R, van der Ost, editors. *CRISPR-Cas Systems: RNA-mediated Adaptive immunity in Bacteria and Archaea*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. doi:10.1007/978-3-642-34657-6. 6 p.
7. Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science.* 2010 Jan 8;327(5962):167-170. doi:10.1126/science.1179555.
8. Pourcel C, Salvignol G, Vergnaud G. CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology (Reading).* 2005 Mar;151(Pt 3):653-663. doi:10.1099/mic.0.27437-0.
9. Bolotin A, Quinquis B, Sorokin A, Ehrlich SD. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology (Reading).* 2005 Aug;151(Pt 8):2551-2561. doi:10.1099/mic.0.28048-0.
10. Garneau JE, Dupuis ME, Villion M, et al. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature.* 2010 Nov 4;468(7320):67-71. doi:10.1038/nature09523.
11. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science.* 2007 Mar 23;315(5819):1709-1712. doi:10.1126/science.1138140.
12. Mojica FJ, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol.* 2005 Feb;60(2):174-182. doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
13. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol.* 2015 Nov;13(11):722-36. doi:10.1038/nrmicro3569.
14. Shmakov S, Abudayyeh OO, Makarova KS, et al. Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. *Mol Cell.* 2015 Nov 5;60(3):385-397. doi:10.1016/j.molcel.2015.10.008.
15. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014 Jun 5;157(6):1262-1278. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010.
16. Fu Y, Foden JA, Khayter C, et al. High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol.* 2013 Sep;31(9):822-826. doi:10.1038/nbt.2623.
17. Kim S, Kim D, Cho SW, Kim J, Kim JS. Highly efficient RNA-guided genome editing in human cells via delivery of purified Cas9 ribonucleoproteins. *Genome Res.* 2014 Jun;24(6):1012-1019. doi:10.1101/gr.171322.113.

Received 03.12.2020

Revised 21.12.2020

Accepted 28.12.2020 ■

Information about author

Ass. Prof. Yusuf Ercin Sonmez, Turkey; e-mail: yusufercinsonmez57@gmail.com

Yusuf Ercin Sonmez
Туреччина

CRISPR-Cas: короткий огляд

Резюме. CRISPR-Cas — це адаптивний імунітет у прокаріотів проти інфікування вірусами та плазмідами. Масив CRISPR розпізнає сторонні послідовності агентів, а Cas знищує їх. При використанні цієї системи здається можливим знайти небажані послідовності в геномі та знищити або змінити їх за допомогою відповідних інструментів.

Ця система здатна не тільки захистити себе від майбутніх інфекцій, а й виправити вроджені патології, що можуть спричинити канцерогенез або деякі вроджені захворювання.

Ключові слова: CRISPR-Cas; адаптивний імунітет; майбутні інфекції; редагування геному; канцерогенез

Yusuf Ercin Sonmez
Турция

CRISPR-Cas: краткий обзор

Резюме. CRISPR-Cas — это адаптивный иммунитет у прокариот против инфицирования вирусами и плазмидами. Масив CRISPR распознает посторонние последовательности агентов, а Cas уничтожает их. Используя эту систему, представляется возможным найти нежелательные последовательности в геноме и уничтожить или изменить их с помощью

соответствующих инструментов. Эта система способна не только защитить себя от будущих инфекций, но и исправить врожденные патологии, которые могут повлечь канцерогенез или некоторые врожденные заболевания.

Ключевые слова: CRISPR-Cas; адаптивный иммунитет; будущие инфекции; изменения генома; канцерогенез

Іванов Д.Д. , Бевзенко Т.Б., Кушніренко С.В. , Ротова С.О.

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

Технології збереження функції нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гіперурикемією

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):4-9. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227201

Резюме. Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) і гіперурикемії глобально зростає. Невпинне збільшення кількості пацієнтів з порушеною функцією нирок на тлі цукрового діабету, артеріальної гіпертензії і збільшення тривалості життя в кінцевому підсумку призводить до значних витрат, пов'язаних з необхідністю застосування дорогих методів нирково-замісної терапії. Основним завданням для лікарів є своєчасне виявлення й сповільнення прогресування ХХН, проведення ренопротекції. Гіперурикемія розглядається як незалежний фактор ризику виникнення й прогресування хвороби окрім традиційних на сьогодні мікроальбумінурії і зниження швидкості клубочкової фільтрації. Актуальність виявлення гіперурикемії зумовлена можливістю її подальшої корекції для покращання прогнозу захворювання й відстрочення кінцевої стадії ХХН, підвищення якості життя й зменшення витрат на лікування хворих. Зменшення загального пулу сечової кислоти в організмі сприяє мінімізації ризику артропатії і нефролітазу, загострення подагри, прогресування ниркової недостатності та інших ускладнень. Проте, попри сотні опублікованих клінічних досліджень, присвячених питанням діагностики й лікування хворих із ХХН, якість допомоги залишається неоптимальною. У статті подано різні погляди на технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН і гіперурикемією, які потребують вдосконалення.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гіперурикемія; нирково-замісна терапія

XXI століття вважається часом пандемії хронічних неінфекційних захворювань, до яких належать цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні й онкологічні захворювання, хронічні обструктивні захворювання легень [8]. Щороку зростає і кількість пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), у тому числі тих, хто потребує проведення нирково-замісної терапії (НЗТ). ХХН є незалежним фактором виникнення серцево-судинних ускладнень, а також однією з причин смерті, вага яких зростає найбільш швидко, поряд із ЦД і деменцією: загальна смертність від ХХН за останні 10 років зросла на 31,7 % [9]. У той же час ХХН підвищує ризик кардіоваскулярної смерті у 8–10 разів і є фактором додаткового ризику для пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і ЦД [10]. Всесвітня організація охорони здоров'я у 2015 році зазначила, що 1,2 млн осіб померли від ниркової недостатності. Прогнозують також

зростання числа пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, що пов'язане зі збільшенням тривалості життя, невинним ростом кількості пацієнтів з порушеною функцією нирок на тлі ЦД та АГ.

Це актуально не тільки для розвинених країн, але й для країн, що розвиваються, із середнім або низьким доходом на душу населення, до яких належить і Україна. Незважаючи на те, що три чверті країн мають загальну політику або стратегію контролю хронічних неінфекційних захворювань, більше ніж половина (53 %) не мають керівних принципів або стратегій покращення догляду за людьми із ХХН, розробленої спеціально або ж у рамках більш широкої стратегії боротьби з хронічними неінфекційними захворюваннями [11]. Тому протягом останніх десятиліть вчені звернули особливу увагу на захворювання нирок, сформувавши єдину концепцію ХХН і ви-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, доцент кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: stella-alex@i.ua

For correspondence: Stella Kushnirenko, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st, 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua

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

значивши ХХН як аномалії структури або функції нирок, що існують понад три місяці й мають наслідки для здоров'я. Рання діагностика й втручання показали свою терапевтичну ефективність для покращення прогнозу й зменшення тягаря ХХН для системи охорони здоров'я. Основними завданнями для лікарів на даний момент є своєчасне виявлення й сповільнення прогресування ХХН із застосуванням заходів ренопротекції. Отже, своєчасне виявлення й виокремлення групи високого ризику щодо прогресування ХХН з індивідуалізацією терапії дозволить зменшити навантаження на систему охорони здоров'я шляхом відстрочення термінальної стадії ниркової недостатності й необхідності проведення НЗТ, що значно підвищить якість життя і знизить витрати на лікування хворих.

ХХН, визначена міжнародними рекомендаціями KDIGO як аномалія структури нирок або порушення функції нирок, що існує понад 3 місяці й має наслідки для здоров'я [12]. Критеріями, необхідними для встановлення діагнозу ХХН, є зниження показника розрахункової ШКФ (рШКФ) менше за 60 мл/хв/1,73 м² або ж наявність одного або більше маркера ураження нирок (зокрема, альбумінурії, патологічних змін у сечовому осаді). У багатьох осіб ХХН залишається безсимптомним патологічним станом з повільним розвитком, у той час як для багатьох інших ХХН є прогресуючим необоротним процесом, який у кінцевому підсумку призводить до початку нирково-замісної терапії. Тому важливо визначити, що слід розуміти під терміном «прогресування» і якими є його критерії.

Керівництво KDOQI визначає прогресування захворювання нирок або як зниження ниркової функції, оціненої за допомогою визначення рШКФ, кліренсу креатиніну або креатиніну сироватки, у пацієнта, який був обстежений у динаміці вірогідними й порівнянними методами, або як початок ниркової недостатності, що визначається початком НЗТ або симптомами чи ускладненнями зниженої функції нирок [13]. За даними літератури, під час досліджень критерії прогресування ХХН є більш широкими й різноманітними. Використовуються подвоєння значення креатиніну сироватки, перехід у термінальну стадію ХХН, збільшення протеїнурії. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії і Північної Ірландії (NICE UK) запропонував для визначення прогресування ХХН оцінку щонайменше трьох показників ШКФ за період не менше ніж 90 днів і визначив прогресування як зниження рШКФ понад 5 мл/хв/1,73 м² у межах одного року або понад 10 мл/хв/1,73 м² у межах п'яти років [14]. Клінічні практичні настанови KDIGO 2012 щодо визначення й контролю ХХН рекомендують вважати критерієм прогресування перехід пацієнта в нижчу категорію ХХН, що супроводжується зниженням ШКФ на 25 % або більше порівняно з вихідними даними [12]. Зниження рівня рШКФ може служити адекватним показником для оцінки тяжкості перебігу захворювання й інструмен-

том моніторингу адекватності терапії. Швидкість зниження рівня рШКФ є незалежним предиктором термінальної стадії ХХН, що потребуватиме проведення НЗТ.

Швидке зниження рШКФ визначається втратою 3 мл/хв/1,73 м² протягом року, що становить трикратний середньорічний показник зниження ШКФ, пов'язаний з віком. Він асоційований з підвищеним ризиком як кардіоваскулярної, так і загальної смерті [15].

Механізми прогресування захворювання до цього часу залишаються остаточно не з'ясованими. Враховуючи результати експериментальних досліджень, здебільшого це експериментальні моделі ушкодження нирок у тварин, можна відзначити, що ще декілька десятиліть тому основну роль у прогресуванні ХХН відводили механізмам гіперфільтрації, з наступним розвитком гломерулосклерозу й втратою функціонуючих нефронів. Більш сучасні гіпотези гломерулярного механізму прогресування ХХН говорять про потенційну роль втрати подоцитів як основного ефектора [16]. Але все ж таки з плином часу з'являються підтвердження того, що, незважаючи на те, що гломерулосклероз є ключовою ознакою прогресування захворювання, тубулоінтерстиційне ушкодження нирок краще корелює з процесом прогресування [17]. Можлива роль проксимального каналця як первинного детектора й ефектора в прогресуванні ХХН. Проксимальний каналець, який має велику кількість мітохондрій і залежний від окисного фосфорилування, особливо чутливий до пошкоджень (обструктивних, ішемічних, гіпоксичних, окиснювальних, метаболічних), що призводить до загибелі клітин, формування інтерстиційного фіброзу й атубулярних клубочків [18]. Постійно ведуться пошуки нових діагностичних маркерів раннього виявлення ризику прогресування ХХН. Цікавою є можливість використання з цією метою такого загальнодоступного показника, як сечова кислота (СК) сироватки крові.

СК — кінцевий метаболіт окиснення пурину в організмі людини, близько 70 % її виводиться із сечею [1]. Серед багатьох факторів, що впливають на рівень СК у сироватці крові, окреме місце посідає ХХН. І навпаки, саме порушення ниркової екскреції СК відповідало за більше ніж 90 % усіх випадків гіперурикемії. Результати більшості клінічних випробувань з хронічною нирковою недостатністю продемонстрували зв'язок між гіперурикемією при ХХН і смертністю, а також підвищений ризик розвитку нефросклерозу [2]. Проте є повідомлення про суперечливі результати щодо ниркових наслідків у людей із ХХН і за її відсутності. Проаналізовано вплив гіперурикемії на пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок і виявлено зв'язок між підвищеним рівнем СК і низьким рівнем смертності від усіх причин і відсутністю значного зв'язку із серцево-судинною смертністю. Низка досліджень демонструє, що безсимптомна гіперурикемія не є незалежним фактором ризику прогресування ХХН і виникнення хронічної ниркової недостатності [4–6].

Виявлено, що поширеність гіперурикемії збільшується одночасно зі зниженням показника рШКФ. Вона виявляється у 40–60 % пацієнтів із ХХН I–III стадії, а в пацієнтів з IV–V стадією цей показник становить 70 % [19]. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що наявність подагри асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХХН III і нижчої стадії порівняно з пацієнтами без подагри, навіть після корекції за віком, статтю, супутніми захворюваннями, застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, частотою госпіталізацій і відвідуванням лікаря загальної практики [20].

Щодо критичних значень сечової кислоти, які асоціюються з додатковими ризиками, як і щодо значень, які потребують обов'язкового призначення уратнижуючої терапії, єдиної точки зору на сьогодні немає. Ведеться пошук нових додаткових факторів ризику прогресування хвороби, окрім визначених на сьогодні мікроальбумінурії і зниження ШКФ, які в дослідженнях довели свою прогностичну значущість і використовуються для оцінки прогнозу хворих із ХХН згідно з рекомендаціями KDIGO.

Гіперурикемія відіграє важливу роль у прогресуванні ХХН. Експериментальні дослідження на моделі нирки щурів показали, що легка гіперурикемія прискорювала вже існуючі захворювання нирок, сприяючи розвитку гломерулосклерозу, інтерстиціального фіброзу й артеріолосклерозу [21]. Алопуринол запобігав тяжким гістологічним змінам у цій моделі. Потенційними механізмами, за допомогою яких гіперурикемія призводить до прогресування ниркової недостатності, є індукція дисфункції ендотелію, запалення й окиснювальний стрес. Ефект був доведений у двох рандомізованих дослідженнях на пацієнтах із ХХН, які показали, що застосування алопуринолу або фебуксостату сповільнювало прогресування захворювання порівняно з контрольною групою [22, 23]. У низці досліджень гіперурикемія була залучена до прогресування ниркової хвороби пацієнтів з IgA-нефропатією, полікістозною хворобою нирок, діабетичною нефропатією і трансплантацією нирки [24–26]. Ці дослідження не можуть пояснити, чи зменшення рівня СК або блокування ферменту ксантиноксидази є механізмом, причетним до прогресування ХХН. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб з'ясувати, як саме СК пов'язана зі зменшенням прогресування ХХН різної етіології.

На сьогодні клініцист не має чіткого значення граничної концентрації СК, пов'язаної з ризиком пошкодження нирок. Пацієнтам з гіперурикемією лікар рекомендує зміну способу життя: фізичні вправи, зниження ваги, зменшення споживання продуктів, багатих на пурини. Уратнижуючі препарати, такі як алопуринол або фебуксостат, можуть бути варіантом ренопротекції; проте рандомізовані клінічні дослідження, що оцінюють безпеку й ефективність цих препаратів, деякою мірою мають суперечливі результати. Крім того, останні клінічні дослідження показують, що значення СК у сироватці крові тісно

пов'язане з АГ у пацієнтів з гіперурикемією, а також з початком гіпертонії [27]. Гіперурикемія тісно пов'язана з ХХН, є фактором ризику ниркової недостатності в загальних популяціях і поганим прогностичним фактором щодо функції нирок. З іншого боку, в інтервенційних дослідженнях щодо гіперурикемії лікування алопуринолом при ХХН призвело до падіння артеріального тиску й гальмування прогресування пошкодження нирок. І навпаки, припинення лікування алопуринолом при ХХН супроводжувалося підвищенням артеріального тиску й розвитком ураження нирок. Крім того, підвищення артеріального тиску й розвиток ниркової недостатності після припинення лікування алопуринолом спостерігаються лише в пацієнтів, які не отримують інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецепторів ангіотензину. Це свідчить про те, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу роль у розвитку АГ та ураження нирок при гіперурикемії. Значна актуальність цієї проблеми полягає в необхідності формування єдиної концепції ХХН і гіперурикемії. Ми вважаємо, що на сьогодні недостатньо доказів щодо рекомендацій застосування гіпоурикемічної терапії для запобігання прогресуванню ХХН або його уповільнення.

Потребує уваги ще одне важливе питання — з'ясування зв'язку сироваткового рівня СК і ниркової недостатності, а також визначення оптимальної нижньої сироваткової межі СК.

Це стосується гіпоурикемії, яка розглядається як біохімічний розлад, що не має клінічного значення. Гіпоурикемія може бути спричинена зменшенням вироблення СК, її окисненням унаслідок гіпоурикемічної терапії або зниженою реабсорбцією ниркових каналців через спадкові або набуті розлади [7].

У розрізі ХХН рівень СК вважатиметься оптимальним за умови сповільнення прогресування захворювання. Отже, якщо СК є незалежним фактором ризику, пов'язаним із ХХН, цей модифікований фактор ризику можна порівняно легко скорегувати. Але коли саме треба вчасно призупинити гіпоурикемічну терапію, залишається суперечливим питанням.

З огляду на те, що визначення точного впливу рівня СК у сироватці крові на виникнення й прогресування ХХН має велике значення, нами розпочато науково-дослідну роботу щодо розробки технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН і гіперурикемією. Це дослідження має на меті вивчити вплив двох цільових рівнів гіпоурикемічної терапії на функцію нирок і прогресування ХХН та оптимізувати її.

Незважаючи на публікації даних сотень випробувань щодо ХХН, гіперурикемії і подагри, лікування цих станів залишається неоптимальним [28–31]. Нами було розглянуто останні версії рекомендацій з клінічної практики, що були розроблені групами ревматології і суміжних спеціальностей [32–40]. Рекомендації узгоджувались із цільовим рівнем СК у сироватці крові для тривалого контролю щодо деяких показань для зниження рівня уратів, препаратів пер-

шої лінії для гіпоурикемічної терапії, а також щодо цільових значень СК. Виявлено, що дані є суттєво суперечливими щодо багатьох пунктів. Відповіді на питання про оптимальний сироватковий рівень СК для пацієнтів із ХХН на сьогодні не отримано.

Найбільш суттєвий глобальний вплив серед цих документів мають керівні принципи Американського коледжу ревматологів, оновлені в 2020 році [35], і Європейської антиревматичної ліги, оновлені в 2016 році [36]. Крім того, це дві національні рекомендації від Американського коледжу лікарів [37, 38] і Британського товариства ревматологів [39, 40]. Незважаючи на різноманітність документів, чинні вказівки й консенсуси щодо подагри й гіперурикемії дають суперечливі рекомендації, навіть ті, що оприлюднені дуже поважними професійними організаціями. Ці розбіжності можуть бути наслідком етнічних і соціальних відмінностей, але також можуть бути наслідком непослідовних розробок керівних принципів. Суперечності в міжнародних керівних документах піддають ризику окремих пацієнтів, перешкоджають застосуванню рекомендацій у нашій клінічній практиці.

З огляду на вищевикладене необхідне підвищення якості керівних документів на засадах доказової медицини для заповнення прогалин щодо оптимальних значень СК у сироватці крові в пацієнтів з ХХН, розробка технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН і гіперурикемією.

Науково-дослідна робота «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та гіперурикемією», державний реєстраційний номер 0121U100446, 2021–2022 рр., фінансується МОЗ України.

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

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

References

1. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993 Jun;14(6):615-631. doi:10.1016/0891-5849(93)90143-i.
2. Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep*. 2019 Apr 30;9(1):6681. doi:10.1038/s41598-019-43241-3.
3. Kim CS, Jin DC, Yun YC, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Relationship between serum uric acid and mortality among hemodialysis patients: Retrospective analysis of Korean end-stage renal disease registry data. *Kidney Res Clin Pract*. 2017 Dec;36(4):368-376. doi:10.23876/j.krcp.2017.36.4.368.
4. Chini LSN, Assis LIS, Lugon JR. Relationship between uric acid levels and risk of chronic kidney disease in a retrospective cohort of Brazilian workers. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Aug 7;50(9):e6048. doi:10.1590/1414-431X20176048.
5. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):239-247. doi:10.1053/j.ajkd.2007.05.013.
6. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009 May;53(5):796-803. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
7. Mount DB. Hypouricemia: causes and clinical significance. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hypouricemia-causes-and-clinical-significance>. Accessed: September 14, 2020.
8. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):600-609. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.040.
9. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
10. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1258-1270. doi:10.1038/ki.2011.368.
11. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017 Jul 6;2(2):e000380. doi:10.1136/bmjgh-2017-000380.
12. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):43-100.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2008. 237 p.
15. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2212-2218. doi:10.1001/archinte.168.20.2212.
16. Lemley KV. Glomerular pathology and the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):F1385-1388. doi:10.1152/ajprenal.00099.2016.
17. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching. *World J Nephrol*. 2016 May 6;5(3):258-273. doi:10.5527/wjn.v5.i3.258.
18. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jul 1;311(1):F145-161. doi:10.1152/ajprenal.00164.2016.
19. Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, et al. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1050-1056. doi:10.4103/1319-2442.243953.
20. Roughley M, Sultan AA, Clarson L, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 30;20(1):243. doi:10.1186/s13075-018-1746-1.
21. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2888-2897. doi:10.1097/01.asn.0000034910.58454.fj.
22. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jan;47(1):51-59. doi:10.1053/j.ajkd.2005.10.006.
23. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyper-

uricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):475-482. doi:10.1111/cen.12673.

24. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-678. doi:10.1007/s11255-015-0939-7.

25. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb;28(2):380-385. doi:10.1093/ndt/gfs417.

26. Hart A, Jackson S, Kasiske BL, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation*. 2014 May 27;97(10):1066-1071. doi:10.1097/01.TP.0000440952.29757.66.

27. Lanaspa MA, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric acid and hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43:832-834.

28. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019 Aug 24;9(8):e026677. doi:10.1136/bmjopen-2018-026677.

29. McLean RM. The Long and Winding Road to Clinical Guidelines on the Diagnosis and Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):73-74. doi:10.7326/M16-2426.

30. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol*. 2020 Aug;33(4):715-724. doi:10.1007/s40620-020-00702-7.

31. Savyc'ka LM. Rol' stanu funkcional'nogo nyrkovogo rezervu, rivniv sechovoi' kysloty ta magniju u progresuvanni hronichnoi' hvoroby nyrok: diss. kand. med. nauk. med. nauk [The role of functional renal reserve, uric acid and magnesium levels in the progression of chronic kidney disease. PhD in med sci diss.]. Zaporizhzhia; 2020. 21 p. (in Ukrainian).

32. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):395-404. doi:10.1016/j.jbspin.2020.05.002.

33. Hisatome I, Li P, Miake J, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease – Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021 Jan 25;85(2):130-138. doi:10.1253/circj.CJ-20-0406.

34. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):422-439. doi:10.1053/j.ajkd.2017.01.055.

35. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-760. doi:10.1002/acr.24180.

36. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.

37. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):52-57. doi:10.7326/M16-0569.

38. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58-68. doi:10.7326/M16-0570.

39. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):e1-e20. doi:10.1093/rheumatology/kex156.

40. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-830. doi:10.1093/rheumatology/kex521.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 22.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2021 ■

Information about authors

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

Tatiana B. Bevzenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Svitlana O. Rotova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

D.D. Ivanov, T.B. Bevzenko, S.V. Kushnirenko, S.A. Rotova
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Technologies for preserving kidney function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia

Abstract. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and hyperuricemia is increasing globally. The steady increase in the number of patients with impaired renal function associated with diabetes mellitus, arterial hypertension, and an increase in life expectancy ultimately leads to significant costs associated with the need to use expensive methods of renal replacement therapy. The main task for physicians is the timely determination and slowing down of the progression of CKD, and renoprotection. Hyperuricemia is considered an independent risk factor for the onset and progression of the disease, in addition to the traditional microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate. The urgency of detecting hyperuricemia is due to the possibility of its further

correction to improve the prognosis of the disease and delay the end stage of CKD, improve the quality of life and reduce the cost of treatment of patients. A decrease in the total pool of uric acid in the body helps to minimize the risk of arthropathy and nephrolithiasis, exacerbation of gout, progression of renal failure and other complications. However, despite hundreds of published clinical studies on the diagnosis and treatment of patients with CKD, the quality of care remains suboptimal. The article presents versatile technologies of preserving renal function in patients with CKD and hyperuricemia, which require improvement.

Keywords: chronic kidney disease; hyperuricemia; renal replacement therapy

Иванов Д.Д., Бевзенко Т.Б., Кушніренко С.В., Ротова С.А.

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

Технологии сохранения функции почек у пациентов с хронической болезнью почек и гиперурикемией

Резюме. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) и гиперурикемии глобально возрастает. Неуклонное увеличение количества пациентов с нарушенной функцией почек на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии и увеличения продолжительности жизни в конечном итоге приводит к значительным расходам, связанным с необходимостью использования дорогостоящих методов почечно-заместительной терапии. Основной задачей для врачей является своевременное определение и замедление прогрессирования ХБП, проведение ренопротекции. Гиперурикемия рассматривается как независимый фактор риска возникновения и прогрессирования болезни кроме традиционных на сегодняшний день микроальбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Актуальность выявления гиперурикемии обусловлена возможностью ее

дальнейшей коррекции для улучшения прогноза заболевания и отсрочки конечной стадии ХБП, повышения качества жизни и уменьшения затрат на лечение пациентов. Уменьшение общего пула мочевой кислоты в организме способствует минимизации риска артропатии и нефролитиаза, обострения подагры, прогрессирования почечной недостаточности и других осложнений. Однако, несмотря на сотни опубликованных клинических исследований, посвященных вопросам диагностики и лечения больных с ХБП, качество помощи остается неоптимальным. В статье представлены разносторонние взгляды на технологии сохранения функции почек у пациентов с ХБП и гиперурикемией, требующие усовершенствования.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гиперурикемия; почечно-заместительная терапия

Лук'яненко Н.С.^{1,2} , Кенс К.А.², Добрик О.О.² ¹Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Роль метаболічної терапії в лікуванні гіпоксії паренхіми нирок у дітей з пієлонефритом, асоційованим із недиференційованою дисплазією сполучної тканини

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):10-18. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227202

Резюме. Мета: обґрунтувати вибір та оцінити ефективність застосування метаболічного лікувального комплексу, направленного на зменшення гіпоксії та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок в терапії гострого пієлонефриту на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу як вісцерального прояву недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 67 дітей віком від 3 місяців до 3 років із пієлонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ). Контрольну групу становили 65 дітей раннього віку з гострим пієлонефритом, в яких після обстеження не було виявлено ознак НДСТ. Друга група контролю — 40 соматично здорових дітей цього ж віку. З метою діагностики наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини всім дітям у періоді ремісії запального процесу проводився тест на вміст оксипроліну в сечі. Визначались маркери недиференційованої тканинної гіпоксії паренхіми нирок: тест на антикристалутворюючу здатність сечі та добова екскреція солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтищева та Е.О. Юр'євої. Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів у сечі та тест на наявність продуктів перекисного окислення ліпідів у сечі. Дітям раннього віку з пієлонефритом та НДСТ, у сечі яких була встановлена висока екскреція оксипроліну, на додаток до протокольного лікування в періоді ремісії запального процесу був рекомендований прийом протягом місяця комплексу вітаміну Е та L-карнітину у вікових дозах, здатного покращувати метаболічні процеси в паренхімі нирок. **Результати.** Після метаболічної терапії з антигіпоксантичною та мембранопротекторною дією в обстежених дітей спостерігалась значна позитивна динаміка маркерів тканинної гіпоксії та мембранодеструкції паренхіми нирок. **Висновки.** Доведено позитивний вплив метаболічного комплексу (вітамін Е і L-карнітин), який виявився у зменшенні ступеня тканинної гіпоксії та мембранодеструкції в паренхімі нирок у періоді ремісії запального процесу нирок, що підтверджує можливість зменшення тканинної гіпоксії у дітей з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, при застосуванні вітаміну Е та L-карнітину у вікових дозах протягом місяця, та дозволяє рекомендувати цим дітям проведення метаболічної терапії.

Ключові слова: діти раннього віку; міхурово-сечовідний рефлюкс; метаболічна терапія недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Вступ

Упродовж останнього десятиріччя поширеність захворювань органів сечовидільної системи серед дітей раннього віку в Україні не зменшується, незважаючи на успіхи, досягнуті в розвитку методів їх діагностики та лікування. Зростає частота їх нетипового прогресу-

єнтного малосимптомного перебігу. Щороку збільшується і частота природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС). Вад розвитку органів сечовидільної системи становлять від 26,0 до 35,0 % усіх випадків природжених вад [1–3]. У зв'язку з цим науковцями розглядаються можливі причини цього і

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лук'яненко Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, завідувач відділення клінічної генетики, Державна установа «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», вул. М. Лисенка, 31а, м. Львів, 79000, Україна; e-mail: nslukyanenko@gmail.com, тел.: +38 (067) 943-88-34.

For correspondence: Nataliia Lukyanenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", M. Lisenka st., 31a, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: nslukyanenko@gmail.com, phone: +38 (067) 943-88-34.

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

висуваються гіпотези про сукупність несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, що реалізують «програму» хвороби на всіх рівнях організму, починаючи з клітинного [4].

Характерною особливістю дітей раннього віку є висока пластичність сечовидільної системи, що зазвичай при ранній діагностиці та своєчасній корекції вади дозволяє попередити розвиток і прогресування незворотних наслідків [5].

Однією з найпоширеніших ПВР ОСС у дітей раннього віку є міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), який спостерігається в 1,0–2,0 % дитячої популяції. Його частота в дітей з інфекціями органів сечовидільної системи сягає 70,0 %, що зумовлено порушенням замикального механізму міхурово-сечовідного сегмента сечових шляхів, внаслідок чого певна кількість сечі, що транспортується по сечоводу в сечовий міхур, постійно або періодично повертається у верхні сечові шляхи в напрямку до нирки [6, 7].

На сьогодні все частіше в літературі зустрічаються повідомлення про те, що однією з причин формування природжених вад є мікроаномалії внутрішніх органів, які є проявом дисплазії сполучної тканини і призводять до приєднання інфекційно-запальної патології та мають перманентний перебіг процесу з можливістю подальшої хронізації [8].

Поширеність дисплазії сполучної тканини, яка може бути як диференційованою, так і недиференційованою, становить 35,0–64,0 %, через що ця патологія набула значення актуальної медичної проблеми [9, 10].

Під час практичної роботи сімейні лікарі та педіатри частіше зустрічаються з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Порівняно із захворюваннями сполучної тканини, в основі яких лежать генні дефекти з певним типом успадкування, НДСТ характеризується мультифакторним генезом та поліморфізмом клінічної картини [9]. Генетичні дефекти синтезу колагену призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій, таких як оксипролін, що вважається основним біохімічним маркером наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини [11, 12].

Водночас серед провідних патогенетичних факторів у порушенні функції нирок виділяється гіпоксія, викликана як гемодинамічними порушеннями, так і порушеннями тканинного дихання при цій патології, що є одним із факторів порушення обміну сполучної тканини [13, 14].

Відомо, що маркером тканинної гіпоксії паренхіми та мембранопатологічного стану нирок є оксалатно-кальцієва кристалурія [15, 16]. До показників, які характеризують як наявність тканинної гіпоксії, так і стабільність цитомембран ниркового епітелію, зараховують також тести на антикристалоутворюючу здатність сечі (АКЗС), що прямо залежить від кількості аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) у клітинах ниркового епітелію і, відповідно, від ступеня гіпоксії паренхіми нирок [17].

Основним механізмом реалізації тканинної гіпоксії на клітинному рівні є активація неферментативного вільнорадикального окиснення або пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [18].

Незважаючи на вивчення цієї проблеми в дітей старшого віку, виникає необхідність у ранній діагностиці недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей грудного віку з патологією органів сечовидільної системи, що дасть можливість проведення корекції дисфункції сполучної тканини та може позитивно вплинути на ефективність лікування [19].

Доведено, що при дисплазії сполучної тканини відзначається зниження окисно-відновних процесів у мітохондріях і недостатність L-карнітину. Карнітин належить до незамінних вітаміноподібних речовин [20]. Основні метаболічні функції карнітину пов'язані з процесами перетворення біологічної енергії, яка відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі й, перш за все, в енергетичному обміні. Тому в особливо великих кількостях він міститься в тканинах, які потребують високого енергетичного забезпечення, — нирки, скелетні м'язи, міокард серця, головний мозок та печінка. Карнітин забезпечує перенесення жирних кислот через мембрани клітин із цитоплазми у мітохондрії, де відбувається їх окиснення і вивільнення ацетил-КоА — субстрату для циклу Кребса, з утворенням великої кількості метаболічної енергії (у формі АТФ) [21].

Відомо, що антиоксиданти захищають клітини, зокрема фібробласти, які відповідають за відтворення сполучної тканини, від негативного впливу вільних радикалів на центр клітини [22]. З огляду на вищевказане була сформульована мета дослідження.

Мета дослідження: обґрунтувати вибір та оцінити ефективність застосування метаболічного лікувального комплексу вітаміну Е та L-карнітину, направленою на зменшення гіпоксії та покращення метаболічних процесів у паренхімі нирок в терапії гострого пієлонефриту на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу як вісцерального прояву недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 67 дітей віком від 3 місяців до 3 років із пієлонефритом (ПН) та міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР) (ПН + МСР). Верифікація діагнозів пієлонефриту та міхурово-сечовідного рефлюксу проводилася згідно з протоколами обстеження та лікування у дитячій урології та педіатрії (наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом», наказ МОЗ України від 12.05.2010 р. № 394 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.12.2003 р. № 624 «Про затвердження протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча урологія»»).

У групу контрольного спостереження увійшли 65 дітей раннього віку з гострим пієлонефритом, в яких після обстеження не було виявлено ПВР ОСС, зокрема

МСР (К-ПН). Другу групу контролю становили 40 соматично здорових дітей такого самого віку (К-3).

З метою діагностики наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини всім дітям у періоді ремісії запального процесу проводився тест на вміст оксипроліну в сечі [23]. Визначались маркери тканинної гіпоксії паренхіми: тест на антикристалутворюючу здатність сечі та добова екскреція солей у сечі за методикою Ю.Є. Вельтишева та Е.О. Юр'євої [24]. Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію — наявність полярних ліпідів (ПЛ) у сечі та тест на наявність продуктів ПОЛ у сечі за методикою Е.О. Юр'євої [24].

Дітям раннього віку з МСР та НДСТ, у сечі яких була встановлена висока екскреція оксипроліну, до протокольного лікування пієлонефриту [25] в періоді ремісії запального процесу на етапі підтримуючої терапії був рекомендований прийом протягом місяця препаратів, що мають антигіпоксанти властивості та здатні покращувати метаболічні процеси у паренхімі нирок, — вітамін Е та L-карнітин у вікових дозах, тобто метаболічна терапія (МТ) (Прот. + МТ).

З метою порівняння результатів лікування дані дітей із МСР та НДСТ після метаболічної терапії порівнювали з даними дітей, які її не отримували (Прот.). Діти відповідно були розподілені на дві підгрупи. Через 6 місяців після першого обстеження проводили дослідження показників, що вивчались, у динаміці лікування.

Для порівняння якісних ознак використовувався критерій χ^2 -квадрат (chi-square). Поріг статистичної значущості був установлений на рівні $p = 0,05$. Ста-

тистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета MedCalc® Statistical Software version 19.6, 2020 (<https://www.medcalc.org>).

Результати та обговорення

Дослідження проходило в два етапи. На першому етапі проведено клінічний та ультразвуковий огляд дітей з акцентом на найчастіші клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення, характерні для НДСТ. Вони рекомендовані для урахування Т.І. Кадуриною з додатковими критеріями Т. Мілковської-Димитрової та А. Каркашева [8, 26].

Результати клінічного та ультразвукового огляду дітей з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом наведені у табл. 1.

Отримані дані свідчать про те, що у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом порівняно з даними дітей контрольної групи з пієлонефритом без МСР фенотипові та клінічні ознаки НДСТ діагностувалися вірогідно частіше. Зокрема, відхилення у фізичному розвитку — в 20,89 % обстежених, скелетні аномалії — в 14,9 %, з боку шкіри та нервової системи — в 11,9 % дітей, з боку м'язової системи — у 16,4 % дітей.

Така значна частота фенотипових ознак НДСТ в обстежених дітей вимагала проведення дослідження вмісту оксипроліну в сечі для підтвердження наявності дисфункції сполучної тканини. Тому другим етапом дослідження стало визначення біохімічного маркера наявності синдрому НДСТ серед дітей із МСР — вмісту оксипроліну в добовій сечі.

З метою порівняння результатів обстеження хворих із патологією ОСС і НДСТ з даними дітей, в яких

Таблиця 1. Аналіз фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом та дітей контрольних груп

Системи організму	Групи дітей					
	ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-3, n = 40	
	n	%	n	%	n	%
Зниження фізичного розвитку	14	20,89*, **	7	10,8*	2	5,0
Шкіра (ніжна, підвищена еластичність)	8	11,9*, **	4	6,2	3	7,5
Нігті (крихкі, з ділянками вогнищевої аплазії)	3	4,5*, **	1	1,5*	—	—
Волосся (тонке, тускле)	1	1,5*, **	—	—	—	—
Вушні раковини (м'які, відвисла мочка, збільшені у розмірах)	—	—	—	—	—	—
М'язова система (діастаз м'язів черевної стінки, їх гіпотонія)	11	16,4*, **	5	7,6*	1	2,5
Скелетні аномалії (різні кістково-хрящові дисплазії, плоскостопість)	10	14,9*, **	3	4,6*	1	2,5
Нервова система (міотонічний синдром)	8	11,9*, **	3	4,6*	—	—
Серцево-судинна система (пролапси клапанів, хибні хорди)	2	2,9	1	1,5	1	2,5
Шлунково-кишковий тракт (дискінезія жовчовивідних шляхів, функціональні й анатомічні дефекти жовчного міхура)	6	8,9*	5	7,6*	1	2,5

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом і МСР та з пієлонефритом без МСР, $p < 0,01$.

такої асоціації немає, діти були розподілені на дві групи за ознакою наявності чи відсутності оксипроліну в сечі.

Отже, позитивний тест на оксипролін у сечі був діагностований у 86,6 % дітей із пієлонефритом та МСР, тобто в переважній більшості. Водночас у дітей з пієлонефритом без МСР оксипролін виявлявся тільки в 6,1 % обстежених (табл. 2).

Таким чином, зважаючи на отримані дані, видалось доцільним уточнити функціональний стан паренхіми нирок у дітей раннього віку з МСР на фоні виявлених фенотипових та клінічних ознак НДСТ — визначити показники маркерів тканинної гіпоксії паренхіми та стану цитомембран ниркового епітелію в обох підгрупах дітей (табл. 3). Дослідження проводили у період клініко-лабораторної ремісії запального процесу.

Таблиця 2. Розподіл обстежених дітей з пієлонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом та контрольних груп за наявністю оксипроліну в добовій сечі

Показник	Групи дітей					
	ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-З, n = 40	
	n	%	n	%	n	%
Оксипролін позитивний (ОП+)	58	86,6*	4	6,1*	2	5,0
Оксипролін від’ємний (ОП–)	9	13,4*	61	93,9*	38	95,0

Примітка: * — вірогідна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$.

Таблиця 3. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей з пієлонефритом і міхурово-сечовідним рефлюксом на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини та контрольних груп ($M \pm m$)

Показники		Групи дітей					
		ПН + МСР, n = 67		К-ПН, n = 65		К-З, n = 40	
		ОП+, n = 58	ОП–, n = 9	ОП+, n = 4	ОП–, n = 61	ОП+, n = 2	ОП–, n = 38
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	$M \pm m$	0,17 ± 0,04**	0,11 ± 0,02**	0,13 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,03	0,08 ± 0,03
	q	1,0	1,0	1,0	0,9	0,1	0,1
АКЗС до фосфатів Са, ум. од.	$M \pm m$	0,11 ± 0,04**	0,09 ± 0,03**	0,12 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	q	0,90**	0,80**	0,86	0,84	0,1	0,1
АКЗС до трипель-фосфатів, ум. од.	$M \pm m$	0,16 ± 0,03**	0,12 ± 0,02**	0,11 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
	q	1,0**	1,0**	1,0	1,0	0,05	0,05
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	$M \pm m$	37,87 ± 4,30*, **	31,50 ± 10,14*, **	17,87 ± 4,50	16,75 ± 5,60	19,50 ± 0,03	19,50 ± 0,03
	q	0,72*, **	0,60*, **	0,45	0,39	0,15	0,15
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	$M \pm m$	3,90 ± 0,15*, ***	6,24 ± 0,70*	9,80 ± 0,15	10,60 ± 0,61	11,50 ± 0,04	11,50 ± 0,04
	q	0,58*	0,33*	1,0	0,9	0,08	0,08
Добова екскреція ура-тів, ммоль/добу	$M \pm m$	2,54 ± 0,25***	5,03 ± 2,30*, ***	1,64 ± 0,35	2,05 ± 0,86	4,50 ± 0,01	4,50 ± 0,01
	q	0,58*	0,47*	0,53	0,45	0,1	0,1
Екскреція продуктів ПОЛ у сечі, г/добу	$M \pm m$	0,36 ± 0,05*, **	0,27 ± 0,04*, **	0,82 ± 0,17**	0,71 ± 0,16**	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01
	q	1,0	0,89	0,74	0,69	0,10	0,10
Частота ви-значення ПЛ у сечі (q)	Від’ємні	0,18*, **, ***	0,35*, ***	0,50	0,50	0,87	0,87
	Пози-тивні	0,82*, **, ***	0,65*, **, ***	0,50*	0,50*	0,13	0,13

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із ПН + МСР та контрольної групи з ПН, $p_1 < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із ПН + МСР та контрольної групи здорових дітей, $p_2 < 0,01$; *** — вірогідна різниця показника між даними дітей з ОП+ та ОП–, $p_3 < 0,005$.

Практично в усіх обстежених дітей із пієлонефритом та МСР та у дітей з пієлонефритом без анатомічних аномалій АКЗС до всіх солей була вірогідно знижена порівняно з даними здорових дітей, хоча середні показники не відрізнялися між собою. Це свідчить про наявність тканинної гіпоксії та руйнування цитомембран ниркового епітелію при пієлонефриті (табл. 3). Проте при порівнянні даних у дітей з ОП+ та ОП— відзначалося вірогідне зниження показників АКЗС у дітей із підвищеною екскрецією оксипроліну із сечею,

що здебільшого спостерігалось у дітей з ПН + МСР. Особливо це стосувалося показників АКЗС до оксалатів Са, що демонструє виражений дефіцит кисню й енергії у дітей із порушеним колагеноутворенням на фоні МСР.

Показники добової екскреції оксалатів у обстежених дітей з ПН + МСР та дітей із гострим пієлонефритом як за середніми значеннями, так і за частотою вірогідно відрізнялися між собою практично вдвічі та вірогідно відрізнялися від даних здорових дітей,

Таблиця 4. Показники тканинної гіпоксії паренхіми нирок та мембранодеструкції у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини та контрольних груп у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники			Групи дітей			
			МСР, n = 38		К-ПН, n = 14	
			П + МТ, n = 20	П, n = 18	П + МТ, n = 8	П, n = 6
АКЗС до оксалатів Са, ум. од.	До лікування	$M \pm m$	$0,17 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,03^{**}$	$0,13 \pm 0,03^{**}$
		q	1,0	1,0	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm m$	$0,24 \pm 0,08$	$0,28 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,03$
		q	1,0	1,0	0,60	0,71
АКЗС до фосфатів Са, ум. од.	До лікування	$M \pm m$	$0,11 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,03^{**}$	$0,12 \pm 0,03^{**}$
		q	0,90	0,90	0,86	0,86
	Після лікування	$M \pm m$	$0,04 \pm 0,02^{***}$	$0,10 \pm 0,02^{***}$	$0,12 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,05$
		q	0,79	0,82	0,50	0,55
АКЗС до трипель-фосфатів, ум. од.	До лікування	$M \pm m$	$0,16 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,02^{**}$	$0,11 \pm 0,02^{**}$
		q	1,0	1,0	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm m$	$0,17 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$
		q	1,0	1,0	0,60	0,66
Добова екскреція оксалатів Са, ммоль/добу	До лікування	$M \pm m$	$37,87 \pm 4,30^{*, **}$	$37,87 \pm 4,30^{*, **}$	$17,87 \pm 4,50$	$17,87 \pm 4,50$
		q	$0,72^{*, **}$	$0,72^{*, **}$	0,45	0,45
	Після лікування	$M \pm m$	$30,26 \pm 5,90$	$35,58 \pm 6,30$	$17,80 \pm 6,21$	$18,30 \pm 6,96$
		q	0,84	0,91	0,37	0,44
Добова екскреція фосфатів Са, ммоль/добу	До лікування	$M \pm m$	$3,90 \pm 0,15^{*, **}$	$3,90 \pm 0,15^{*, **}$	$9,80 \pm 0,15$	$9,00 \pm 0,15$
		q	$0,58^{*, **}$	$0,58^{*, **}$	1,0	1,0
	Після лікування	$M \pm m$	$8,9 \pm 2,3$	$7,4 \pm 2,8$	$7,68 \pm 1,03$	$6,90 \pm 1,39$
		q	0,49	0,41	0,35	0,3
Добова екскреція уратів, ммоль/добу	До лікування	$M \pm m$	$2,54 \pm 0,25$	$2,54 \pm 0,25$	$1,64 \pm 0,35$	$1,64 \pm 0,35$
		q	$0,58^{*}$	$0,58^{*}$	0,53	0,53
	Після лікування	$M \pm m$	$2,08 \pm 0,42$	$1,56 \pm 0,94$	$3,15 \pm 1,06$	$2,10 \pm 1,59$
		q	0,49	0,41	0,33	0,28
Екскреція продуктів ПОЛ у сечі, г/добу	До лікування	$M \pm m$	$0,36 \pm 0,05^{*, **}$	$0,36 \pm 0,05^{*, **}$	$0,82 \pm 0,17^{**}$	$0,82 \pm 0,17^{**}$
		q	1,0	1,0	0,50	0,50
	Після лікування	$M \pm m$	$0,30 \pm 0,07^{*, **}$	$0,34 \pm 0,08^{*, **}$	$0,06 \pm 0,04^{***}$	$0,34 \pm 0,09^{***}$
		q	1,0	1,0	0,37	0,42
Частота визначення ПЛ у сечі (q)	До лікування	Від'ємні	0,18*	0,18*	0,50**	0,50**
		Позитивні	$0,82^{*, **}$	$0,82^{*, **}$	0,50*	0,50*
	Після лікування	Від'ємні	0,44***	0,32	0,50	0,46
		Позитивні	0,56	0,68	0,50	0,54

Примітки: * — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи з ПН, $p < 0,01$; ** — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР та контрольної групи здорових дітей, $p_1 < 0,01$; *** — вірогідна різниця показника між даними дітей із МСР до та після лікування, $p_2 < 0,01$.

що вказує на виражені процеси тканинної гіпоксії та мембранодеструкції при пієлонефриті (табл. 3).

У 58 % дітей із МСР, в яких виявлено ознаки НДСТ, була вірогідно знижена екскреція з добовою сечею фосфатів кальцію. Це вказує на наявність гіпофосфатурії як маркера тканинної гіпоксії та тубулярної дисфункції епітелію паренхіми нирок і вимагає проведення корекції виявлених розладів. З урахуванням відсутності в обстежених дітей кристалурії, тобто лабораторних ознак дисметаболічної нефропатії, можна зробити висновок, що показники АКЗС та добової екскреції солей із сечею дають можливість встановити наявність тканинної гіпоксії та мембранопатологічних процесів з боку ниркового епітелію та паренхіми нирок на ранньому доклінічному етапі.

Висока екскреція сумарних продуктів реакції ПОЛ у сечі спостерігалась у всіх обстежених дітей із ПН + МСР, у половини дітей з пієлонефритом без МСР та тільки в кожній десятій здорової дитини (табл. 3). Найбільш високий рівень продуктів ПОЛ у сечі — $0,82 \pm 0,17$ ум. од. — спостерігався у дітей з пієлонефритом. Це відповідає даним літератури про те, що ПОЛ є неспецифічною реакцією організму при гострих запальних станах [27]. У дітей із ПН + МСР та дітей контрольної групи з пієлонефритом, у яких спостерігалось виведення оксипроліну зі сечею, процеси ПОЛ були більш вираженими порівняно з даними дітей, в яких оксипролін у сечі був відсутній. Це може свідчити про більш виражені процеси мембранодеструкції у дітей із ОП+ внаслідок зменшення активних форм кисню та наявності енергодефіциту у паренхімі нирок.

Поява у добовій сечі полярних ліпідів (ПЛ) відзначалась у 82,0 % обстежених дітей з ОП+ на фоні МСР, що було майже вдвічі більше порівняно з даними дітей із пієлонефритом без МСР (50,0 %) та фіксувалось вірогідно частіше, ніж у здорових дітей (13,0 %). Це вказує на посилення процесів мембранодеструкції у дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та створює умови для прогресування патологічного процесу в тканині нирок у дітей із МСР на фоні НДСТ (табл. 3).

Таким чином, результати дослідження в поєднанні з даними клінічного обстеження дітей раннього віку з МСР на фоні НДСТ вимагають пошуку методів корекції виявлених змін відповідно до наявності в них порушення колагеноутворення, тканинної гіпоксії та мембранолізу.

До протокольного лікування ПН дітям, в яких встановлена висока екскреція оксипроліну у сечі, було рекомендовано провести метаболічну терапію: вітамін Е та L-карнітин у вікових дозах упродовж місяця. Отримані результати показників стану паренхіми нирок у катамнезі лікування порівнювали з показниками дітей, які отримували лише протокольне лікування. Результати наведені у табл. 4.

Отже, антикристалутворююча здатність сечі до фосфатів кальцію за інтенсивністю та частотою більш ефективно знизилася у групі дітей із МСР на фоні

НДСТ, яким до протокольного лікування було додано метаболічну терапію (табл. 4). Це вказує на позитивний вплив проведеної метаболічної терапії, яка спрямована на зменшення тканинної гіпоксії та мембранопротекцію у дітей, в яких не було аномалій розвитку ОСС.

Після проведеної МТ-терапії у дітей із МСР на фоні задовільного стану екскреція фосфатів із сечею мала тенденцію до збільшення (із $3,90 \pm 0,15$ ммоль/добу до $8,9 \pm 2,3$ ммоль/добу) у третини обстежених дітей та спостерігалось зменшення кількості дітей із низькою екскрецією уратів ($q = 0,49$ проти $q = 0,41$) (табл. 4). Це вказує на ефективність антигіпоксикантної та мембранопротекторної терапії щодо гіпоксичного стану та процесів мембранодеструкції у нирковій паренхімі при МСР на фоні НДСТ. Виражена позитивна динаміка екскреції фосфатів у дітей із ПН без МСР, в яких на фоні лікування екскреція фосфатів нормалізувалася у 2/3 випадків, доводить значну ефективність проведеної терапії у дітей із ПН без аномалій нирок та вказує на значущість аномалій ОСС у торпідності до терапії виявлених змін.

У динаміці лікування ПН із МСР на фоні НДСТ у половини обстежених дітей продукти ПОЛ у добовій сечі продовжували виявлятися. Проте водночас у дітей із ПН без МСР екскреція продуктів ПОЛ вірогідно зменшилась як за інтенсивністю, так і за частотою появи. Однак при порівнянні обох схем лікування діти, які отримували метаболічну терапію, продемонстрували кращі показники на відміну від дітей, які отримували лише протокольне лікування (табл. 4).

Дослідження екскреції полярних ліпідів із добовою сечею в динаміці лікування показало, що, незважаючи на позитивну клінічну динаміку та ремісію запального процесу нирок, у 56 % дітей із МСР через 6 місяців після першого обстеження в сечі виявлялися ПЛ. У дітей із ПН та МСР на фоні НДСТ, які додатково отримували метаболічну терапію, були вірогідно кращі результати порівняно з даними дітей, які отримували лише протокольне лікування ($q = 0,44$ проти $q = 0,32$) (табл. 4).

Висновки

Встановлена висока частота фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини та значна екскреція оксипроліну в сечі у більшості дітей із пієлонефритом на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу, що вірогідно вказує на наявність у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини як результату порушення фібрилогенезу.

У дітей раннього віку з пієлонефритом на фоні міхурово-сечовідного рефлюксу виявлено тканинну гіпоксію паренхіми нирок та мембранодеструкцію нефротелію. У дітей, в яких встановлено асоціацію патологічного процесу з НДСТ, такі зміни були більш яскраво виражені. На це вказує більш виражене порівняно з даними дітей, у яких асоціації з НДСТ не виявлено, зниження антикристалутворюючої здатності сечі, збільшення екскреції оксалатів і зниження екскреції фосфатів та уратів з добовою сечею, що супрово-

джувалось значною інтенсифікацією процесів ПОЛ та появою полярних ліпідів у добовій сечі.

Після метаболічної терапії в періоді ремісії запального процесу нирок вітаміном Е та L-карнітином протягом місяця спостерігалась значна позитивна динаміка всіх маркерів тканинної гіпоксії та мембранодеструкції в паренхімі нирок у дітей раннього віку.

Результати катамнестичного дослідження показників, що вказують на гіпоксію паренхіми нирок та мембранодеструкцію ниркового епітелію, у дітей з пієлонефритом та міхурово-сечовідним рефлюксом, асоційованим з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, переконливо свідчать про позитивний ефект антигіпоксанта та мембранопротекторної терапії, що дає змогу рекомендувати включати до схеми лікування таких дітей метаболічний комплекс (вітамін Е та L-карнітин) у вікових дозах протягом місяця.

Перспективи подальшого розвитку у цьому напрямку: планується молекулярно-генетичне дослідження маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей раннього віку з міхурово-сечовідним рефлюксом з метою уточнення генетичної детермінанти у формуванні недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

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

References

1. Kryanova TA, Dlin VV. The rate of urinary tract abnormalities and the functional state of kidneys in relation to the degree of connective tissue dysplasia in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):81-86. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-3-81-86. (in Russian).
2. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014 Oct-Dec;33(5-6):293-320. doi:10.3109/15513815.2014.959678.
3. Sanna-Cherchi S, Westland R, Ghiggeri GM, Gharavi AG. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):4-15. doi:10.1172/JCI95300.
4. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Dec;11(12):720-31. doi:10.1038/nrneph.2015.140.
5. Povshedna TJu, Shevchuk DV, Korniiuchuk NM. The role of timely treatment of congenital malformations of the urinary system in the prevention of chronic renal failure in children. In: Sauh PJu, Romanenko VD, Akimov IA, et al., editors. *Biologichni doslidzhennja 2015: zbirnyk naukovykh prac' [Biological research 2015: collection of scientific works]*. Zhytomyr: PP Ruta; 2015. 423-429 pp. (in Ukrainian).
6. Kryanova TA, Aksenova ME, Dlin VV. Vesicoureteral reflux and its complications in children in relation to the degree of connective tissue dysplasia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(4):93-97. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-93-97. (in Russian).
7. Lee KH, Gee HY, Shin JI. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investig Clin Urol*. 2017 Jun;58(Suppl 1):S4-S13. doi:10.4111/icu.2017.58.S1.S4.
8. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of the North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. doi:10.14300/mnnc.2016.11001. (in Russian).
9. Semyanchuk VB. Prevalence of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with bronchial asthma of Pre-Carpatian region. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2015;15(50):145-149. (in Ukrainian).
10. Lukianenko NS, Iskiv MYu, Kens KA, Makukh HV. Markers of fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis. *Po ki*. 2018;7(2):100-106. doi:10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395. (in Ukrainian).
11. Lukina TS. Assessment of hydroxy-proliferative marker and its value in women with undifferentiated dysplasia of connective tissue. *Sovremennaja meditsina: aktualnye voprosy*. 2015;(41):6-10. (in Russian).
12. Adi D, Xie X, Xiang Y, et al. Polymorphisms of COL4A1 gene are associated with arterial pulse wave velocity in healthy Han Chinese and Uyghur subjects. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb 15;8(2):2693-2701.
13. Maidannyk VG, Burlaka YeA. State of metabolic-hypoxic disorders in children with diabetic nephropathy. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2015;(72):47-55. doi:10.25040/ecpb2015.04.047. (in Ukrainian).
14. Voloshin OM, Chumak OYu. Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature). *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(6):720-727. doi:10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842. (in Ukrainian).
15. Aver'ianova NI, Balueva LG. Oxalate crystalluria in children. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2012;(5):25-27. (in Russian).
16. Kens KA. Neinvazyvni markery porushennja funktsii' nyrok u ditej rann'ogo viku z mihurovo-sechovidnym refljksom v dinamici hirurhichnogo ta metabolichnogo likuvannja. Diss. kand. med. nauk [Non-invasive markers of renal dysfunction in young children with vesicoureteral reflux in the dynamics of surgical and metabolic treatment. PhD in Med Sci diss.]. Kyiv; 2012. 23 p. (in Ukrainian).
17. Lukyanova LD. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia. The signaling role of mitochondria in adaptation to hypoxia. *Fiziologichni Zhurnal*. 2013;59(6):141-154. (in Russian).
18. Topchii II, Kirienko AN, Bondar TN, Lesovaja AV, Schenyavskaya EN. Lipid peroxidation and nitric oxide metabolism at patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2012;(1):3-8. (in Ukrainian).
19. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2659. doi:10.1097/MD.0000000000002659.
20. Gubergrits NB, Golubova OA, Lukashevich GM. L-carnitine: from biochemical properties to the clinical application. *Modern Gastroenterology*. 2012;(2):114-111. (in Russian).
21. Butolin EG, Chernyshova TE, Ivanova IL et al., authors; Chernyshova TE, editor. *Nevrologicheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya: uchebno-metodicheskoe posobie [Neurological aspects of connective tissue dysplasia: diagnosis, treatment, rehabilitation: a training manual]*. Izhevsk; 2012. 68 p. (in Russian).

22. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol.* 2014 Dec;29(12):2403-2410. doi:10.1007/s00467-014-2884-6.

23. Dobryk OO, Is'kiv MYu, Nyankovsky SL. Sposib diagnostyky dysplazii' spoluchnoi' tkanyny [Method for diagnosis of connective tissue dysplasia]. Patent UA № 95526 U, 2014. (in Ukrainian).

24. Lukyanenko NS, Gnatejko OZ, Kech NR, et al. Algoritm diagnostyky ta medyko-genetychnogo konsultuvannja ekologichnode-terminovanoi' patologii' u ditej, shho postijno prozhyvajut' v umovah pidvyshhenyh koncentracij solej vazhkyh metaliv ta ftoru: metodychni rekomendacii [Algorithm for diagnosis and medical-genetic counseling of ecologically determined pathology in children permanently living in conditions of high concentrations of salts of heavy metals and fluorine: methodical recommendations]. Kyiv; 2012. 34 p. (in Ukrainian).

25. Ministry of Health of Ukraine. Order on November 3, 2008 № 627. On Adoption of the Protocol for the Treatment of Children with

Urinary Tract Infections and Tubal-Interstitial Nephritis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text>. Accessed: November 3, 2008. (in Ukrainian).

26. Lukyanenko NS, Kens KA, Petritsa NA, Koroliak O. Congenital malformations of the urinary system in infants and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Počki.* 2015;(11):12-17. doi:10.22141/2307-1257.0.1.11.2015.75392. (in Ukrainian).

27. Topchii II, Kirienko AN, Shchenjanskaja EN, Lesovaja AV, Nesen AA, Gridasova LN. Lipid peroxidation in patients with chronic kidney disease in dynamics treatment with ACE inhibitors and angiotensin ARA. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmatsiia.* 2012;(129):24-28. (in Russian).

Отримано/Received 20.12.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

Information about authors

Natalia S. Lukyanenko, MD, PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Konstantin A. Kens, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Pediatric surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

Olha A. Dobryk, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5445-6837>

N.S. Lukyanenko^{1,2}, K.A. Kens², O.A. Dobryk²

¹State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of metabolic therapy in the treatment of renal parenchymal hypoxia in children with pyelonephritis associated with undifferentiated connective tissue dysplasia

Abstract. Purpose of the work: to substantiate the choice and evaluate the effectiveness of the use of a metabolic therapeutic complex (vitamin E and L-carnitine) aimed at reducing tissue hypoxia and improving metabolic processes in the renal parenchyma during the treatment of acute pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux (VUR) as visceral manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in young children. **Materials and methods.** Sixty-seven children aged 3 months to 3 years with pyelonephritis and VUR associated with UCTD were examined. The control group consisted of 65 young children with acute pyelonephritis, who after examination did not reveal VUR and signs of UCTD. The second control group included 40 somatically healthy children of the same age. In order to diagnose the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia, all children with remission of the inflammatory process underwent a hydroxyproline urine test. Markers of renal parenchymal hypoxia were determined using a test for anticrystallization function of urine and daily urinary salt excretion according to the method of Yu.Ye. Velytshev and Ye.O. Yurieva. The markers of the morphofunctional state of the renal epithelial cytomembranes were studied by means of a test for calcification — the presence of polar lipids in urine, and a test for the presence of lipid peroxidation products (LPP) in urine. For young children with pyelonephritis, VUR and UCTD in whose urine a high excretion of hydroxyproline was detected, in addition to protocol treatment in the period of remission of the inflammatory process, it was recommended to take for a month medications that have antihypoxant properties and are able to improve metabolic processes in the renal parenchyma — vitamin E and L-carnitine in age-related doses. **Results.** The high frequency of detection of phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia and significant urinary excretion of hydroxyproline (86.6 %) in children

with pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux reliably indicate the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia as a result of fibrillogenesis disorders. In young children with pyelonephritis against the background of vesicoureteral reflux, the presence of renal parenchymal hypoxia and nephrothelial membrane destruction was revealed, as indicated by a decrease in the anticrystallization function of urine, daily excretion of phosphates and a high excretion of lipid peroxidation products from urine and polar lipids. In children in whom the association of the pathological process with UCTD was detected, these changes were more significant. This is indicated by a more pronounced decrease, compared to children in whom no association with UCTD was found, in the anticrystallization function of urine, an increase in the oxalate excretion and a decrease in the daily urinary excretion of phosphates and urates, which was accompanied by a significant intensification of lipid peroxidation processes and the appearance of polar lipids in daily urine. After metabolic therapy with antihypoxant and membrane-protective action, the examined children showed a significant positive dynamics of the studied markers of tissue hypoxia and membrane destruction of the renal parenchyma.

Conclusions. A positive effect of a metabolic complex (vitamin E and L-carnitine) during remission of the inflammatory process in the kidneys was revealed, which was expressed in a decrease in the degree of tissue hypoxia and membrane destruction, which confirms the possibility of reducing tissue hypoxia in children with pyelonephritis and vesicoureteral reflux associated with undifferentiated dysplasia connective tissue using vitamin E and L-carnitine in age-related doses for a month and allows you to recommend metabolite therapy to these children.

Keywords: young children; vesicoureteral reflux; metabolic therapy; undifferentiated connective tissue dysplasia

Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Кенс К.А.², Добрик О.А.²

¹Государственное учреждение «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Роль метаболической терапии в лечении гипоксии паренхимы почек у детей с пиелонефритом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Резюме. Цель: обосновать выбор и оценить эффективность применения метаболического лечебного комплекса (витамины Е и L-карнитин), направленного на уменьшение тканевой гипоксии и улучшение метаболических процессов в паренхиме почек в терапии острого пиелонефрита на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса как висцерального проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. **Материалы и методы.** Обследованы 67 детей с пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. В контрольную группу вошли 65 детей раннего возраста с острым пиелонефритом, у которых после обследования не было выявлено ПМР и признаков НДСТ. Вторую группу контроля составили 40 соматически здоровых детей этого же возраста. С целью диагностики наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани всем детям в периоде ремиссии воспалительного процесса проводился тест на содержание оксипролина в моче. Определялись маркеры недифференцированной тканевой гипоксии паренхимы почек: тест на антикристаллообразующую функцию мочи и суточную экскрецию солей в моче по методике Ю.Е. Вельтищева и Э.А. Юрьевой. Исследовались маркеры морфофункционального состояния цитомембран почечного эпителия: проба на кальцификацию — наличие полярных липидов в моче и тест на наличие продуктов пере-

кисного окисления липидов в моче. Детям раннего возраста с пиелонефритом, ПМР и НДСТ, в моче которых была установлена высокая экскреция оксипролина, в дополнение к протокольному лечению в периоде ремиссии воспалительного процесса был рекомендован прием в течение месяца комплекса витаминов Е и L-карнитина в возрастных дозах, способного улучшать метаболические процессы в паренхиме почек. **Результаты.** После метаболической терапии с антигипоксическим и мембранопротекторным действием у обследованных детей наблюдалась значительная положительная динамика изучаемых маркеров тканевой гипоксии и мембранодеструкции паренхимы почек. **Выводы.** Выявлено положительное влияние метаболического комплекса (витамины Е и L-карнитин) в периоде ремиссии воспалительного процесса почек, который выразился в уменьшении степени тканевой гипоксии и мембранодеструкции, что подтверждает возможность уменьшения тканевой гипоксии у детей с пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ассоциированным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, при применении витаминов Е и L-карнитина в возрастных дозах в течение месяца и позволяет рекомендовать этим детям проведение метаболической терапии.

Ключевые слова: дети раннего возраста; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; метаболическая терапия; недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Потреби в енергетичних витратах і білку в дітей із хронічним захворюванням нирок 2–5-ї стадії та на діалізі: рекомендації щодо клінічної практики від Робочої групи з нефрологічного харчування в дітей

Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis — clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce

Shaw V., Polderman N., Renken-Terhaerd J. et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis — clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* 2020. 35. 519–531. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04426-0>

For citation: *Почки.* 2021;10(1):19–21. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227203

1. Які енергетичні потреби у дітей із хронічним захворюванням нирок стадій 2–5D?

1.1. Ми пропонуємо забезпечувати початкові призначення щодо енергетичного споживання у дітей із хронічним захворюванням нирок (ХЗН) стадій 2–5D приблизно так, як у здорових дітей відповідного віку. (Рівень B; помірна рекомендація).

1.2. Для сприяння оптимальному росту у тих, хто має недостатні приріст ваги та лінійний ріст, ми пропонуємо скорегувати споживання енергії до вищого рівня діапазону рекомендованого харчового споживання їжі (РХС). (Рівень D; слабка рекомендація).

1.3. У дітей з надмірною вагою або ожирінням відрегулюйте споживання енергії, щоб досягти належного збільшення ваги без шкоди для харчування. (Рівень X; сильна рекомендація).

2. Які потреби у білку в дітей із ХЗН стадій 2–5D?

2.1. Ми пропонуємо цільове споживання білка у дітей із ХЗН стадій 2–5D у верхньому діапазоні РХС для сприяння оптимальному зростанню. (Рівень C; помірна рекомендація). Споживання білка в найнижчій межі діапазону вважається мінімально безпечною кількістю і повинно бути не нижче цього рівня. (Рівень X; сильна рекомендація).

2.2. Ми припускаємо, що споживання білка в дітей, які перебувають на діалізі, ймовірно, повинно бути вищим,

1. What are the energy requirements for children with CKD stages 2–5D?

1.1. We suggest that the initial prescription for energy intake in children with CKD 2–5D should approximate that of healthy children of the same chronological age. (Level B; moderate recommendation).

1.2. To promote optimal growth in those with sub-optimal weight gain and linear growth, we suggest that energy intake should be adjusted towards the higher end of the suggested dietary intake (SDI). (Level D; weak recommendation).

1.3. In overweight or obese children, adjust energy intake to achieve appropriate weight gain, without compromising nutrition. (Level X; strong recommendation).

2. What are the protein requirements for children with CKD stages 2–5D?

2.1. We suggest that the target protein intake in children with CKD 2–5D is at the upper end of the SDI to promote optimal growth. (Level C; moderate recommendation). The protein intake at the lowest end of the range is considered the minimum safe amount and protein intake should not be reduced below this level. (Level X; strong recommendation).

2.2. We suggest that the protein intake in children on dialysis may need to be higher than the SDI for non-

ніж РХС для пацієнтів, які не діалізуються, для врахування втрат білка в діалізаті. *(Рівень C; слабка рекомендація).*

2.3. У дітей з постійно високим рівнем сечовини у крові ми пропонуємо корегувати споживання білка до нижнього діапазону РХС після виключення його інших причин. *(Рівень C; помірна рекомендація).*

3. Як здійснюється дієтичне призначення для забезпечення енергетичних витрат і білка дітям із ХЗН стадій 2–5D?

3.1. Грудне вигодовування — найкращий спосіб годування немовляти з ХЗН. *(Рівень X; сильна рекомендація).*

3.2. Якщо грудне вигодовування неможливе або зціджене грудне молоко недоступне для немовлят із ХЗН, ми пропонуємо використовувати суміші на основі молочної сироватки. *(Рівень A; наполеглива рекомендація).*

3.3. Ми пропонуємо збагачувати грудне молоко та суміші для немовлят, якщо існує встановлене обмеження рідини або якщо для задоволення харчових потреб потрібна суміш, що має більшу енергетичну цінність або містить більше поживних речовин. *(Рівень A; наполеглива рекомендація).*

3.4. Ми пропонуємо збільшувати концентрацію сумішей і додавати дієтичні добавки поступово, щоб максимізувати сприйняття та толерантність. *(Рівень D; слабка рекомендація).*

dialysis patients to account for dialysate protein losses. *(Level C; weak recommendation).*

2.3. In children with persistently high blood urea levels, we suggest that protein intake may be adjusted towards the lower end of the SDI, after excluding other causes of high blood urea levels. *(Level C; moderate recommendation).*

3. How is the nutritional prescription for energy and protein provided for children with CKD stages 2–5D?

3.1. Breastfeeding is the preferred method for feeding an infant with CKD. *(Level X; strong recommendation).*

3.2. When breastfeeding is not possible or expressed breastmilk is not available in adequate amounts for the infant with CKD, we suggest that whey-dominant infant formulas be used. *(Level A; strong recommendation).*

3.3. We suggest that breastmilk and infant formulas should be fortified when there is a prescribed fluid restriction or when a more energy or nutrient dense feed is required to meet nutritional requirements. *(Level A; strong recommendation).*

3.4. We suggest that the concentration of feeds and addition of dietary supplements are prescribed in a gradual manner in order to maximize acceptance and tolerance. *(Level D; weak recommendation).*

Таблиця 1. Потреба в енергії та білках у немовлят, дітей і підлітків із хронічним захворюванням нирок стадії 2–5D віком 0–18 років

Рекомендоване харчове споживання енергії та білка від народження до 18 років				
Місяці	Енергія, РХС (ккал/кг/добу)	Білок, РХС (г/кг/добу)	Білок, РХС (г/день)	
0	93–107	1,52–2,5	8–12	
1	93–120	1,52–1,8	8–12	
2	93–120	1,4–1,52	8–12	
3	82–98	1,4–1,52	8–12	
4	82–98	1,3–1,52	9–13	
5	72–82	1,3–1,52	9–13	
6–9	72–82	1,1–1,3	9–14	
10–11	72–82	1,1–1,3	9–15	
12	72–120	0,9–1,14	11–14	
Роки	Енергія, РХС (ккал/кг/добу)		Білок, РХС (г/кг/день)	Білок, РХС (г/день)
	Хлопчики	Дівчатка		
2	81–95	79–92	0,9–1,05	11–15
3	80–82	76–77	0,9–1,05	13–15
4–6	67–93	64–90	0,85–0,95	16–22
7–8	60–77	56–75	0,9–0,95	19–28
9–10	55–69	49–63	0,9–0,95	26–40
11–12	48–63	43–57	0,9–0,95	34–42
13–14	44–63	39–50	0,8–0,9	34–50
15–17	40–55	36–46	0,8–0,9	Чоловіки: 52–65 Жінки: 45–49

3.5. Тверду їжу слід вводити відповідно до рекомендацій для здорових немовлят з розширенням субстанцій і вмісту згідно з ознаками та моторними навичками немовляти. Ми пропонуємо всім дітям здорову збалансовану дієту з широким вибором продуктів харчування, як для загальної популяції, зважаючи на можливі обмеження в харчуванні. (Рівень D; слабка рекомендація).

3.6. Пероральне годування є найкращим способом, якщо воно можливе. Оральна стимуляція є бажаною, навіть якщо пероральний прийом обмежений, щоб запобігти розвитку відрази до їжі. (Рівень C; слабка рекомендація).

3.7. Ми пропонуємо оперативне втручання, якщо відзначається зниження центилей ваги. Пероральне вживання харчових добавок (прикормів) слід розпочинати дітям з недостатнім споживанням їжі після аналізу медичного лікування, скерованого на виправлення причин його зменшення. (Рівень B, помірна рекомендація).

3.8. Ми рекомендуємо розпочати додаткове або ексклюзивне ентеральне годування з використанням зонда в дітей, які не можуть задовольнити свої харчові потреби перорально, щоб поліпшити стан харчування. (Рівень B, помірна рекомендація). ■

3.5. Solid foods should be introduced as recommended for healthy infants, with progression to varied textures and content according to the infant's cues and oral motor skills. We suggest that all children eat a healthy, balanced diet with a wide variety of food choices, as for the general population, taking into account possible dietary limitations. (Level D; weak recommendation).

3.6. Oral feeding is the preferred route whenever possible. Oral stimulation is desirable, even if oral intake is limited, to prevent the development of food aversion. (Level C; weak recommendation).

3.7. We suggest prompt intervention once deterioration in weight centile is noted. Oral nutritional supplementation should be started in children with inadequate dietary intake, after consideration of medical management of correctable causes of reduced intake. (Level B, moderate recommendation).

3.8. We suggest that supplemental or exclusive enteral tube feeding should be commenced in children who are unable to meet their nutritional requirements orally, in order to improve nutritional status. (Level B, moderate recommendation). ■

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

Дозвіл на публікацію перекладу отримано 03.01.2021 від автора тексту.

Автори не перевіряли український переклад

Translation: Dmytro Ivanov, MD, Prof, M. Ivanova, MD, PhD

Translation was performed by Prof D. Ivanov, MD, M. Ivanova, MD, PhD

Disclaimer: the translation has not been checked by the authors of the original manuscripts.

Permission for publication was obtained on the 3.01.2021 from Dr. Ruksana Shroff, MD, Consultant Paediatric Nephrologist, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health ■



Стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

Diabetes Care. 2021 Jan. 44(Suppl. 1). S73-S84.

<https://doi.org/10.2337/dc21-S006>

For citation: *Počki. 2021;10(1):22-25. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227205*

6. Глікемічні цілі: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

Оцінка глікемії

Рекомендації

6.1. Оцінюйте глікемічний статус (A1C або інше вимірювання глікемії) принаймні два рази на рік у пацієнтів, які відповідають цілям лікування (і які мають стабільний глікемічний контроль) (E).

6.2. Оцінюйте глікемічний статус щонайменше щокварталу та за необхідності у пацієнтів, терапія яких нещодавно змінилася та/або які не відповідають глікемічним цілям (E).

6.5a. Мета A1C для багатьох невагітних дорослих людей < 7 % (53 ммоль/моль) без значної гіпоглікемії є прийнятною (A).

6.5b. Якщо для оцінки глікемії використовують амбулаторний профіль глюкози/показник управління глюкозою, паралельною метою є час у діапазоні > 70 % з часом нижче діапазону < 4 % (рис. 6.1) (B).

6.6. На основі оцінки лікаря та переваг пацієнта досягнення нижчих рівнів A1C, ніж цільовий у 7 %, може бути прийнятним і навіть корисним, якщо його можна досягти безпечно, без значної гіпоглікемії або інших несприятливих наслідків лікування (C).

6.7. Менш жорсткі цілі A1C (такі як < 8 % [64 ммоль/моль]) можуть бути доречними для пацієнтів з обмеженою тривалістю життя або у випадках, коли шкода від лікування більша, ніж користь (B).

6.8. Переглядайте глікемічні цілі з часом на основі критеріїв рис. 6.2 та в літніх осіб (табл. 12.1) (E).

10. Серцево-судинні захворювання і керування ризиками: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

10.5. Для осіб, які хворіють на цукровий діабет та гіпертензію, з низьким ризиком серцево-судинних захворювань (10-річний ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань < 15 %) лікування триває до цільового показника артеріального тиску < 140/90 мм рт.ст. (A).

10.6. У вагітних пацієнток із діабетом та раніше відзначеною гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110–135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискореної материнської гіпертензії (A) та мінімізації порушення росту плода (E).

6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

Glycemic Assessment

Recommendations

6.1. Assess glycemic status (A1C or other glycemic measurement) at least two times a year in patients who are meeting treatment goals (and who have stable glycemic control) (E).

6.2. Assess glycemic status at least quarterly, and as needed, in patients whose therapy has recently changed and/or who are not meeting glycemic goals (E).

6.5a. An A1C goal for many nonpregnant adults of < 7 % (53 mmol/mol) without significant hypoglycemia is appropriate (A).

6.5b. If using ambulatory glucose profile/glucose management indicator to assess glycemia, a parallel goal is a time in range of > 70 % with time below range < 4 % (Fig. 6.1) (B).

6.6. On the basis of provider judgment and patient preference, achievement of lower A1C levels than the goal of 7 % may be acceptable, and even beneficial, if it can be achieved safely without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment (C).

6.7. Less stringent A1C goals (such as < 8 % [64 mmol/mol]) may be appropriate for patients with limited life expectancy, or where the harms of treatment are greater than the benefits (B).

6.8. Reassess glycemic targets over time based on the criteria in Fig. 6.2 and in older adults (Table 12.1) (E).

10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

10.5. For individuals with diabetes and hypertension at lower risk for cardiovascular disease (10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk < 15 %), treat to a blood pressure target of < 140/90 mmHg (A).

10.6. In pregnant patients with diabetes and pre-existing hypertension, a blood pressure target of 110–135/85 mmHg is suggested in the interest of reducing the risk for accelerated maternal hypertension A and minimizing impaired fetal growth (E).

10.11. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску зазвичай потрібна терапія кількома препаратами. Однак комбінації інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину та комбінації інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину з прямими інгібіторами реніну не слід застосовувати (А).

10.12. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину при максимальній переносимій дозі, призначений для лікування артеріального тиску, є рекомендованим препаратом першої лінії при гіпертензії в пацієнтів із діабетом та співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 300 мг/г креатиніну (А) або 30–299 мг/г креатиніну (В). Якщо цей клас препаратів погано переноситься, його слід замінити на інший (В).

10.13. У пацієнтів, які отримують лікування інгібітором АПФ, блокатором рецепторів ангіотензину або діуретиком, слід контролювати рівень креатиніну в сироватці крові/розрахункову швидкість клубочкової фільтрації та рівень калію в сироватці крові щонайменше щороку (В).

10.38. Комбіновану терапію з аспірином та низькими дозами ривароксabanу слід розглянути для пацієнтів зі стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій і низьким ризиком кровотечі для запобігання серйозним несприятливим подіям кінцівок та серцево-судинної системи (А).

10.39. Терапію аспірином (75–162 мг/добу) можна розглядати як основну стратегію профілактики у хворих на цукровий діабет, які мають підвищений серцево-судинний ризик, після всебічного обговорення з пацієнтом переваг порівняно з відносно підвищеним ризиком кровотечі (А).

11. Мікросудинні ускладнення та нагляд за ногами: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

Хронічна хвороба нирок

Скринінг

Рекомендації

11.1a. Принаймні щороку слід оцінювати альбумін у сечі (наприклад, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі) та розрахункову швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із діабетом 1-го типу тривалістю ≥ 5 років та в усіх пацієнтів із діабетом 2-го типу незалежно від лікування (В).

11.1b. В пацієнтів із діабетом та альбуміном у сечі > 300 мг/г креатиніну та/або передбачуваною швидкістю клубочкової фільтрації 30–60 мл/хв/1,73 м² слід здійснювати контроль двічі на рік для визначення терапії (В).

Лікування

Рекомендації

11.2. Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок (А).

11.3a. Для пацієнтів із діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в осіб із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 300 мг/г креатиніну (А).

11.3b. Для пацієнтів із діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок розгляньте можливість застосування інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го

10.11. Multiple-drug therapy is generally required to achieve blood pressure targets. However, combinations of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers and combinations of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers with direct renin inhibitors should not be used (A).

10.12. An ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine (A) or 30–299 mg/g creatinine (B). If one class is not tolerated, the other should be substituted (B).

10.13. For patients treated with an ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, or diuretic, serum creatinine/estimated glomerular filtration rate and serum potassium levels should be monitored at least annually (B).

10.38. Combination therapy with aspirin plus low-dose rivaroxaban should be considered for patients with stable coronary and/or peripheral artery disease and low bleeding risk to prevent major adverse limb and cardiovascular events (A).

10.39. Aspirin therapy (75–162 mg/day) may be considered as a primary prevention strategy in those with diabetes who are at increased cardiovascular risk, after a comprehensive discussion with the patient on the benefits versus the comparable increased risk of bleeding (A).

11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

Chronic kidney disease

Screening

Recommendations

11.1a. At least annually, urinary albumin (e.g., spot urinary albumin-to-creatinine ratio) and estimated glomerular filtration rate should be assessed in patients with type 1 diabetes with duration of ≥ 5 years and in all patients with type 2 diabetes regardless of treatment (B).

11.1b. Patients with diabetes and urinary albumin > 300 mg/g creatinine and/or an estimated glomerular filtration rate 30–60 mL/min/1.73 m² should be monitored twice annually to guide therapy (B).

Treatment

Recommendations

11.2. Optimize glucose control to reduce the risk or slow the progression of chronic kidney disease (A).

11.3a. For patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, consider use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with an estimated glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m² and urinary albumin > 300 mg/g creatinine (A).

11.3b. In patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease, consider use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors additionally for cardiovascular risk

типу додатково для уникнення кардіоваскулярних ризиків в осіб із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 300 мг/г відповідно (A).

11.3с. У пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, в яких підвищений ризик серцево-судинних подій, використання агоніста рецептора глюкагонподібного пептиду 1 зменшує ниркову кінцеву точку, в першу чергу альбумінурію, прогресування альбумінурії та серцево-судинні події (табл. 9.1) (A).

11.4. Оптимізуйте контроль артеріального тиску, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування хронічної хвороби нирок (A).

11.5. Не припиняйте блокування ренін-ангіотензинової системи при незначному збільшенні рівня креатиніну в сироватці крові ($< 30\%$) за відсутності затримки рідини (A).

11.6. Для осіб із хронічною хворобою нирок, які не отримують діаліз, дієтичне споживання білка має становити приблизно 0,8 г/кг маси тіла на день (рекомендована добова норма) (A). Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід враховувати більш високий рівень споживання білка з їжею, оскільки недоїдання є основною проблемою в деяких хворих на діалізі (B).

11.7. Для невагітних пацієнтів із діабетом і гіпертензією інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину рекомендується в осіб, у яких уміст альбуміну до креатиніну в сечі незначно підвищений (30–299 мг/г креатиніну) (B), і наполегливо рекомендується тим, хто має співвідношення «альбумін — креатинін» ≥ 300 мг/г креатиніну та/або оціночну швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м² (A).

11.8. Періодично контролюйте рівень креатиніну та калію в сироватці крові для встановлення підвищення креатиніну або зміни рівня калію при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів або діуретиків (B).

11.9. Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів до ангіотензину не рекомендується для первинної профілактики хронічних захворювань нирок у пацієнтів із діабетом, які мають нормальний артеріальний тиск, нормальне співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі (< 30 мг/г креатиніну) та нормальну розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (A).

11.10. Пацієнтів слід направити на консультацію до нефролога, якщо в них оціночна швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² (A).

11.11. негайно зверніться до лікаря, який має досвід в лікуванні захворювань нирок, щодо невизначеності етіології захворювання нирок, складних проблем ведення та швидко прогресуючої хвороби нирок (A).

13. Діти та підлітки: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

Лікування гіпертензії

13.35. Початкове лікування підвищеного артеріального тиску (систолічний кров'яний тиск або діастолічний кров'яний тиск стабільно ≥ 90 -й перцентиль для віку, статі та зросту або $\geq 120/80$ мм рт.ст. у підлітків 13 років) включає зміну раціону та збільшення фізичних навантажень, якщо це доцільно, спрямованих на контроль ваги. Якщо цільо-

reduction when estimated glomerular filtration rate and urinary albumin creatinine are ≥ 30 mL/min/1.73 m² or > 300 mg/g, respectively (A).

11.3с. In patients with chronic kidney disease who are at increased risk for cardiovascular events, use of a glucagon-like peptide 1 receptor agonist reduces renal end point, primarily albuminuria, progression of albuminuria, and cardiovascular events (Table 9.1) (A).

11.4. Optimize blood pressure control to reduce the risk or slow the progression of chronic kidney disease (A).

11.5. Do not discontinue renin-angiotensin system blockade for minor increases in serum creatinine ($< 30\%$) in the absence of volume depletion (A).

11.6. For people with nondialysis-dependent chronic kidney disease, dietary protein intake should be approximately 0.8 g/kg body weight per day (the recommended daily allowance) (A). For patients on dialysis, higher levels of dietary protein intake should be considered, since malnutrition is a major problem in some dialysis patients (B).

11.7. In nonpregnant patients with diabetes and hypertension, either an ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is recommended for those with modestly elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (30–299 mg/g creatinine) (B) and is strongly recommended for those with urinary albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/g creatinine and/or estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² (A).

11.8. Periodically monitor serum creatinine and potassium levels for the development of increased creatinine or changes in potassium when ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, or diuretics are used (B).

11.9. An ACE inhibitor or an angiotensin receptor blocker is not recommended for the primary prevention of chronic kidney disease in patients with diabetes who have normal blood pressure, normal urinary albumin-to-creatinine ratio (< 30 mg/g creatinine), and normal estimated glomerular filtration rate (A).

11.10. Patients should be referred for evaluation by a nephrologist if they have an estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m² (A).

11.11. Promptly refer to a physician experienced in the care of kidney disease for uncertainty about the etiology of kidney disease, difficult management issues, and rapidly progressing kidney disease (A).

13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

Hypertension treatment

13.35. Initial treatment of elevated blood pressure (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently ≥ 90 th percentile for age, sex, and height or $\geq 120/80$ mmHg in adolescents ≥ 13 years) includes dietary modification and increased exercise, if appropriate, aimed at weight control. If target blood pressure

вий артеріальний тиск не буде досягнутий протягом 3–6 місяців від початку втручання у спосіб життя, слід розглянути фармакологічне лікування (E).

13.36. На додаток до модифікації способу життя фармакологічне лікування гіпертензії (систолічний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск стабільно ≥ 95 -й перцентиль для віку, статі та росту або $\geq 140/90$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років) слід розглядати, як тільки гіпертензія стає підтвердженою (E).

13.37. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину слід розглянути для початкового фармакологічного лікування гіпертензії (E) у дітей та підлітків після репродуктивного консультування через потенційний тератогенний ефект обох класів лікарських засобів (E).

13.38. Метою лікування є кров'яний тиск, стабільно < 90 -го перцентиль за віком, статтю та зростом або $< 120/< 80$ мм рт.ст. у дітей ≥ 13 років (E).

13.58. Молодих дорослих із предіабетом та діабетом 2-го типу, як і всіх дітей та підлітків, слід заохочувати до щонайменше 60 хв помірної/енергійної фізичної активності щодня (при силових тренуваннях м'язів та кісток не менше 3 днів на тиждень) (B) та зменшувати сидячий спосіб життя (C).

14. Лікування діабету під час вагітності: стандарти медичної допомоги при діабеті — 2021

14.8. Через збільшення обміну еритроцитів рівень A1C трохи нижчий за нормальної вагітності, ніж у звичайних невагітних жінок. В ідеалі ціль A1C під час вагітності становить $< 6\%$ (42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але ціль може бути зменшена до $< 7\%$ (53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії (B).

14.18. Жінкам із діабетом 1-го або 2-го типу слід призначати низькі дози аспірину — 100–150 мг/добу — починаючи з 12–16 тижнів вагітності, щоб знизити ризик гестозу (E). Дозування 162 мг/день може бути прийнятним; на сьогодні в США низькі дози аспірину наявні у таблетках по 81 мг (E).

14.19. У вагітних пацієнток із діабетом та хронічною гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110–135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискореної материнської гіпертензії (A) та мінімізації порушення росту плода (E). ■

is not reached within 3–6 months of initiating lifestyle intervention, pharmacologic treatment should be considered (E).

13.36. In addition to lifestyle modification, pharmacologic treatment of hypertension (systolic blood pressure or diastolic blood pressure consistently $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height or $\geq 140/90$ mmHg in adolescents ≥ 13 years) should be considered as soon as hypertension is confirmed (E).

13.37. ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers should be considered for the initial pharmacologic treatment of hypertension (E) in children and adolescents, following reproductive counseling due to the potential teratogenic effects of both drug classes (E).

13.38. The goal of treatment is blood pressure consistently $< 90^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height or $< 120/< 80$ mmHg in children ≥ 13 years (E).

13.58. Youth with prediabetes and type 2 diabetes, like all children and adolescents, should be encouraged to participate in at least 60 min of moderate to vigorous physical activity daily (with muscle and bone strength training at least 3 days/week) (B) and to decrease sedentary behaviour (C).

14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021

14.8. Due to increased red blood cell turnover, A1C is slightly lower in normal pregnancy than in normal nonpregnant women. Ideally, the A1C target in pregnancy is $< 6\%$ (42 mmol/mol) if this can be achieved without significant hypoglycemia, but the target may be relaxed to $< 7\%$ (53 mmol/mol) if necessary to prevent hypoglycaemia (B).

14.18. Women with type 1 or type 2 diabetes should be prescribed low-dose aspirin 100–150 mg/day starting at 12 to 16 weeks of gestation to lower the risk of preeclampsia (E). A dosage of 162 mg/day may be acceptable; currently in the U.S., low-dose aspirin is available in 81-mg tablets (E).

14.19. In pregnant patients with diabetes and chronic hypertension, a blood pressure target of 110–135/85 mmHg is suggested in the interest of reducing the risk for accelerated maternal hypertension A and minimizing impaired fetal growth (E). ■

Переклад: проф. Іванов Д.Д., к.м.н. Іванова М.Д., науковий консультант проф. Соколова Л.К. ■



Visit IPNA: www.theipna.org

Freely accessible at the IPNA website: www.theipna.org/resources/guidelines

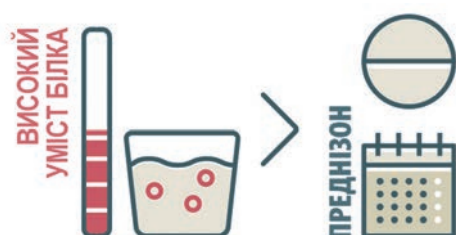
DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.1.2021.227206>

Рекомендації Міжнародної асоціації дитячої нефрології з діагностики та ведення дітей із стероїдореزистентним нефротичним синдромом (СРНС)

Recommendations from the International Pediatric Nephrology Association for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS)

For citation: *Počki*. 2021;10(1):26-28. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227206

Діагностика



Стероїдрезистентний нефротичний синдром (СРНС) — збереження білка в сечі після 4 тижнів лікування преднізолоном/преднізоном. Це може призвести до зниження функції нирок та/або ниркової недостатності.



Генетичне дослідження та біопсію нирки слід розглядати для всіх дітей із СРНС без чітко визначеної причини.

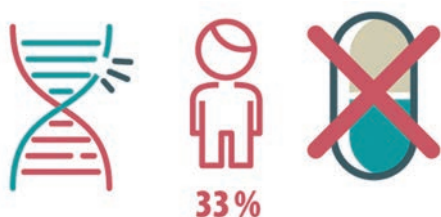
Diagnosis



Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is the persistence of protein in the urine after 4 weeks of treatment with prednisone/prednisolone. It can lead to decreased kidney function and/or kidney failure.



Genetic testing and a kidney biopsy should be considered in all children with SRNS without a clearly identified cause.



Генетичні причини виявляються приблизно в 1/3 дітей. Якщо виявлено генетичну причину, ліки, що діють на імунну систему, не ефективні, їх слід відмінити.

Лікування

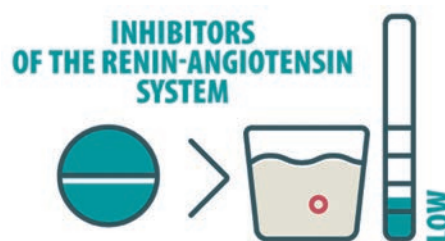


Після підтвердження діагнозу СРНС рекомендується використовувати ліки, що зменшують кількість білка в сечі та захищають нирки.



Genetic causes are identified in up to 1/3 of children. if a genetic cause is identified, medications that act on the immune system are not effective and should be discontinued.

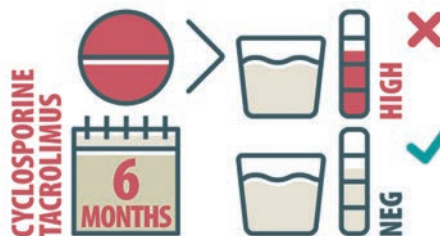
Treatment



Use of medications that decrease the amount of protein in the urine and protect the kidneys are recommended once the diagnosis of SRNS is confirmed.



Після підтвердження діагнозу СРНС слід розпочати лікування циклоспорином або такролімусом (або альтернативними лікарськими засобами) принаймні протягом 6 місяців. Якщо через 6 місяців відповіді не буде, їх прийом слід припинити. Можуть використовуватися ліки для терапії хронічної хвороби нирок.



Once the diagnosis of SRNS is confirmed, treatment with cyclosporine or tacrolimus (or alternatives) for at Least 6 months, should be started. if there is no response after 6 months, they should be discontinued. Medications to manage chronic kidney disease may be used.



Трансплантація нирки рекомендується всім дітям із термінальною ХНН з огляду на те, що існує ризик рецидиву нефротичного синдрому в трансплантованій нирці. Перед трансплантацією може знадобитися видалення однієї або обох нирок у пацієнта.



Kidney transplant is recommended to all children who reach kidney failure, recognizing that there is a risk of recurrence of nephrotic syndrome in the new kidney. Removal of one or both kidneys in a patient may be needed prior to transplantation.

Загальні заходи



Заохочуйте до фізичної активності та здорового харчування. Слід уникати надмірного вживання солі.



Слід проводити планові щеплення, включаючи щорічну вакцину проти грипу. Живі вірусні вакцини вимагають обережності в дітей, які приймають імуносупресивні препарати. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем перед щепленнями.



Для компенсації втрати білків із сечею можуть знадобитися різні ліки (гормони, вітаміни, кальцій). ■

General measures



Encourage physical activity and healthy nutrition. Excessive salt intake should be avoided.



Routine vaccinations including the annual flu shot should be given. Live virus vaccines require caution in children taking immunosuppressive medications. Speak with your doctor before vaccinations.



Different medications may be needed to compensate the loss of proteins in the urine (hormones, vitamins, calcium). ■

Організація дієтичного харчування шляхом ентерального годування через зонд у дітей із хронічними захворюваннями нирок 2–5-ї стадії та на діалізі: рекомендації щодо клінічної практики від Робочої групи з питань дитячого нефрологічного харчування

Delivery of a nutritional prescription by enteral tube feeding in children with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis: clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):29-31. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227204

Lesley Rees, Vanessa Shaw, Leila Qizalbash, Caroline Anderson, An Desloovere, Laurence Greenbaum, Dieter Haffner, Christina Nelms, Michiel Oosterveld, Fabio Paglialonga, Nonnie Polderman, José Renken-Terhaardt, Jetta Tuokkola, Bradley Warady, Johan Van de Walle, Rukshana Shroff & on behalf of the Pediatric Renal Nutrition Taskforce
Pediatric Nephrology. 2021. Vol. 36. P. 187-204

Рекомендації щодо клінічної практики

1. Коли слід починати ентéraleне годування через зонд?

1.1. Ми рекомендуємо розпочати додаткове або ізольоване (виключне) ентéraleне годування через зонд у дітей, які не можуть задовольнити свої харчові потреби перорально, щоб поліпшити свій харчовий статус. (клас B, сильна рекомендація)

1.2. Ми пропонуємо таке втручання негайно, як тільки зазначається зниження ваги за центильною шкалою. (клас B, сильна рекомендація)

2. Які оптимальні годувальні пристрої застосовуються для короткочасного та тривалого ентéraleного годування?

2.1. Зонд NG є найкращим варіантом для короткочасного ентéraleного годування і може розглядатися як варіант для переходу на довгострокове ентéraleне годування. (не оцінено)

2.2. Гастростомічний пристрій краще підходить, ніж зонд NG, для тривалого ентéraleного годування. (не оцінено)

2.3. Використання пристрою для тривалого ентéraleного годування повинне визначатися у порозумінні між батьками/вихователями та медичною командою. (не оцінено)

Clinical practice recommendations

1. When should enteral tube feeding be commenced?

1.1. We suggest that supplemental or exclusive enteral tube feeding should be commenced in children who are unable to meet their nutritional requirements orally, in order to improve their nutritional status. (grade B, strong recommendation)

1.2. We suggest that there should be prompt intervention once deterioration in weight centile is noted. (grade B, strong recommendation)

2. What are the optimal feeding devices for short-term and long-term enteral feeding?

2.1. An NG tube is the preferred option for short-term enteral feeding, and may be considered as a bridging option to a long-term enteral feeding tube. (ungraded)

2.2. A gastrostomy device is preferable to an NG tube for long-term enteral feeding. (ungraded)

2.3. The enteral feeding device for long-term management should be determined in partnership between the parents/caregivers and healthcare team. (ungraded)

3. Які підготовчі заходи слід провести перед встановленням гастростоми? Які методи використовуються для встановлення гастростомічних доступів?

3.1. Для кожного пацієнта перед встановленням гастростомічного доступу розглядається доцільність проведення таких досліджень: оцінка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з контрастом, імпеданс стравоходу та рН-метрія. (клас D, слабка рекомендація)

3.2. Гастростомічні доступи можуть бути встановлені шляхом черезшкірної ендоскопічної гастростомії (ЧЕГ), черезшкірної рентгенологічної гастростомії (ЧРГ), відкритої хірургічної або черезшкірної лапароскопічної гастростомії (ЧЛГ). (не оцінено)

4. Які характеристики пацієнта визначають техніку введення гастростоми?

4.1. ЧЛГ або відкрита гастростомія є найкращою технікою для пацієнтів, які вже отримують перитонеальний діаліз (ПД). (клас C, сильна рекомендація)

4.2. Ми пропонуємо, коли це можливо, для дитини, яка, ймовірно, потребує ПД і ентерального годування зондом, введення гастростомічного зонда за допомогою ЧЕГ або ЧРГ перед встановленням ПД-катетера. (клас C, сильна рекомендація)

4.3. ЧЛГ або відкрита гастростомія є найкращими техніками для пацієнтів, які перенесли операції на черевній порожнині, та пацієнтів з тяжким кіфосколіозом, виразкою шлунка або варикозом. (клас C, слабка рекомендація)

5. Чи пов'язаний гастростомічний доступ з підвищеним ризиком розвитку перитоніту в довгостроковій перспективі?

5.1. Ми пропонуємо приділяти особливу увагу догляду за місцем виходу гастростоми та ПД-катетера для запобігання його інфікуванню та перехресній інфекції. (клас B, помірна рекомендація)

6. Чи можна встановлювати гастростомічний доступ одночасно з ПД-катетером?

6.1. Ми вважаємо, що гастростомічний доступ можна встановлювати одночасно з ПД-катетером, якщо гастростому встановлюють шляхом ЧЛГ або відкритої операції. (клас B, сильна рекомендація)

7. Які заходи слід вжити для запобігання пери- та післяопераційним ускладненням розміщення гастростомічної трубки у дитини на ПД?

7.1. Антибіотикопрофілактика, заснована на місцевій чутливості до антибіотиків, рекомендується всім дітям, яким встановлюють гастростому. (клас C, сильна рекомендація)

7.2. Ми рекомендуємо дітям, яким вже встановили ПД-катетер або яким встановлюють гастростому одночасно з ПД-катетером, отримувати антибіотико- та протигрибкову профілактику широкого спектра в періопераційному періоді встановлення гастростоми. (клас C, сильна рекомендація)

3. What preparations should be made prior to insertion of a gastrostomy device? What are the techniques used for the insertion of gastrostomy devices?

3.1. Investigations such as an upper gastrointestinal contrast study, esophageal impedance, or pH studies prior to gastrostomy device placement may be considered on an individual patient basis. (grade D, weak recommendation)

3.2. Gastrostomy devices can be placed as a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), percutaneous radiologically inserted gastrostomy (RIG), open surgical, or percutaneous laparoscopic-assisted gastrostomy (PLAG). (ungraded)

4. What patient characteristics determine which gastrostomy insertion technique should be used?

4.1. A PLAG or open gastrostomy is the preferred procedure in patients already receiving PD. (grade C, strong recommendation)

4.2. We suggest that in a child who is likely to need PD, and in whom enteral tube feeding is required, gastrostomy tube insertion by PEG or RIG should, whenever possible, be performed before placement of a PD catheter. (grade C, strong recommendation)

4.3. A PLAG or open gastrostomy are the preferred procedures for patients who have had previous abdominal surgery, and those with severe kyphoscoliosis, gastric ulcers, or varices. (grade C, weak recommendation)

5. Is a gastrostomy device associated with an increased risk of peritonitis in the long-term?

5.1. We suggest strict attention to the care of the exit sites of the gastrostomy and PD catheter to help prevent exit site infections and cross infection. (grade B, moderate recommendation)

6. Can a gastrostomy device be inserted at the same time as a PD catheter?

6.1. We suggest that a gastrostomy device can be inserted simultaneously with a PD catheter if the gastrostomy is placed by PLAG or open surgery. (grade B, strong recommendation)

7. What precautions should be taken to prevent peri- and post-operative complications of gastrostomy tube placement in the child on PD?

7.1. Antibiotic prophylaxis, based on local antibiotic sensitivities, is recommended for all children undergoing gastrostomy placement. (grade C, strong)

7.2. We recommend that children who are already established on PD or who receive a gastrostomy at the same time as a PD catheter receive broad spectrum antibiotic and antifungal prophylaxis in the peri-operative period of gastrostomy placement. (grade C, strong)

7.3. Ми радимо утримуватись від проведення ПД протягом 24 годин або довше після проведення гастростомії, якщо це клінічно безпечно. *(не оцінено)*

8. Коли і як слід починати встановлення ентерального зонда?

8.1. Ми пропонуємо початкове обережне введення водного болюса (після обговорення з відповідальною особою) з подальшим поступовим введенням суміші протягом наступних 6 годин. *(не оцінено)*

9. Як слід подавати суміш за допомогою зонда ентерального введення?

9.1. Годування за допомогою зонда може бути виключним або додатковим до перорального годування. Спосіб годування, норму та обсяг слід обговорювати з родиною. *(не оцінено)*

9.2. Щоб заохотити до продовження перорального прийому протягом дня, харчові суміші для зонда або їх частини можуть подаватися безперервною інфузією протягом ночі. *(клас D, слабка рекомендація)*

9.3. Постійне інфузійне годування може бути доречним у разі блювання. *(не оцінено)*

9.4. NG-зонди слід використовувати у домашніх умовах лише під пильним наглядом, оскільки існує значний, хоча і рідкісний ризик аспірації, що може призвести до летального наслідку. *(клас X)*

10. Як слід керувати блюванням, якщо воно впливає на ріст, незважаючи на медикаментозну терапію та постійне годування через гастростому?

10.1. Ми пропонуємо оцінити наявність шлунково-стравохідного рефлюксу, якщо блювання продовжується на тлі годування через гастростому та впливає на ріст. Для виключення мальотації та визначення тяжкості шлунково-стравохідного рефлюксу необхідні контрастне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та рН-метрія. Може знадобитися проведення гастроєюностомії або фундоплекції Ніссена. *(клас D, слабка рекомендація)*

11. Коли дитина може переходити від зондового до перорального годування?

11.1. Якщо в дитини виникає інтерес до прийому їжі через рот, ми пропонуємо зменшити харчування через зонд пропорційно до перорального прийому за умови збереження адекватної швидкості росту. Мета полягає в тому, щоб дитина харчувалася через рот для досягнення цільового рівня живлення. *(клас D, слабка рекомендація)* ■

7.3. We suggest that PD should be withheld for 24 h or longer after gastrostomy placement if it is clinically safe to do so. *(ungraded)*

8. When and how should enteral tube feeding be started?

8.1. We suggest cautious introduction of a water bolus (after discussion with the insertion operator), followed by the gradual introduction of formula over the next 6 h. *(ungraded)*

9. How should the formula be delivered using the enteral feeding tube?

9.1. Tube feeding may be exclusive or supplementary to oral feeding. The method of feeding, rate and volume should be discussed with the family. *(ungraded)*

9.2. To encourage the continuation of oral intake during the day, all the tube feed, or a portion of it, may be given by continuous infusion overnight. *(grade D, weak recommendation)*

9.3. Continuous infusion feeding may be beneficial if vomiting is a problem. *(ungraded)*

9.4. NG tubes must only be used with close supervision in the home environment, as there is a significant, although rare, risk of aspiration, which can be fatal. *(grade X)*

10. How should vomiting be managed if it is affecting growth despite medical therapy and continuous gastrostomy feeding?

10.1. We suggest evaluation for gastro-esophageal reflux if vomiting continues in association with gastrostomy feeding and affects growth. Upper gastrointestinal contrast and pH studies are needed to exclude malrotation and to define the severity of gastro-esophageal reflux, respectively. Placement of a gastro-jejunostomy or Nissen fundoplication may be needed. *(grade D, weak recommendation)*

11. When can a child transition from tube to oral feeding?

11.1. If the child develops an interest in taking food by mouth, we suggest decreasing the nutrition provided by tube feeding in proportion to oral intake, provided an adequate rate of growth is maintained. The goal is for the child to feed orally to meet nutritional goals. *(grade D, weak recommendation)* ■

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

Дозвіл на публікацію перекладу отримано 03.01.2021 від автора тексту.

Автори не перевіряли український переклад

Translation: Dmytro Ivanov, MD, Prof. M. Ivanova, MD, PhD

Translation was performed by Prof D. Ivanov, MD, M. Ivanova, MD, PhD

Disclaimer: the translation has not been checked by the authors of the original manuscripts.

Permission for publication was obtained on the 3.01.2021 from Dr. Ruksana Shroff, MD, Consultant Paediatric Nephrologist, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health ■



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.1.2021.227208>

Керівництво з клінічної практики для управління артеріальним тиском при хронічній хворобі нирок KDIGO 2021: резюме рекомендацій

Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease

For citation: *Počki. 2021;10(1):32-35. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227208*

Alfred K. Cheung, Tara I. Chang, William C. Cushman, Susan L. Furth, Fan Fan Hou, Joachim H. Ix, Gregory A. Knoll, Paul Muntner, Roberto Pecoits-Filho, Mark J. Sarnak, Sheldon W. Tobe, Charles R.V. Tomson, Lyubov Lytvyn, Jonathan C. Craig, David J. Tunnicliffe, Martin Howell, Marcello Tonelli, Michael Cheung, Amy Earley and Johannes F.E. Mann

Kidney International, 2021, 99, 559-569; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.026>

Глава 1. Вимірювання артеріального тиску

Рекомендація 1.1. Ми рекомендуємо стандартизоване вимірювання АТ в офісі на відміну від звичайного вимірювання АТ в офісі для лікування високого АТ у дорослих (1B).

Практична рекомендація 1.1. Осцилометричний прилад для вимірювання АТ може бути кращим, ніж ручний пристрій для стандартизованого вимірювання АТ в офісі; однак стандартизація наголошує на адекватній підготовці до вимірювання АТ, а не на типі обладнання.

Практична рекомендація 1.2. Автоматизований офісний прилад для вимірювання АТ, під наглядом або без нагляду, може бути найкращим методом стандартизованого вимірювання АТ в офісі.

Практична рекомендація 1.3. Осцилометричні прилади можуть бути використані для вимірювання АТ у пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Рекомендація 1.2. Ми пропонуємо застосовувати амбулаторне вимірювання АТ за допомогою амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ) або домашнього моніторингу АТ (ДМАТ) з метою доповнення стандартизованих показників АТ для управління високим АТ (2B).

Глава 2. Втручання у спосіб життя для зниження артеріального тиску у пацієнтів з ХХН, які не отримують діаліз

2.1. Споживання натрію

Рекомендація 2.1.1. Ми пропонуємо спрямування на споживання натрію < 2 г на день (або < 90 ммоль натрію на

Chapter 1. Blood pressure measurement

Recommendation 1.1. We recommend standardized office BP measurement in preference to routine office BP measurement for the management of high BP in adults (1B).

Practice Point 1.1. An oscillometric BP device may be preferable to a manual BP device for standardized office BP measurement; however, standardization emphasizes adequate preparations for BP measurement, not the type of equipment.

Practice Point 1.2. Automated office BP (AOBP), either attended or unattended, may be the preferred method of standardized office BP measurement.

Practice Point 1.3. Oscillometric devices can be used to measure BP among patients with atrial fibrillation.

Recommendation 1.2. We suggest that out-of-office BP measurements with ambulatory BP monitoring (ABPM) or home BP monitoring (HBPM) be used to complement standardized office BP readings for the management of high BP (2B).

Chapter 2. Lifestyle interventions for lowering blood pressure in patients with CKD not receiving dialysis

2.1. Sodium intake

Recommendation 2.1.1. We suggest targeting a sodium intake < 2 g of sodium per day (or < 90 mmol of

день, або < 5 г хлориду натрію на день) у пацієнтів з високим АТ та ХХН (2С).

Практична рекомендація 2.1.1. Дієтичне обмеження натрію зазвичай не підходить для пацієнтів із сільвтрачаючою нефропатією.

Практична рекомендація 2.1.2. Дієтичні підходи до припинення гіпертонії (DASH) — дієта або використання заміників солі, багатих калієм, може не підходити пацієнтам із прогресуючою ХХН або пацієнтам із гіпоренінімічним гіпоальдостеронізмом або з іншими причинами порушення екскреції калію, що потенційно можуть бути причиною гіперкаліємії.

2.2. Фізична активність

Рекомендація 2.2.1. Ми пропонуємо рекомендувати пацієнтам із високим АТ та ХХН фізичну активність середньої інтенсивності сукупною тривалістю не менше ніж 150 хвилин на тиждень або інтенсивності, сумісної з їх серцево-судинною та фізичною толерантністю (2С).

Практична рекомендація 2.2.1. Беріть до уваги стан кардіореспіраторної підготовленості, фізичні обмеження, когнітивні функції та ризик падінь, приймаючи рішення про здійснення та інтенсивність втручань щодо фізичної активності в окремих пацієнтів.

Практична рекомендація 2.2.2. Форму та інтенсивність фізичних навантажень слід брати до уваги та змінювати за необхідності в окремих пацієнтів. Важливі переваги для здоров'я можуть бути отримані, навіть якщо фізична активність нижче від запланованих показників для загального населення.

Глава 3. Управління артеріальним тиском у пацієнтів із ХХН, із діабетом або без нього, які не отримують діаліз

3.1. Цільові значення артеріального тиску

Рекомендація 3.1.1. Ми пропонуємо дорослих з високим АД і ХХН лікувати до цільового систолічного артеріального тиску (САД) < 120 мм рт.ст., за переносимістю, з використанням стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску (2В).

Практична рекомендація 3.1.1. Потенційно небезпечно застосовувати рекомендовану ціль САД < 120 мм рт.ст. до вимірювань АТ, отриманих нестандартизованим способом.

Практична рекомендація 3.1.2. Клініцисти можуть доцільно запропонувати менш інтенсивну терапію, що знижує АТ, у пацієнтів з дуже обмеженою тривалістю життя або симптоматичною постуральною гіпотензією.

3.2. Лікування антигіпертензивними препаратами, включаючи інгібітори РАС (iRAS)

Рекомендація 3.2.1. Ми рекомендуємо розпочати прийом інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (iRAS) (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту [іАПФ] або блокатор рецепторів до ангіотензину II [БРА]) для людей з високим АТ, ХХН та виражено підвищеною альбумінурією (G1–G4, A3) без діабету (1В).

Рекомендація 3.2.2. Ми пропонуємо розпочати iRAS (іАПФ або БРА) людям з високим АТ, ХХН та помірно

sodium per day, or < 5 g of sodium chloride per day) in patients with high BP and CKD (2C).

Practice Point 2.1.1. Dietary sodium restriction is usually not appropriate for patients with sodium-wasting nephropathy.

Practice Point 2.1.2. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) — type diet or use of salt substitutes that are rich in potassium may not be appropriate for patients with advanced CKD or those with hyporeninemic hypoaldosteronism or other causes of impaired potassium excretion because of the potential for hyperkalemia.

2.2. Physical activity

Recommendation 2.2.1. We suggest that patients with high BP and CKD be advised to undertake moderate-intensity physical activity for a cumulative duration of at least 150 minutes per week, or to a level compatible with their cardiovascular and physical tolerance (2C).

Practice Point 2.2.1. Consider the cardiorespiratory fitness status, physical limitations, cognitive function, and risk of falls when deciding on the implementation and intensity of physical activity interventions in individual patients.

Practice Point 2.2.2. The form and intensity of physical activity should be considered and modified as necessary in individual patients. There may still be important health benefits even if physical activity falls below targets proposed for the general population.

Chapter 3. Blood pressure management in patients with CKD, with or without diabetes, not receiving dialysis

3.1. Blood pressure targets

Recommendation 3.1.1. We suggest that adults with high BP and CKD be treated with a target systolic blood pressure (SBP) of < 120 mm Hg, when tolerated, using standardized office BP measurement (2B).

Practice Point 3.1.1. It is potentially hazardous to apply the recommended SBP target of < 120 mm Hg to BP measurements obtained in a non-standardized manner.

Practice Point 3.1.2. Clinicians can reasonably offer less intensive BP-lowering therapy in patients with very limited life expectancy or symptomatic postural hypotension.

3.2. Treatment with antihypertensive drugs, including RAS inhibitors (RASi)

Recommendation 3.2.1. We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with high BP, CKD, and severely increased albuminuria (G1–G4, A3) without diabetes (1B).

Recommendation 3.2.2. We suggest starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and

підвищеною альбумінурією (G1–G4, A2) без діабету (2C).

Рекомендація 3.2.3. Ми рекомендуємо розпочинати іРАС (іАПФ або БРА) людям з високим АТ, ХХН та середньо/значно вираженою альбумінурією (G1–G4, A2 та A3) з діабетом (1B).

Практична рекомендація 3.2.1. Може бути доцільним лікування людей із високим АТ, ХХН та відсутністю альбумінурії, з діабетом або без нього, іРАС (іАПФ або БРА).

Практична рекомендація 3.2.2. ІРАС (іАПФ або БРА) слід призначати у найвищій затвердженій дозі, яка добре переноситься, для досягнення зазначених переваг, оскільки доведена користь була досягнута під час випробувань із застосуванням саме цих доз.

Практична рекомендація 3.2.3. Зміни АТ, креатиніну та калію в сироватці крові слід перевіряти протягом 2–4 тижнів після початку або збільшення дози іРАС, залежно від поточної ШКФ та калію в сироватці крові.

Практична рекомендація 3.2.4. Гіперкаліємією, пов'язаною із застосуванням іРАС, часто можна керувати за допомогою заходів щодо зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшення дози або припинення іРАС.

Практична рекомендація 3.2.5. Продовжуйте терапію іАПФ або БРА, якщо креатинін у сироватці крові не зростає більше ніж на 30 % протягом 4 тижнів після початку лікування або збільшення дози.

Практична рекомендація 3.2.6. Розгляньте можливість зменшення дози або припинення прийому іАПФ або БРА на тлі симптоматичної гіпотензії або неконтрольованої гіперкаліємії, незважаючи на медикаментозне лікування (гіпокаліємічними засобами), або зменшення уремичних симптомів під час лікування ниркової недостатності (рШКФ < 15 мл/хв на 1,73 м²).

Практична рекомендація 3.2.7. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні для лікування рефрактерної гіпертензії, але можуть спричинити гіперкаліємію або обернене зниження функції нирок, особливо у пацієнтів із низьким рівнем рШКФ.

3.3. Роль подвійної терапії з іРАС

Рекомендація 3.3.1. Ми рекомендуємо уникати будь-якої комбінації терапії іАПФ, БРА та прямого інгібітору реніну (ПІР) у пацієнтів з ХХН, із діабетом або без нього (1B).

Глава 4. Управління артеріальним тиском у реципієнтів трансплантованої нирки (ХХН G1T–G5T)

Практична рекомендація 4.1. Лікувати дорослих реципієнтів трансплантованої нирки з високим АТ до цільового САТ < 130 мм рт.ст. та ДАТ < 80 мм рт.ст., використовуючи стандартизоване вимірювання АТ в офісі (див. рекомендацію 1.1).

Рекомендація 4.1. Ми рекомендуємо використовувати дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів (БКК) або БРА як антигіпертензивний засіб першої лінії у дорослих реципієнтів з трансплантованою ниркою (1C).

moderately increased albuminuria (G1–G4, A2) without diabetes (2C).

Recommendation 3.2.3. We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).

Practice Point 3.2.1. It may be reasonable to treat people with high BP, CKD, and no albuminuria, with or without diabetes, with RASi (ACEi or ARB).

Practice Point 3.2.2. RASi (ACEi or ARB) should be administered using the highest approved dose that is tolerated to achieve the benefits described because the proven benefits were achieved in trials using these doses.

Practice Point 3.2.3. Changes in BP, serum creatinine, and serum potassium should be checked within 2–4 weeks of initiation or increase in the dose of a RASi, depending on the current GFR and serum potassium.

Practice Point 3.2.4. Hyperkalemia associated with use of RASi can often be managed by measures to reduce the serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping RASi.

Practice Point 3.2.5. Continue ACEi or ARB therapy unless serum creatinine rises by more than 30 % within 4 weeks following initiation of treatment or an increase in dose.

Practice Point 3.2.6. Consider reducing the dose or discontinuing ACEi or ARB in the setting of either symptomatic hypotension or uncontrolled hyperkalemia despite medical treatment, or to reduce uremic symptoms while treating kidney failure (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 15 ml/min per 1.73 m²).

Practice Point 3.2.7. Mineralocorticoid receptor antagonists are effective for management of refractory hypertension but may cause hyperkalemia or a reversible decline in kidney function, particularly among patients with low eGFR.

3.3. Role of dual therapy with RASi

Recommendation 3.3.1. We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor (DRI) therapy in patients with CKD, with or without diabetes (1B).

Chapter 4. Blood pressure management in kidney transplant recipients (CKD G1T–G5T)

Practice Point 4.1. Treat adult kidney transplant recipients with high BP to a target BP of < 130 mm Hg systolic and < 80 mm Hg diastolic using standardized office BP measurement (see Recommendation 1.1).

Recommendation 4.1. We recommend that a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) or an ARB be used as the first-line antihypertensive agent in adult kidney transplant recipients (1C).

Глава 5. Управління артеріальним тиском у дітей із ХХН

Рекомендація 5.1. Ми пропонуємо для дітей із ХХН знижувати 24-годинний середній артеріальний тиск за АМАТ до ≤ 50 -го перцентилі для віку, статі та зросту (2C).

Практична рекомендація 5.2. У дітей з високим АТ та ХХН, коли АМАТ недоступне, розумним підходом є ручне аускультативне офісне вимірювання АТ у стандартизованому режимі, керованому протоколами, для досягнення САТ < 90 -го перцентилі для віку, статі та зросту нормальних дітей.

Практична рекомендація 5.3. Використовуйте іАПФ або БРА як терапію першої лінії для високого АТ у дітей із ХХН. Ці препарати знижують протеїнурію і зазвичай добре переносяться, але вони несуть ризик гіперкаліємії та мають несприятливий вплив на плід у вагітних. ■

Chapter 5. Blood pressure management in children with CKD

Recommendation 5.1. We suggest that in children with CKD, 24-hour mean arterial pressure (MAP) by ABPM should be lowered to $\leq 50^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height (2C).

Practice Point 5.1. We suggest monitoring BP once a year with ABPM, and monitoring every 3–6 months with standardized auscultatory office BP in children with CKD.

Practice Point 5.2. In children with high BP and CKD, when ABPM is not available, manual auscultatory office BP obtained in a protocol-driven standardized setting targeting achieved SBP $< 90^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height of normal children is a reasonable approach.

Practice Point 5.3. Use ACEi or ARB as first-line therapy for high BP in children with CKD. These drugs lower proteinuria and are usually well tolerated, but they carry the risk of hyperkalemia and have adverse fetal risks for pregnant women. ■

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

Іванов Д.Д. 

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

Уроки COVID-19 для медичної практики. Метиленовий синій — інновація, перевірена часом

For citation: *Pochki*. 2021;10(1):36-41. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227209

Резюме. Значення метиленового синього (МС) в лікуванні метгемоглобінемії, малярії та інфекцій сечовидільних шляхів (ІСШ) добре відоме. Антимікробний, протизапальний та антиоксидантний ефект МС був продемонстрований у різних дослідженнях *in vitro* і *in vivo*. Необхідність віднайти ліки від COVID-19 привернула увагу дослідників та практичних лікарів в усьому світі до МС. Огляд включає різний досвід використання МС, у тому числі в пацієнтів, які отримували МС під час епідемії COVID-19 із профілактичною метою, а також власний досвід із цієї теми. МС широко застосовується як барвник у різних галузях біології — у діагностичних процедурах та лікуванні різних захворювань, включаючи отруєння ціанідом та чадним газом, і вважається нетоксичним. Ефективність МС при лікуванні пацієнтів із множинними невеликими каменями в нирках, особливо з інфікованими каменями, та запобігання утворенню нових каменів були продемонстровані в 5-річному дослідженні. Крім того, завдяки протигрибковому потенціалу та антимікробному ефекту МС зменшує симптоми ІСШ, покращує якість життя та запобігає рецидивам захворювання. Запатентований комплекс МС з екстрактом листя шавлії та екстрактом плодів журавлини великоплідної (Пембіна-Блю®) продемонстрував значне зменшення болю, спазмів у хворих на цистит. З огляду на обмежену кількість доступних методів лікування ІСШ та одночасне збільшення резистентності до препаратів потреба в пошуку нових безпечних і ефективних методів лікування ІСШ надзвичайно актуальна. З огляду на те, що МС є схваленою FDA сполукою, яка вже використовується для розв'язання різних терапевтичних завдань, а також завдяки окремим антиоксидантним, протигрибковим, антибактеріальним та протизапальним механізмам, що наведені в цьому огляді, МС можна розглядати як багатообіцяючі ліки на майбутнє.

Ключові слова: COVID-19; метилтіонінію хлорид; метиленовий синій; Пембіна-Блю®; профілактика пневмонії; уроантисептик

Накопичений досвід ведення пацієнтів із COVID-19 дозволяє сформулювати три найважливіші питання для сучасної медицини:

1. Етіотропна терапія коронавірусної інфекції.
2. Профілактика ускладнень, у першу чергу з боку легенів і серцево-судинної системи.
3. Профілактика зараження, у першу чергу вакцинопрофілактика.

У цьому матеріалі ми розглянемо одну складову в медичній тактиці, що з огляду на міжнародні дані й наш досвід дозволила значно знизити легеневі ускладнення в пацієнтів із COVID-19. Відразу слід зауважити, що ця рекомендація ще не входить до протоколу МОЗ України [1].

Популярним і дійсно інформативним методом діагностики легеневих ускладнень є рентгенографія або КТ легенів. Поширеною помилкою у трактуванні їх результатів є встановлення прямої кореляції між ступенем двосторонніх інфільтративних змін легень і наявністю пневмонії, що часто супроводжується значним зниженням сатурації. Важливим є те, що ці зміни, викликані вірусом, нерідко є не пневмонією, а скоріше пневмонітом і не вимагають антибактеріальної терапії. Але чому вони так виглядають на КТ і яких заходів слід вжити для профілактики розвитку істинної бактеріальної пневмонії й поширення інфільтративних змін із боку легенів?

Аналіз літератури привернув нашу увагу до використання метилтіонінію хлориду, або метиленового

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorozhystka st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

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

синього (МС), що понад сто років активно застосовується в медицині, останні кілька років — для лікування інфекцій сечової системи (тому він нам добре знайомий у практиці), препарат став об'єктом досліджень і публікацій у 2020 році. МС вивчається як активний агент при сечових інфекціях, малярії, хворобі Альцгеймера й коронавірусі. Імовірно, завдяки протизапальним та антиоксидантним властивостям МС здатний впливати на «цитокіновий шторм» і розривати порочне коло ускладнень в організмі, що викликані COVID-19. У числі інших експериментальних off-label підходів з'явилася низка публікацій про те, що метиленовий синій може полегшувати перебіг і профілакувати розвиток пневмонії при коронавірусній інфекції.

Одними з перших про можливість поліпшити прогноз у тяжких пацієнтів із COVID-19 за допомогою МС повідомили іранські автори. У травні 2020 року у 25 тяжких літніх пацієнтів у блоці інтенсивної терапії застосовували антиоксидантний комплекс — поряд із N-ацетилцистеїном і вітаміном С використовували МС, що, на думку авторів, сприяло позитивній динаміці захворювання [2].

Дослідження, у яких вивчається ефективність МС у лікуванні коронавірусу та інших респіраторних патогенів, сьогодні проводяться в усьому світі, зокрема в Ірані, Німеччині, Канаді, США [3].

Одне з вражаючих спостережень було зроблене у Франції. Там абсолютно несподівано виявили профілактичну дію МС у групі онкохворих, які отримували хіміотерапію. З моменту початку епідемії COVID-19 у Страсбурзі велося спостереження за 2,5 тис. французьких пацієнтів, які отримували МС у рамках хіміотерапії [4]. Незважаючи на те, що в сім'ях деяких із цих людей спостерігалися епізоди коронавірусної інфекції, ніхто з 2,5 тис. онкологічних пацієнтів не захворів.

Метиленовий синій — фенотіазинове похідне, що забарвлює воду в синій колір, має солідне наукове реноме й 120 років історії застосування в медицині. Речовина була синтезована в 1877 році і спочатку застосовувалася як барвник і пігмент. Його унікальною властивістю є здатність проникати глибоко в тканини й оборотно зв'язуватися з нуклеїновими кислотами й візуалізувати ДНК і РНК. Ці ефекти поряд із потужною протизапальною й антиоксидантною дією МС пояснюють широкий спектр його терапевтичних властивостей.

Спільне ведення 24 пацієнтів із сімейними лікарями в амбулаторній практиці з травня 2020 по січень 2021 р. показало, що в пацієнтів із коронавірусною інфекцією з інфільтративною картиною легень, що з першого дня підтверджена на КТ (від 18 до 56 % ураження площі легень), і позитивним ПЛР-тестом використання метиленового синього (препарат Пембіна-Блю®) по 1 капсулі двічі на добу протягом 10 днів дозволило уникнути застосування антибіотиків у 22 хворих.

Інтерес до МС останніми роками пов'язаний із застосуванням препарату в урології, лікуванні хвороби Альцгеймера й малярії. Він однаково ефективний проти всіх видів цього паразитарного захворювання, а

щодо штамів *Plasmodium falciparum* залишається одним із найефективніших препаратів [5]. МС є еталоном у лікуванні метгемоглобінемії — стану, при якому в крові підвищується вміст метгемоглобіну (окисленого гемоглобіну) і розвивається тканинна гіпоксія. FDA для лікування набуті та вродженої форми метгемоглобінемії схвалила застосування МС у дозі 50–250 мг/добу для довічного прийому і 1,3 мг/кг/добу внутрішньовенно краплинно — при гострій метгемоглобінемії [6]. Завдяки цьому МС є ефективними ліками при отруєннях ціанідами, чадним газом і сірководнем і входить у список життєво важливих препаратів за версією Всесвітньої організації охорони здоров'я як антидот при цих отруєннях. Можна припустити, що саме ця властивість МС дозволяє досягти терапевтичного результату в гальмуванні розвитку пневмонії при коронавірусній інфекції.

Крім цього, МС відомий як фотосенсибілізатор. Це група світлочутливих речовин, дія яких посилюється при впливі світла з відповідною довжиною хвилі. Фотосенсибілізатор переносить енергію світла на кисень, завдяки чому він переходить у так званий синглетний стан. Синглетний кисень хімічно дуже активний: він окисляє білки та інші біомолекули, руйнуючи внутрішні структури патологічних клітин, після чого вони стають нежиттєздатними.

Така властивість фотосенсибілізаторів дозволила успішно застосовувати їх у фотодинамічній терапії при лікуванні онкологічних захворювань і хронічних інфекційних захворювань сечостатевої системи. Ці ж властивості пізніше були відзначені й за відсутності фотодинамічного впливу.

У роботі Р. Rahul (2018) [7] відзначений нефотодинамічний ефект на пригнічення зростання *Candida albicans* і *Mycobacterium tuberculosis*. В обох випадках зазначалася бактеріостатична дія, і якщо для пригнічення росту *C. albicans* була потрібна концентрація 100 мкг/мл, то антимікобактеріальний ефект щодо *M. smegmatis* відзначався вже на 15,62 мкг/мл (рис. 1).

У цьому дослідженні також відзначалося вірогідне запобігання утворенню біоплівки — захисних формувань мікроорганізмів, які дозволяють протистояти проникненню й дії антибіотиків, що створює джерело для збереження інфекції. Трьома методами в дослідженні Р. Rahul [7] було доведено, що присутність МС істотно пригнічувала формування біоплівок як *M. smegmatis*, так і *C. albicans* (рис. 2).

Завдяки цим властивостям МС набув значного поширення в урологічній практиці як уроантисептик у лікуванні інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи — гострих і хронічних циститів, простатитів. МС схвалений FDA, також існує і багаторічний досвід застосування перорального МС як уроантисептика для лікування і профілактики хронічних циститів. Слід сказати, що у світі вже наявні кілька комбінованих засобів із МС для лікування циститу і профілактики його рецидивів. Низька молекулярна вага й потужний антиоксидантний ефект МС пояснюють його здатність руйнувати біоплів-

ки на стінках сечового міхура і проникати глибоко в шари епітелію, полегшуючи виведення патогенів. Цією механічною здатністю екстерналізувати збудника з глибини уротелію пояснюють зниження ризику рецидивів циститу й пієлонефриту при застосуванні МС [6]. Первинним при лікуванні циститу вважають не стільки власне антисептичний ефект МС щодо бактеріальних патогенів, скільки здатність блокувати окиснювальний каскад в організмі і протизапальний ефект. Саме на ці механізми, задіяні при хворобі Альцгеймера й малярії, покладають надії вчені і при лікуванні COVID-19 [8].

Уроантисептик

Як зазначалося, завдяки потужному протизапальному й антиоксидантному ефектам, унікальній властивості проникати глибоко в тканини й оборотно зв'язуватися з нуклеїновими кислотами МС набув значного поширення в урологічній практиці як уроантисептик у лікуванні інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи — циститів, простатитів. МС помітний у сечі — змінює її колір на зелений або синій, також він проникає в усі фізіологічні рідини — піт, секрет простати й сім'яну рідину, що дозволяє використовувати його антисептичні та протизапальні властивості для санації запалення передміхурової залози.

Протизапальний ефект МС обумовлений у тому числі зниженням рівнів цитокінів — інтерлейкінів-1 β і -6, фактора некрозу пухлини α [6], завдяки чому швидко усуваються симптоми циститу — дизурія і біль при сечовипусканні.

Потужний антиоксидантний ефект МС, як було зауважено вище, пояснює його здатність руйнувати біоплівки (рис. 2) на стінках сечового міхура і проникати глибоко в шари епітелію, полегшуючи виведення патогенів (рис. 3). При застосуванні МС завдяки механічній здатності екстерналізувати (видаляти) збудника з глибини уротелію знижується ризик рецидивів циститу й пієлонефриту [9].

Уролітичний ефект

Ефектам МС при сечокам'яній хворобі, які почали вивчатися ще в 70-ті роки минулого століття, зараз приділяють менше уваги. У роботах W.H. Boyce [10] відзначалася здатність МС (65 мг 3 рази/добу) знижувати рН сечі, запобігати формуванню матриксу оксалатних каменів і зменшувати зв'язування іонів кальцію з ним. У 5-річному спостереженні M.J. Smith [11], у якому використовували МС для лікування, у 46 % пацієнтів у кінці дослідження не було виявлено конкрементів, а у 20 % відзначалося істотне поліпшення. Важливо, що протягом усіх п'яти років спостереження

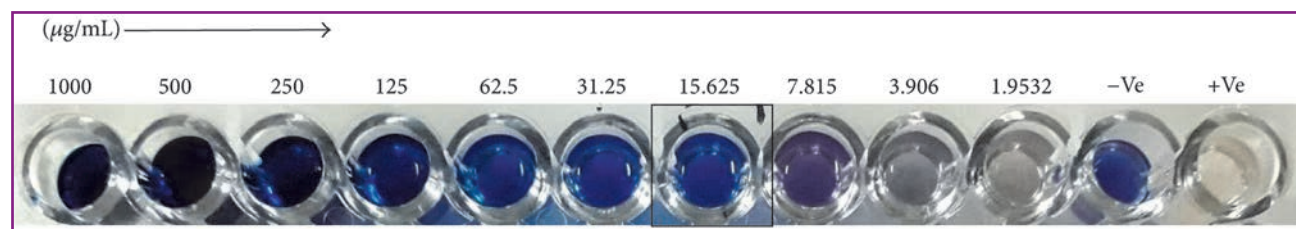


Рисунок 1. Визначення лікарської чутливості *M. smegmatis* із використанням колориметричного індикатора резазурину (Resazurin) (адаптовано з [7])

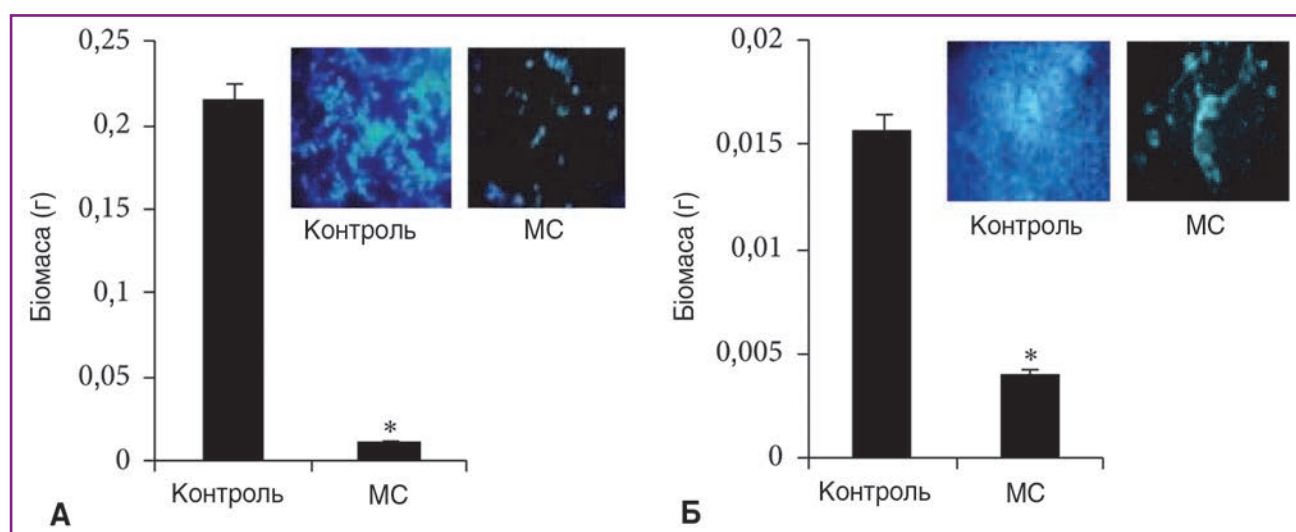


Рисунок 2. А. Ефект МС на розвиток біоплівок *S. albicans* на силіконових листах. Суха вага біоплівок (у грамах) позначена на осі Y. Б. Ефект МС на розвиток біоплівок *M. smegmatis*. На кольорових вставках відображені ефекти пригнічення розвитку біоплівок при флуоресцентній мікроскопії при забарвленні калькофтором білим у присутності МС (адаптовано з [7])

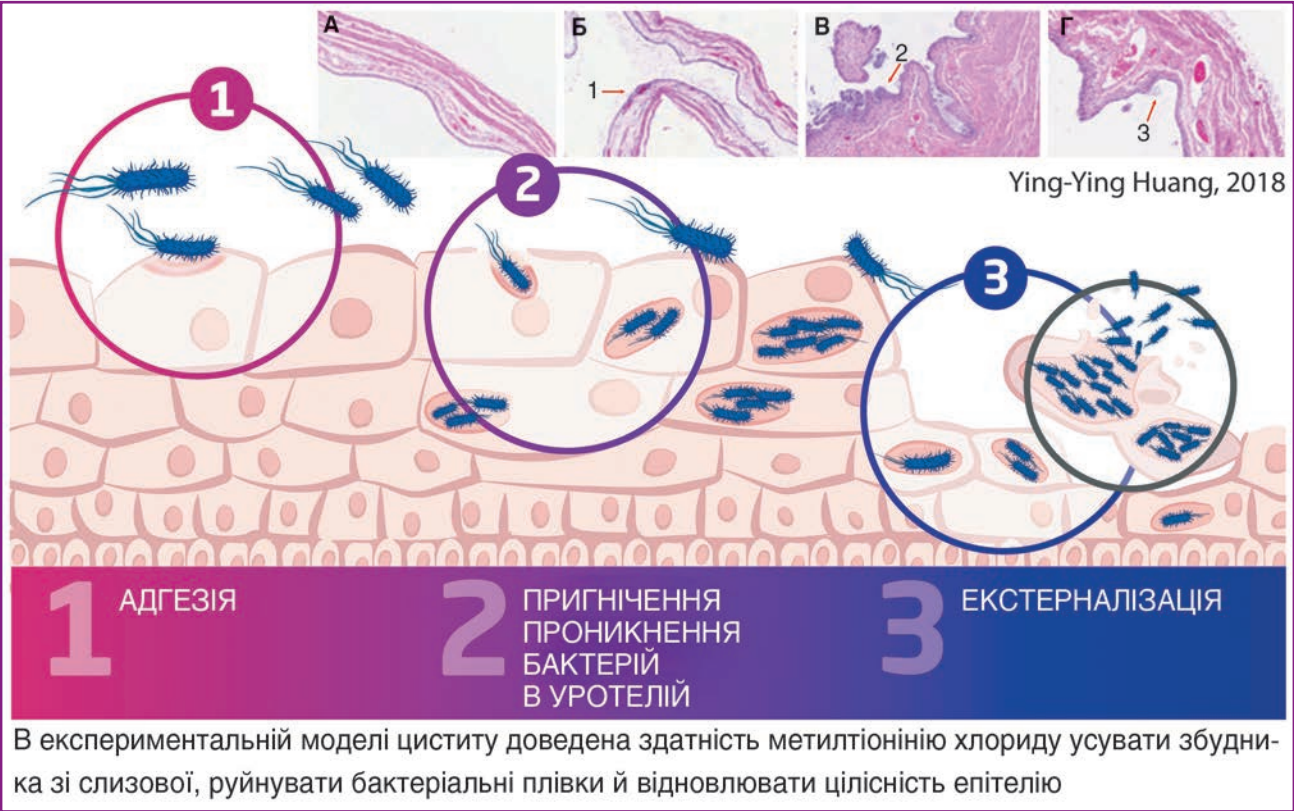


Рисунок 3. Механізм дії метиленового синього на збудників циститу (за Ying-Ying Huang, 2018)

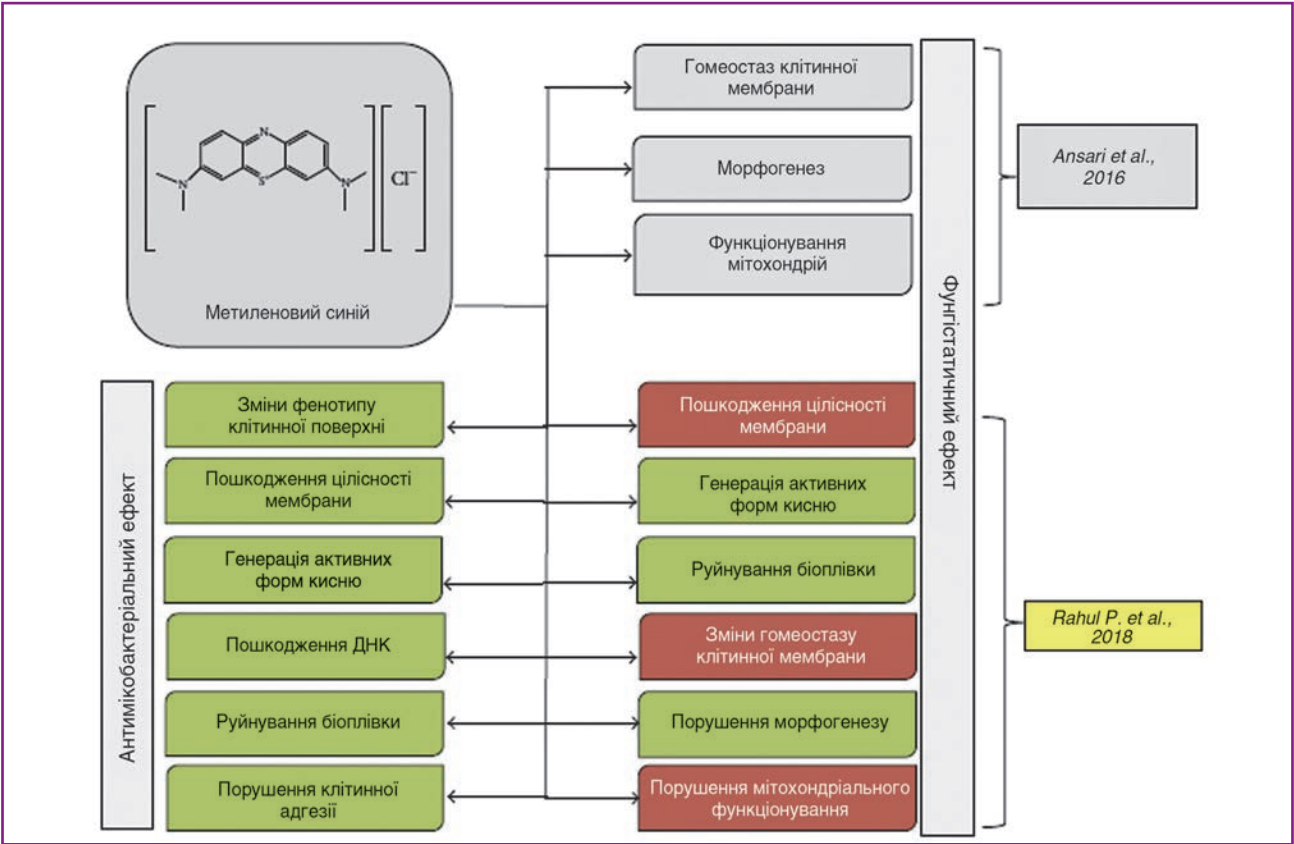


Рисунок 4. Механізми комплексного патогенетичного впливу Пембіни-Блю® при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів та ускладнення сечокам'яної хвороби (за Ansari et al., 2016; Rahul P. et al., 2018)

пацієнти відзначали відмінну переносимість терапії МС. Можливим поясненням цих ефектів МС можуть бути його протизапальні та антиоксидантні властивості.

В Україні першим продуктом із МС стала біологічна добавка Пембіна-Блю® — комбінований засіб на основі МС (30 мг в 1 капсулі) і рослинних екстрактів з антисептичним й репаративним ефектом. Пембіна-Блю® сприяє зменшенню симптомів, запобігає рецидивам, сприяє руйнуванню бактеріальних плівок й усуненню збудника з уротелію. Пембіна-Блю® застосовується по 1 капсулі 2 рази на день у пацієнток із гострим і рецидивуючим циститом. Триває дослідження з використання МС у складі Пембіна-Блю® в пацієнток із рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів на тлі сечокам'яної хвороби. МС має здатність лізувати ниркові камені (оксалати) невеликого розміру й запобігати утворенню нових каменів. Також були відзначені м'яка діуретична дія і нормалізація рН сечі завдяки екстрактам шавлії й журавлини, що містяться в Пембіні-Блю®. Фталіди, що містяться в цих екстрактах, чинять також спазмолітичну дію, завдяки чому поліпшується відтік сечі і зменшується вираженість болю. Застосування Пембіні-Блю®, що чинить протизапальну й протимікробну дію, одночасно з курсом протимікробних засобів і після нього підвищувало ефективність терапії. Зазначалося більш раннє поліпшення самопочуття: зникав больовий синдром, часте й болісне сечовипускання, знижувався ризик рецидивів запалення через 3 місяці після припинення терапії (рис. 4).

Застосування Пембіні-Блю®, що містить МС і рослинні компоненти з широким спектром антимікробної дії, а також справляє антиоксидантний і діуретичний ефект, виправдане як у комплексі з антибактеріальними препаратами, так і у вигляді подальшої тривалої монотерапії. При одночасному застосуванні антибактеріальних засобів і Пембіні-Блю® зменшення вираженості й тривалості болю в животі й поперековій ділянці, а також інших симптомів настає швидше. Отже, Пембіну-Блю® доцільно призначати в комплексі з антибактеріальними препаратами, для тривалої монотерапії після закінчення основного курсу лікування, а також при непереносимості антибактеріальних засобів.

Попередні результати нашого дослідження свідчать про те, що після 3-місячного курсу використання Пембіні-Блю® у 31 % пацієнтів покращився клінічний стан зі зменшенням розміру конкрементів, 91 % пацієнтів повідомили про загальне клінічне поліпшення — зменшення симптомів ІСШ і підвищення якості життя.

Таким чином, МС може бути багатообіцяючим рішенням при лікуванні пацієнтів із множинними невеликими конкрементами-конгломератами солей, що містять дегідрат оксалату кальцію, особливо при необхідності знизити рівень супутньої інфекції без антибіотиків, і може бути корисним для запобігання утворенню нових каменів.

Згідно з останніми даними, потужний протизапальний, антиоксидантний, уросептичний ефект МС дозволяє розглядати його як перспективний препарат для профілактики легеневих ускладнень коронавірусної інфекції та лікування пацієнтів із гострими і рецидивуючими інфекціями сечової системи, у тому числі на тлі кристалурії й сечокам'яної хвороби.

Конфлікт інтересів. Автор отримував гонорари за промоцію Пембіні-Блю® при лікуванні інфекцій сечової системи у 2019 році.

References

1. Ministry of Health of Ukraine. Order on December 31, 2020 № 3094. On Amendments to the Protocol on Providing Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease COVID-19. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-31122020--3094-provnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>. Accessed: December 31, 2020. (in Ukrainian).
2. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, et al. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur J Pharmacol.* 2020 Oct 15;885:173494. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173494.
3. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attaks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020 Jul 13. doi:10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
4. Henry M, Summa M, Patrick L, Schwartz L. A cohort of cancer patients with no reported cases of SARS-CoV-2 infection: the possible preventive role of Methylene Blue. *Substantia.* 2020;4(Suppl 1):888. doi:10.13128.2020.
5. Fall B, Camara C, Fall M, et al. Plasmodium falciparum susceptibility to standard and potential anti-malarial drugs in Dakar, Senegal, during the 2013-2014 malaria season. *Malar J.* 2015 Feb 6;14:60. doi:10.1186/s12936-015-0589-3.
6. Nedu ME, Tertis M, Cristea C, Georgescu AV. Comparative study regarding the properties of methylene blue and proflavine and their optimal concentrations for in vitro and in vivo applications. *Diagnostics (Basel).* 2020 Apr 15;10(4):223. doi:10.3390/diagnostics10040223.
7. Pal R, Ansari MA, Saibabu V, Das S, Fatima Z, Hameed S. Non-photodynamic Roles of Methylene Blue: Display of Distinct Antimicrobial and Anticandidal Mode of Actions. *J Pathog.* 2018 Jan 31;2018:3759704. doi:10.1155/2018/3759704.
8. Gendrot M, Madamet M, Mosnier J, et al. Baseline and multinormal distribution of ex vivo susceptibilities of Plasmodium falciparum to methylene blue in Africa, 2013-18. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Aug 1;75(8):2141-2148. doi:10.1093/jac/dkaa174.
9. Geller M, Gama CRB, Guimarães OR, et al. Recurrent urinary tract infections: Evaluation of the prophylactic efficacy of urinary antiseptics methenamine and methylthioninium chloride. *Rev Bras Med.* 2008 Nov;65:367-371.
10. Boyce WH, McKinney WM, Long TT, Drach GW. Oral administration of methylene blue to patients with renal calculi. *J Urol.* 1967 May;97(5):783-789. doi:10.1016/s0022-5347(17)63117-3.
11. Smith MJV. Methylene blue in renal calculi: results of five-year study. *Urology.* 1975 Dec;6(6):676-679. doi:10.1016/0090-4295(75)90793-1.

Отримано/Received 20.01.2021

Рецензовано/Revised 03.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2021 ■

Information about author

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

D.D. Ivanov

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

COVID-19 lessons for medical practice. Methylene blue is a time-tested innovation

Abstract. Significance of methylene blue (MB) in therapy of methemoglobinemia, malaria and urinary tract infections (UTI) is well known. The antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant effect of MB has been demonstrated in different *in vitro* and *in vivo* studies. Necessity to find the remedy against COVID-19 attracted the interest of investigators and general practitioners to MB worldwide. The review includes various experiences of MB use, in particular in the patients treated with MB during the COVID-19 epidemic with a preventive effect, as well as own experience on this topic. MB is widely used as a dye in a variety of biological sciences applications — diagnostic procedures and the treatment of multiple disorders, including cyanide, and carbon monoxide poisoning, and is considered to be nontoxic. The beneficial effects of MB in the management of patients with multiple small renal calculi, especially with infected stones, and prevention of new stone formation were presented in a 5-year study. Moreover, due to MB

antifungal potential and antimicrobial effect, it reduces symptoms of UTI, improves quality of life and could prevent the recurrence of disease. The patented complex of MB with sage leaf extract and American cranberry fruit extract (Pembina Blue®) demonstrated significant reduction of pain and spasm in cystitis patients. Given the limited number of available UTI therapies with concomitant increase in drug resistance, the demand for the search of new safe and effective UTI treatments are inevitable. Considering the fact that MB is FDA-approved compound that is already used for various therapeutic options, and also owing to the distinct antioxidant, antifungal, antibacterial and anti-inflammatory mechanisms presented in this review, MB could be considered as a promising drug for future.

Keywords: COVID-19; methylthioninium chloride; methylene blue; Pembina Blue®; prevention of pneumonia; urinary tract antiseptic

Иванов Д.Д.

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

Уроки COVID-19 для медицинской практики.

Метиленовый синий — инновация, проверенная временем

Резюме. Значение метиленового синего (МС) в лечении метгемоглобинемии, малярии и инфекций мочевыводящих путей (ИМП) хорошо известно. Антимикробный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты МС были продемонстрированы в различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Необходимость найти лекарство от COVID-19 привлекла внимание исследователей и практических врачей во всем мире к МС. Обзор включает различный опыт использования МС, в том числе у пациентов, получавших МС во время эпидемии COVID-19 с профилактической целью, а также собственный опыт по этой теме. МС широко применяется как краситель в различных областях биологии — в диагностических процедурах и лечении различных заболеваний, включая отравления цианидом и угарным газом, и считается нетоксичным. Эффективность МС при лечении пациентов с множественными небольшими камнями в почках, особенно с инфицированными камнями, и предупреждение образования новых камней были продемонстрированы в 5-летнем исследовании. Кроме того, благодаря противогрибковому потенциалу и антимикробному эффекту МС уменьшает симптомы ИМП, улучшает качество жизни и предотвращает рецидивы заболевания. Запатентованный комплекс МС с экстрактом листьев шалфея и экстрактом плодов клюквы крупноплодной (Пембина-Блю®) продемонстрировал значительное уменьшение боли, спазмов у больных циститом. Принимая во внимание ограниченное количество доступных методов лечения ИМП и одновременное увеличение резистентности к препаратам, необходимость поиска новых безопасных и эффективных методов лечения ИМП чрезвычайно актуальна. Учитывая то, что МС является одобренным FDA соединением, уже используется для решения различных терапевтических задач, а также благодаря отдельным антиоксидантным, противогрибковым, антибактериальным и противовоспалительным механизмам, которые приведены в данном обзоре, МС можно рассматривать как многообещающее лекарство в будущем.

кробному эффекту МС уменьшает симптомы ИМП, улучшает качество жизни и предотвращает рецидивы заболевания. Запатентованный комплекс МС с экстрактом листьев шалфея и экстрактом плодов клюквы крупноплодной (Пембина-Блю®) продемонстрировал значительное уменьшение боли, спазмов у больных циститом. Принимая во внимание ограниченное количество доступных методов лечения ИМП и одновременное увеличение резистентности к препаратам, необходимость поиска новых безопасных и эффективных методов лечения ИМП чрезвычайно актуальна. Учитывая то, что МС является одобренным FDA соединением, уже используется для решения различных терапевтических задач, а также благодаря отдельным антиоксидантным, противогрибковым, антибактериальным и противовоспалительным механизмам, которые приведены в данном обзоре, МС можно рассматривать как многообещающее лекарство в будущем.

Ключевые слова: COVID-19; метилтиониния хлорид; метиленовый синий; Пембина-Блю®; профилактика пневмонии, уроантисептики

Борисова Т.П. , Самсоненко С.В. , Вакуленко Л.И. , Маковейчук А.А. 
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Гломерулярные поражения почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (обзор литературы)

For citation: *Počki*. 2021;10(1):42-47. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227210

Резюме. Обзор литературы посвящен описанию различных форм гломерулонефрита (ГН) у детей с полиартикулярной и системной формами ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). В доступной литературе представлен 21 клинический случай развития ГН, а именно: ANCA-ассоциированный ГН, мезангиопролиферативный ГН, в том числе IgA- и IgM-нефропатия, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь минимальных изменений, экстракапиллярный ГН. Механизм гломерулярных поражений при ЮРА объясняется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, а также нефротоксическим действием базисных противовоспалительных лекарственных средств. Подробно проанализированы клинические проявления и эффективность проводимой терапии каждого варианта ГН у детей с ЮРА. Больше всего публикаций посвящено ANCA-ассоциированному ГН, который развивался у пациентов с торпидным течением и высокой степенью активности полиартикулярной и системной форм ЮРА. Особенностью ANCA-ассоциированного ГН явилось наличие гиперкреатининемии и практически в половине случаев — развитие терминальной почечной недостаточности, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию. Единичные случаи других вариантов ГН описаны более 10 лет назад. Клинически отмечались протеинурия и реже — нефротический синдром, что стало основанием для прижизненного морфологического исследования почек. Иммуносупрессивная терапия была эффективной при мезангиопролиферативном ГН и болезни минимальных изменений. Во всех случаях при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, экстракапиллярном ГН отмечено формирование терминальной почечной недостаточности. Благоприятный прогноз оказался у детей с мембранозной нефропатией, индуцированной препаратами, после отмены последних. Представлены публикации с положительным терапевтическим эффектом применения генно-инженерных биологических препаратов при ANCA-ассоциированном ГН, IgM-нефропатии, гормонорезистентном варианте болезни минимальных изменений у детей с ЮРА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; дети; гломерулонефрит

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — хроническое заболевание детей до 16-летнего возраста с ведущим суставным синдромом и возможным вовлечением в процесс внутренних органов [1–4]. Поражение почек при ЮРА у детей усугубляет течение основного заболевания и его прогноз [5, 6]. Структура почечной патологии представлена вторичным амилоидозом, гломерулонефритом, тубулоинтерстициальным нефритом [7]. Особое внимание при ЮРА уделяется вторичному

АА-амилоидозу почек, который в настоящее время развивается редко и уже во взрослом возрасте, благодаря достижению контроля за течением ЮРА с помощью иммунобиологических препаратов [8–10].

Цель работы — анализ данных медицинских публикаций в базах PubMed, Medscape, WebMD, MedlinePlus по гломерулярным поражениям почек при ЮРА у детей.

В доступной литературе мы обнаружили описание 21 клинического случая различных вариантов гломе-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Борисова Т.П., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии 2, ДЗ «ДМА МЗ Украины», ул. В. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; контактный телефон +380504225709

For correspondence: Tamara Borysova, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone +380504225709

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

рулонефрита (ГН) у детей с ЮРА, а именно: ANCA-ассоциированный гломерулонефрит (ANCA-ГН), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), в том числе IgA- и IgM-нефропатия, мембранозная нефропатия (МН), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), экстракапиллярный ГН, болезнь минимальных изменений (БМИ).

Наибольшее количество публикаций посвящено ANCA-ГН у детей с ЮРА. Клиническая характеристика данных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди больных с ANCA-ГН преобладали девочки. В основном дети были школьного возраста, два ребенка — раннего возраста. Полиартикулярная и системная формы ЮРА встречались одинаково часто, особенностью их течения была стойко сохраняющаяся высокая степень активности заболевания. Срок возникновения ANCA-ГН от дебюта ЮРА был различный — от 1 до 6 лет. Основными клиническими проявлениями ANCA-ГН являлись изолированная минимальная протеинурия, в четырех случаях в сочетании с гематурией, повышенный уровень креатинина в крови. При этом у одного ребенка гиперкреатининемия была единственным признаком ANCA-ГН [11].

Как предполагают исследователи, причиной развития ANCA-ГН у детей с ЮРА является высокий уровень провоспалительных цитокинов и антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [14–16]. Следует

отметить, что результаты скрининга уровня ANCA у детей с ЮРА показали его повышение в 35–45 % случаев [17, 18]. Обращает на себя внимание исследование M. Speckmaier et al. [19], в котором установлено, что даже при отсутствии клинических признаков ГН увеличение титра ANCA у детей с ЮРА наблюдается в три раза чаще, чем антинуклеарных антител.

В описанных более 15 лет назад клинических случаях ANCA-ГН у детей с ЮРА предпринята пульс-терапия преднизолоном в сочетании с различными иммунодепрессантами (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил). Данное лечение оказалось неэффективным, поскольку наблюдалось формирование терминальной почечной недостаточности. Успешное лечение ANCA-ГН у ребенка с ЮРА антагонистом рецептора интерлейкина-1 (препарат анакинра) отмечено A. Belot et al. [14].

Таким образом, для своевременной диагностики ANCA-ГН у детей с высокой степенью активности системной или полиартикулярной формы ЮРА, несмотря на проводимую базисную терапию, показано включение в комплекс обследования изучения уровня ANCA, протеинурии и сывороточного креатинина.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит описан в доступной литературе у четырех пациентов с ЮРА [20–23]. Формы ЮРА были различны: системная (2), полиартикулярная (1) и олигоартикулярная (1). Признаки МПГН отмечены в течение первых трех

Таблица 1. Клинические случаи ANCA-ГН у детей с ЮРА по данным литературы

Автор	Возраст (лет)/пол	Форма ЮРА	Срок возникновения ГН от дебюта ЮРА (в годах)	Клинические проявления ГН					ANCA	Исход
				Отеки	АГ	↑ креатинина в крови	Протеинурия	Гематурия		
Dhib M. et al., 1996 [11]	12/д	П	5	–	–	+	–	–	+	Терминальная почечная недостаточность. Почечная заместительная терапия
	10/д	П	–	–	–	–	+	+	+	Выздоровление
Washizawa K. et al., 1998 [12]	12/д	С	3	–	–	–	+	+	+	Нет данных
Hwang Y.S. et al., 2005 [13]	15/м	П	3	–	–	+	+	+	+	Выздоровление
Belot A. et al., 2012 [14]	0,9/д	С	1	–	–	+	+	–	+	Летальный
	4/д	С	6	–	–	+	+	–	+	Терминальная почечная недостаточность. Почечная заместительная терапия
	1,3/м	С	4	–	–	+	+	+	+	Ремиссия

Примечания: д — девочки; м — мальчики; С — системная форма ЮРА; П — полиартикулярная форма ЮРА; АГ — артериальная гипертензия; «+» — наличие признака; «–» — отсутствие признака.

лет течения ЮРА, а в одном случае появились за 4 года до развития суставного синдрома [22]. Клинические симптомы МПГН при ЮРА представлены у одного ребенка классическим нефротическим синдромом (НС) [22], у трех больных — бессимптомной умеренной протеинурией, в двух случаях в сочетании с гематурией. Проведенное иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата у двух больных позволило диагностировать IgA- и IgM-нефропатию [22, 23]. В лечении трех больных с МПГН применялись кортикостероиды как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками (метотрексат) [20, 21], пациенту с IgM-нефропатией добавлен ингибитор фактора некроза опухоли α (иФНО α) — препарат инфликсимаб [22]. При IgA-нефропатии использовалась монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента [23]. Во всех представленных клинических случаях была достигнута ремиссия МПГН [20–23].

Авторы определяют значение интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе как ЮРА, так и МПГН [24–27]. Показано, что локальная активация классического и трансигнального пути IL-6 участвует в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний почек [28]. Доказано, что провоспалительный цитокин IL-6 участвует в патологических нарушениях мезангиума, усиливая его пролиферацию и склероз [29]. Кроме этого, мезангиальные клетки также могут секретировать IL-6 и активировать воспалительные клетки, которые играют важную роль в иммунном и метаболическом повреждении почек [30].

Мембранозная нефропатия описана у трех детей школьного возраста с полиартикулярной и системной формами ЮРА [31–33]. Возникновение МН отмечено в течение одного года от дебюта ЮРА и проявилось бессимптомной протеинурией различной степени. Кроме этого, у двух пациентов наблюдалось повышение уровня холестерина крови [31, 33]. Функциональное состояние почек не было нарушено. Возникновение МН при ЮРА исследователи связывают с использованием таких препаратов, как D-пеницилламин [32], буцилламин (японский аналог D-пеницилламина) [31]. Положительный терапевтический эффект достигнут у двух детей путем отмены причинно-значимого препарата, индуцировавшего развитие МН. Особый клинический случай отмечен у ребенка с системной формой ЮРА, который развил МН в результате применения внутривенного иммуноглобулина, а 3,5 года позже — экстракапиллярный ГН. Несмотря на проводимую иммунодепрессивную терапию, развилась терминальная почечная недостаточность [33].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз описан у трех пациентов, из них у двоих детей с полиартикулярной и одного — с олигоартикулярной формой ЮРА [34–36]. Срок возникновения ФСГС от дебюта ЮРА составил от 4 месяцев до 3 лет. Клинически ФСГС у одного пациента проявлялся классическим НС [35], в двух других случаях — умеренной протеинурией [34, 36]. При этом у одного ребенка протеинурия сочета-

лась с гематурией и артериальной гипертензией [34]. Всем пациентам с ФСГС назначена пульс-терапия преднизолоном в комбинации с азатиоприном, однако положительного эффекта от лечения не было достигнуто ни в одном случае. Исход заболевания — развитие терминальной почечной недостаточности [34–36].

Болезнь минимальных изменений представлена в наблюдении M. Lévy et al. [36] у ребенка 15 лет. Дебют БМИ отмечен через 2 года от начала полиартикулярной формы ЮРА. Основным клиническим проявлением БМИ был классический нефротический синдром, гормоночувствительный вариант со стойкой ремиссией. Авторы не объяснили механизм развития БМИ у данного пациента.

Представляют интерес клинические случаи НС, которые несколько лет предшествовали появлению признаков ЮРА у двух детей раннего возраста [37, 38]. Патогенетическую связь НС и ЮРА исследователи объясняют следующим образом. Оба состояния связаны с дисфункцией Т-лимфоцитов, избыточным образованием циркулирующих факторов и аномальной экспрессией цитокинов [39]. Также имеют значение генетическая предрасположенность и связь с антигенами HLA-DR из основного комплекса гистосовместимости типа II [40, 41]. У одного ребенка через 4 года, у другого — через 8 лет диагностирован ЮРА и отмечен рецидив НС [37, 38]. В одном случае установлен олигоартикулярный вариант ЮРА [37], в другом — энтезитассоциированный [38]. Положительный эффект от глюкокортикоидной и цитостатической терапии был отмечен у одного больного [37]. У второго ребенка стандартная терапия диагностированной БМИ из-за неэффективности была заменена препаратом этанерцепт, применение которого привело к положительному терапевтическому эффекту и достижению ремиссии как ЮРА, так и НС [38]. При этом следует отметить наличие в литературе описанного случая экстракапиллярного, или «полулунного», ГН как побочного действия препарата этанерцепт у ребенка 15 лет с псориатическим ЮРА [42]. Основными клиническими проявлениями данного ГН были артериальная гипертензия, нарушения функции почек, умеренная протеинурия и гематурия. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и отмены препарата этанерцепт через 1 месяц отмечена положительная динамика в виде нормализации функции почек [42].

Заключение

В литературе имеется описание отдельных клинических случаев различных форм гломерулонефрита у детей с полиартикулярной и системной формами ЮРА. Механизм гломерулярных поражений при ЮРА объясняется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, а также нефротоксическим действием базисных противовоспалительных лекарственных средств.

Больше всего публикаций посвящено ANCA-ассоциированному ГН у пациентов с торпидным течением и высокой степенью активности ЮРА. Осо-

бенностью ANCA-ассоциированного ГН является наличие гиперкреатининемии и практически в половине случаев — развитие терминальной почечной недостаточности, несмотря на проводимую иммунодепрессивную терапию.

Единичные клинические случаи МПГН, БМИ, ФСГС, экстракапиллярного ГН у детей с ЮРА описаны более 10 лет назад, клинически они проявлялись протеинурией и реже — нефротическим синдромом.

Терапевтическая эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов у детей с ЮРА при ANCA-ассоциированном ГН, IgM-нефропатии, гормонорезистентном варианте БМИ является подтверждением общности патогенетических механизмов ГН и ЮРА.

Таким образом, всем детям с высокой степенью активности полиартикулярной и системной форм ЮРА для своевременной диагностики ГН необходимо проводить анализ мочи, мониторинг уровня креатинина в крови, в случае выявления патологических изменений показано исследовать уровень ANCA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-392.
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017 Apr 5;34(2):90-101. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0111.
- Lee JY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):691-709. doi:10.1016/j.pcl.2018.04.005.
- Crayne CB, Beukelman T. Juvenile Idiopathic Arthritis: Oligoarthritis and Polyarthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Aug;65(4):657-674. doi:10.1016/j.pcl.2018.03.005.
- Dursun I, Yel S, Yılmaz K, Poyrazoglu H. Renal involvement in children with rheumatic diseases other than systemic vasculitis, SLE and autoinflammatory diseases. *Annals of Paediatric Rheumatology*. 2012;(1)2:97-105. doi:10.5455/APR.033120121350.
- Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract*. 2004;96(4):c107-14. doi:10.1159/000077372.
- Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2003;55(2):76-85. doi:10.4081/reumatismo.2003.76. (in Italian).
- Borysova TP, Samsonenko SV, Badogina LP. On the issue of secondary renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis in children. *Zdorov'e rebenka*. 2020;(15)4:252-257. doi:10.22141/2224-0551.15.4.2020.208477. (in Russian).
- Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, Olivieri AN, Marzuillo P. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):655-661. doi:10.1007/s00431-020-03792-4.
- Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, et al. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Feb;50(1):156-165. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.08.005.
- Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1636-1640.
- Washizawa K, Wakabayashi Y. A case of juvenile rheumatoid arthritis with MPO-ANCA associated nephritis. *Ryumachi*. 1998 Feb;38(1):29-33. (in Japanese).
- Hwang YS, Rhie YJ, Ahn SY, Kim DS, Lee JS, Jeong HJ. A Case of ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology*. 2005;(9)2:231-236.
- Belot A, Bader-Meunier B, Niaudet P, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2012 Mar;59(3):439-443. doi:10.1053/j.ajkd.2011.11.002.
- Heeringa P, Huigen D, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? *Trends Immunol*. 2005 Nov;26(11):561-564. doi:10.1016/j.it.2005.08.010.
- Mustila A, Korpela M, Mustonen J, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum*. 1997 Apr;40(4):710-717. doi:10.1002/art.1780400417.
- Mulder L, van Rossum M, Horst G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):568-575.
- Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1999;18(4):304-307. doi:10.1007/s100670050106.
- Speckmaier M, Röther E, Terreri T, et al. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Mar-Apr;14(2):211-216.
- Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2001;20(2):153-156. doi:10.1007/pl00011196.
- Bandin F, Merhenberger M, Modesto A, Brochard K, Decramer S. Steroid-responsive nephrotic syndrome in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol*. 2008 Apr;23(4):651-654. doi:10.1007/s00467-007-0678-9.
- Voyer LE, Alvarado C, Cuttica RJ, Balestracci A, Zardini M, Lago N. Nephrotic syndrome due to immunoglobulin M mesangial glomerulonephritis preceding juvenile idiopathic arthritis. *Iran J Kidney Dis*. 2013 May 21;7(3):231-234.
- Matsukura H, Igarashi N, Kazama T, Saito K. Concurrent occurrence of juvenile reactive arthritis and IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2014 May;81(5):379-380. doi:10.5414/CN108200.
- Kallen KJ. The role of transsignalling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Nov 11;1592(3):323-343. doi:10.1016/s0167-4889(02)00325-7.
- Peake NJ, Khawaja K, Myers A, et al. Interleukin-6 signalling in juvenile idiopathic arthritis is limited by proteolytically cleaved soluble interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1485-1489. doi:10.1093/rheumatology/kel154.

26. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Aug 1;10(8):a028456. doi:10.1101/cshperspect.a028456.
27. Akioka S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):275-286. doi:10.1080/14397595.2019.1574697.
28. Gohda T, Makita Y, Shike T, Funabiki K, Shirato I, Tomino Y. Dilazep hydrochloride, an antiplatelet drug, inhibits lipopolysaccharide-induced mouse mesangial cell IL-6 secretion and proliferation. *Kidney Blood Press Res.* 2001;24(1):33-38. doi:10.1159/000054203.
29. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol.* 2017 Apr 21;8:405. doi:10.3389/fimmu.2017.00405.
30. Lu H, Zhou J. HBV X gene transfection upregulates IL-1beta and IL-6 gene expression and induces rat glomerular mesangial cell proliferation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2008 Jun;28(3):247-250. doi:10.1007/s11596-008-0304-5.
31. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, et al. Bucillamine-induced nephropathy in a child with juvenile rheumatoid arthritis and Karta-gener's syndrome. *Pediatr Int.* 2000 Jun;42(3):316-318. doi:10.1046/j.1442-200x.2000.01211.x.
32. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Therapy-related membranous nephropathy in juvenile idiopathic arthritis with Turner syndrome. *Pediatr Int.* 2004 Jun;46(3):377-379. doi:10.1111/j.1442-200x.2004.01906.x.
33. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol.* 1998 Feb;12(2):113-116. doi:10.1007/s004670050416.
34. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):153-156. doi:10.1007/pl00011196.
35. Varma S. Juvenile rheumatoid arthritis with focal segmental glomerulosclerosis: a rare association. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2189-2190. doi:10.1007/s00467-010-1504-3.
36. Lévy M, Prieur AM, Gubler MC, et al. Renal involvement in juvenile chronic arthritis: clinical and pathologic features. *Am J Kidney Dis.* 1987 Feb;9(2):138-146. doi:10.1016/s0272-6386(87)80091-4.
37. Kari JA, Bamashmou H, Mahan JD. Steroid-sensitive nephrotic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov;17(11):975-976. doi:10.1007/s00467-002-0957-4.
38. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephrotic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Oct;25(10):2175-2177. doi:10.1007/s00467-010-1571-5.
39. Kim SH, Park SJ, Han KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr.* 2016 May;59(5):205-211. doi:10.3345/kjp.2016.59.5.205.
40. Otero Gilz A, Esteban J, Martínez Salgado J, Mariña G, Rodríguez Guede G. Chronic juvenile arthritis and minimal change glomerulonephritis (MCGN), the same pathogenic basis? *An Med Interna.* 1991 Aug;8(8):413-414. (in Spanish).
41. Shi D, Zhang Y, Liu D, Xu L, Tang X. Analysis of the clinical characteristics of arthritis with renal disease caused by a NPHS2 gene mutation. *Clin Rheumatol.* 2021 Jan 11. doi:10.1007/s10067-020-05574-7.
42. Menè P, Franeta AJ, Conti G, et al. Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jan-Feb;28(1):91-93.

Получено/Received 04.01.2021

Рецензировано/Revised 15.01.2021

Принято в печать/Accepted 19.01.2021 ■

Information about authors

Borysova Tamara, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; phone: +380504225709; https://orcid.org/0000-0001-8347-4348

Samsonenko Svitlana, Assistant the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ssindorella2@gmail.com, 420@dsma.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(068)4226279; https://orcid.org/0000-0001-6812-0939

Liudmyla Vakulenko, MD, PhD, Associated Professor at the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; 420@dsma.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(097)1588888; https://orcid.org/0000-0003-3823-6134

Makoviichuk Oleksii, Assistant at the Department of Propaedeutics of children's diseases, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; ssindorella2@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone: +38(0562)39-23-99, mob. phone: +38(067)6364242; https://orcid.org/0000-0002-4641-8838

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.I. Vakulenko, O.O. Makoviichuk

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Renal glomerular lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis (literature review)

Abstract. The literature review describes the different forms of glomerulonephritis (GN) in children with polyarticular and systemic forms of juvenile rheumatoid arthritis (JRA). In the available literature, there are 21 clinical cases of GN: ANCA-associated GN, mesangial proliferative GN, including IgA- and IgM-nephropathy, membranous nephropathy, focal-segmental glomerulosclerosis, minimal change disease, and extracapillary GN. The mechanism of glomerular lesions in JRA is explained by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines and by nephrotoxic action of basal anti-inflammatory medications. The clinical

manifestations and the effectiveness of treatment of each variant of GN in children with JRA were analyzed in detail. Most publications are devoted to ANCA-associated GN, which developed in patients with a torpid course and a high activity of polyarticular and systemic forms of JRA. The peculiarity of ANCA-associated GN was the presence of hypercreatininemia and in almost half of cases the development of terminal renal failure, despite conducted immunosuppressive therapy. Single cases of other variants of GN were described more than 10 years ago. Proteinuria and the rare nephrotic syndrome were clinically observed, which was the rea-

son for intravital renal morphological examination. Immunosuppressive therapy was effective in mesangial proliferative GN and minimal change disease. All cases of focal-segmental glomerulosclerosis, extracapillary GN were accompanied by the formation of terminal renal failure. Favorable prognosis appeared in children with drug-induced membranous nephropathy after their with-

drawal. There are publications on a positive therapeutic effect of genetically engineered biological drugs in ANCA-associated GN, IgM-nephropathy, and a hormone-resistant variant of MCD in children with JRA.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis; children; glomerulonephritis

Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Вакуленко А.І., Маковійчук О.А.

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

Гломерулярні ураження нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (огляд літератури)

Резюме. Огляд літератури присвячений опису різних форм гломерулонефриту (ГН) у дітей із поліартикулярною і системною формами ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА). У доступній літературі представлено 21 клінічний випадок розвитку ГН, а саме: ANCA-асоційований ГН, мезангіо-проліферативний ГН, у тому числі IgA- і IgM-нефропатія, мембранозна нефропатія, фокально-сегментарний гломерулосклероз, хвороба мінімальних змін, екстракапілярний ГН. Механізм гломерулярних уражень при ЮРА пояснюється гіперпродукцією прозапальних цитокінів, а також нефротоксичною дією базисних протизапальних лікарських засобів. Детально проаналізовані клінічні прояви й ефективність проведеної терапії кожного варіанту ГН у дітей з ЮРА. Найбільше публікацій присвячено ANCA-асоційованому ГН, що розвинувся у пацієнтів із торпідним перебігом і високим рівнем активності поліартикулярної і системної форм ЮРА. Особливістю ANCA-асоційованого ГН стали наявність гіперкреатиніємії і практично в половині випадків — роз-

виток термінальної ниркової недостатності, незважаючи на проведену імунодепресивну терапію. Поодинокі випадки інших варіантів ГН описані більше 10 років тому. Клінічно відзначалися протеїнурія і рідше — нефротичний синдром, що стало підставою для прижиттєвого морфологічного дослідження нирок. Імунодепресивна терапія була ефективною при мезангіо-проліферативному ГН і хворобі мінімальних змін. У всіх випадках при фокально-сегментарному гломерулосклерозі, екстракапілярному ГН відзначено формування термінальної ниркової недостатності. Сприятливий прогноз виявився у дітей із мембранозною нефропатією, індукованою препаратами, після скасування останніх. Надані публікації з позитивним терапевтичним ефектом застосування генно-інженерних біологічних препаратів при ANCA-асоційованому ГН, IgM-нефропатії, гормонорезистентному варіанті хвороби мінімальних змін у дітей з ЮРА.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит; діти; гломерулонефрит

Шарапов О.Н. 

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, г. Ташкент, Узбекистан

Выживаемость и летальность у гемодиализных больных

For citation: *Počki. 2021;10(1):48-52. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227211*

Резюме. В данной статье представлен обзор литературы по проблеме сердечно-сосудистой смертности у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии. В статье на основе зарубежной литературы освещены выживаемость и летальность больных гемодиализной популяции. Отмечается высокий процент летальных исходов, обусловленных сердечно-сосудистыми патологиями, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которые получают заместительную почечную терапию. Подробно описывается влияние сердечно-сосудистых патологий на показатели выживаемости по данным национальных и международных почечных регистров. Приводятся данные по изучению структуры причины смерти пациентов на гемодиализе. Детально представлены факторы, влияющие на выживаемость и летальность у больных на гемодиализе, такие как курение, сохранность диуреза, ожирение, концентрация холестерина, уровень сывороточного калия и т.д. Отмечаются актуальность и необходимость изучения данной проблемы, которая диктует необходимость целенаправленных усилий на снижение смертности у диализных больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; терминальная почечная недостаточность; заместительная почечная терапия; гемодиализ; выживаемость; летальность

По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, смертность от сердечно-сосудистых осложнений среди больных хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе (ГД) примерно в 30 раз выше, чем в тех же возрастных группах в общей популяции [1–3]. Это связано с высокой распространенностью и прогрессирующим течением гипертензии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), аритмий и хронической сердечной недостаточности у диализных больных. Однако выживаемость и качество жизни больных на заместительной почечной терапии зависят не только от дорогостоящих диализных и трансплантационных технологий, но и от состояния сердечно-сосудистой системы. В гемодиализной популяции сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной летальности и составляют от 50 до 70 %. У больных с терминальной хронической почечной недостаточностью риск преждевременной смерти от кардиоваскулярной патологии в молодом возрасте более чем в 100 раз выше, чем

в общей популяции, а с увеличением возраста разница сокращается до 20 раз. Диализные пациенты в возрасте 25–44 лет имеют такой же риск развития сердечно-сосудистых осложнений, как и лица в возрасте 75 лет, не имеющие почечной недостаточности [4].

Одним из первых был установлен факт, что более 50 % летальных исходов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих заместительную почечную терапию, обусловлены сердечно-сосудистыми причинами [5].

Летальность больных, получающих лечение программным гемодиализом, достигает максимальных значений в течение первых 6 месяцев лечения, а затем снижается, оставаясь практически постоянной в течение последующих двух лет. Показано также, что наличие кардиоваскулярной патологии на момент начала диализа существенно повышает риск летальности [6]. Особенно показателен этот факт на примере популяции молодых пациентов с ТПН, у которых уровень смертности от ССЗ в 300 раз выше, чем в контрольной

ной группе пациентов того же возраста с нормальной функцией почек [7].

Как уже было сказано выше, причиной более половины случаев сердечно-сосудистых летальных исходов в течение первого года лечения программным ГД является внезапная сердечная смерть. У данного контингента больных в отличие от общей популяции острая коронарная окклюзия — не ведущая причина внезапной сердечной смерти. Напротив, внезапная сердечная смерть объясняется суммированием негативных эффектов ГЛЖ, длительной артериальной гипертензии, гипергидратации, хронического воспаления, гиперактивации симпатической нервной системы, а также склонностью к желудочковым аритмиям вследствие электролитных нарушений, то есть фатальным сочетанием традиционных и ХБП-/диализ-ассоциированных факторов риска ССЗ [8].

В Индии примерно 9–13 % пациентов, находящихся на ГД, умирают в течение 1 года [9]. Показатели выживаемости диализных пациентов составляют 0,874 на 1 год, 0,609 на 5 лет и 0,391 на 10 лет и продолжают улучшаться. Следует отметить, что однолетняя выживаемость в данном исследовании (94 %) была выше, чем сообщалось в исследованиях из США, — от 75,7 до 79,3 % [10].

В целом пятилетняя выживаемость диализных пациентов в 30 европейских странах находится на уровне 59,7 %, в том числе составляет 39,3 % для пациентов в возрасте 65–74 лет и 21,3 % для лиц старше 75 лет [11]. В 2013 г. в США пятилетняя выживаемость у диализных больных составила 40 % [12]. В Японии и на Тайване пятилетнюю выживаемость ученые оценивают в 56,7 и 56 % соответственно [13].

Особенно велики потери в течение первого года пребывания на диализе. Данные исследования USRDS демонстрируют картину более высокой смертности в первые 2–4 месяца диализа [14]. Наибольшие потери (63,1 % случаев смерти) отмечены в течение первых 6 месяцев диализной терапии.

Недавно были опубликованы результаты первого проведенного исследования в Казахстане и, возможно, во всем регионе Центральной Азии, которое было посвящено изучению распространенности, заболеваемости и смертности диализных пациентов. В данном исследовании, по данным А. Гаипова и соавт. [15], анализируются крупномасштабные административные данные об оказании медицинской помощи диализным пациентам за пятилетний период (2014–2018 гг.). Результаты показали рост распространенности и заболеваемости диализных пациентов, на которые приходилась растущая доля смертей в общей численности населения. Между тем уровень смертности среди диализной популяции заметно снизился — на 43 %, что свидетельствует об улучшении доступа к медицинской помощи и/или более эффективных методах здравоохранения. Авторы описали более низкую выживаемость женщин по сравнению с мужчинами, пациентов старшего возраста по сравнению с молодыми и пациентов русской национальности по сравнению с пациентами других национальностей.

Хотя в настоящее время наблюдается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у населения в целом, у пациентов на диализе не наблюдается аналогичной тенденции из-за того, что большинство из них страдают сахарным диабетом и многие имеют ИБС и артериальную гипертензию уже в начале диализной терапии.

Смертность среди пациентов на гемодиализе остается высокой в основном из-за сепсиса (36,8 %) и ИБС (26,3 %) [9]. Средний возраст тех, кто умер из-за ИБС, составил 62,8 года, большинство (60 %) из них болели сахарным диабетом, и почти 1/3 были курильщиками табака.

В структуре причин смерти в диализном центре Новосибирска преобладали сердечно-сосудистые осложнения — 39,5 %, в 26,3 % случаев причиной летального исхода явились инфекционные осложнения, в 7,9 % — злокачественные новообразования. Другие причины смерти зафиксированы у 15,8 % пациентов. В 10,5 % случаев причина летального исхода осталась неизвестной [16].

Среди факторов, способствующих улучшению выживаемости пациентов на гемодиализе, благоприятным показателем может оказаться остаточная функция почек [17]. Действительно, в нескольких ретроспективных и обсервационных исследованиях показано, что ее сохранение было независимо ассоциировано с лучшей выживаемостью [18] и ожидаемая польза превышала пользу высокого показателя Kt/V [19].

Предварительное исследование показало, что сохранность диуреза (> 250 мл/сут) была независимо связана с более низкой смертностью от всех причин [20]. Сохранение остаточной функции почек (более 200 мл/сут) благоприятным образом воздействует на такие предикторы смертности у диализных пациентов, как гиперволемия, гипертрофия левого желудочка, застойная сердечная недостаточность [21], нарушение ритма сердца [22] и ишемические инсульты [23]. Кроме того, при сохранении остаточной функции почек выявлены более низкие показатели концентрации натрийуретического пептида и гомоцистеина [24].

У больных с остаточной функцией почек в основе более высокой выживаемости лежат несколько механизмов: увеличенный клиренс молекул средней молекулярной массы, более эффективное выведение уремических токсинов, поддержание нормоволемии, лучший контроль артериального давления, профилактика развития или регресс ГЛЖ, улучшение контроля обмена фосфора и кальция, снижение белково-энергетической недостаточности и уменьшение анемии [25].

Гипоальбуминемия является известным фактором риска у диализных пациентов [26]. Связь между низким уровнем сывороточного альбумина и высокой смертностью можно объяснить одновременно наличием воспалительного процесса [27] и последствиями нарушенного статуса питания [28].

Пациенты с ожирением, как правило, имеют высокие концентрации липидов. Снижение сывороточной

концентрации липидов прямо связано со снижением выживаемости у диализных больных и больных с хронической сердечной недостаточностью. Более высокие концентрации липополисахарида чаще встречаются у диализных больных, чем в общей популяции. Было установлено, что более высокие концентрации холестерина полезны для этих больных, поскольку они могут активно связывать и удалять циркулирующие эндотоксины [29].

М. Rauchhaus и соавт. предположили, что существует оптимальная концентрация холестерина, снижение ниже которой будет иметь пагубные последствия. Вполне возможно, что у диализных пациентов с ожирением, у которых концентрации в плазме холестерина выше этого уровня, имеют лучшую выживаемость из-за их способности нейтрализовать циркулирующие липополисахариды [29].

В исследовании А. Chandrashekar и соавт. показано, что сывороточный калий $< 4,0$ или $> 5,6$ ммоль/л был связан с уменьшением выживаемости. В другом исследовании обнаружено, что более низкий уровень калия в сыворотке является независимым предиктором смертности [9].

Метаанализ также показал значительно более высокий риск смертности у курящих диализных пациентов. Однако высокая смертность не была связана с увеличением распространенности сердечно-сосудистых событий [30].

Увеличение частоты ССЗ среди диализных пациентов в основном объясняется наличием традиционных факторов риска, таких как повышенный уровень С-реактивного белка, ГЛЖ, сахарный диабет и пожилой возраст [31].

Основными причинами летальных исходов вследствие ССЗ у таких пациентов являются острые и хронические формы ИБС, сердечная недостаточность, фатальные аритмии. Этому способствует эктопическая активность с преобладанием прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца (частая наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown B. и Wolff N.), чаще после сеанса гемодиализа. Высокая эктопическая активность, по-видимому, связана с нарастанием электролитных нарушений в постдиализном периоде, а также с ремоделированием ЛЖ [32].

Исследования показали, что смертность от ССЗ у диализных пациентов в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. S.H. Chung и соавт. сообщили, что риск летальности для диализных пациентов с ССЗ в 3,3 раза выше, чем для некурящих диализных пациентов без ССЗ [33]. В исследовании J. Tong и соавт. летальность среди диализных пациентов с ССЗ по сравнению с таковой у других пациентов оказалась выше в 2,9 раза [34].

Н.Н. Wang и соавт. [35] показали, что пациенты на ГД находятся в группе повышенного риска по развитию инсульта. Кроме того, пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет и артериальная гипертензия, которые являются факторами риска для ССЗ, явля-

ются независимыми факторами риска как ишемического, так и геморрагического инсульта у диализных больных [36].

С.К. Wu и соавт., изучив большой массив данных (133 564 пациента), пришли к выводу, что смертность была значительно ниже у тех диализных пациентов, которые использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [37]. Использование бета-блокаторов по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина и блокаторами кальциевых каналов увеличивает одногодичную выживаемость пациентов [38]. В другом исследовании показано, что использование ингибиторов АПФ и бета-блокаторов снижает риск смерти у диализных пациентов [39].

Маркерами риска повышенной смертности от ССЗ являются признаки поражения сердечно-сосудистой системы: повышение скорости пульсовой волны, снижение вариабельности сердечного ритма [40]. Имеет значение и сосудистый доступ. Исследование показало, что у пациентов с венозным катетером риск летального исхода в шесть раз выше, чем у имеющих артериовенозную фистулу [39]. Сообщалось, что катетерный доступ увеличивал фактор риска смертности от развития инфекционных осложнений, а также сочетался с высоким риском смерти от ССЗ, особенно в первые 3 месяца после начала ГД [41].

Уровень гемоглобина является независимым предиктором смертности пациентов на ГД [39]. Jung и соавт. в многоцентровом проспективном обсервационном исследовании показали, что уровень гемоглобина менее 90 г/л увеличивает смертность у диализных пациентов от всех причин в 4 раза [42].

Снижение уровня гемоглобина и использование эритропоэтина существенно не повлияли на смертность. Аналогичным образом и высокий уровень кальций-фосфорного произведения ($> 5,5$) не показал увеличения риска неблагоприятного исхода у пациентов [9].

Множество таких факторов, как гемоглобин, кальций крови, паратгормон, Kt/V, фосфор в крови, С-реактивный белок, тропонин, интерлейкин-6, индекс массы тела, высокое пульсовое давление, использование венозного катетера, индекс коморбидности (учет возраста и сопутствующих заболеваний), уровень витамина D, гипотензия, сердечная недостаточность, имеют прогностическое значение в отношении летальности диализных пациентов [43–46].

Таким образом, анализ литературы последних двух десятилетий показал, что проблема ССЗ у больных ХБП 5-й стадии, находящихся на гемодиализе, является актуальной. Сердечно-сосудистые заболевания являются независимым фактором риска и ведущей причиной смертности у диализных пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

- Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Nov;31(Suppl 2):ii1-ii66. doi:10.1093/ndt/gfw356.
- Van der Veer SN, van Biesen W, Bernaert P, et al. Priority topics for European multidisciplinary guidelines on the management of chronic kidney disease in older adults. *Int Urol Nephrol*. 2016 Jun;48(6):859-869. doi:10.1007/s11255-016-1257-4.
- Nagler EV, Webster AC, Bolognani D, et al. European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29(4):731-738. doi:10.1093/ndt/gft407.
- Bibkov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2009. *Nephrology and Dialysis*. 2011;13(3):150-264. (in Russian).
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG, Essaïan AM. Chronic kidney disease: further development of the conception and classification. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2007;11(4):7-17. doi:10.24884/1561-6274-2007-11-4-7-17. (in Russian).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
- Poulidakos D, Banerjee D, Malik M. Risk of sudden cardiac death in chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Feb;25(2):222-231. doi:10.1111/jce.12328.
- Green D, Roberts PR, New DJ, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jun;57(6):921-929. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.376.
- Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D. Survival analysis of patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2014 Jul;24(4):206-213. doi:10.4103/0971-4065.132985.
- United States Renal Data System (USRDS). USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, United States: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 2012.
- Pippias M, Stel VS, Abad Diez JM, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J*. 2015 Jun;8(3):248-261. doi:10.1093/ckj/sfv014.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015 Jun;5(1):2-7. doi:10.1038/kisup.2015.2.
- Chen HS, Cheng CT, Hou CC, Liou HH, Lim PS. Survival and other clinical outcomes of maintenance hemodialysis patients in Taiwan: a 5-year multicenter follow-up study. *Hemodial Int*. 2014 Oct;18(4):799-808. doi:10.1111/hdi.12165.
- Yamagata K, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: long-term prognosis from Japanese Society for [corrected] Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial*. 2012 Apr;16(2):111-120. doi:10.1111/j.1744-9987.2011.01052.x.
- Gaipov A, Issanov A, Kadyrzhanuly K, et al. Epidemiology of dialysis-treated end-stage renal disease patients in Kazakhstan: data from nationwide large-scale registry 2014-2018. *BMC Nephrol*. 2020 Sep 21;21(1):407. doi:10.1186/s12882-020-02047-6.
- Abramova EE, Koroleva IE, Tov NL, Movchan EA, Naborshchikov DA. Risk factors on lethal outcomes at patients on hemodialysis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(6):15-26. (in Russian).
- Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Dec;27(12):3758-3768. doi:10.1681/ASN.2015101142.
- Brener ZZ, Kotanko P, Thijssen S, Winchester JF, Bergman M. Clinical benefit of preserving residual renal function in dialysis patients: an update for clinicians. *Am J Med Sci*. 2010 May;339(5):453-456. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181cf7d5b.
- Vilar E, Farrington K. Emerging importance of residual renal function in end-stage renal failure. *Semin Dial*. 2011 Sep-Oct;24(5):487-494. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00968.x.
- Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, et al. Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):348-358. doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.020.
- Araujo S, Lemes HP, Cunha DA, Queiroz VS, Nascimento DD, Ferreira Filho SR. Cardiac morphology and function in patients with and without residual diuresis on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2011 Mar;33(1):74-81.
- Tang W, Li LX, Pei J, Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: what is the role of residual renal function? *Blood Purif*. 2012;34(1):58-66. doi:10.1159/000338184.
- Chen Y, Liu H, Zou J, et al. 24-h residual urine volume at hemodialysis initiation: a possible predictor for acute ischemic stroke occurrence in hemodialysis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 May;115(5):557-561. doi:10.1016/j.clineuro.2012.06.028.
- Ma T, Ding G. Effects of residual renal function on left ventricle and analysis of related factors in patients with hemodialysis. *Ren Fail*. 2013;35(2):198-203. doi:10.3109/0886022X.2012.745153.
- Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):1068-1081. doi:10.1053/j.ajkd.2009.02.012.
- Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):759-767. doi:10.2215/CJN.02720707.
- Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44(5 Suppl 2):39-46. doi:10.1053/j.ajkd.2004.08.010.
- Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jan;43(1):61-66. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.045.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000 Sep 9;356(9233):930-933. doi:10.1016/S0140-6736(00)02690-8.
- Liebman SE, Lamontagne SP, Huang LS, Messing S, Bushinsky DA. Smoking in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of mortality and cardiovascular morbidity. *Am J Kidney Dis*. 2011 Aug;58(2):257-265. doi:10.1053/j.ajkd.2011.03.025.
- Kessler M, Zannad F, Lebert P, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in dialysis study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Dec;22(12):3573-3579. doi:10.1093/ndt/gfm417.
- Suvorov AV, Zubeeva GN, Suslova OA, et al. Heart rhythm disruption and cardiovascular risk in patients with terminal chronic kidney disease being on program hemodialysis. *Practical medicine*. 2013;(3):77-80. (in Russian).
- Chung SH, Han DC, Noh H, et al. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Nov;25(11):3742-37428. doi:10.1093/ndt/gfq233.
- Tong J, Liu M, Li H, et al. Mortality and associated risk factors in dialysis patients with cardiovascular disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):479-487. doi:10.1159/000443449.

35. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis*. 2014 Apr;63(4):604-611. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.013.
36. Drew DA, Sarnak MJ. Ischemic and hemorrhagic stroke: high incidence in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014 Apr;63(4):547-548. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.009.
37. Wu CK, Yang YH, Juang JJ, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in dialysis patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(3):e424. doi:10.1097/MD.0000000000000424.
38. Tang Y, Brooks JM, Wetmore JB, Shireman TI. Association between higher rates of cardioprotective drug use and survival in patients on dialysis. *Res Social Adm Pharm*. 2015 Nov-Dec;11(6):824-843. doi:10.1016/j.sapharm.2014.12.007.
39. Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, et al. Impact of residual urine volume decline on the survival of chronic hemodialysis patients in Kinshasa. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 21;17(1):182. doi:10.1186/s12882-016-0401-9.
40. Bilevich OA, Ovsyannikov NV. Survival assessment of hemodialysis patients depending on the functional state parameters of cardiovascular system. *Modern problems of science and education*. 2015;(6):151. (in Russian).
41. Dalrymple LS, Mohammed SM, Mu Y, et al. Risk of cardiovascular events after infection-related hospitalizations in older patients on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul;6(7):1708-1713. doi:10.2215/CJN.10151110.
42. Jung MY, Hwang SY, Hong YA, et al. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2015 Mar;34(1):20-27. doi:10.1016/j.krep.2014.11.003.
43. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):89-99. doi:10.2215/CJN.01170905.
44. Plantinga LC, Fink NE, Levin NW, et al. Early, intermediate, and long-term risk factors for mortality in incident dialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jun;49(6):831-840. doi:10.1053/j.ajkd.2007.03.017.
45. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; Calabrian Registry of Dialysis and Transplantation. Prognostic value of the New York Heart Association classification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 May;22(5):1377-1382. doi:10.1093/ndt/gfl813.
46. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(8):1004-1013. doi:10.1038/sj.ki.5002451.

Отримано/Received 10.02.2021

Рецензовано/Revised 22.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2021 ■

Information about author

Olimkhon Sharapov, MD, doctoral student of the department "Faculty internal diseases, occupational pathology, MFT, hospital internal diseases and PID" of the Tashkent Pediatric Medical Institute; nephrologist of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation; Tashkent, Uzbekistan; e-mail: olimkhon@gmail.com; contact phone: +998 90 972-25-08; <https://orcid.org/0000-0003-2452-416X>

O.N. Sharapov

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

Survival and mortality in hemodialysis patients

Abstract. This article provides a review of the literature on the problem of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. The article, based on foreign literature, considers the survival and mortality of hemodialysis patients. There is a high percentage of deaths due to cardiovascular pathologies in patients with end-stage renal disease receiving renal replacement therapy. The influence of cardiovascular pathologies on survival rates is described in detail according to the data of national and international renal registries. The data are provided on the study of the structure

of the causes of death in hemodialysis patients. The factors influencing the survival rate and mortality in hemodialysis patients, such as smoking, preservation of diuresis, obesity, cholesterol concentration, serum potassium level, etc., are presented in detail. The urgency and necessity of studying this problem is noted, which dictates the need for purposeful efforts to reduce mortality in dialysis patients.

Keywords: chronic kidney disease; end-stage renal failure; renal replacement therapy; hemodialysis; survival; mortality

Шарапов О.Н.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Узбекистан

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр нефрології та трансплантації нирки, м. Ташкент, Узбекистан

Вживаність і летальність у гемодіалітичних хворих

Резюме. У даній статті наведений огляд літератури з проблеми серцево-судинної смертності у хворих на хронічну хворобу нирок у термінальній стадії. У статті на основі зарубіжної літератури освітлені виживаність і летальність хворих гемодіалітичної популяції. Відзначається високий відсоток летальних випадків, обумовлених серцево-судинними патологіями, у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які отримують замісну ниркову терапію. Докладно описується вплив серцево-судинних патологій на показники виживаності за даними національних та міжнародних ниркових реєстрів. Наводяться дані

з вивчення структури причини смерті пацієнтів на гемодіалізі. Детально наведені фактори, які впливають на виживаність і летальність у хворих на гемодіалізі, такі як куріння, збереження діурезу, ожиріння, концентрація холестерину, рівень сироваткового калію і т.д. Відзначаються актуальність і необхідність вивчення даної проблеми, що диктує необхідність цілеспрямованих зусиль на зниження смертності в діалітичних хворих.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; термінальна ниркова недостатність; замісна ниркова терапія; гемодіаліз; виживаність; летальність