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

Počki

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

Том 10, № 3, 2021

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

ZASLAVSKY® Publishing house

journals.uran.ua

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 10, № 3, 2021

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

Передплатний індекс 68277

ZASLAVSKY Publishing house

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

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

Адреси для звертань

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

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

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

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

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

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

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

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

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

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

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

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 10, № 3, 2021

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

Subscription index 68277 (in Ukraine)

ZASLAVSKY Publishing house

Co-founders:
Shupyk National University of Public Health of Ukraine
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director Zaslavsky O.Yu.
Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:
info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

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

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

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 13,95.
Order 2021-kidneys-37. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Kidneys Journal)
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 129

Запрошені статті

Yusuf Ercin Sonmez
Майбутнє трансплантації органів: органоспецифічна толерантність 130

Оригінальні статті

Филенко Я.М., Корж О.М.
Особливості адипокінового статусу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок 137

Іванов Д.Д., Іванова М.Д., Крестанелло Т.
Підсумкові результати дослідження BIRCOV (БРА, ІАПФ, ПІР при COVID-19) 143

Матеріали до нефрологічної академії REENA

Іванов Д.Д.
Контроль розміру простих кіст нирок комбінацією засобів рослинного походження 150

Іванов Д.Д.
Як потенціювати дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи? 156

Сучасна фармакотерапія

Кушніренко С.В., Іванов Д.Д., Ротова С.О., Кушніренко О.В.
Ренопротекторні можливості Lespedeza capitata у хворих на хронічну хворобу нирок із цукровим діабетом 2-го типу..... 162

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 129

Guest Articles

Yusuf Ercin Sonmez
Future of Solid Organ Transplantation: Organ-Specific Tolerance 130

Original Articles

Ya.M. Filenko, O.M. Korzh
Features of adipokine status in hypertensive patients with chronic kidney disease 137

D.D. Ivanov, M.D. Ivanova, T. Crestanello
Final results of BIRCOV trial (ARB, ACEI, DRi in COVID-19) 143

Materials to Nephrology Academy REENA

D.D. Ivanov
Control of the size of simple kidney cysts by a combination of dietician supplement 150

D.D. Ivanov
How to potentialize the effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors? 156

Modern Pharmacotherapy

S.V. Kushnirenko, D.D. Ivanov, S.A. Rotova, O.V. Kushnirenko
Renoprotective opportunities of Lespedeza capitata in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus 162

Настанови

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner
Урологічні інфекції — 2021 169

C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül
Дитяча урологія 173

Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch
Настанови ISPD щодо перитонеального діалізу при гострому ураженні нирок: оновлення 2020 р. (педіатрія) 176

Оновлення 2021 року
Консенсусу експертів Американського коледжу кардіологів (ACC) 2017 щодо шляхів оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 ключових питань про серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка 179

Guidelines

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner
Urological infections — 2021 169

C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül
Pediatric urology 173

Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch
ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics) 176

2021 Update
to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction 179

Клінічне спостереження

Tom Saliba, Albert Huard
Гостра ниркова недостатність, що розвинулась на тлі вірусу Епштейна — Барр у здорового 21-річного чоловіка: клінічний випадок 181

Clinical Observation

Tom Saliba, Albert Huard
Acute renal failure secondary to EBV in a 21-year-old healthy male: a case report 181

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

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

Дорогі друзі!

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

Ось до нього коротка розповідь Джойса Демосу.

Розмова між Небесами і Пеклом:

— Хто візьме до себе лікарів?

— Я візьму, — сказав Бог.

— А хто візьме до себе юристів?

— Я візьму, — сказав Сатана.

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

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

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

З повагою, Дмитро Іванов

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

UDC 616-097-616.61-002

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239589

Yusuf Ercin Sonmez
Istambul, Turkey

Future of Solid Organ Transplantation: Organ-Specific Tolerance

For citation: Počki. 2021;10(3):130-136. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239589

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

© 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.

For correspondence: Yusuf Ercin Sonmez, Istambul, Turkey; e-mail: yusufercinsonmez57@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article.

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

— sequestration of antigens into privileged sites;

— apoptosis of T cells caused by persistent activation or neglect;

— clonal anergy (lack of costimulation) (CD28-CD80/86, CD40-CD40L);

— regulatory T cells (Tregs, CD4+CD25+FoxP3+ T cells).

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

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

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

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

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

1) inflammation induced reactions against graft tissues, specifically ischemia-reperfusion (I-R) injury;

2) immun-initiated reactions against graft tissues;

3) direct organ toxicity by immunsuppressive drugs.

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

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

Strategies for inducing transplantation tolerance

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

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

Manipulating innate immune system

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

Lymphodepletional strategies

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

Cellular therapy

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

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

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

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

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

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

— depleting follicular and alloreactive B cells;

— promoting an immature/transitional B cell phenotype;

— abrogating the alloantibody response;

— sustaining a regulatory cytokine environment [49, 50].

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

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

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

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

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

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

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

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

E. Chimerism-based approaches.

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

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

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

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

Kidney Transplant Tolerance

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

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

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

4. Human CD24hiCD38hi B cells have recently been described as containing regulatory B cells (Bregs) [77].

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

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

7. Upregulation of many TGFb regulated genes, as well as downregulation of costimulatory and T cell activation genes [79].

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

Conclusions

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

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

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

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

References

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007 Dec 20;357(25):2601-14. doi: 10.1056/NEJMra064928.

2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2004 Jun;4(6):905-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x.

3. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med. 2003 Sep 4;349(10):931-40. doi: 10.1056/NEJMoa021744.

4. Li L, Wozniak LJ, Rodder S, et al. A common peripheral blood gene set for diagnosis of operational tolerance in pediatric and adult liver transplantation. Am J Transplant. 2012 May;12(5):1218-28. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03928.x.

5. Bohne F, Martínez-Llordella M, Lozano JJ, et al. Intragraft expression of genes involved in iron homeostasis predicts the development of operational tolerance in human liver transplantation. J Clin Invest. 2012 Jan;122(1):368-82. doi: 10.1172/JCI59411.

6. Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B, et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1848-61. doi: 10.1172/JCI39922.

7. Ashton-Chess J, Giral M, Brouard S, Soulillou JP. Spontaneous operational tolerance after immunosuppressive drug withdrawal in clinical renal allotransplantation. Transplantation. 2007 Nov 27;84(10):1215-9. doi: 10.1097/01.tp.0000290683.54937.1b.

8. Orlando G, Hematti P, Stratta RJ, et al. Clinical operational tolerance after renal transplantation: current status and future challenges. Ann Surg. 2010 Dec;252(6):915-28. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f3efb0.

9. Goldman M, Wood K. Transplantation research: will we ever reach the holy grail? Transplantation. 2009 May 15;87(9 Suppl):S99-100. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a2e377.

10. Owen RD. Immunogenetıc consequences of vascular anastomoses between bovıne twıns. Science. 1945 Oct 19;102(2651):400-1. doi: 10.1126/science.102.2651.400.

11. Brent L. The discovery of immunologic tolerance. Hum Immunol. 1997 Feb;52(2):75-81. doi: 10.1016/S0198-8859(96)00289-3.

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

13. Collins E, Gu F, Qi M, et al. Differential efficacy of human mesenchymal stem cells based on source of origin. J Immunol. 2014 Nov 1;193(9):4381-90. doi: 10.4049/jimmunol.1401636.

14. Qi H, Chen G, Huang Y, Si Z, Li J. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats. J Transl Med. 2015 Aug 21;13:274. doi: 10.1186/s12967-015-0638-2.

15. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. JAMA. 2012 Jan 18;307(3):283-93. doi: 10.1001/jama.2011.2014.

16. Levitsky J. Operational tolerance: past lessons and future prospects. Liver Transpl. 2011 Mar;17(3):222-32. doi: 10.1002/lt.22265.

17. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. Tissue Antigens. 2007 Jun;69(6):545-56. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00834.x.

18. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. Am J Transplant. 2011 Mar;11(3):450-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.

19. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. Am J Transplant. 2011 Jun;11(6):1226-35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03539.x.

20. Newell KA, Phippard D, Turka LA. Regulatory cells and cell signatures in clinical transplantation tolerance. Curr Opin Immunol. 2011 Oct;23(5):655-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.008.

21. Francis RS, Feng G, Tha-In T, Lyons IS, Wood KJ, Bushell A. Induction of transplantation tolerance converts potential effector T cells into graft-protective regulatory T cells. Eur J Immunol. 2011 Mar;41(3):726-38. doi: 10.1002/eji.201040509.

22. Feng G, Wood KJ, Bushell A. Interferon-gamma conditioning ex vivo generates CD25+CD62L+Foxp3+ regulatory T cells that prevent allograft rejection: potential avenues for cellular therapy. Transplantation. 2008 Aug 27;86(4):578-89. doi: 10.1097/TP.0b013e3181806a60.

23. Page E, Kwun J, Oh B, Knechtle S. Lymphodepletional strategies in transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jul 1;3(7):a015511. doi: 10.1101/cshperspect.a015511.

24. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. Nature. 1997 Oct 16;389(6652):737-42. doi: 10.1038/39614.

25. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. Immunol Rev. 2005 Aug;206:232-59. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x.

26. Vlad G, Cortesini R, Suciu-Foca N. CD8+ T suppressor cells and the ILT3 master switch. Hum Immunol. 2008 Nov;69(11):681-6. doi: 10.1016/j.humimm.2008.08.286.

27. Zhang ZX, Yang L, Young KJ, DuTemple B, Zhang L. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression. Nat Med. 2000 Jul;6(7):782-9. doi: 10.1038/77513.

28. Seino KI, Fukao K, Muramoto K, et al. Requirement for natural killer T (NKT) cells in the induction of allograft tolerance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Feb 27;98(5):2577-81. doi: 10.1073/pnas.041608298.

29. Starzl Te, Marchıoro Tl, Waddell WR. The reversal of rejectıon in human renal homografts wıth subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet. 1963 Oct;117:385-95.

30. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? Am J Transplant. 2004 Aug;4(8):1289-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00515.x.

31. Womer KL, Kaplan B. Recent developments in kidney transplantation--a critical assessment. Am J Transplant. 2009 Jun;9(6):1265-71. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02639.x.

32. Markmann J. Immunosuppression With Antithymocyte Globulin, Rituximab, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil and Sirolimus, Followed by Withdrawal of Immunosuppression, in Living-donor Renal Transplant Recipients. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), 2011. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01318915.

33. Magliocca JF, Knechtle SJ. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. Transpl Int. 2006 Sep;19(9):705-14. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00343.x.

34. Knechtle SJ, Pirsch JD, H Fechner J Jr, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: results of a pilot study. Am J Transplant. 2003 Jun;3(6):722-30. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00120.x.

35. Pearl JP, Parris J, Hale DA, et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. Am J Transplant. 2005 Mar;5(3):465-74. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00759.x.

36. Trzonkowski P, Zilvetti M, Chapman S, et al. Homeostatic repopulation by CD28-CD8+ T cells in alemtuzumab-depleted kidney transplant recipients treated with reduced immunosuppression. Am J Transplant. 2008 Feb;8(2):338-47. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02078.x.

37. Bloom D, Chang Z, Pauly K, et al. BAFF is increased in renal transplant patients following treatment with alemtuzumab. Am J Transplant. 2009 Aug;9(8):1835-45. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02710.x.

38. Thompson SA, Jones JL, Cox AL, Compston DA, Coles AJ. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. J Clin Immunol. 2010 Jan;30(1):99-105. doi: 10.1007/s10875-009-9327-3.

39. Redfield RR 3rd, Rodriguez E, Parsons R, et al. Essential role for B cells in transplantation tolerance. Curr Opin Immunol. 2011 Oct;23(5):685-91. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.011.

40. Newell KA, Asare A, Kirk AD, et al; Immune Tolerance Network ST507 Study Group. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1836-47. doi: 10.1172/JCI39933.

41. Eng HS, Bennett G, Tsiopelas E, et al. Anti-HLA donor-specific antibodies detected in positive B-cell crossmatches by Luminex predict late graft loss. Am J Transplant. 2008 Nov;8(11):2335-42. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02387.x.

42. Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. Am J Transplant. 2008 Feb;8(2):324-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02072.x.

43. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. Transplantation. 2008 Aug 15;86(3):377-83. doi: 10.1097/TP.0b013e31817c4cb8.

44. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. Transplantation. 2009 Aug 27;88(4):568-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11b72.

45. Liu C, Noorchashm H, Sutter JA, et al. B lymphocyte-directed immunotherapy promotes long-term islet allograft survival in nonhuman primates. Nat Med. 2007 Nov;13(11):1295-8. doi: 10.1038/nm1673.

46. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. J Exp Med. 1999 Jun 7;189(11):1747-56. doi: 10.1084/jem.189.11.1747.

47. Mackay F, Schneider P, Rennert P, Browning J. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. Annu Rev Immunol. 2003;21:231-64. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141152.

48. Xu H, He X, Liu Q, et al. Abnormal high expression of B-cell activating factor belonging to the TNF superfamily (BAFF) associated with long-term outcome in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2009 Jun;41(5):1552-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.024.

49. Zarkhin V, Li L, Sarwal MM. BAFF may modulate the rate of B-cell repopulation after rituximab therapy for acute renal transplant rejection. Transplantation. 2009 Nov 27;88(10):1229-30. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bbba1a.

50. Vivek K, Parsons R Rostami SY, et al. BLyS-directed immunotherapy purges alloreactive specificities from the primary B-cell repertoire and promotes humoral transplantation tolerance. Am J Transplant. 2011;11:171.

51. Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. J Exp Med. 1987 Feb 1;165(2):302-19. doi: 10.1084/jem.165.2.302.

52. Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4+ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells. J Immunol. 2004 Apr 1;172(7):4100-10. doi: 10.4049/jimmunol.172.7.4100.

53. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. Am J Transplant. 2005 Mar;5(3):443-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00749.x.

54. Larsen CP, Griny J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. Transplantation. 2010 Dec 27;90(12):1528-35. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ff87cd.

55. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Transplantation. 2011 May 15;91(9):976-83. doi: 10.1097/TP.0b013e31820c10eb.

56. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. Am J Transplant. 2012 Mar;12(3):630-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x.

57. Thomson AW, Turnquist HR, Zahorchak AF, Raimondi G. Tolerogenic dendritic cell-regulatory T-cell interaction and the promotion of transplant tolerance. Transplantation. 2009 May 15;87(9 Suppl):S86-90. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a2dcec.

58. Fujita S, Sato Y, Sato K, et al. Regulatory dendritic cells protect against cutaneous chronic graft-versus-host disease mediated through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. Blood. 2007 Nov 15;110(10):3793-803. doi: 10.1182/blood-2007-04-086470.

59. Boks MA, Kager-Groenland JR, Haasjes MS, Zwaginga JJ, van Ham SM, ten Brinke A. IL-10-generated tolerogenic dendritic cells are optimal for functional regulatory T cell induction--a comparative study of human clinical-applicable DC. Clin Immunol. 2012 Mar;142(3):332-42. doi: 10.1016/j.clim.2011.11.011.

60. Brem-Exner BG, Sattler C, Hutchinson JA, et al. Macrophages driven to a novel state of activation have anti-inflammatory properties in mice. J Immunol. 2008 Jan 1;180(1):335-49. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.335.

61. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. Annu Rev Pathol. 2011;6:457-78. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130230.

62. Karlsson H, Erkers T, Nava S, Ruhm S, Westgren M, Ringdén O. Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. Clin Exp Immunol. 2012 Mar;167(3):543-55. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04540.x.

63. Duijvestein M, Molendijk I, Roelofs H, et al. Mesenchymal stromal cell function is not affected by drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. Cytotherapy. 2011 Oct;13(9):1066-73. doi: 10.3109/14653249.2011.597379.

64. Jankowski RA, Ildstad ST. Chimerism and tolerance: from freemartin cattle and neonatal mice to humans. Hum Immunol. 1997 Feb;52(2):155-61. doi: 10.1016/S0198-8859(96)00290-X.

65. Sachs DH, Sykes M, Kawai T, Cosimi AB. Immunointervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. Semin Immunol. 2011 Jun;23(3):165-73. doi: 10.1016/j.smim.2011.07.001.

66. Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. Nature. 1984 Jan 12-18;307(5947):168-70. doi: 10.1038/307168a0.

67. Sharabi Y, Sachs DH. Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen. J Exp Med. 1989 Feb 1;169(2):493-502. doi: 10.1084/jem.169.2.493.

68. Kaufman CL, Ildstad ST. Induction of donor-specific tolerance by transplantation of bone marrow. Ther Immunol. 1994 Apr;1(2):101-11.

69. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. N Engl J Med. 2008 Jan 24;358(4):353-61. doi: 10.1056/NEJMoa071074.

70. Sachs DH, Sykes M, Kawai T, Cosimi AB. Immunointervention for the induction of transplantation tolerance through mixed chimerism. Semin Immunol. 2011 Jun;23(3):165-73. doi: 10.1016/j.smim.2011.07.001.

71. Spitzer TR, Sykes M, Tolkoff-Rubin N, et al. Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. Transplantation. 2011 Mar 27;91(6):672-6. doi: 10.1097/TP.0b013e31820a3068.

72. Newell KA, Asare A, Kirk AD, et al; Immune Tolerance Network ST507 Study Group. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1836-47. doi: 10.1172/JCI39933.

73. Sagoo P, Perucha E, Sawitzki B, et al. Development of a cross-platform biomarker signature to detect renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1848-61. doi: 10.1172/JCI39922.

74. Newell KA, Asare A, Kirk AD, et al; Immune Tolerance Network ST507 Study Group. Identification of a B cell signature associated with renal transplant tolerance in humans. J Clin Invest. 2010 Jun;120(6):1836-47. doi: 10.1172/JCI39933.

75. Louis S, Braudeau C, Giral M, et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. Transplantation. 2006 Feb 15;81(3):398-407. doi: 10.1097/01.tp.0000203166.44968.86.

76. Pallier A, Hillion S, Danger R, et al. Patients with drug-free long-term graft function display increased numbers of peripheral B cells with a memory and inhibitory phenotype. Kidney Int. 2010 Sep;78(5):503-13. doi: 10.1038/ki.2010.162.

77. Zarkhin V, Lovelace PA, Li L, Hsieh SC, Sarwal MM. Phenotypic evaluation of B-cell subsets after rituximab for treatment of acute renal allograft rejection in pediatric recipients. Transplantation. 2011 May 15;91(9):1010-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318213df29.

78. Baeten D, Louis S, Braud C, et al. Phenotypically and functionally distinct CD8+ lymphocyte populations in long-term drug-free tolerance and chronic rejection in human kidney graft recipients. J Am Soc Nephrol. 2006 Jan;17(1):294-304. doi: 10.1681/ASN.2005020178.

79. Brouard S, Mansfield E, Braud C, et al. Identification of a peripheral blood transcriptional biomarker panel associated with operational renal allograft tolerance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Sep 25;104(39):15448-53. doi: 10.1073/pnas.0705834104.

80. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. N Engl J Med. 2008 Jan 24;358(4):353-61. doi: 10.1056/NEJMoa071074.

81. Calne R, Friend P, Moffatt S, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. Lancet. 1998 Jun 6;351(9117):1701-2. doi: 10.1016/S0140-6736(05)77739-4.

82. Calne R, Watson CJ. Some observations on prope tolerance. Curr Opin Organ Transplant. 2011 Aug;16(4):353-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e328348b44c.

83. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, et al. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. Am J Transplant. 2009 Jan;9(1):201-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02461.x.

84. Heidt S, Roelen DL, Vergunst M, Doxiadis II, Claas FH, Mulder A. Bortezomib affects the function of human B cells: possible implications for desensitization protocols. Clin Transpl. 2009:387-92.

Received 12.07.2021
Revised 23.07.2021
Accepted 02.08.2021

Information about author
Yusuf Ercin Sonmez, Istambul, Turkey; e-mail: yusufercinsonmez57@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8724-423X

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

Yusuf Ercin Sonmez
Istambul, Turkey

Майбутнє трансплантації органів: органоспецифічна толерантність

Резюме. Трансплантація між двома особами, які не є генетично ідентичними, називається алотрансплантацією. Донорські органи та тканини можуть бути отримані від живих людей або від людей, які померли через серйозну травму мозку або порушення кровообігу. Алотрансплантація може призвести до процесу відторгнення, коли імунна система реципієнта атакує чужорідний донорський орган або тканину та руйнує їх. Реципієнту може знадобитися приймати імуносупресивні ліки протягом усього життя, щоб зменшити ризик відторгнення донорського органа. Як правило, медикаментозно індукована імуносупресія проводиться для запобігання відторгненню трансплантата. Побічні ефекти, пов'язані з цими препаратами, та ризики довготривалої імуносупресії представляють для клініциста серйозну проблему. Імунна толерантність, або імунологічна толерантність, або імунотолерантність, — це стан несприйнятливості імунної системи до впливу речовин або тканин, що здатні викликати імунну відповідь у даному організмі. Їй присвячена дана стаття.

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

Yusuf Ercin Sonmez
Istambul, Turkey

Будущее трансплантации органов: органная толерантность

Резюме. Трансплантация между двумя лицами, которые не являются генетически идентичными, называется аллотрансплантацией. Донорские органы и ткани могут быть от живых людей или людей, умерших из-за серьезной черепно-мозговой травмы или нарушения кровообращения. Аллотрансплантация может вызвать процесс отторжения, когда иммунная система реципиента атакует чужеродный донорский орган или ткань и разрушает их. Реципиенту может потребоваться принимать иммуносупрессивные средства на протяжении всей жизни, чтобы снизить риск отторжения донорского органа. Как правило, индуцированная иммуносупрессия назначается, чтобы не дать организму отторгнуть трансплантат. Неблагоприятные эффекты, связанные с этим назначением иммунодепресантов, и риски долгосрочной иммуносупрессии представляют для клиницистов серьезную проблему. Иммунная толерантность, или иммунологическая толерантность, или иммунотолерантность, — это состояние невосприимчивости иммунной системы к веществам или тканям, которые способны вызывать иммунный ответ в данном организме. Ей посвящена данная статья.

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

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

УДК 616.1-036.1-07:[577.17:611.018.2]-085 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239590*

Филенко Я.М., Корж О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

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

For citation: Počki. 2021;10(3):137-142. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239590

Резюме. ***Мета*** *— оптимізація діагностики та оцінки хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) шляхом вивчення ролі адипокінів (лептину, оментину, вісфатину, резистину) у хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження було включено 100 хворих на гіпертонічну хворобу II та III ступеня 2-ї стадії, із них у 51 пацієнта було діагностовано хронічну хворобу нирок. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб.* ***Результати.*** *Наше дослідження показало, що рівні лептину, оментину, резистину та вісфатину були значно вищі у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХХН, на відміну від пацієнтів з ГХ без ХХН та групи контролю. За результатами дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН адипокіни вірогідно корелювали із систолічним артеріальним тиском (АТ), діастолічним АТ, ступенем ГХ, індексом маси тіла, ліпопротеїнами низької щільності, тиреоглобуліном, швидкістю клубочкової фільтрації, креатиніном, кінцево-діастолічним розміром, індексом відносної товщини стінок, масою міокарда лівого шлуночка, індексом маси міокарда лівого шлуночка, наявністю діастолічної дисфункції, типом діастолічної функції.* ***Висновки.*** *У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН відмічається вірогідне підвищення показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) в крові порівняно з хворими на ГХ без ХХН ($p < 0,05$) та практично здоровими особами ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що адипокіни (лептин, оментин, резистин, вісфатин) відіграють суттєву патогенетичну роль у хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з хронічною хворобою нирок.*

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

Вступ

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

Основним завданням для лікарів є вчасне виявлення, лікування та попередження прогресування захворювання. Це дозволить зменшити навантаження на систему охорони здоров'я та збільшити тривалість життя пацієнтів, оскільки загальна смертність від ХХН за останні 10 років зросла на 31,7 % [1].

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

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

© 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: Филенко Я.М., Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: fylenkoyana@gmail.com
For correspondence: Ya.M. Fylenko, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: fylenkoyana@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

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

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

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

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

Матеріали та методи

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

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

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

Підтвердження діагнозу проводили за допомогою лабораторних та інструментальних методів обстеження.

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

Кров на аналізи для вимірювання ліпідного спектра крові (загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тиреоглобуліну (ТГ)) та біохімічних показників, зокрема швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та креатиніну, брали після 12-годинного голодування.

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

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

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

Результати та обговорення

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

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

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

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

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

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

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

Було показано, що поєднання ГХ з ХХН асоціюється зі збільшенням відсоткової частки хворих з СН, дисліпідемією, гіперкреатинемією та зниженням ШКФ порівняно з групою хворих без ХХН ($p < 0,05$). При цьому відсоткова частка хворих на ІХС в обох групах вірогідно не відрізнялась ($p < 0,05$).

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

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

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

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

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

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

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

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

За результатами дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН адипокіни вірогідно корелювали із систолічним АТ ($p < 0,05$), діастолічним АТ ($p < 0,05$), ступенем ГХ ($p < 0,01$), ІМТ ($p < 0,05$), ЛПНЩ ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), ШКФ ($p < 0,05$), креатиніном ($p < 0,05$), КДР ($p < 0,05$), ІВТС ($p < 0,05$), ММЛШ ($p < 0,05$), ІММЛШ ($p < 0,05$), наявністю діастолічної дисфункції (ДД) ($p < 0,05$), типом діастолічної функції ($p < 0,05$).

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

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

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

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

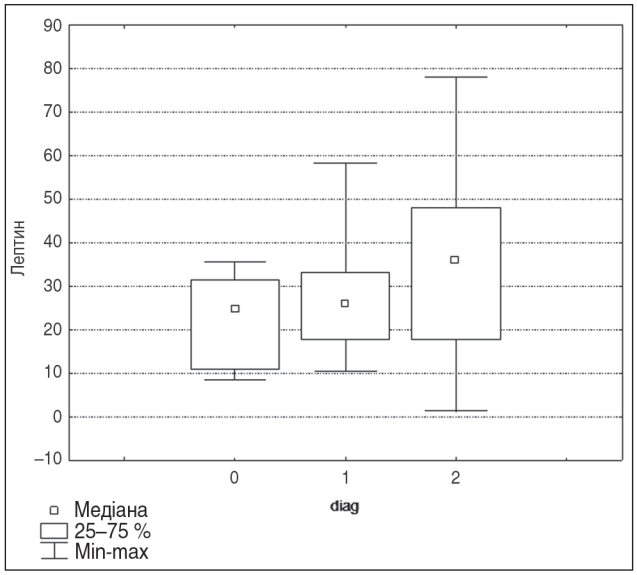


Рисунок 1. Діаграма розмаху лептину у хворих на ГХ, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та осіб контрольної групи

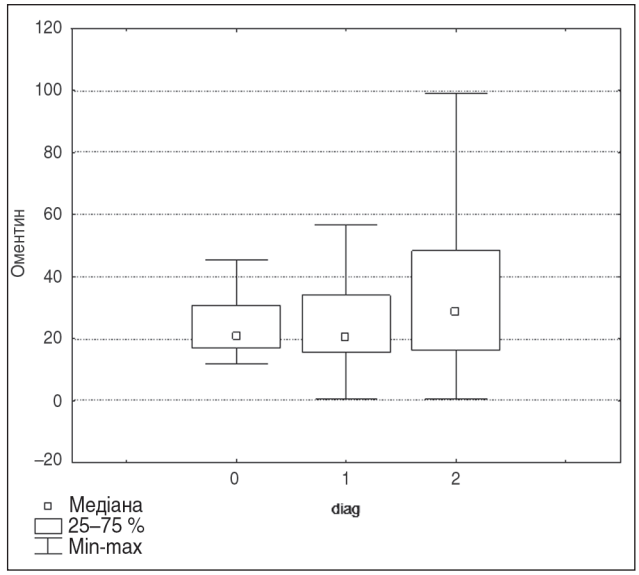


Рисунок 2. Діаграма розмаху оментину у хворих на ГХ, у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН та осіб контрольної групи

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

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

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

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

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

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

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

Висновки

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

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

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

У хворих на ГХ у поєднанні з ХХН зі зниженням ШКФ ≤ 90 мл/хв вірогідно зростають показники рівнів адипокінів, а за ШКФ ≤ 60 мл/хв показники рівнів адипокінів стабілізуються. Підвищення показників рівнів адипокінів (лептину, оментину, резистину, вісфатину) свідчить про їх участь у патогенезі порушення функціональної здатності нирок у хворих на ГХ у поєднанні з ХХН. Наявність зв'язків між підвищенням рівнів лептину, оментину, вісфатину та резистину вказує на те, що ці показники є взаємопотенціюючими чинниками у розвитку хронічної хвороби нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

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

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

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

References

1. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.*
2. *Solini A, Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011 Apr;13(4):252-257. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00446.x.*
3. *Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Mar;82(3):847-850. doi:10.1210/jcem.82.3.3817.*
4. *Sharma K, Considine RV, Michael B, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. Kidney Int. 1997 Jun;51(6):1980-1985. doi:10.1038/ki.1997.269.*
5. *Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. Kidney Int. 2006 Feb;69(3):596-604. doi:10.1038/sj.ki.5000089.*
6. *Menzaghi C, Salvemini L, Fini G, et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. PLoS One. 2012;7(6):e38414. doi:10.1371/journal.pone.0038414.*
7. *Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. Transplant Proc. Jan-Feb 2009;41(1):150-153. doi:10.1016/j.transproceed.2008.10.086.*
8. *Doumatey AP, Zhou J, Huang H, et al. Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in west africans. Int J Nephrol. 2012;2012:730920. doi:10.1155/2012/730920.*
9. *Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.*
10. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011). 2018 Oct;8(3):91-165. doi:10.1016/j.kisu.2018.06.001.*
11. *Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Anal-*

ysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1735-1745. doi:10.1681/ASN.2019010007.

12. Tekce H, Tekce BK, Aktas G, Alcelik A, Sengul E. Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Sep;122(8):451-456. doi:10.1055/s-0034-1375674.

13. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013 Jul 27;382(9889):339-352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

14. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. Curr Cardiol Rev. 2013 Nov;9(4):331-339. doi:10.2174/1573403x10666140214122234.

15. Tomey MI, Winston JA. Cardiovascular pathophysiology in chronic kidney disease: opportunities to transition from disease to health. Ann Glob Health. 2014 Jan-Feb;80(1):69-76. doi:10.1016/j.aogh.2013.12.007.

16. Zhang HP, Zou J, Xu ZQ, et al. Association of leptin, visfatin, apelin, resistin and adiponectin with clear cell renal cell carcinoma. Oncol Lett. 2017 Jan;13(1):463-468. doi:10.3892/ol.2016.5408.

17. Hsueh YM, Chen WJ, Lin YC, et al. Adiponectin gene polymorphisms and obesity increase the susceptibility to arsenic-related renal cell carcinoma. Toxicol Appl Pharmacol. 2018 Jul 1;350:11-20. doi:10.1016/j.taap.2018.04.034.

Отримано/Received 02.07.2021
Рецензовано/Revised 12.07.2021
Прийнято до друку/Accepted 21.07.2021

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

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

Ya.M. Filenko, O.M. Korzh
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Features of adipokine status in hypertensive patients with chronic kidney disease

Abstract. The study aimed at optimization of diagnosis and evaluation of chronic kidney disease (CKD) in hypertensive patients by studying the role of adipokines (leptin, omentin, visfatin, resistin) in patients with hypertension combined with chronic kidney disease. **Materials and methods.** The study enrolled 100 patients with hypertension of II and III degrees of Stage 2, of which 51 patients were diagnosed with chronic kidney disease. The control group consisted of 20 apparently healthy people. **Results.** Our study showed that leptin, omentin, resistin, and visfatin levels were significantly higher in patients with essential hypertension (EH) combined with CKD, in contrast to patients with EH without CKD and in the control group. The results of the Kraskel-Wallis dispersion analysis demonstrated that in patients with EH combined with CKD, adipokines significantly correlated with systolic blood pressure (BP), diastolic blood pressure, hypertension degree, body mass index, low-density lipoproteins, thyroglobulin, glomerular filtration rate, creatinine, end-diastolic size, relative wall thickness index, left ventricular myocardial mass, left ventricular myocardial mass index, presence of diastolic dysfunction, type of diastolic function. **Conclusions.** Hypertensive patients with CKD presented with a significant increase in adipokine levels (leptin, omentin, resistin, visfatin) in the blood compared to patients with EH without CKD ($p < 0.05$) and apparently healthy individuals ($p < 0.05$). The data obtained indicate that adipokines (leptin, omentin, resistin, visfatin) have a significant pathogenetic role in patients with hypertension combined with chronic kidney disease.

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

Филенко Я.М., Корж А.Н.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

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

Резюме. Цель — оптимизация диагностики и оценки хронической болезни почек (ХБП) у больных гипертонической болезнью (ГБ) путем изучения роли адипокинов (лептина, оментина, висфатина, резистина) у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хронической болезнью почек. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 больных гипертонической болезнью II и III степени 2-й стадии, у 51 пациента была диагностирована хроническая болезнь почек. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. **Результаты.** Наше исследование показало, что уровни лептина, оментина, резистина и висфатина были значительно выше у пациентов с ГБ в сочетании с ХБП, в отличие от пациентов с ГБ без ХБП и группы контроля. По результатам дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса, у больных ГБ в сочетании с ХБП адипокины достоверно коррелировали с систолическим артериальным давлением (АД), диастолическим АД, степенью ГБ, индексом массы тела, липопротеинами низкой плотности, тиреоглобулином, скоростью клубочковой фильтрации, креатинином, конечно-диастолическим размером, индексом относительной толщины стенок, массой миокарда левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, наличием диастолической дисфункции, типом диастолической функции. **Выводы.** У больных с ГБ в сочетании с ХБП отмечается достоверное повышение показателей уровней адипокинов (лептина, оментина, резистина, висфатина) в крови по сравнению с больными ГБ без ХБП ($p < 0,05$) и практически здоровыми лицами ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что адипокины (лептин, оментин, резистин, висфатин) играют существенную патогенетическую роль у больных с гипертонической болезнью в сочетании с хронической болезнью почек.

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

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

UDC 616.12-008.46 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239591*

D.D. Ivanov[1], M.D. Ivanova[1], T. Crestanello[2]
[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]Milan, Italy

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

For citation: Počki. 2021;10(3):143-149. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239591

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

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

© 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: mmaprofivanov@gmail.com
For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: mmaprofivanov@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Background

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

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

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

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

Materials and methods

The BIRCOV trial (AR**B**, ACE**I**, D**R**i in **COV**ID-19) is registered in ClinicalTrials.gov (NCT04364984, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364984). The study began on April 1, 2020; the primary completion was achieved on July 24, 2021, and final results were available on August 1, 2021.

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

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

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

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

Sex: all.

Inclusion criteria: hypertension, stage 1–2.

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

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

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

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

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

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

Results

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

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

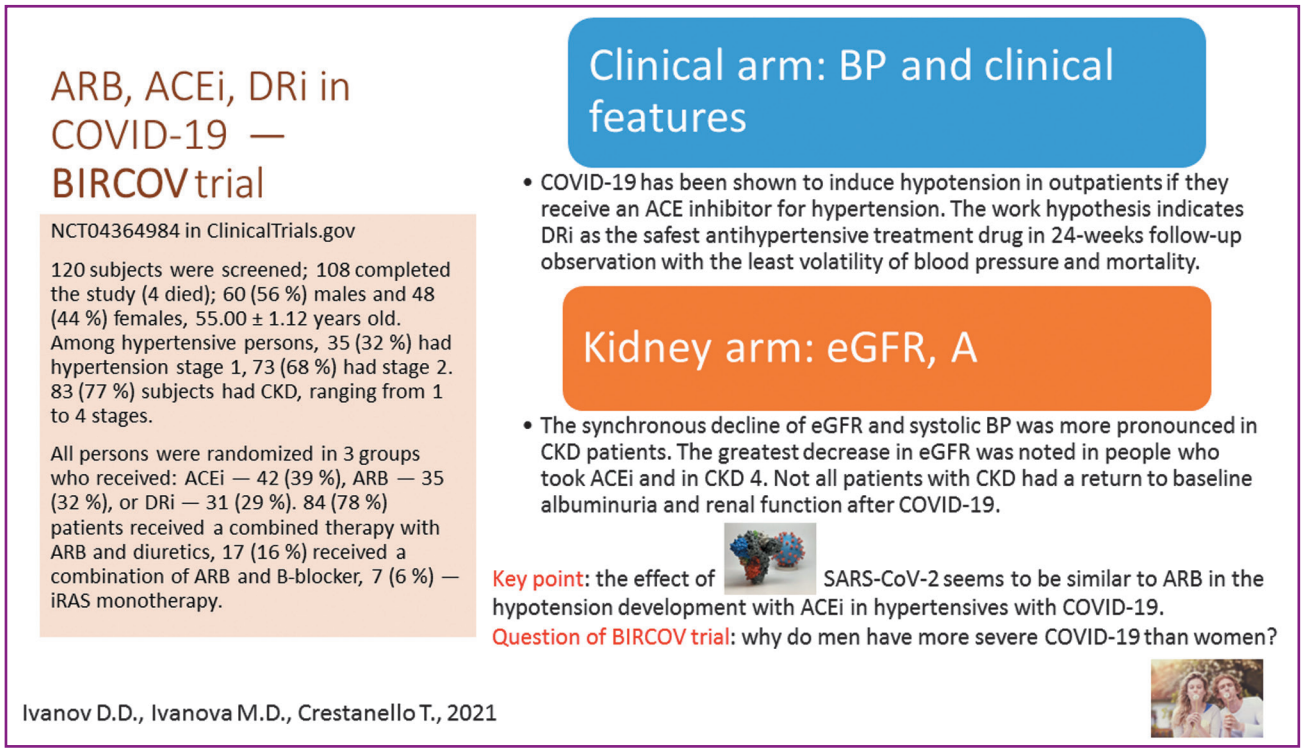
Clinical features arm

Primary outcome measure: blood pressure

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

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

Infographics



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

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

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

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

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

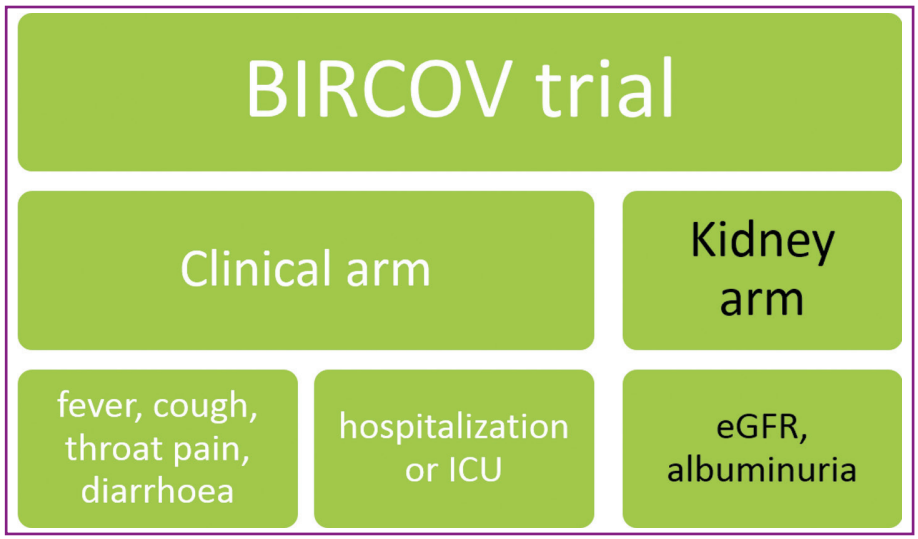


Figure 1. The BIRCOV trial

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

— the number of patients with fever (above 37.2 °C) up to 3 weeks,

— the number of patients with cough (time frame: 12 weeks),

— the number of patients with throat pain (time frame: 2 weeks),

— the number of patients with diarrhoea (time frame: 2 weeks),

— the number of patients who needed hospitalization and intensive care unit (time frame: 24 weeks).

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

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

Kidney arm

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

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

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

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

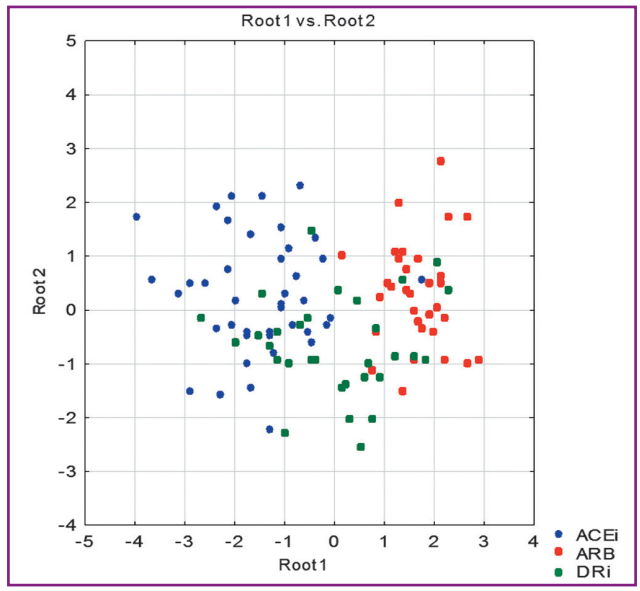


Figure 2. Systolic and diastolic blood pressure values 2 weeks after the onset of COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

Discussion

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

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

Jordana B. Cohen et al. (2021) presented three possible mechanisms of the effect of RAS inhibitors, one of which, in our opinion, was shown in the results of the BIRKOV study [15]. At the same time, a small triple-blind study has shown no reduction in blood pressure. Perhaps, staying in intensive care units and hospitals does not allow us to depict the features that were established by us on an outpatient basis [16].

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

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

Conclusions

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

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

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

Table 3. The changes in eGFR (ml/min/1.73 m²) in patients by the weeks and groups of antihypertensive treatment

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

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

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

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

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

References

1. *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). COVID-19: news and information. Available from: www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/toggle-id-8.*
2. *Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi:10.1056/NEJMoa2008975.*
3. *Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. Circ Res. 2021 Apr 30;128(9):1323-1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.*
4. *Bojkova D, Klann K, Koch B, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature. 2020 Jul;583(7816):469-472. doi:10.1038/s41586-020-2332-7.*
5. *Davidson AD, Williamson MK, Lewis S, et al. Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein. Genome Med. 2020 Jul 28;12(1):68. doi:10.1186/s13073-020-00763-0.*
6. *Nephrology Journal Club (NephJC). ACE2 and hypertension. Available from: http://www.nephjc.com/news/covidace2. Accessed: October 4, 2020.*
7. *Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621.*
8. *Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. Nat Rev Cardiol. 2020 May;17(5):313. doi:10.1038/s41569-020-0368-x.*
9. *Evidence-Based Practice and Information Mastery: POEMs and DOEs. Available from: https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516.*
10. *Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. Ann Nutr Metab. 2020;76(Suppl 1):69-70. doi:10.1159/000515276.*
11. *GIGA Online Calculators. Available from: https://www.gigacalculator.com/calculators/.*
12. *Kidney Failure Risk Equation (4 Variable): Calculator. Available from: https://qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable.*
13. *Nephrology Journal Club (NephJC). COVID-19. Available from: http://www.nephjc.com/covid19.*
14. *Aronson JK, Ferner RE. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers in COVID-19. Available from: http://www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19/. Accessed: March 31, 2020.*
15. *Cohen JB, South AM, Shaltout HA, Sinclair MR, Sparks MA. Renin-angiotensin system blockade in the COVID-19 pandemic. Clin Kidney J. 2021 Feb 2;14(Suppl 1):i48-i59. doi:10.1093/ckj/sfab026.*
16. *Najmeddin F, Solhjoo M, Ashraf H, et al. Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Early Outcomes of Hypertensive COVID-19 Patients: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. Am J Hypertens. 2021 Jul 15:hpab111. doi:10.1093/ajh/hpab111.*
17. *ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):87-94. doi:10.1093/ndt/gfaa314.*
18. *Chung EY, Palmer SC, Natale P, et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People with CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2021 Aug 5:S0272-6386(21)00771-X. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.003.*
19. *Jia N, Zhang G, Sun X, et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on the risk of all-cause mortality and other clinical outcomes in patients with confirmed COVID-19: A systemic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021 Jul 28. doi:10.1111/jch.14329.*
20. *Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi:10.1038/s41598-021-95565-8.*

Received 20.08.2021
Revised 02.09.2021
Accepted 06.09.2021

Information about authors
Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2609-0051.
Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7636-1000.
Tommy Crestanello, Milan, Italy.

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

Іванов Д.Д.[1], Іванова М.Д.[1], Крестанелло Т.[2]
[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2]м. Мілан, Італія

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

Резюме. Актуальність. У літературі дискутується питання про можливий вплив інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) на стан людей з гіпертензією, які захворіли на COVID-19. Основою для такої дискусії є використання коронавірусом рецептора ангіотензинперетворюючого фермента 2 (АПФ) для проникнення в клітину. Три можливі механізми взаємодії іРААС з коронавірусом можуть бути реалізовані в клінічній практиці: погіршення перебігу інфекції, нейтральний або той, що допомагає організму чинити опір COVID-19. З огляду на різні механізми зниження тиску інгібіторами РААС можна очікувати й відмінностей в стані людей з COVID-19, які отримують названі препарати. **Метою** дослідження було вивчення клінічних особливостей і лабораторних показників у пацієнтів із гіпертензією 1–2-го ступеня, які отримували іРААС і захворіли на COVID-19. **Матеріали та методи.** Дослідження POEM (Докази, орієнтовані на пацієнта, що мають значення) проводилося як відкрите перспективне рандомізоване в двох медичних центрах у пацієнтів, які захворіли на COVID-19, що попередньо отримували іАПФ, або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), або прямі інгібітори реніну (ПІР) як основну антигіпертензивну терапію. Було обстежено 120 людей з гіперто-

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

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

Иванов Д.Д.[1], Иванова М.Д.[1], Крестанелло Т.[2]
[1]Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
[2]г. Милан, Италия

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

Резюме. Актуальность. В литературе дискутируется вопрос о возможном влиянии ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) на состояние людей с гипертензией, которые заболели COVID-19. Основой для такой дискуссии является использование коронавирусом рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ) для проникновения в клетку. Три возможных механизма взаимодействия иРААС с коронавирусом могут быть реализованы в клинической практике: усугубляющий течение инфекции, нейтральный или помогающий организму. Учитывая различный механизм снижения давления ингибиторами РААС, можно ожидать и различия в состоянии людей с COVID-19, получающих названные препараты. **Целью** исследования явилось изучение клинических особенностей и лабораторных показателей у пациентов с гипертензией 1–2-й степени, получавших иРААС и заболевших COVID-19. **Материалы и методы.** Исследование POEM (Доказательства, ориентированные на пациента и имеющие значение) проводилось как открытое проспективное рандомизированное исследование в двух медицинских центрах с участием людей, которые заболели COVID-19 и получали иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или прямые ингибиторы ренина (ПИР) в качестве базовой антигипертензивной терапии. Отобрано 120 человек с гипертензией 1–2-й стадии, 108 из них участвовали в исследовании BIRCOV. COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР-теста, наблюдение за заболеванием разделено на 2 периода: до 12 недель и до 24 недель. Первичная конечная точка: артериальное давление (АД), которое было известно за неделю до COVID-19 и затем мониторировалось во время начала заболевания, на 2, 4, 12, 24-й неделе от его дебюта. Вторичными конечными точками были клинические характеристики. Отдельно был проведен субанализ пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). **Результаты.** Все пациенты были рандомизированы в 3 группы, которые соответственно получали: ИАПФ — 42 (39 %), БРА — 35 (32 %) или ПИР — 31 (29 %). Исследование BIRCOV зафиксировало тенденцию к снижению АД в первые две недели заболевания COVID-19 с его постепенным возвращением к исходным значениям вплоть до 12-й недели. У 23 (21 %) пациентов был отменен прием лекарств на срок до 2 недель из-за тяжелой гипотензии. Однако значения АД после COVID-19 у большинства испытуемых оставались ниже исходного уровня в течение 4 недель. Использование ингибиторов АПФ значительно увеличивало риск синдрома отмены по сравнению с ПИР (ОР 1,648; 95% ДИ 0,772–3,519; NNT 7,0) и БРА (ОР 13,023; 95% ДИ 1,815–93,426; NNT 2,9) из-за COVID-19. Синхронное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и систолического АД было более выражено у пациентов с ХБП. Наибольшее снижение рСКФ было отмечено у людей, принимавших иАПФ. Снижение рСКФ варьировало от 23 % при ХБП 1-й стадии до 45 % при ХБП 4-й стадии. Два человека нуждались в кратковременном диализе. Анализ вторичной конечной точки показал, что у 23 % людей без предшествующей альбуминурии она появилась в диапазоне А2. В течение 12 недель наблюдения у 81 % пациентов наблюдалась спонтанная ликвидация альбуминурии. После COVID-19 (сроки наблюдения свыше 12 недель) альбуминурия сохранялась у 19 % пациентов, 90 % из них имели ХБП. У пациентов с предшествующей ХБП наблюдалось увеличение альбуминурии в 78 % случаев, а ее возврат к исходному уровню отмечен только у 24 % пациентов к 12-й неделе и 49 % через 24 недели. **Выводы.** У людей с гипертензией 1–2-й степени, постоянно получающих ингибиторы РААС при заболевании COVID-19, может развиваться гипотензия при приеме иАПФ. COVID-19 приводит к транзиторному возникновению альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации, что особенно опасно для людей с ХБП.

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

Матеріали до нефрологічної академії REENA

Materials to Nephrology Academy REENA

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

УДК 615.254-616.611 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239592*

Іванов Д.Д.

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

Контроль розміру простих кіст нирок комбінацією засобів рослинного походження

For citation: Počki. 2021;10(3):150-155. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239592

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

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

Вступ: що таке проста кіста нирки

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

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

© 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: mmaprofivanov@gmail.com

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: mmaprofivanov@gmail.com

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

Верифікація діагнозу

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

— відстеження креатиніну крові (розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, наприклад, за додатком yourGFR);

— аналіз темпу зростання розмірів кіст і їх структури;

— аналіз сечі.

Лікування

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

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

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

— екстракт коренів і кореневищ лопуха справжнього (Arctium lappa) порошкоподібний;

— екстракт трави мучниці звичайної (Arctostaphylos uva-ursi Spreng.) порошкоподібний;

— екстракт плодових тіл березового гриба (Inonotus obliquus) порошкоподібний;

— екстракт плодів шипшини травневої (Rosa majalis Hermm.) порошкоподібний;

— екстракт коренеплодів і листя петрушки городньої (Petroselinum sativum) порошкоподібний;

— екстракт коренів з кореневищами пирію повзучого (Agropyrum resens) порошкоподібний;

— лікопін (Lycopene) з насіння плодів томатів їстівних (Lycopersicon esculentum);

— екстракт незрілих плодів чорного горіха (Juglans nigra) порошкоподібний.

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

Нагадаю, що ДД можна поділити на такі види:

— нутрицевтики — поживні речовини, у тому числі вітаміни, мікроелементи й макроелементи, амінокислоти;

— парафармацевтики (префікс «пара» (з грецької) означає «поруч» або «за межами») є альтернативними натуральними засобами лікування, до яких належать, зокрема, біофлавоноїди, антиоксиданти, фітоестрогени;

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

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

Власний досвід

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

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

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

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

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

Тривалість дослідження: 6 місяців.

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

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

Результати

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

Статистичний аналіз результатів поданий у табл. 1.

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

Переносимість дієтичної добавки Анеза

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

Висновки й практичне значення

Комбінований рослинний засіб Анеза запропонований для контролю збільшення розмірів простих кіст. Багатокомпонентний комплекс має різнонаправлену дію, яка, згідно з результатами проведеного нами дослідження, призводить до статистично значущого зменшення розмірів простих кіст у нирках протягом 6 місяців прийому в усіх осіб з кістами I–II категорії за Bosniak. Найбільша ефективність спостерігається в жінок після 40 років і чоловіків до 40 років.

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

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

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

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

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

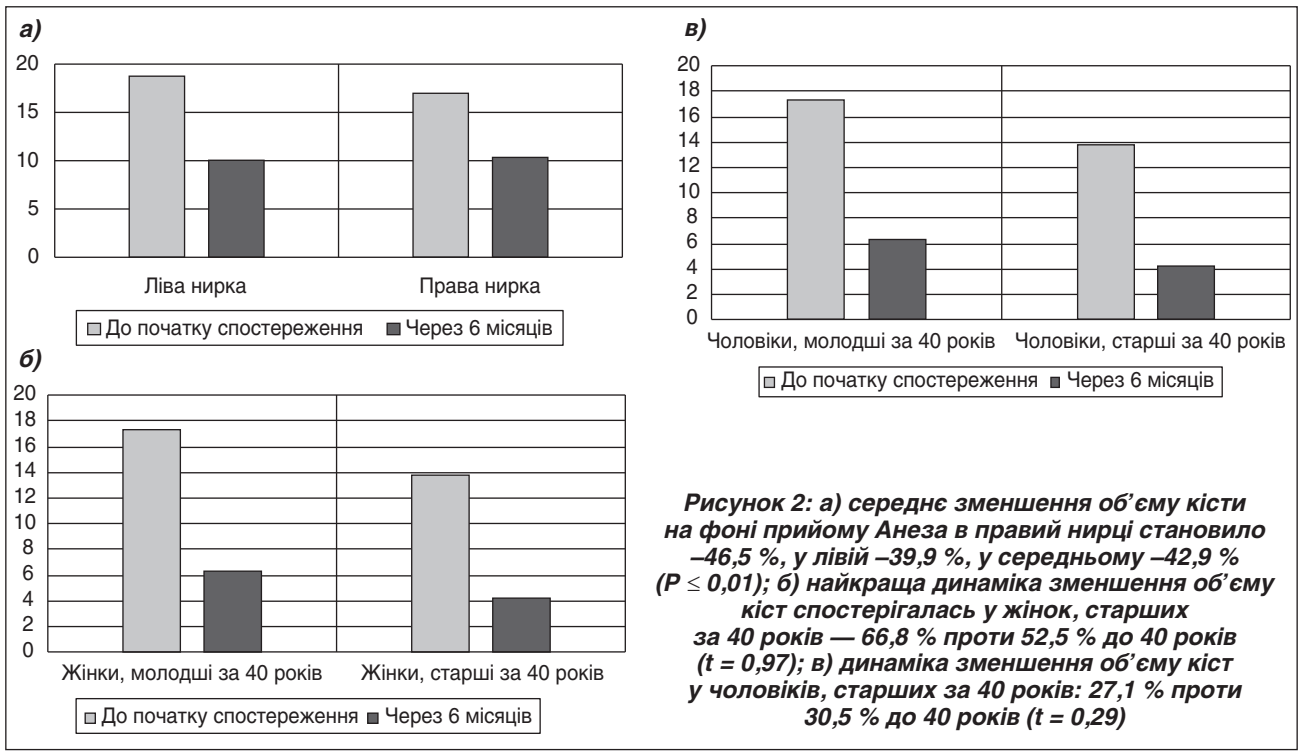


Рисунок 2: а) середнє зменшення об'єму кісти на фоні прийому Анеза в правій нирці становило –46,5 %, у лівій –39,9 %, у середньому –42,9 % (P ≤ 0,01); б) найкраща динаміка зменшення об'єму кіст спостерігалась у жінок, старших за 40 років — 66,8 % проти 52,5 % до 40 років (t = 0,97); в) динаміка зменшення об'єму кіст у чоловіків, старших за 40 років: 27,1 % проти 30,5 % до 40 років (t = 0,29)

Таблиця 2

Властивості	Екстракт коренів і кореневищ лопуха справжнього (Arctium lappa) порошкоподібний	Екстракт трави мучниці звичайної (Arctostaphylos uva-ursi Spreng.) порошкоподібний	Екстракт плодових тіл березового гриба (Inonotus obliquus) порошкоподібний	Екстракт плодів шипшини травневої (Rosa majalis Hermm.) порошкоподібний	Екстракт коренеплодів і листя петрушки городньої (Petroselinum sativum) порошкоподібний	Екстракт коренів з кореневищами пирію повзучого (Agropyrum resens) порошкоподібний	Лікопін (Lycopene) з насіння плодів томатів їстівних (Lycopersicon esculentum)	Екстракт незрілих плодів чорного горіха (Juglans nigra) порошкоподібний
Протизапальні								
Сечогінні								
Жовчогінні								
Потогінні								
Гіпоглікемічні								
Антисептичні								
Антибактеріальні								
Антифунгіальні								
Гіпотензивні								
Седативні								
Протицинготні								
Антисклеротичні								
Спазмолітичні								
Обволікаючі								
Метаболічні								
Антиоксидантні								
Радіопротекторні								
Протипухлинні								
Імуностимулюючі								
Вазодилатаційні								
Антигельмінтні								
Репаративні								

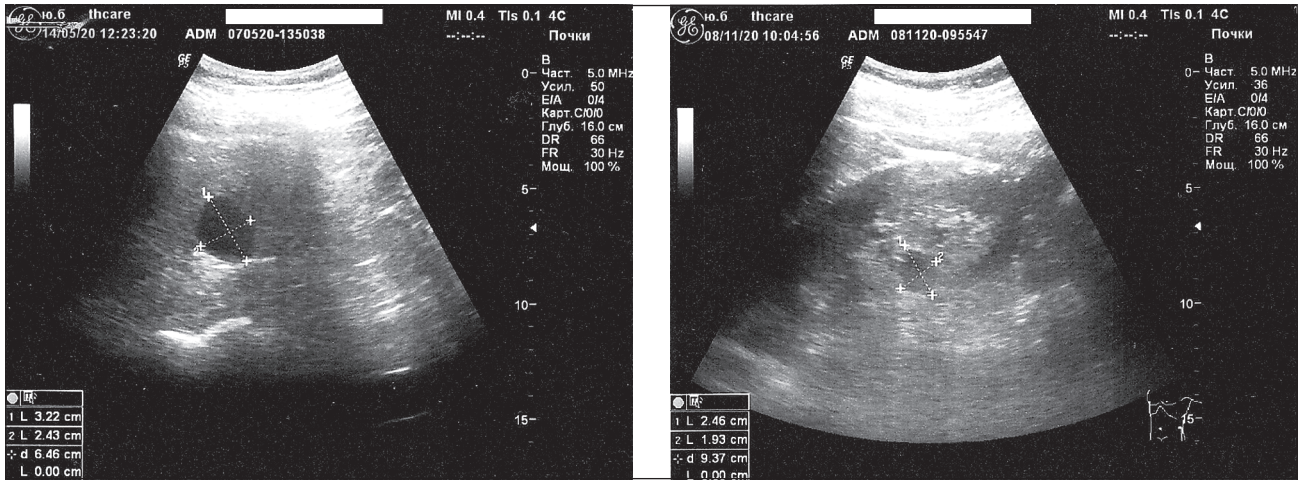


Рисунок 2

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

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

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

References

1. *Kruglov O. Kidney cyst classification according to Bosniak. Available from: https://radiographia.info/article/kista-pochki-klassifikatsiya-po-bosniak. (in Russian).*

2. *Evidence-Based Practice and Information Mastery: POEMs and DOEs. Available from: https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516. Accessed: July 15, 2021.*

3. *Calculation of Student's t-test when comparing mean values (online calculator). Available from: https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html. (in Russian).*

4. *Gajowik A, Dobrzyńska MM. Lycopene - antioxidant with radioprotective and anticancer properties. A review. Rocz Panstw Zakl Hig. 2014;65(4):263-271.*

5. *Basu A, Imrhan V. Tomatoes versus lycopene in oxidative stress and carcinogenesis: conclusions from clinical trials. Eur J Clin Nutr. 2007 Mar;61(3):295-303. doi:10.1038/sj.ejcn.1602510.*

6. *Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, et al. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data From the ESPN/ERA-EDTA Registry. Am J Transplant. 2016 Jul;16(7):2097-2105. doi:10.1111/ajt.13723.*

7. *Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. Ann Nutr Metab. 2020;76(Suppl 1):69-70. doi:10.1159/000515276.*

Отримано/Received 07.07.2021
Рецензовано/Revised 18.07.2021
Прийнято до друку/Accepted 27.07.2021

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

Conflicts of interests. The author is an organizer and overseer of the investigation. Before that the author took part in Aneza promotion and collected fees from the manufacturer.
Information about funding. The material is prepared on the author's own dime and upon his own initiative to raise awareness of physicians in controlling cysts in patients.

D.D. Ivanov
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Abstract. The effectiveness of the dietary supplement Aneza is presented with a practical approach. Aneza is positioned to control the size of simple kidney cysts. The author considers the properties of dietary supplements, which became the basis for a 6-month initiative study EFFECTIVENESS OF ANESA IN SIMPLE KIDNEY CYSTS (ETAP). The POEM study design was based on evidence-based practice and was conducted as an open prospective randomized in one group free of charge in 60 people aged 30 to 65 years with a diagnosed cyst I–II according to Bosniak. Exclusion criteria were as follows: invasive urological history, renal failure (chronic kidney disease stage 3 and above). The average decrease in the volume of the cyst on the background of receiving Aneza in the right kidney was minus 46.5 %, in the left — minus 39.9 %, on average minus 42.9 % ($P \leq 0.01$). The best dynamics of cyst volume reduction was observed in women older than 40 years — 66.8 % vs. 52.5 % up to 40 years: ($t = 0.97$), and in men up to 40 years old: 27.1 % vs. 30.5 % ($t = 0.29$). The study confirms the effectiveness of Aneza in people with simple kidney cysts and, in the author's opinion, a dietary supplement can be recommended as an additional means of controlling the growth of kidney cysts I–II according to Bosniak.

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

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

Контроль размера простых кист почек комбинацией средств растительного происхождения

Резюме. В статье рассматривается эффективность применения диетической добавки Анеза, которая рекомендуется для контроля размеров простых кист почек. Автором рассмотрены свойства диетической добавки, которые стали основой для проведения 6-месячного инициативного исследования «ЭффекТивность Анеза при Простых кистах почек» (ЭТАП). Дизайн исследования был основан на доказательной практике РОЕМ. Исследование проводилось как открытое перспективное рандомизированное в одной группе на безвозмездной основе у 60 человек в возрасте от 30 до 65 лет с диагностированной кистой почки I–II категории по Bosniak. Критерии исключения: инвазивный урологический анамнез, почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше). Среднее уменьшение объема кисты на фоне приема Анеза в правый почке составило 46,5 %, в левой — 39,9 %, в среднем 42,9 % ($P \leq 0,01$). Лучшая динамика уменьшения объема кист наблюдалась у женщин старше 40 лет — 66,8 % против 52,5 % до 40 лет ($t = 0,97$) и у мужчин младше 40 лет: 27,1 % против 30,5 % ($t = 0,29$). Проведенное исследование подтверждает эффективность препарата Анеза у людей с простыми кистами почек, и, по мнению автора, диетическая добавка может быть рекомендована в качестве дополнительного средства контроля роста кист почек I–II категории по Bosniak.

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

Матеріали до нефрологічної академії REENA

Materials to Nephrology Academy REENA

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

УДК 615.254-616.611 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239593*

Іванов Д.Д.

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

Як потенціювати дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи?

For citation: Počki. 2021;10(3):156-161. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239593

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

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

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

Особливістю рослини є невибагливість до ґрунту, стійкість до високих температур та поліпшення азотистого балансу в екосистемі поширення із відновленням її балансу. Щодо мікроорганізмів оточення, наприклад *Streptomyces*, леспедеза проявляє симбіотичну дію із пригніченням активності останніх та ослаблює бактеріальний мікробіом навколо себе [1, 5–7]. Здавна препарати рослини використовувались як ліки при невралгії, як протизапальні засоби та антидоти [8]. У сучасному світі рослинні препарати викликають все більший інтерес як засоби для лікування гострих та хронічних станів, і екстракт леспедези головчастої набуває популярності завдяки великій кількості доказових даних.

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

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

© 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: mmaprofivanov@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Установлено, що леспедеза головчаста має гіпохолестеринемічний ефект, запобігає атеросклеротичній дегенерації ендотелію. Інгібування леспедезою сигнальних шляхів запалення дозволяє знизити ефект глюкотоксичності й уникнути метилгліоксально-індукованої дисфункції ендотелію судин завдяки запобіганню формуванню вільних кінцевих продуктів глікації та руйнуванню вже наявних. Це особливо актуально для пацієнтів із діабетом, у яких дисфункція ендотелію ускладнює управління гіпертензією та пришвидшує розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). Антидіабетична дія препарату посилюється здатністю до корекції гіперглікемії та промоцією використання глюкози скелетними м'язами [16, 17].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

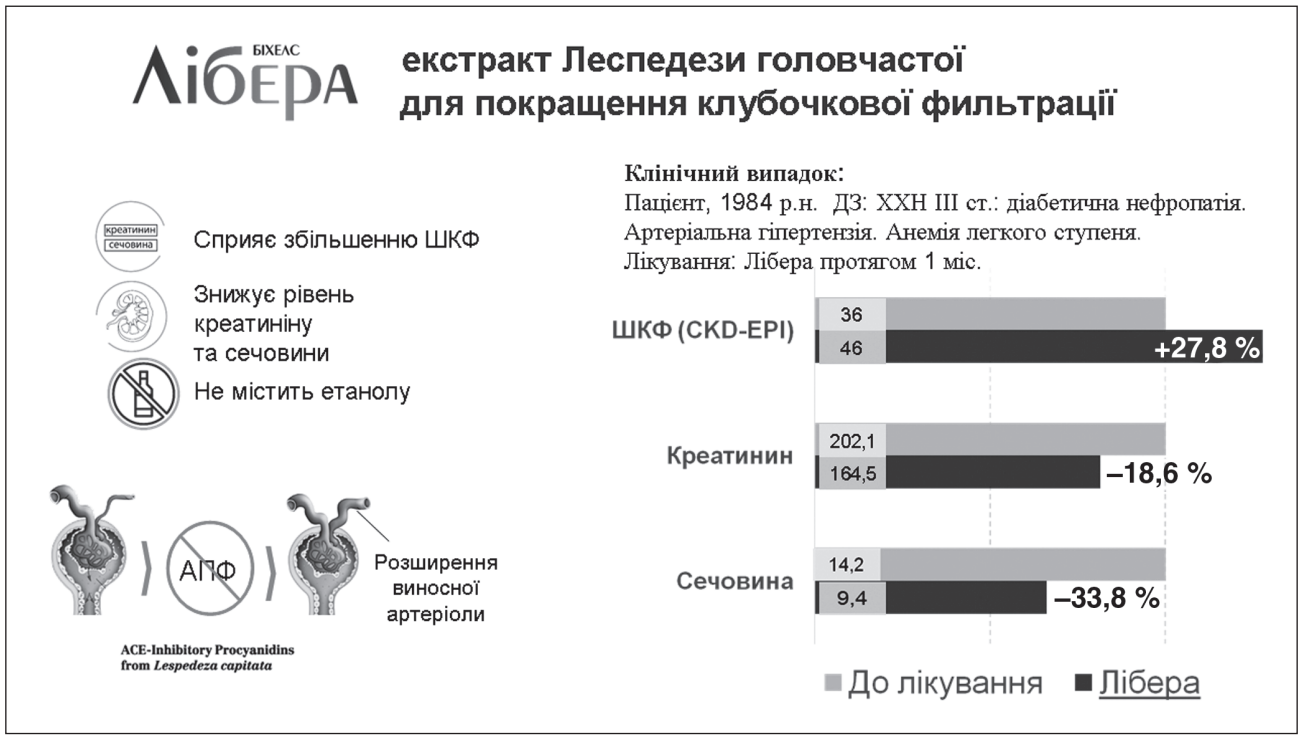


Рисунок 1

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

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

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

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

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

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

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

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

Препарат призначається за рекомендацією лікаря як дієтична добавка з метою нормалізації функціонального стану нирок, у комплексі із повноцінним збалансованим раціоном харчування, а також для зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи.

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

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

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

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

References

1. *United States Department of Agriculture(USDA); Natural Resources Conservation Service (NRCS). Kanoka roundhead lespedeza (Lespedeza capitata): Release Brochure. Manhattan, KS: Manhattan Plant Materials Center; 2011. 2 p.*

2. *Barbosa-Filho J, Martins VKM, Rabelo LA, et al. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE): a review between 1980-2000. Rev Bras Farmacogn. 2006;16(3):421-446. doi:10.1590/S0102-695X2006000300021.*

3. *Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. Iran J Kidney Dis. 2012 Nov;6(6):407-418.*

4. *Gwaltney-Brant ShM. Chapter 8 - Nutraceuticals in renal diseases. In: Gupta RE, editor. Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity. San Diego: Academic Press; 2016. 101-108 pp. doi:10.1016/B978-0-12-802147-7.00008-5.*

5. *Whittington HR, Deede L, Powers JS. Growth responses, biomass partitioning, and nitrogen isotopes of prairie legumes in response to elevated temperature and varying nitrogen source in a growth chamber experiment. Am J Bot. 2012 May;99(5):838-846. doi:10.3732/ajb.1100283.*

6. *Bakker MG, Schlatter DC, Otto-Hanson L, Kinkel LL. Diffuse symbioses: roles of plant-plant, plant-microbe and microbe-microbe interactions in structuring the soil microbiome. Mol Ecol. 2014 Mar;23(6):1571-1583. doi:10.1111/mec.12571.*

7. *Bakker MG, Bradeen JM, Kinkel LL. Effects of plant host species and plant community richness on streptomycete community structure. FEMS Microbiol Ecol. 2013 Mar;83(3):596-606. doi:10.1111/1574-6941.12017.*

8. *United States Department of Agriculture (USDA); Natural Resources Conservation Service (NRCS). Plants Database: Plant List of Accepted Nomenclature, Taxonomy and Symbols. Available from: https://plants.usda.gov/home.*

9. *National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM). The French Pharmacopoeia. Saint-Denis: ANSM; 2012. (in French).*

10. *Torloni L, Facó L, Magaton E, Eberlin S, Alves Tabarini Pinheiro AL. 16311 Protective effects of an active complex against unbalanced biomarkers induced by infrared-A radiation, blue light, and heavy metals: An integral approach of skin aging. JAAD. 2020;83(Suppl 6):AB175. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.790.*

11. Pastorino G, Borghesi B, Burlando B, Marchetti C, Cornara L, Ribulla S. Biological activities of the legume crops Melilotus officinalis and Lespedeza capitata for skin care and pharmaceutical applications. Industrial Crops and Products. 2017;96:158-164. doi:10.1016/j.indcrop.2016.11.047.

12. Yeom M, Lee H, Shin S, Park D, Jung E. PER, a Circadian Clock Component, Mediates the Suppression of MMP-1 Expression in HaCaT Keratinocytes by cAMP. Molecules. 2018 Mar 23;23(4):745. doi:10.3390/molecules23040745.

13. Sami U. Methanolic extract from Lespedeza bicolor: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. J Tradit Chin Med. 2017 Aug;37(4):444-451.

14. Roydhouse JK, Menapace LA, Xia H, et al. Concomitant botanical medicine use among patients participating in commercial prostate cancer trials. Complement Ther Med. 2020 Nov;54:102549. doi:10.1016/j.ctim.2020.102549.

15. Gwaltney-Brant ShM. Chapter 9 - Nutraceuticals in renal diseases. In: Gupta RC, Lall R, Srivastava A, editors. Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2021. 131-139 pp. doi:10.1016/B978-0-12-821038-3.00008-2.

16. Do MH, Lee JH, Wahedi HM, et al. Lespedeza bicolor ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. Phytomedicine. 2017 Dec 1;36:26-36. doi:10.1016/j.phymed.2017.09.005.

17. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell Metab. 2013 Jan 8;17(1):20-33. doi:10.1016/j.cmet.2012.11.012.

18. Lee JK, Kang DG, Lee HS. Vascular relaxation induced by aqueous extract of Lespedeza cuneata via the NO-cGMP pathway. J Nat Med. 2012 Jan;66(1):17-24. doi:10.1007/s11418-011-0546-6.

19. Shtrygol SYu, Tovchiga OV. Biologically active substances and drugs of herbal origin with nephroprotective effect. Farmacom. 2010;(1):140-156. (in Russian).

20. Tovchiga OV, Rolik SM, Shtrygol SYu. Nephroprotective preparations: the review of the ukrainian pharmaceutical market. Ukrainian biopharmaceutical journal. 2011;(13):29-36. (in Ukrainian).

21. Shebeko SK, Zupanets IA, Shalamay AS. The study of the influence of Glucuamine on the course of glomerulonephritis with renal failure in the experiment. Pharmacology and Drug Toxicology. 2017;(56):66-71. (in Ukrainian).

22. Wagner H, Elbl G. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. Planta Med. 1992 Jun;58(3):297. doi:10.1055/s-2006-961466.

23. Cornara L, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Potential of Temperate Forage Legumes: A Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Jul 29;56(Suppl 1):S149-61. doi:10.1080/10408398.2015.1038378.

24. Iakovleva EV. Zabolevaniia pochek v praktike uchastkovogo terapevta: uchebno-metodicheskoe posobie [Kidney disease in the practice of the local therapist: teaching aid]. Minsk: BGMU; 2010. 52 p. (in Russian).

25. Fan X, Wei W, Huang J, Liu X, Ci X. Isoorientin Attenuates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity Through the Inhibition of Oxidative Stress and Apoptosis via Activating the SIRT1/SIRT6/Nrf-2 Pathway. Front Pharmacol. 2020 Mar 18;11:264. doi:10.3389/fphar.2020.00264.

26. Popova SI, Dikhtyarev SI, Maslova NF, Litvinenko VI, Almakaeva LG. Healing of kidney diseases with herbal drugs. Fitoterapia. 2011;(4):40-44. (in Russian).

27. Tovchiga OV, Shtrygol SYu. Effect of medicinal plants on the excretory renal function (a review). Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2009;72(3):50-59. doi:10.30906/0869-2092-2009-72-3-50-59. (in Russian).

28. Libera: instructions for the drug. Available from: https://behealth.com.ua/products/kidney_health/libera.

29. Libera: instructions for the drug. Available from: https://compendium.com.ua/dec/322073/.

Отримано/Received 27.05.2021
Рецензовано/Revised 11.06.2021
Прийнято до друку/Accepted 18.06.2021

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

Conflicts of interests. The author took part in the promotion Libera and collected a fee from the producing company.
Information about funding. The material is prepared on the author's own dime and upon his own initiative to raise awareness of physicians in kidney protection.

D.D. Ivanov
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Abstract. The scientific review presents a practical analysis of the properties of Lespedeza capitata in terms of its attractiveness for nephrological practice. Lespedeza shows many effects on ectoderm derivatives, including skin and the kidneys. Thus, the results of studies showed significant stimulation of the growth of fibroblasts and keratinocytes, as well as increased collagen synthesis with a lipolytic effect on adipocytes. The researchers concluded the possibility of using herbal medicinal preparations of Lespedeza capitata to stimulate skin cells and tissue regeneration, for anti-aging therapy and induction of lipolysis due to flavonoid extract. Lespedeza capitata extract enhances diuresis, eliminates edema, reduces azotaemia and albuminuria, increases sodium excretion, and to lesser extent potassium, promotes renal filtration and excretion of nitrogenous products in the urine. The advantages of phytotherapy in normalizing the capillary permeability of the glomeruli are a mild diuretic effect, which prevents a significant loss of electrolytes in contrast to synthetic diuretics. These effects are now considered as potentiating the action of inhibitors of the renin-angiotensin system, which is the basis of renoprotection in modern nephrology. Lespedeza flavonoids improve protein-energy metabolism, which has been demonstrated in many models of acute renal failure. Correction of protein metabolism has a favourable nephroprotective effect and slows the progression of chronic kidney disease (CKD) while maintaining normal excretory function. Lespedeza extract can be considered as a substance that enhances the action of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi), acting synergistically in inhibiting the activity of the renin-angiotensin system. This property of the drug becomes very relevant in patients with CKD stage 5 when the abolition of RAASi today corresponds to the current trend. Maintaining a small dose of RAASi in stage 10 CKD, or the use of RAASi with extrarenal elimination in combination with Lespedeza extract demonstrates encouraging results in clinical practice.

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

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

Как усилить действие ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы?

Резюме. В научном обзоре приведен практический анализ свойств леспедезы головчатой с точки зрения ее привлекательности для нефрологической практики. Леспедеза демонстрирует ряд эффектов на дериваты эктодермы, в частности кожу и почки. Так, результаты исследований показали достоверную стимуляцию роста фибробластов и кератиноцитов, а также усиление синтеза коллагена с липолитическим эффектом на адипоциты, что дало возможность использования фитопрепаратов леспедезы головчатой для стимуляции клеток кожи и регенерации тканей, с целью антивозрастной терапии и индукции липолиза благодаря экстракту флавоноидов. Экстракт леспедезы головчатой усиливает диурез, устраняет отеки, уменьшает уровень азотемии и альбуминурии, повышает выделение натрия и в меньшей степени калия, способствует улучшению почечной фильтрации и выведению азотистых продуктов с мочой. Преимуществами леспедезы в нормализации капиллярной проницаемости почечных клубочков является мягкое мочегонное действие, что предотвращает значительную потерю электролитов в отличие от синтетических диуретиков. Именно эти эффекты сегодня рассматриваются как потенцирующие действие ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), что является основой ренопротекции в современной нефрологии. Флавоноиды леспедезы улучшают белково-энергетический обмен, что было продемонстрировано на многих моделях острой почечной недостаточности. Коррекция белкового обмена имеет благоприятный нефропротекторный эффект и замедляет прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), сохраняя нормальную экскреторную функцию. Экстракт леспедезы можно рассматривать как субстанцию, которая усиливает действие иРААС, выступая синергично в угнетении активности ренин-ангиотензиновой системы. Это свойство препарата очень актуально для пациентов с ХБП 5-й стадии, у которых отмена иРААС сегодня отвечает тенденции в тактике лечения при конечной стадии заболеваний почек. Сохранение небольшой дозы иРААС при ХБП 5-й стадии или применение иРААС с внепочечным путем элиминации в сочетании с экстрактом леспедезы демонстрирует обнадеживающие результаты в клинический практике.

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

Сучасна фармакотерапія

Modern Pharmacotherapy

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

УДК 616.61-002.2-02:616.376-008.61-085.272 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239594*

Кушніренко С.В.[1], Іванов Д.Д.[1], Ротова С.О.[1], Кушніренко О.В.[2]
[1]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
[2]ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

Ренопротекторні можливості Lespedeza capitata у хворих на хронічну хворобу нирок із цукровим діабетом 2-го типу

For citation: Počki. 2021;10(3):162-168. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239594

Резюме. ***Актуальність.*** *На сьогодні питання ренопротекції вийшли за межі застосування тільки антигіпертензивної терапії. Стабільна цукрознижувальна терапія, уратзнижуюча терапія є невід'ємними фрагментами сучасної ренопротекції, що дозволяють покращувати функціональний стан нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і зменшення рівня екскреції альбуміну (РЕА) та співвідношення альбумін/креатинін (САК). Однак гіпоазотемічна терапія, спрямована на зменшення вмісту азотистих шлаків, залишається провідною складовою лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН).* ***Мета дослідження:*** *оцінка ренопротекторного потенціалу препарату Лібера (Lespedeza capitata) в пацієнтів із ХХН 2–3-ї стадії на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження включені 107 пацієнтів із ЦД 2-го типу, віком від 19 до 75 років (жіночої статі — 41,1 %, чоловічої статі — 58,9 %), ХХН 2–3-ї стадії, мікро- та макроальбумінурією (категорія А2 і А3). Пацієнти розділені на дві групи: група I — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія (n = 50), група II — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія у поєднанні з Lespedeza capitata (Лібера) (n = 57), яку призначали по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Критеріями ефективності лікування були: динаміка ШКФ, РЕА/САК у добовій сечі. Термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці.* ***Результати.*** *Ренопротекторний потенціал Lespedeza capitata (Лібера) продемонстрований через 3 місяці лікування у вигляді вірогідного збільшення ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст. II групи до 79,0 ± 1,4 мл/хв/1,73 м^2 порівняно з вихідними даними (p < 0,01) і результатами, отриманими в I групі через 3 місяці застосування тільки традиційної стабільної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії (p < 0,05). Застосування Лібери в комплексному лікуванні пацієнтів II групи із ХХН 3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що проявилось у поліпшенні ШКФ до 56,6 ± 2,1 мл/хв/1,73 м^2 порівняно з вихідними даними (p < 0,05) і результатами, отриманими в I групі, — 50,8 ± 1,9 мл/хв/1,73 м^2 (p < 0,05). Завдяки традиційній стабільній цукрознижувальній та антигіпертензивній терапії в I групі тільки 3 пацієнти (9,1 %) з категорії А2 перейшли через 3 місяці в категорію А1 (нормоальбумінурія) і 2 пацієнти (11,8 %) — із категорії А3 у категорію А2. У II групі призначення Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні зі стабільною цукрознижувальною та антигіпертензивною терапією сприяло переведенню 10 пацієнтів (27,8 %) із категорії А2 в А1 і 7 пацієнтів (33,3 %) із категорії А3 в А2 (p < 0,001).* ***Висновки.*** *Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню і поліпшенню фільтраційної функції нирок, зменшенню РЕА/САК у пацієнтів із ХХН 2–3-ї ст. (3a і 3b) на тлі ЦД 2-го типу й доводить ренопротекторну ефективність і безпеку.*

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок; цукровий діабет; ренопротекція; Lespedeza capitata*

© 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 Healthcare University 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.

Вступ

Термін «хронічна хвороба нирок» (ХХН) наступного року святкуватиме своє 20-річчя. З'явившися у 2002 році як результат роботи робочої групи представників різних медичних спеціальностей, термін став «брендом» клінічної медицини, наднозологічним поняттям та універсальним інструментом для визначення ступеня порушення функції нирок, розрахунку ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), оцінки ефективності й безпеки заходів ренопротекції, визначення термінів початку нирково-замісної терапії (НЗТ).

Критеріями ХХН є структурні або функціональні ушкодження нирок із зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або без такої протягом 3 і більше місяців або зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м^2 також тривалістю понад 3 місяці [1]. Також із 2012 року серед маркерів ушкодження нирок фігурує альбумінурія (рівень екскреції альбуміну (РЕА) ≥ 30 мг/добу; співвідношення альбумін/креатинін (САК) ≥ 30 мг/г або ≥ 3 мг/ммоль) [2].

Потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом в розумінні терміна «ХХН» і призначенні заходів ранньої ренопротекції і ренопрофілактики з метою гальмування прогресування нефросклерозу.

Нещодавно три основних нефрологічних товариства — Міжнародне товариство нефрологів (ISN), Американське товариство нефрологів (ASN), Європейська ниркова асоціація/Європейська асоціація з діалізу і трансплантації (ERA/EDTA) оголосили про створення спільної заяви про глобальні наслідки захворювань нирок: > 850 млн людей у всьому світі страждають від тієї чи іншої форми захворювання нирок, що приблизно вдвічі перевищує кількість людей, які живуть із цукровим діабетом (ЦД) (422 млн), і у 20 разів більше, ніж поширеність cancer у всьому світі (42 млн). Поширеність ХХН у всьому світі становить 10,4 % серед чоловіків і 11,8 % серед жінок. Стандартизований за віком коефіцієнт смертності через низьку функцію нирок становить 21 смерть на 100 000 людей. Річна вартість гемодіалізу на одного пацієнта в США становить $88 195, у Німеччині — $58 812, Бельгії — $83 616, у Франції — $70 928 [3].

Основними причинами ХХН є ушкодження нирок через ЦД і артеріальну гіпертензію (АГ), і гостре ураження нирок (ГУН) у даний час визнається також новою причиною ТСНН. Прогресуюча ХХН асоціюється зі значною супутньою патологією, зниженням тривалості життя і ризиком досягнення ТСНН, що потребує проведення НЗТ. ХХН із тяжкими уремічними ускладненнями є системним захворюванням із критичним впливом практично на всі органи та системи, що потребує значного використання ресурсів охорони здоров'я. Таким чином, ідентифікація пацієнтів із прогресуючою ХХН та прецизійний (персоніфікований) підхід є пріоритетним напрямком, що має велике медико-соціальне значення [4, 5].

На перебіг ХХН та її наслідки суттєво вплинула пандемія коронавірусної інфекції. ЦД, АГ і серцево-судинні захворювання визначені як фактори ризику тяжкого коронавірусного захворювання 2019 року (COVID-19) із моменту першого повідомлення про це захворювання в січні 2020 року. Із поширенням хвороби в усьому світі з'являлась інформація про більш великі популяції з більшою деталізацією факторів ризику. Нещодавно опублікований проєкт OpenSAFELY проаналізував фактори, пов'язані зі смертю від COVID-19 у 17 мільйонів пацієнтів. Сучасна картина суттєво відрізняється від початкових повідомлень. Наприклад, АГ не є незалежним фактором ризику смерті від COVID-19 (скоригований коефіцієнт ризику (aHR) 0,89), але захворювання нирок — дуже сильний фактор. Діаліз (aHR 3,69), трансплантація органів (aHR 3,53) і ХХН (aHR 2,52) для пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2 є трьома з чотирьох супутніх захворювань, пов'язаних із найвищим ризиком смертності від COVID-19. Ризик, пов'язаний з 4-ю і 5-ю стадіями ХХН, вищий, ніж ризик, пов'язаний із ЦД (діапазон aHR 1,31–1,95 залежно від глікемічного контролю) або хронічними серцевими захворюваннями (aHR 1,17). В іншій публикації The Global Burden of Disease Collaboration продемонстровано, що у всьому світі ХХН є найбільш поширеним фактором ризику тяжкої форми COVID-19 [6].

Висока поширеність ХХН у поєднанні з підвищеним ризиком смертності від COVID-19 при ХХН актуалізує питання ренопротекції з метою максимального пролонгування додіалізної ХХН і відтермінування ТСНН із необхідністю проведення НЗТ. На сьогодні питання ренопротекції вийшли за межі застосування тільки антигіпертензивної терапії. Стабільна цукрознижувальна терапія, уратзнижуюча терапія є невід'ємними фрагментами сучасної ренопротекції, які дозволяють поліпшувати функціональний стан нирок за рахунок збільшення ШКФ і зменшення РЕА/САК [7–11].

Однак гіпоазотемічна терапія, спрямована на зменшення вмісту азотистих шлаків, залишається провідною складовою лікування пацієнтів із ХХН. Стабілізації показників азотистого обміну в практичній діяльності намагаються досягти застосуванням різних груп препаратів.

Ліки на травах все частіше використовуються практиками традиційної й натуральної медицини для лікування хворих із ХХН. Застосовуються багато категорій трав, у першу чергу антагоністи ангіотензину, неспецифічні ренопротектори та імуномодулюючі/адаптогенні трави [12, 13]. Узагальнення й систематизація сучасних наукових даних щодо ресурсних характеристик, господарського значення, морфологічних особливостей, фітохімічного складу, фармакологічної активності й застосування в науковій та народній медицині рослин роду Lespedeza, а також лікарських засобів і біологічно активних добавок, розроблених на їх основі, дозволяють їх широко використовувати для лікування осіб із захворюваннями нирок, перш за все із ХХН [14]. Але дискутабельними залишаються питання про ренопротекторні властивості Lespedeza capitata у пацієнтів із

ХХН, що диктує необхідність продовження вивчення багатогранних аспектів гіпоазотемічної терапії.

Мета даного дослідження полягала в оцінці ренопротекторного потенціалу препарату Лібера (Lespedeza capitata) у пацієнтів із ХХН 2–3-ї стадії на тлі ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось як відкрите контрольоване рандомізоване у двох групах пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН 2–3-ї ст. з контролем вихідного стану на базі кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Дослідження було схвалене комітетом з біоетики й відповідало етичним і морально-правовим вимогам згідно з Наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Інформована згода отримана від всіх пацієнтів до початку дослідження.

У дослідження включені 107 пацієнтів із ЦД 2-го типу, віком від 19 до 75 років (жіночої статі — 41,1 %, чоловічої статі — 58,9 %), ХХН 2–3-ї стадії, мікро- та макроальбумінурією (категорія А2 і А3).

Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [1, 2]. Дані наведені в табл. 1.

Паралельно в пацієнтів оцінювали РЕА і САК у добовій сечі, керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [2]. Дані наведені в табл. 2.

Пацієнти розділені на дві групи: група I — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія (n = 50) і група II — традиційна стабільна цукрознижувальна та антигіпертензивна терапія в поєднанні із Lespedeza capitata (Лібера) (n = 57). Вихідні характеристики пацієнтів обох груп вказані в табл. 3.

Лібера призначалась як дієтична добавка до раціону харчування, як додаткове джерело біологічно активних речовин із метою покращення функціонального стану нирок по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Одна капсула дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) містить: екстракт стебла і листя леспедези головчастої (Lespedeza capitata) порошкоподібний — 300 мг. Екстракт стебла і листя леспедези головчастої (Lespedeza capitata) містить флавоноїди, у т.ч. флавоноли — рутин; флавони, катехіни та інші біологічно активні речовини. Комплекс біологічно активних речовин стебла й листя леспедези головчастої збільшує діурез, зменшує азотемію, підвищує виділення натрію й меншою мірою калію; сприяє збільшенню ниркової фільтрації, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею.

Критеріями ефективності лікування були: динаміка ШКФ, РЕА/САК у добовій сечі. Термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгія; https://www.medcalc.org; 2017).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критерієм Шапіро — Уїлка або Колмогорова — Смирнова. Залежно від результату перевірки застосовувались параметричні й непараметричні методи опису показників та оцінки вірогідності результатів дослідження. Оцінка вірогідності відмінностей середніх для кількісних ознак із нормальним розподілом проводилася для незв'язаних вибірок з урахуванням гомо- або гетероскедастичності дисперсій за критерієм Стьюдента (t) для незв'язаних вибі-

Таблиця 1. Стадії ХХН

Категорія ШКФ	Характеристика	Показник ШКФ (мл/хв/1,73 м²)
G1	Нормальна або висока	≥ 90
G2	Незначно знижена	60–89
G3a	Незначно або помірно знижена	45–59
G3b	Помірно або значно знижена	30–44
G4	Значно знижена	15–29
G5	Ниркова недостатність	< 15

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Характеристика
		мг/ммоль	мг/г	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	> 300	> 30	> 300	Виражено підвищена

рок, Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; оцінка вірогідності різниці середніх для кількісних ознак з ненормальним розподілом — за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса при множинних порівняннях, за критерієм Манна — Уїтні (U) — при попарних порівняннях; вірогідності різниці відносних показників — з використанням критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Результати вважалися статистично значущими $p < 0,05$ для всіх видів аналізу.

Результати та обговорення

У пацієнтів I групи із ХХН 2-ї ст. ШКФ до лікування дорівнювала 72,8 ± 1,0 мл/хв/1,73 м^2 і вірогідно не відрізнялась від ШКФ, визначеної до лікування в пацієнтів II групи, — 74,1 ± 1,2 мл/хв/1,73 м^2. Дані наведені в табл. 4. Через місяць динамічного спостереження за пацієнтами з ХХН 2-ї ст. при контрольному розрахунку ШКФ вірогідної різниці між результатами I та II групи не отримано. Ренопротекторний потенціал Lespedeza capitata (Лібера) продемонстрований через 3 місяці лікування у вигляді вірогідного збільшення ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст. II групи до 79,0 ± 1,4 мл/хв/1,73 м^2 порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) і результатами, отриманими в I групі через 3 місяці застосування тільки традиційної стабільної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії ($p < 0,05$).

У пацієнтів із ХХН 3-ї ст. (3a і 3b) I групи ШКФ до лікування дорівнювала 50,7 ± 1,6 мл/хв/1,73 м^2, а II групи — 51,2 ± 1,3 мл/хв/1,73 м^2 відповідно. Дані наведені в табл. 5.

Застосування Лібери в комплексному лікуванні пацієнтів II групи з ХХН 3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що відобразилось у покращенні ШКФ до 56,6 ± 2,1 мл/хв/1,73 м^2 порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) і результатами, отриманими в I групі, — 50,8 ± 1,9 мл/хв/1,73 м^2 ($p < 0,05$).

Діабетична нефропатія дебютує з мікроальбумінурії, яка з часом прогресує до макроальбумінурії та явної протеїнурії. Зменшення мікроальбумінурії призводить до зниження ризику несприятливих ниркових і серце-

Таблиця 3. Базові характеристики пацієнтів

Характеристика	Група I, n = 50	Група II (+ Лібера), n = 57
Чоловіча стать, абс./%	29/58	34/59,6
Жіноча стать, абс./%	21/42	23/40,4
Вік, роки	54,2 ± 8,7	55,3 ± 8,4
ІМТ, кг/м^2	28,5 ± 4,6	27,9 ± 4,5
HbA1c, %	7,42 ± 0,71	7,54 ± 0,83
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	6,2 ± 3,4	6,5 ± 2,9
(A2) Мікроальбумінурія, абс./%	33/66	36/63,2
(A3) Макроальбумінурія, абс./%	17/34	21/36,8
ШКФ (60–89 мл/хв/1,73 м^2), абс./%	28/56	34/59,6
ШКФ (30–59 мл/хв/1,73 м^2), абс./%	22/44	23/40,4
САТ, мм рт.ст.	146,4 ± 5,2	144,9 ± 6,3
ДАТ, мм рт.ст.	85,2 ± 6,1	86,4 ± 6,5
СК, ммоль/л	4,25 ± 0,17	4,33 ± 0,18

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; (A2) Мікроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну 30–300 мг/24 год або САК 3–30 мг/ммоль; (A3) Макроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну > 300 мг/24 год або САК > 30 мг/ммоль; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; СК — сироватковий калій.

Таблиця 4. Динаміка ШКФ у пацієнтів із ХХН 2-ї ст.

Показник	До лікування	1 місяць	3 місяці
Група I, n = 28 ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	72,8 ± 1,0 [61,5–83,0]	72,6 ± 1,4 [57,4–86,9]	74,3 ± 1,7 [56,2–91,3]
Група II, n = 34 ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	74,1 ± 1,2 [60,4–89,2]	75,3 ± 1,6 [59,3–98,9]	79,0 ± 1,4 [62,8–96,2] p1 < 0,01 p2 < 0,05

Примітки: p1 — вірогідність розбіжностей порівняно з показниками до лікування; p2 — вірогідність розбіжностей порівняно з групою I.

во-судинних подій. Базові значення РЕА/САК у пацієнтів I групи відповідали таким категоріям альбумінурії: А2 — 33 пацієнти (66 %), А3 — 17 пацієнтів (34 %). У пацієнтів II групи розподіл за категоріями альбумінурії виглядав так: А2 — 36 пацієнтів (63,2 %), А3 — 21 пацієнт (36,8 %). Завдяки традиційній стабільній цукрознижувальній та антигіпертензивній терапії в I групі тільки 3 пацієнти (9,1 %) із категорії А2 перейшли через 3 місяці в категорію А1 (нормоальбумінурія) і 2 пацієнти (11,8 %) — із категорії А3 в категорію А2. У II групі призначення Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні зі стабільною цукрознижувальною та антигіпертензивною терапією сприяло переведенню 10 пацієнтів (27,8 %) із категорії А2 в А1 і 7 пацієнтів (33,3 %) — із категорії А3 в А2 ($p < 0,001$). Дані наведені в табл. 6.

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, що сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, — інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокаторів рецепторів ангіотензину. Їх здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на артеріальний тиск. Додатковий ренопротекторний потенціал пов'язують зі здатністю вибірково знижувати тиск у капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції й фіброгенезу в нирках. Результати нашого дослідження продемонстрували адитивний ефект Lespedeza capitata (Лібера), який дозволив зменшити РЕА і САК, у 27,8 % пацієнтів ліквідувати мікроальбумінурію, покращити фільтраційну функцію нирок, сповільнити прогресування ХХН 2–3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу.

Призначення Lespedeza capitata (Лібера) не викликало негативних змін із боку показників біохімічного дослідження крові, загального аналізу крові, загального аналізу сечі, із боку серцево-судинної системи і шлунково-кишкового тракту. Концентрація сироваткового калію знаходилась в межах референтних значень протягом усього періоду спостереження за пацієнтами обох груп.

Висновки

Lespedeza capitata (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню і покращенню фільтраційної функції нирок, зменшенню РЕА/САК у пацієнтів із ХХН 2–3-ї ст. (3a і 3b) на тлі ЦД 2-го типу і доводить ренопротекторну ефективність і безпеку.

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

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

Таблиця 5. Динаміка ШКФ у пацієнтів з ХХН 3-ї ст. (3a і 3b)

Показник	До лікування	1 місяць	3 місяці
Група I, n = 22 ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	50,7 ± 1,6 [32,4–59,8]	48,2 ± 1,8 [28,7–60,4]	50,8 ± 1,9 [27,3–61,2]
Група II, n = 23 ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	51,2 ± 1,3 [35,4–58,1]	50,9 ± 1,9 [29,1–64,3]	56,6 ± 2,1 [31,8–69,5] p1 < 0,05 p2 < 0,05

Примітки: p1 — вірогідність розбіжностей порівняно з показниками до лікування; p2 — вірогідність розбіжностей порівняно з групою I.

Таблиця 6. Динаміка кількості пацієнтів із мікро- та макроальбумінурією з ХХН 2–3-ї ст. на тлі ЦД 2-го типу

Показник	Група I, n = 50		Група II (+ Лібера), n = 57	
	До лікування	Через 3 місяці лікування	До лікування	Через 3 місяці лікування
(A1) Нормоальбумінурія, n (абс.)	0	3	0	10
(A2) Мікроальбумінурія, n (абс.)	33	32	36	33
(A3) Макроальбумінурія, n (абс.)	17	15	21	14 p1 < 0,001

Примітки: (A1) Нормоальбумінурія — рівень екскреції альбуміну < 30 мг/24 год або САК < 3 мг/ммоль; (A2) Мікроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну 30–300 мг/24 год або САК 3–30 мг/ммоль; (A3) Макроальбумінурія — рівень екскреції альбуміну > 300 мг/24 год або САК > 30 мг/ммоль; p1 — вірогідність розбіжностей порівняно з A1.

References

1. *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):S1-266.*
2. *Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.64.*
3. *ERA-EDTA. Press release: The hidden epidemic: Worldwide, over 850 million people suffer from kidney diseases. Available from: https://web.era-edta.org/uploads/180627-press-era-asn-isn.pdf. Accessed: Jun 27, 2018.*
4. *Fliser D, Wanner C. Precision medicine in diabetic nephropathy and chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jun 22;36(Supplement_2):10-13. doi: 10.1093/ndt/gfaa380.*
5. *Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. Am J Kidney Dis. 2015 Mar;65(3):403-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.023.*
6. *ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314.*
7. *Jalal DI, Chertow GM. Urate Lowering With Combination Therapy in CKD: Reason for Optimism or Einstein's Definition of Insanity? Am J Kidney Dis. 2021 Apr;77(4):478-480. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.007.*
8. *Tiku A, Badve SV, Johnson DW. Urate-Lowering Therapy for Preventing Kidney Disease Progression: Are We There Yet? Am J Kidney Dis. 2018 Dec;72(6):776-778. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.07.022.*
9. *Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. Curr Hypertens Rep. 2020 Oct 31;22(12):102. doi: 10.1007/s11906-020-01116-3.*
10. *Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sj str m CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. Diabetes Obes Metab. 2016 Jun;18(6):590-7. doi: 10.1111/dom.12654.*
11. *Elsafa E, Ali PZ. Protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) on microalbuminuria in diabetic patients.Clinical Diabetology 2020;9(3):193-200. doi: 10.5603/DK.2020.0002.*
12. *Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. Iran J Kidney Dis. 2012 Nov;6(6):407-18.*
13. *Kiliś-Pstrusińska K, Wiela-Hojeńska A. Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe-A Review of an Underestimated Problem. Int J Mol Sci. 2021 Apr 16;22(8):4132. doi: 10.3390/ijms22084132.*
14. *Lysyuk RM, Darmogray RE. Plants of the genus Lespedeza as promising sources of modern medicines. Fitoterapìâ. 2015;(2):31-35. (in Ukrainian).*

Отримано/Received 21.07.2021
Рецензовано/Revised 02.08.2021
Прийнято до друку/Accepted 09.08.2021

Information about authors
Stella Kushnirenko, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua; https://orcid.org/0000-0001-5518-7210
Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2609-0051
Svitlana Rotova, PhD, Associate Professor at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Oleksiy Kushnirenko, urologist at the Department of endoscopic urology and lithotripsy, State institution «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

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

S.V. Kushnirenko[1], D.D. Ivanov[1], S.A. Rotova[1], O.V. Kushnirenko[2]
[1]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
[2]State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Renoprotective opportunities of Lespedeza capitata in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Today, issues of renoprotection have gone beyond the use of antihypertensive therapy alone. Stable glucose-lowering and urate-lowering therapy are integral parts of modern renoprotection, which improve the functional state of the kidneys by increasing the glomerular filtration rate (GFR) and reducing the albumin excretion rate (AER) and the albumin-to-creatinine ratio (ACR). Nevertheless, hypoazotemic therapy aimed at reducing the content of nitrogenous wastes remains the leading component of the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of the study is the assessment of the renoprotective potential of the drug Libera (Lespedeza capitata) in patients with CKD stages 2–3 on the background of type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** The study included 107 patients with type 2 DM, aged 19 to 75 years (female — 41.1 %, male — 58.9 %), CKD stages 2–3, micro- and macroalbuminuria (category A2 and A3). The patients were divided into two groups: group I — traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy (n = 50) and group II — traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy in combination with Libera (Lespedeza capitata) (n = 57), which was prescribed 1 capsule t.i.d. regardless of food intake for 3 months. The criteria for the effectiveness of treatment were dynamics of GFR, AER/ACR in daily urine. The observation period for the patients was 3 months. **Results.** The renoprotective potential of Lespedeza capitata (Libera) was demonstrated after 3 months of treatment in the form of a significant increase in GFR in patients with CKD stage 2 in group II up to 79.0 ± 1.4 ml/min/1.73 m^2 in comparison with the initial data ($p < 0.01$) and the results obtained in group I after 3 months of using only traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy ($p < 0.05$). The use of Libera in the complex treatment of patients of the II group with CKD stage 3 against the background of type 2 DM for 3 months had a positive effect on nitrogen and water excretory kidney function, which manifested itself in an improvement in GFR to 56.6 ± 2.1 ml/min/1.73 m^2 in comparison with the initial data ($p < 0.05$) and the results obtained in group I — 50.8 ± 1.9 ml/min/1.73 m^2 ($p < 0.05$). In group I with traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy, only 3 patients (9.1 %) transferred from category A2 to category

A1 (normoalbuminuria) after 3 months and 2 patients (11.8 %) from category A3 to category A2. In group II, the appointment of Lespedeza capitata (Libera) in combination with stable glucose-lowering and antihypertensive therapy facilitated the transfer of 10 patients (27.8 %) from category A2 to A1 and 7 patients (33.3 %) from category A3 to A2 ($p < 0.001$). **Conclusions.** Lespedeza capitata (Libera) in combination with traditional stable glucose-lowering and antihypertensive therapy contributes to the preservation and improvement of the filtration function of the kidneys, a decrease in AER/ACR in patients with CKD stage 2–3 (3a i 3b) against the background of type 2 DM and proves renoprotective efficiency and safety.

Keywords: chronic kidney disease; diabetes mellitus; renoprotection; Lespedeza capitata

Кушниренко С.В.[1], Иванов Д.Д.[1], Ротова С.А.[1], Кушниренко А.В.[2]
[1]Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
[2]ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Ренопротекторные возможности Lespedeza capitata у больных с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Сегодня вопросы ренопротекции вышли за рамки использования только антигипертензивной терапии. Стабильная сахароснижающая и уратснижающая терапия являются неотъемлемыми фрагментами современной ренопротекции, которые позволяют улучшать функциональное состояние почек за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшения уровня экскреции альбумина (УЭА) и соотношения альбумин/креатинин (САК). Тем не менее гипоазотемическая терапия, направленная на уменьшение содержания азотистых шлаков, остается ведущей составляющей лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). **Цель исследования:** оценка ренопротекторного потенциала препарата Либера (Lespedeza capitata) у пациентов с ХБП 2–3-й стадии на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** В исследование включены 107 пациентов с СД 2-го типа, в возрасте от 19 до 75 лет (женского пола — 41,1 %, мужского пола — 58,9 %), ХБП 2–3-й стадии, микро- и макроальбуминурией (категория А2 и А3). Пациенты разделены на две группы: группа I — традиционная стабильная сахароснижающая и антигипертензивная терапия ($n = 50$) и группа II — традиционная стабильная сахароснижающая и антигипертензивная терапия в сочетании с Lespedeza capitata (Либера) ($n = 57$), которую назначали по 1 капсуле 3 раза в сутки независимо от приема пищи на протяжении 3 месяцев. Критериями эффективности лечения были: динамика СКФ, УЭА/САК в суточной моче. Срок наблюдения за пациентами составил 3 месяца. **Результаты.** Ренопротекторный потенциал Lespedeza capitata (Либера) продемонстрирован через 3 месяца лечения в виде достоверного увеличения СКФ у пациентов с ХБП 2-й ст. II группы до 79,0 ± 1,4 мл/мин/1,73 м^2 в сравнении с исходными данными ($p < 0,01$) и результатами, полученными в I группе через 3 месяца использования только традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапии ($p < 0,05$). Использование Либеры в комплексном лечении пациентов II группы с ХБП 3-й ст. на фоне СД 2-го типа на протяжении 3 месяцев позитивно повлияло на азотовыделительную и водовыделительную функцию почек, что отразилось в улучшении СКФ до 56,6 ± 2,1 мл/мин/1,73 м^2 в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$) и результатами, полученными в I группе, — 50,8 ± 1,9 мл/мин/1,73 м^2 ($p < 0,05$). Благодаря традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапии в I группе только 3 пациента (9,1 %) из категории А2 перешли через 3 месяца в категорию А1 (нормоальбуминурия) и 2 пациента (11,8 %) — из категории А3 в категорию А2. Во II группе назначение Lespedeza capitata (Либера) в сочетании со стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапией способствовало переводу 10 пациентов (27,8 %) из категории А2 в А1 и 7 пациентов (33,3 %) из категории А3 в А2 ($p < 0,001$). **Выводы.** Lespedeza capitata (Либера) в сочетании с традиционной стабильной сахароснижающей и антигипертензивной терапией способствует сохранению и улучшению фильтрационной функции почек, уменьшению УЭА/САК у пациентов с ХБП 2–3-й ст. (3а и 3b) на фоне СД 2-го типа и доказывает ренопротекторную эффективность и безопасность.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; сахарный диабет; ренопротекция; Lespedeza capitata

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239595

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner

Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

Урологічні інфекції — 2021

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, Italy, 2021.
ISBN 978-94-92671-13-4.
https://uroweb.org/guideline/urological-infections

3.3.8. Зведені рекомендації щодо лікування безсимптомної бактеріурії

Рекомендації	Рівень надійності
Не обстежуйте та не лікуйте безсимптомну бактеріурію за таких умов: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре контрольованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи; — пацієнти похилого віку з когнітивними порушеннями; — пацієнти з дисфункціональними та/або відновленими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з трансплантованою ниркою; — пацієнти перед операціями ендопротезування; — пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ).	Сильний
Обстежуйте на безсимптомну бактеріурію та лікуйте її перед урологічними втручаннями, що порушують цілісність слизової оболонки.	Сильний
Обстежуйте вагітних на безсимптомну бактеріурію та лікуйте її стандартним коротким курсом.	Слабкий

3.3.8. Summary recommendations for the management of ABU

Recommendations	Strength rating
Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions: — women without risk factors; — patients with well-regulated diabetes mellitus; — post-menopausal women; — elderly institutionalised patients; — patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts; — patients with renal transplants; — patients prior to arthroplasty surgeries; — patients with recurrent urinary tract infections.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa.	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment.	Weak

3.4.3.4. Рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого циститу

Рекомендації	Рівень надійності
1	**2**
Діагностуйте неускладнений цистит у жінок, у яких немає інших факторів ризику ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, з урахуванням: — цілеспрямованого анамнезу симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, частота та імперативність); — відсутності вагінальних виділень.	Сильний

3.4.3.4. Recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis

Закінчення табл.

1	2
Для діагностики гострого неускладненого циститу використовуйте тест-смужки.	Слабкий
Посів сечі слід проводити: — при підозрі на гострий пієлонефрит; — за наявності симптомів, які не проходять або повторюються протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; — у жінок з атиповими симптомами; — у вагітних жінок.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on: — a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency); — the absence of vaginal discharge.	Strong
Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis.	Weak
Urine cultures should be done in the following situations: — suspected acute pyelonephritis; — symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; — women who present with atypical symptoms; — pregnant women.	Strong

3.4.4.4. Зведені рекомендації щодо антимікробної терапії неускладненого циститу

3.4.4.4. Summary recommendations for antimicrobial therapy for uncomplicated cystitis

Рекомендації	Рівень надійності
Призначайте фосфоміцину трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як першу лінію лікування неускладненого циститу в жінок.	Сильний
Не використовуйте амінопеніциліни або фторхінолони для лікування неускладненого циститу.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Prescribe fosfomycin trometamol, pivmecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women.	Strong
Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis.	Strong

3.5.4. Зведені рекомендації щодо діагностичної оцінки та лікування повторних ІСШ

3.5.4. Summary recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of rUTIs

Рекомендації	Рівень надійності
Діагностуйте рецидивуючі ІСШ за допомогою аналізу сечі.	Сильний
Не виконуйте великі планові обстеження (наприклад, цистоскопію, повне УЗД черевної порожнини) у жінок віком до 40 років із рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів без наявних факторів ризику.	Слабкий
Консультуйте пацієнтів щодо поведінкових змін, які можуть знизити ризик повторних ІСШ.	Слабкий
Використовуйте вагінальні замісні естрогенвмісні препарати в жінок у постменопаузі для запобігання повторним ІСШ.	Слабкий
Використовуйте імуноактивну профілактику для зменшення рецидивів ІСШ у всіх вікових групах.	Сильний
Використовуйте безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання повторним інфекціям сечових шляхів, коли антимікробні засоби виявилися неефективними. Консультуйте пацієнтів щодо можливих побічних ефектів.	Сильний
У пацієнтів із хорошим комплаєнсом слід розглянути можливість самостійної короткочасної антимікробної терапії.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Diagnose recurrent UTI by urine culture.	Strong
Do not perform an extensive routine workup (e.g. cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors.	Weak
Advise patients on behavioural modifications which might reduce the risk of recurrent UTI.	Weak
Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI.	Weak
Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups.	Strong
Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when non-antimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects.	Strong
For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered.	Strong

3.6.2. Зведені рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого пієлонефриту

3.6.2. Summary of recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis

Рекомендації	Рівень надійності
Призначайте аналіз сечі (наприклад, із використанням тест-смужки) з оцінкою лейкоцитів, еритроцитів та нітритів для планової діагностики.	Сильний
Призначайте посів сечі та визначайте чутливість збудників до антибіотиків у пацієнтів із пієлонефритом.	Сильний
Зробіть візуалізацію сечовивідних шляхів, щоб виключити невідкладні урологічні розлади.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis.	Strong
Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis.	Strong
Perform imaging of the urinary tract to exclude urgent urological disorders.	Strong

3.6.3.2.1. Зведені рекомендації щодо лікування неускладненого пієлонефриту

3.6.3.2.1. Summary recommendations for the treatment of uncomplicated pyelonephritis

Рекомендації	Рівень надійності
Лікуйте пацієнтів із неускладненим пієлонефритом, що не потребує госпіталізації, коротким курсом фторхінолонів як препаратами першої лінії.	Сильний
Лікуйте пацієнтів із неускладненим пієлонефритом, що потребують госпіталізації, спочатку внутрішньовенним антимікробним препаратом.	Сильний
Пацієнтів, які спочатку отримували парентеральну терапію, які мають клінічне поліпшення й переносять пероральні рідини, переводьте на пероральну антимікробну терапію.	Сильний
Не використовуйте нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин та півмецилінам для лікування неускладненого пієлонефриту.	Сильний

Recommendations	Strength rating
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis not requiring hospitalisation with short course fluoroquinolones as first-line treatment.	Strong
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis requiring hospitalisation with an intravenous antimicrobial regimen initially.	Strong
Switch patients initially treated with parenteral therapy, who improve clinically and can tolerate oral fluids, to oral antimicrobial therapy.	Strong
Do not use nitrofurantoin, oral fosfomycin, and pivmecillinam to treat uncomplicated pyelonephritis.	Strong

3.7.5. Зведені рекомендації щодо лікування складних ІСШ

Рекомендації	Рівень надійності
Використовуйте комбінацію: — амоксицилін плюс аміноглікозид; — цефалоспорин другого покоління плюс аміноглікозид; — внутрішньовенний цефалоспорин третього покоління як емпіричне лікування ускладненої ІСШ із системними симптомами.	Сильний
Використовуйте ципрофлоксацин тільки за умови, що відсоток місцевої резистентності становить < 10 %: — при пероральному лікуванні; — у пацієнтів, які не потребують госпіталізації; — у пацієнта з анафілаксією до бета-лактамів.	Сильний
Не використовуйте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування ускладнених ІСШ у пацієнтів з урологічних відділень або при застосуванні пацієнтом фторхінолонів протягом останніх шести місяців.	Сильний
Лікуйте будь-які урологічні відхилення та/або основні ускладнюючі фактори.	Сильний

3.7.5. Summary of recommendations for the treatment of complicated UTIs

Recommendations	Strength rating
Use the combination of: — amoxicillin plus an aminoglycoside; — a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; — a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms.	Strong
Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10 % when: — the entire treatment is given orally; — patients do not require hospitalisation; — patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials.	Strong
Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months.	Strong
Manage any urological abnormality and/or underlying complicating factors.	Strong

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

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239596

C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül
Guidelines Associates: L.A. 't Hoen, J. Quaedackers, N. Bhatt

Дитяча урологія

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

3.9. Інфекції сечовивідних шляхів у дітей

3.9.5. Зведені рекомендації щодо ведення інфекції сечовивідних шляхів у дітей

3.9. Urinary tract infections in children

3.9.5. Summary of recommendations for the management of UTI in children

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Зберіть анамнез хвороби, оцініть клінічні ознаки та симптоми та проведіть фізикальне обстеження для встановлення діагнозу в дітей з підозрою на інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ).	3	Сильний
Виключіть дисфункцію сечового міхура та кишечника в дитини, яка може самостійно контролювати сечовипускання, із підвищеною температурою та/або рецидивуючою інфекцією сечовивідних шляхів.	3	Сильний
Для скринінгу на ІСШ слід досліджувати середню порцію сечі. Для збирання сечі для посіву можна використовувати катетеризацію сечового міхура та надлобкову пункцію сечового міхура.	2a	Сильний
Не використовуйте поліетиленові пакети для забору сечі в дітей, які самостійно не контролюють сечовипускання, оскільки існує високий ризик хибнопозитивних результатів.	2a	Сильний
Забір середньої порції сечі є прийнятною методикою для дітей, які самостійно контролюють сечовипускання.	2a	Сильний
Вибір між пероральною та парентеральною терапією повинен ґрунтуватися на віці пацієнта; слід брати до уваги клінічну підозру на уросепсис, тяжкість захворювання, відмову від рідини, їжі та/або пероральних ліків, наявність блювання, діареї, недотримання призначень, наявність ускладненого пієлонефриту.	2a	Сильний
Лікуйте фебрильну ІСШ чотирма семиденними курсами пероральної або парентеральної терапії.	1b	Сильний
Лікуйте ускладнену фебрильну ІСШ антибіотиками широкого спектра дії.	1b	Сильний
Забезпечте тривалу антибактеріальну профілактику в разі високих ризиків повтору ІСШ, ураження нирок та симптомів із боку нижніх сечовивідних шляхів.	1b	Сильний
У деяких випадках розгляньте можливість застосування дієтичних добавок як альтернативний або додатковий запобіжний захід.	2a	Сильний
У немовлят із фебрильною інфекцією сечовивідних шляхів використовуйте УЗД нирок та сечового міхура, щоб виключити обструкцію верхніх і нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин від початку розвитку процесу.	2a	Сильний
У новонароджених слід виключати сечоміхуровий рефлюкс (СМР) після першого епізоду фебрильної ІСШ, яка спричинена не *E. coli*. У дітей віком понад один рік з інфекцією, спричиненою кишковою паличкою, слід виключити СМР після другого епізоду фебрильної ІСШ.	2a	Сильний

Recommendations	LE	Strength rating
Take a medical history, assess clinical signs and symptoms and perform a physical examination to diagnose children suspected of having a urinary tract infection (UTI).	3	Strong
Exclude bladder- and bowel dysfunction in any toilet-trained child with febrile and/or recurrent UTI.	3	Strong
Clean catch urine can be used for screening for UTI. Bladder catheterisation and suprapubic bladder aspiration to collect urine can be used for urine cultures.	2a	Strong
Do not use plastic bags for urine sampling in non-toilet-trained children since it has a high risk of false-positive results.	2a	Strong
Midstream urine is an acceptable technique for toilet-trained children.	2a	Strong
The choice between oral and parenteral therapy should be based on patient age; clinical suspicion of urosepsis; illness severity; refusal of fluids, food and/or oral medication; vomiting; diarrhoea; non-compliance; complicated pyelonephritis.	2a	Strong
Treat febrile UTIs with four to seven day courses of oral or parenteral therapy.	1b	Strong
Treat complicated febrile UTI with broad-spectrum antibiotics.	1b	Strong
Offer long-term antibacterial prophylaxis in case of high susceptibility to UTI and risk of acquired renal damage and lower urinary tract symptoms.	1b	Strong
In selected cases consider dietary supplements as an alternative or add-on preventive measure.	2a	Strong
In infants with febrile UTI use renal and bladder ultrasound to exclude obstruction of the upper and lower urinary tract within 24 hours.	2a	Strong
In infants, exclude vesicoureteral reflux after first episode of febrile UTI with a non-*E. coli* infection. In children more than one year of age with an *E. coli* infection, exclude VUR after the second febrile UTI.	2a	Strong

3.10.4. Зведені рекомендації щодо лікування денних розладів нижніх сечовивідних шляхів

3.10.4. Summary of recommendations for the management of day-time lower urinary tract conditions

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Використовуйте дводенні щоденники сечовипускання та/або структуровані опитувальники для об'єктивної оцінки симптомів, оцінюйте співвідношення випитої та виділеної рідини та аналізуйте ефективність лікування.	2	Сильний
Використовуйте поетапний підхід, починаючи з найменш інвазивного лікування, при веденні денної дисфункції нижніх сечовивідних шляхів у дітей.	4	Слабкий
Спочатку пропонуйте уротерапію, що включає відновлення функціонування сечового міхура та лікування кишечника.	2	Слабкий
Якщо є порушення роботи кишечника або сечового міхура, спочатку лікуйте дисфункцію кишечника, перш ніж лікувати нижні сечові шляхи.	2	Слабкий
Використовуйте фармакотерапію (переважно спазмолітики та антихолінергічні засоби) як терапію другої лінії при гіперактивному сечовому міхурі.	1	Сильний
Використовуйте антибіотикопрофілактику при повторних інфекціях.	2	Слабкий
Проведіть повторний аналіз ситуації в разі неефективності лікування; це може складатися з уродинамічного (відео) дослідження з використанням МРТ попереково-крижового відділу хребта та інших діагностичних методів, результати яких вказуватимуть на необхідність нестандартного лікування, яке слід пропонувати лише в досвідчених центрах.	3	Слабкий

Recommendations	LE	Strength rating
Use two day voiding diaries and/or structured questionnaires for objective evaluation of symptoms, voiding drinking habits and response to treatment.	2	Strong
Use a stepwise approach, starting with the least invasive treatment in managing day-time lower urinary tract dysfunction in children.	4	Weak
Initially offer urotherapy involving bladder rehabilitation and bowel management.	2	Weak
If bladder bowel dysfunction is present, treat bowel dysfunction first, before treating the lower urinary tract condition.	2	Weak
Use pharmacotherapy (mainly antispasmodics and anticholinergics) as second line therapy in overactive bladder.	1	Strong
Use antibiotic prophylaxis if there are recurrent infections.	2	Weak
Re-evaluate in case of treatment failure; this may consist of (video) urodynamics MRI of lumbosacral spine and other diagnostic modalities, guiding to off-label treatment which should only be offered in highly experienced centres.	3	Weak

3.11.4. Зведені рекомендації щодо лікування моносимптомного енурезу

3.11.4. Summary recommendations for the management of monosymptomatic enuresis

Рекомендації	Рівень доказовості	Рівень надійності
Не лікуйте дітей віком до п'яти років, у яких імовірне спонтанне видужання, але повідомте родину про мимовільність перебігу, високу частоту спонтанного видужання та той факт, що покарання не допоможе поліпшити стан.	2	Сильний
Щоб виключити денні симптоми, використовуйте щоденники або опитувальники.	2	Сильний
Виконайте аналіз сечі, щоб виключити наявність інфекції або ймовірні причини, такі як нецукровий діабет.	2	Сильний
Запропонуйте підтримуючі заходи в поєднанні з іншими методами лікування, серед яких фармакологічне та лікування пробудженням є двома найважливішими.	1	Сильний
Запропонуйте десмопресин при підтвердженій нічній поліурії.	1	Сильний
Запропонуйте лікування пробудженням у мотивованих і поступливих сім'ях.	1	Сильний

Recommendations	LE	Strength rating
Do not treat children less than five years of age in whom spontaneous cure is likely, but inform the family about the involuntary nature, the high incidence of spontaneous resolution and the fact that punishment will not help to improve the condition.	2	Strong
Use voiding diaries or questionnaires to exclude day-time symptoms.	2	Strong
Perform a urine test to exclude the presence of infection or potential causes such as diabetes insipidus.	2	Strong
Offer supportive measures in conjunction with other treatment modalities, of which pharmacological and alarm treatment are the two most important.	1	Strong
Offer desmopressin in proven night-time polyuria.	1	Strong
Offer alarm treatment in motivated and compliant families.	1	Strong

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

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239597

Настанови ISPD щодо перитонеального діалізу при гострому ураженні нирок: оновлення 2020 р. (педіатрія)

ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics)

Peter Nourse, Brett Cullis, Fredrick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, Mignon McCulloch

Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. Vol. 41. Issue 2. P. 139-157. First Published February 1, 2021
https://doi.org/10.1177/0896860820982120

Короткий зміст рекомендацій

1.1. Перитонеальний діаліз є методом нирково-замісної терапії для лікування гострого ураження нирок (ГУН) у дітей. **(1C)**

2. Доступ і введення рідини при проведенні невідкладного ПД у дітей

2.1. Ми рекомендуємо катетер Тенкхоффа, встановлений хірургом в операційній, як оптимальний вибір доступу ПД. **(1B) (оптимально)**

2.2. Встановлення катетера ПД за допомогою набору для введення за методом Сельдінгера є прийнятною альтернативою. **(1C) (оптимально)**

2.3. Неінвазивна імплантація катетерів ПД під контролем ультразвуку й флюороскопії є прийнятною альтернативою. **(1D) (оптимальний)**

2.4. Нееластичні катетери, що імплантуються за допомогою стилета, слід використовувати лише тоді, коли м'які катетери Сельдінгера відсутні, при цьому тривалість використання обмежена до < 3 днів, щоб мінімізувати ризик ускладнень. **(1C) (мінімальний стандарт)**

2.5. Імпровізовані ПД катетери слід використовувати лише тоді, коли немає стандартного доступу до ПД. **(практичний пункт) (мінімальний стандарт)**

2.6. Ми рекомендуємо профілактично застосовувати антибіотики перед встановленням ПД катетера. **(1B) (оптимально)**

2.7. Слід використовувати системи перитонеального діалізу «закритого» типу з Y-з'єднанням. (**1A**) (**оптимально**) При виконанні ручного ПД у маленьких дітей слід використовувати систему, що використовує бюретроли для вимірювання обсягу наповнення й дренажу. (**практичний пункт**) (**оптимально**)

Summary of recommendations

1.1. Peritoneal dialysis is a suitable renal replacement therapy modality for treatment of acute kidney injury in children. (**1C**)

2. Access and fluid delivery for acute PD in children

2.1. We recommend a Tenckhoff catheter inserted by a surgeon in the operating theatre as the optimal choice for PD access. (**1B**) (**optimal**)

2.2. Insertion of a PD catheter with an insertion kit and using Seldinger technique is an acceptable alternative. (**1C**) (**optimal**)

2.3. Interventional radiological placement of PD catheters combining ultrasound and fluoroscopy is an acceptable alternative. (**1D**) (**optimal**)

2.4. Rigid catheters placed using a stylet should only be used when soft Seldinger catheters are not available, with the duration of use limited to < 3 days to minimize the risk of complications. (**1C**) (**minimum standard**)

2.5. Improvised PD catheters should only be used when no standard PD access is available. (**practice point**) (**minimum standard**)

2.6. We recommend the use of prophylactic antibiotics prior to PD catheter insertion. (**1B**) (**optimal**)

2.7. A closed delivery system with a Y connection should be used. (**1A**) (**optimal**) A system utilizing buretrols to measure fill and drainage volumes should be used when performing manual PD in small children. (**practice point**) (**optimal**)

2.8. В умовах обмежених ресурсів допускається використання відкритої системи з додаванням мішків; однак це повинно бути розроблено таким чином, щоб обмежити кількість потенційних ділянок і ризиків забруднення, забезпечити вимірювання об'ємів заповнення й дренажу. (**практичний пункт**) (**мінімальний стандарт**)

2.9. Автоматизований перитонеальний діаліз прийнятний для лікування ГУН у дітей, за винятком новонароджених, у яких обсяги заповнення занадто малі для наявних у даний час апаратів. **(1D)**

3. Розчини для перитонеального діалізу при гострому (невідкладному) ПД у дітей

3.1. Склад розчину гострого перитонеального діалізу повинен включати декстрозу в концентрації, призначеній для досягнення цільової ультрафільтрації. (**практичний пункт**)

3.2. Як тільки рівень калію в сироватці опускається нижче за 4 ммоль/л, слід додавати калій до діалізату із забезпеченням вимог стерильності. (**практичний момент**) (**оптимальний**) Якщо не існує засобів для вимірювання калію в сироватці крові, слід розглянути можливість емпіричного додавання калію до діалізного розчину через 12 год безперервного ПД для досягнення концентрації діалізату 3–4 ммоль/л. (**практичний пункт**) (**мінімальний стандарт**)

3.3. Сироваткові концентрації електролітів слід вимірювати двічі протягом перших 24 годин і щодня, коли вони стабільні. (**практичний момент**) (**оптимально**) В умовах обмежених ресурсів натрій і калій слід вимірювати щодня, якщо це можливо. (**практичний пункт**) (**мінімальний стандарт**)

3.4. При порушенні функції печінки, нестабільності гемодинаміки й епізодичному/прогресуючому метаболічному ацидозі доцільно використовувати розчини, що містять бікарбонат. (**1D**) (**оптимальний**) Якщо бікарбонатвмісні розчини недоступні, альтернативою є використання розчинів, що містять лактат. (**2D**) (**мінімальний стандарт**)

3.5. Слід використовувати промислово виготовлені розчини для перитонеального діалізу. (**1C**) (**оптимальний**) Однак якщо ресурси не дозволяють цього, рідини, приготовані на місцевому рівні, можуть використовуватися з ретельним спостереженням за процедурами стерильної підготовки й результатами лікування пацієнта (наприклад, частота перитоніту). (**1C**) (**мінімальний стандарт**)

4. Проведення гострого ПД у дітей

4.1. Початковий об'єм заповнення повинен бути обмежений 10–20 мл/кг, щоб мінімізувати ризик протікання діалізату; може проводитись поступове збільшення об'єму приблизно до 30–40 мл/кг (800–1100 мл/м^2), якщо воно толерантно переноситься пацієнтом. (**практичний пункт**)

4.2. Початкова тривалість обміну, включаючи залив, час затримки й зливу, зазвичай повинна становити кожні 60–90 хв; поступове подовження часу перебування може відбуватися в міру досягнення цілей на видалення рідини й розчинних речовин. У новонароджених і маленьких дітей може знадобитися зменшення тривалості циклу для досягнення адекватної ультрафільтрації. (**практичний пункт**)

2.8. In resource limited settings, an open system with spiking of bags may be used; however, this should be designed to limit the number of potential sites for contamination and ensure precise measurement of fill and drainage volumes. (**practice point**) (**minimum standard**)

2.9. Automated peritoneal dialysis is suitable for the management of paediatric AKI, except in neonates for whom fill volumes are too small for currently available machines. **(1D)**

3. Peritoneal dialysis solutions for acute PD in children

3.1. The composition of the acute peritoneal dialysis solution should include dextrose in a concentration designed to achieve the target ultrafiltration. (**practice point**)

3.2. Once potassium levels in the serum fall below 4 mmol/l, potassium should be added to dialysate using sterile technique. (**practice point**) (**optimal**) If no facilities exist to measure the serum potassium, consideration should be given for the empiric addition of potassium to the dialysis solution after 12 h of continuous PD to achieve a dialysate concentration of 3–4 mmol/l. (**practice point**) (**minimum standard**)

3.3. Serum concentrations of electrolytes should be measured 12 hourly for the first 24 h and daily once stable. (**practice point**) (**optimal**) In resource poor settings, sodium and potassium should be measured daily, if practical. (**practice point**) (**minimum standard**)

3.4. In the setting of hepatic dysfunction, hemodynamic instability and persistent/worsening metabolic acidosis, it is preferable to use bicarbonate containing solutions. (**1D**) (**optimal**) Where these solutions are not available, the use of lactate containing solutions is an alternative. (**2D**) (**minimum standard**)

3.5. Commercially prepared dialysis solutions should be used. (**1C**) (**optimal**) However, where resources do not permit this, locally prepared fluids may be used with careful observation of sterile preparation procedures and patient outcomes (e.g. rate of peritonitis). (**1C**) (**minimum standard**)

4. Prescription of acute PD in paediatric patients

4.1. The initial fill volume should be limited to 10–20 ml/kg to minimize the risk of dialysate leakage; a gradual increase in the volume to approximately 30–40 ml/kg (800–1100 ml/m^2) may occur as tolerated by the patient. (**practice point**)

4.2. The initial exchange duration, including inflow, dwell and drain times, should generally be every 60–90 min; gradual prolongation of the dwell time can occur as fluid and solute removal targets are achieved. In neonates and small infants, the cycle duration may need to be reduced to achieve adequate ultrafiltration. (**practice point**)

4.3. Ретельний моніторинг водного балансу (надходження й виведення рідини) є обов'язковим з метою досягнення та підтримки нормотензії та еуволемії. (**1B**)

4.4. Гострий ПД повинен бути безперервним протягом 24 годин у перші 1–3 дні терапії. (**1C**)

4.5. При проведенні гострого ПД слід проводити пильний контроль дозувань лікарських засобів і, якщо це можливо, їх рівнів. (**практичний пункт**)

5. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз (БППД)

5.1. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз можна розглядати як варіант лікування ПД, коли бажане збільшення кліренсу розчиненої речовини й ультрафільтрації, але цього неможливо досягти при стандартному гострому ПД. Терапію за допомогою цієї методики слід вважати експериментальною, оскільки досвід терапії обмежений. (**практичний пункт)**

5.2. Безперервний потоковий перитонеальний діаліз можна розглядати як вибір діалізної терапії в дітей з ГУН, коли слід надати перевагу дуже малим об'ємам заливання (наприклад, дітям на штучній вентиляції легень з високим інспіраторним тиском). (**практичний пункт)** ■

4.3. Close monitoring of total fluid intake and output is mandatory with a goal to achieve and maintain normotension and euvolemia. (**1B**)

4.4. Acute PD should be continuous throughout the full 24-h period for the initial 1–3 days of therapy. (**1C**)

4.5. Close monitoring of drug dosages and levels, where available, should be conducted when providing acute PD. (**practice point**)

5. Continuous flow peritoneal dialysis (CFPD)

5.1. Continuous flow peritoneal dialysis can be considered as a PD treatment option when an increase in solute clearance and ultrafiltration is desired but cannot be achieved with standard acute PD. Therapy with this technique should be considered experimental since experience with the therapy is limited. (**practice point)**

5.2. Continuous flow peritoneal dialysis can be considered for dialysis therapy in children with AKI when the use of only very small fill volumes is preferred (e.g. children with high ventilator pressures). (**practice point)** ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, І.Л. Кучма.
Редакція: проф. Д.Д. Іванов ■

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239598

Оновлення 2021 року Консенсусу експертів Американського коледжу кардіологів (ACC) 2017 щодо шляхів оптимізації лікування серцевої недостатності: відповіді на 10 ключових питань про серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Резюме

Консенсус експертів Американського коледжу кардіологів (ACC) 2017 р. щодо шляхів оптимізації лікування серцевої недостатності було створено з метою формування практичного та впорядкованого ресурсу для клініцистів в галузі лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВ). Цей Консенсус надає рекомендації щодо впровадження численних доказових методів лікування, поліпшення прихильності, подолання бар'єрів до терапії, обізнаності щодо протипоказань та підходів з обмеженими доказами, доступності терапії, лікування особливих груп пацієнтів і переходу на паліативну допомогу. Замість зосередження на розлогому тексті документ містить практичні поради, таблиці та рисунки, вказує на зрозумілі кроки, інструменти та умови, необхідні для успішного та своєчасного лікування пацієнта зі СНзФВ. Багато ключових питань, розглянутих у цьому Консенсусі, не були вивчені в клінічних дослідженнях; вони швидше ґрунтуються на клінічному досвіді.

Від моменту публікації Консенсусу ACC 2017 р. з'явилися нові підходи до лікування СНзФВ, які розширюють терапевтичний арсенал для пацієнтів із СНзФВ. Зокрема, поява інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, а також методу черезшкірного лікування мітральної регургітації є значним прогресом у лікуванні СНзФВ. Таким чином, цілеспрямоване оновлення Консенсусу 2017 р., яке включає наведені вище досягнення, є виправданим. Це оновлення є тимчасовим керівництвом для лікарів в очікуванні на комплексне та остаточне оновлення настанов із серцевої недостатності, яке розробляється ACC. Лікування СНзФВ може здаватись перенавантаженим, проте багато можливостей для покращення прогнозу таких пацієнтів залишаються не використаними. Сподіваємося, це оновлений Консенсус 2021 року спростить лікування для досягнення якомога кращих результатів у пацієнтів із СНзФВ.

Обговорення

Основна мета цього оновленого Консенсусу — створення основи для прийняття клінічних рішень, необхідних для ведення пацієнтів із СНзФВ. Найголовніше, що чек-листи та алгоритми, наведені в цьому Консенсусі, слід застосовувати лише в контексті останнього оновлення керівних принципів AHA/ACC щодо лікування дорослих із хронічною серцевою недостатністю, зокрема зі СНзФВ. Жодне керівництво, дороговказ чи алгоритм ніколи не замінять клінічне судження.

Лікування СНзФВ часто вимагає багатопрофільної допомоги та прийняття складних рішень, натомість пацієнти, які часто є дуже вразливими, отримують користь від лікування, що базується на потужній доказовій базі. Серцева недостатність є серйозною проблемою громадського здоров'я, саме тому більш широкий клінічний досвід у сфері оптимізації лікування серцевої недостатності дасть більшу користь пацієнтам із СНзФВ. З останніми досягненнями в діагностиці та терапії СНзФВ, разом із імплементацією рекомендованих новітніх стратегій, виникає багато питань щодо їх оптимального застосування при веденні пацієнтів із СНзФВ. Крім того, клінічні настанови продовжують вдосконалюватися. У цьому контексті ми подаємо важливі літературні посилання, які надають обґрунтування змін у підходах до лікування пацієнтів з СНзФВ; які є кандидатами на найкращі практики або у випадках, коли відсутні докази чи найкращі практики; а також шаблони щодо прийняття клінічних рішень для раціонального ведення пацієнтів. З отриманням більшої кількості доказів буде з'ясовано ще багато питань щодо лікування СНзФВ.

Переклад Л.А. Міщенко

НИРКИ ПОЧКИ KIDNEYS

UDC 616.61-008.64.000.93 *DOI: https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239599*

Tom Saliba, Albert Huard
Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L´Alleud, Belgium

Acute renal failure secondary to EBV in a 21-year-old healthy male: a case report

For citation: Počki. 2021;10(3):181-183. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239599

Abstract. *Epstein-Barr virus (EBV) affects 9 out of 10 people at some point in their lives. Though generally a benign infection, it can present with a plethora of symptoms and complications. We present the case of a 21-year-old previously healthy male suffering from EBV who presented with an 8-day history of odynophagia, pharyngitis, cough, abdominal pain and fatigue, previously he also had a fever which reached a maximum of 38.5 °C. The patient's clinical exam was positive only for abdominal tenderness. During his hospitalisation for EBV, our patient suffered sudden renal failure over the course of 4 days, with a glomerular filtration rate dropping to 33 mL/min/1.73 m^2, before spontaneously recovering to normal levels. This occurred with supportive treatment only and without the use of corticosteroids. This case illustrates an atypical presentation of EBV infection and provides a further example of spontaneous recovery of renal function.*

Keywords: *Epstein-Barr virus; mononucleosis; acute renal failure; corticosteroids*

Introduction

Epstein Barr virus (EBV), responsible for mononucleosis, is one of the world's most common human viruses, with 9 out 10 people worldwide having been infected [1]. Patients typically present with pharyngitis, cervical lymphadenopathy, fatigue, anorexia, fever and upper respiratory symptoms and, rarely, abdominal pain [1]. The acute illness lasts for around 3 weeks, with spontaneous recovery thereafter [1].

The most common routes of transmission are kissing and sexual intercourse, though it also possible to be infected by contaminated blood or organ transplants [1].

Though usually benign, around 1 % of patients present with complications, which may be serious or even life threatening [1]. The complications include but are not limited to; haemolytic anaemia, thrombocytopenia, splenomegaly, meningoencephalitis, cholecystitis or pharyngeal obstruction, though any organ system can be affected [1, 2]. However, rare cases of acute renal failure secondary to EBV infections have been reported in the literature, with references to renal involvement being reported as far back as 1889 when first described by E. Pfeiffer, at which time it was referred to as glandular fever [2, 3].

We present a case of a 21-year-old man with a rapid and unexpected decline in renal function during a hospitalisation, following a recent EBV infection.

Case presentation

Our patient presented to the emergency department (ER) following an 8-day history of odynophagia, pharyngitis, cough, abdominal pain, and fatigue. He also reported a low-grade fever that lasted for 4 days at the start of the episode and a single episode of vomiting. He had been self-medicating with ibuprofen and paracetamol before presenting to the ER but did not habitually take any medications. His medical history was unremarkable. His vitals were as follows; temperature was 36.3 °C, blood pressure 118/61 mmHg, pulse 100 bpm and 100 % oxygen saturation. His physical examination revealed a tenderness in both the hypogastric and right hypochondral regions with no palpable organomegaly, with the rest of his exam being unremarkable.

No PCR for EBV was performed. The diagnosis was made clinically due to the patient having highly suggestive symptoms and history, with the addition of IgG (242 U/ml)

© 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.

For correspondence: Tom Saliba, Medical Student in 1st year of specialisation in radiodiagnostics, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium; e-mail: Thomas.saliba@ulb.be
Full list of authors information is available at the end of the article.

Table 1. Evolution of blood test and urine dipsticks from the first ER visit. Hospitalisation is day 2 onwards

	Day from 1st ER visit	0	2	4	6
Blood test	Urea (mg/dl)	29	54	32	14
	Creatinine (mg/dl)	1.2	2.5	1.4	1
	GFR (mL/min/1.73 m^2)	76.43	33	64	94
	Platelets (1000/mm^3)	43	72	161	271
	AST (UI/L)	82	194	127	33
	ALT (UI/L)	77	272	304	152
	CRP	28.6	14.9	14.2	8.6
Urine dipstick	pH	6	5		5
	Haemoglobin	++	++		0
	Protein	+++	++		0

and borderline positive IgM levels, which we interpreted as being recovery from an initial infection (his symptoms having started a week before the blood test/antibody serology was performed).

The patient had presented to the ER two days prior with a 38.5 °C fever. A non-contrast CT-scan was performed, which was unremarkable. A blood test was performed, visible in table 1 as day 0. His blood test revealed a thrombocytopenia of 43 000/mm^3, a low white blood cell count of 4 300/mm^3, ALT 82 U/L, ALT 77 U/L, CRP 28.6 mg/L, creatinine of 1.2 mg/dL, and an estimated creatinine clearance rate of 76.43 mL/min/1.73m^2. He also had a mild hyponatraemia at 133 mmol/L and hypochloraemia at 92.4 mmol/L.

Upon his second presentation two days later he still had a thrombocytopenia at 71 000/mm^3, a recovered white blood cell count of 6 100/mm^3, worsened liver tests of ALT 194 U/L, ALT 272 U/L, and an improved CRP 14.9 mg/L. His kidney function, however, had rapidly degraded with a creatinine of 2.5 mg/dL and an estimated creatinine clearance rate of 33 mL/min/1.73 m^2. He remained hyponatraemic and hypochloraemic with 127 mmol/L and 89 mmol/L respectively. Anti-nuclear antibodies (ANA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were tested to rule out an auto-immune origin, with both returning negative results. A urine dipstick was performed, revealing a pH of 5, 2 crosses of protein and 2 crosses of haemoglobin, with no signs of a urinary tract infection.

Two days following admission, the patient's renal tests spontaneously began to improve, and he required no further treatment. Due to the improvement in renal function, a renal biopsy was not performed.

On the 6th day of hospitalisation, the patient was discharged, having fully recovered.

Discussion

EBV, the causative agent of mononucleosis, is generally self-limiting and typically presents with a triad of fever, pharyngitis and cervical adenopathy, though complications may occur and involve other organ systems [1].

When our patient presented at the emergency department it is likely that they had already been ill for some time as the IgM to IgG shift had already occurred, with hepatic and renal involvement also present.

Our patient presented with both typical and atypical signs of EBV infection, having had the typical fever, pharyngitis, fatigue, and hepatic enzyme elevation with the atypical signs being abdominal pain, and acute renal failure. Notably, we observed no cervical adenopathy.

Previous studies of students of similar ages to our patient also found most patients suffered from pharyngitis, pyrexia and cervical adenopathy, with less than half suffering from cough and only 15 % presenting with abdominal pain [1]. Other studies found haematuria and proteinuria in 11 and 14 % of patients respectively, making it an even rarer occurrence, our patient presenting with both simultaneously [4].

Although our patient had taken ibuprofen and vomited once, we do not believe this caused the renal failure as it progressed in the days following hospitalisation at which time the medication has been stopped and the patient rehydrated. We also believe that the presence of protein and blood in the urine dipstick pleads against simple dehydration being the cause of the renal failure.

The physiopathology of EBV associated kidney failure is thought to result from interstitial nephritis with two possible explanations being put forward [5]. The first of these suggests that the kidney is subject to an attack by T-lymphocytes targeting infected lymphocytes presenting EBV antigens which are passing through it [5]. The second hypothesis is that EBV directly infects renal cells, causing an auto-immune response against the infected cells, resulting in the kidney damage and subsequent failure [4]. Case reports of EBV related kidney failure in which biopsies were performed, though heterogenous in nature, revealed interstitial infiltrates without much glomerular involvement [5].

The patient very briefly presented with mild anemia a few days after admission and at one point had slightly elevated conjugated bilirubin. We did not make a clinical diagnosis of anemia.

We did not consider HUS as a possible diagnosis due to the lack of a history of diarrhea and the anemia being very mild and transient.

Corticosteroids use can be found in many case reports, with some finding that there is marked improvement after

administration, though others note that their use is debatable for the treatment of EBV in general, as well as in the context of EBV induced renal failure [1, 2, 6]. Our patient recovered spontaneously within 5 days, lending more credence to the argument that treatment may not be necessary. As this was the case, no renal biopsies were taken.

Conclusions

In conclusion, this case is an example of an uncommon complication of EBV. Though the acute renal failure may be rapid, it does not necessarily require treatment and in some cases, patients can fully recover with only supportive care.

References

1. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol. 2018 May;102:84-92. doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.

2. Kien C, Ganta K. An Atypical Presentation of Epstein-Barr Virus Associated Infectious Mononucleosis Mistaken for Pyelonephritis. Cureus. 2020 Apr 7;12(4):e7583. doi: 10.7759/cureus.7583.

3. Tidy HL, Morley EB. Glandular fever. Br Med J. 1921 Mar 26;1(3143):452-6. doi: 10.1136/bmj.1.3143.452.

4. Dylewski J, Roy I, Eid J. Acute renal failure associated with acute epstein-barr virus infection. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2008;16(2):127-128. doi: 10.1097/IPC.0b013e3181373d14.

5. Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure: case report and review. Clin Infect Dis. 1996 Jun;22(6):1009-18. doi: 10.1093/clinids/22.6.1009.

6. Lei PS, Lowichik A, Allen W, Mauch TJ. Acute renal failure: unusual complication of Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. Clin Infect Dis. 2000 Dec;31(6):1519-24. doi: 10.1086/317497.

Received 28.07.2021
Revised 08.08.2021
Accepted 09.08.2021

Information about authors
Tom Saliba, Medical Student in 1st year of specialisation in radiodiagnostics, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium; e-mail: Thomas.saliba@ulb.be; https://orcid.org/0000-0001-6989-9577.
Albert Huard, MD, Head of internal medicine department, CHIREC Braine-L'Alleud, Belgium; e-mail: alberthuard@compaqnet.be

Conflicts of interests. The authors declare having no competing interests.
Information about funding. No funding was provided for the creation of this work.

Tom Saliba, Albert Huard
Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L'Alleud, Belgium

Гостра ниркова недостатність, що розвинулась на тлі вірусу Епштейна — Барр у здорового 21-річного чоловіка: клінічний випадок

Резюме. Вірус Епштейна — Барр (ВЕБ) вражає 9 із 10 осіб в якийсь момент їх життя. Хоча зазвичай перебіг інфекції сприятливий, вона може проявлятися безліччю симптомів й ускладнень. Ми наводимо випадок ВЕБ у раніше здорового 21-річного чоловіка, у якого протягом 8 днів спостерігалися дисфагія, фарингіт, кашель, болі в животі і стомлюваність, а раніше також підвищувалася температура, що досягала максимального значення 38,5 °С. При клінічному огляді відзначено тільки хворобливість живота. Під час госпіталізації з приводу ВЕБ у пацієнта раптово виникла ниркова недостатність, що спостерігалася протягом 4 днів, швидкість клубочкової фільтрації знизилася до 33 мл/хв/1,73 м^2, а згодом довільно відновилася до нормального рівня. Це сталося лише при підтримуючому лікуванні без застосування кортикостероїдів. Даний випадок ілюструє атиповий перебіг інфекції ВЕБ і становить собою приклад спонтанної нормалізації функції нирок.

Ключові слова: вірус Епштейна — Барр; мононуклеоз; гостра ниркова недостатність; кортикостероїди

Tom Saliba, Albert Huard
Internal Medicine Department, CHIREC, Braine-L'Alleud, Belgium

Острая почечная недостаточность, развившаяся на фоне вируса Эпштейна — Барр у здорового 21-летнего мужчины: клинический случай

Резюме. Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) поражает 9 из 10 человек в какой-то момент их жизни. Хотя обычно течение инфекции благоприятное, она может проявляться множеством симптомов и осложнений. Мы представляем случай ВЭБ у ранее здорового 21-летнего мужчины, у которого в течение 8 дней наблюдались дисфагия, фарингит, кашель, боли в животе и утомляемость, а ранее также повышалась температура, достигавшая максимального значения 38,5 °С. При клиническом осмотре отмечена только болезненность живота. Во время госпитализации по поводу ВЭБ у пациента внезапно возникла почечная недостаточность, наблюдавшаяся в течение 4 дней, скорость клубочковой фильтрации снизилась до 33 мл/мин/1,73 м^2, а впоследствии произвольно восстановилась до нормального уровня. Это произошло лишь при поддерживающем лечении без применения кортикостероидов. Данный случай иллюстрирует атипичное течение инфекции ВЭБ и представляет собой пример спонтанной нормализации функции почек.

Ключевые слова: вирус Эпштейна — Барр; мононуклеоз; острая почечная недостаточность; кортикостероиды