

УДК 616.61/.62-053.2-053.1-08-035:615

**С.В. Кушніренко, Д.Д. Іванов**

## Ренопротекція у дітей із вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.8(104):41-47; doi 10.15574/SP.2019.104.41

**For citation:** Kushnirenko SV, Ivanov DD. (2019). Renoprotection in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(104): 41-47. doi 10.15574/SP.2019.104.41

**Мета:** оцінити вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей з вродженими вадами розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС).

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 69 пацієнтів з ВВРНС і з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) віком від 2 до 17 років ( $8,3 \pm 0,5$ ). Ренопротекторна терапія пацієнтам з ВВРНС призначалась з урахуванням і під контролем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), сироваткового рівня цистатину С, рівня екскреції альбуміну (РЕА), співвідношення альбумін/креатинін (САК), рівня сироваткового калію, відповідно до запропонованого алгоритму застосування антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у пацієнтів з ХХН. Пацієнтам з ХХН 1–2 ст. призначали монотерапію еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу, а з ХХН 3 ст. (3а і 3б ст.) — монотерапію еналаприлом або фозиноприлом із розрахунку 0,1–0,2 мг/кг/добу.

**Результати.** 5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з ХХН 1 ст., у 91,2% хворих з ХХН 2 ст. і у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

**Висновки.** У пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) антиРААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ренопротекція, вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів, діти, хронічна хвороба нирок, еналаприл.

### Renoprotection in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract

**S.V. Kushnirenko, D.D. Ivanov**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Objective:** to assess the effect of 5-year renoprotective therapy on slowing down the progression of chronic kidney disease (CKD) in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT).

**Materials and methods.** The study involved 69 patients with CAKUT and CKD of stages 1–3 (3a and 3b) aged 2 to 17 ( $8,3 \pm 0,5$ ). The renoprotective therapy for CAKUT patients was prescribed taking into account and subject to control of the glomerular filtration rate (GFR), serum cystatin C, albumin excretion rate (AER), albumin/creatinine ratio (ACR), and serum potassium rate, in accordance with the proposed algorithm of using the antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in CKD patients. Patients with CKD of stages 1–2 were prescribed monotherapy with enalapril at 0.2–0.4 mg/kg daily. Patients with CKD of stage 3 (3a and 3b) were prescribed monotherapy with enalapril or fosinopril at 0.1–0.2 mg/kg daily.

**Results.** 5-year experience of using renoprotection in children with CAKUT allowed slowing down CKD progression in 96.4% of patients with CKD stage 1, in 91.2% of patients with CKD stage 2 and in 71.4% of patients with CKD stage 3 (3a and 3b).

**Conclusions.** In CAKUT patients with CKD of stages 1–3 (3a and 3b), the anti-RAAS therapy has proven its renoprotective efficacy and safety.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of an institution. Informed consent was obtained from the parents of the children (or their guardians) for the research.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** renoprotection, congenital anomalies of kidney and urinary tract, children, chronic kidney disease, enalapril.

### Ренопротекция у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей

**С.В. Кушніренко, Д.Д. Іванов**

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

**Цель:** оценить влияние 5-летней ренопротекторной терапии на замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей (ВАРПМ).

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 69 пациентов с ВАРПМ и с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) в возрасте от 2 до 17 лет ( $8,3 \pm 0,5$ ). Ренопротекторная терапия пациентам с ВАРПМ назначалась с учетом и под контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сывороточного уровня цистатина С, уровня экскреции альбумина (УЗА), соотношения альбумин/креатинин (САК), уровня сывороточного калия, соответственно предложенному алгоритму применения антагонистов ренин-ангиотензин-альдостеронової системи (РААС) у пациентов с ХБП. Пациентам с ХБП 1–2 ст. назначали монотерапию эналаприлом из расчета 0,2–0,4 мг/кг/сутки, а с ХБП 3 ст. (3а и 3б ст.) — монотерапию эналаприлом или фозиноприлом из расчета 0,1–0,2 мг/кг/сутки.

**Результаты.** 5-летний опыт использования ренопротекции у детей с ВАРПМ позволил замедлить прогрессирование ХБП у 96,4% больных с ХБП 1 ст., у 91,2% больных с ХБП 2 ст. и у 71,4% больных с ХБП 3 ст. (3а и 3б).

**Выводы.** У пациентов с ВАРПМ с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) антиРААС-терапия доказала ренопротекторную эффективность и безопасность.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** ренопротекция, врожденные аномалии развития почек и мочевых путей, дети, хроническая болезнь почек, эналаприл.

### Вступ

Провідною причиною формування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей є вроджені вади розвитку нирок і сечових шляхів (ВВРНС, англ. CAKUT — congenital anomalies of kidney and urinary tract) — від 36% до 59%, що підтверджується щорічними даними реєстру Європейського товариства дитячих нефрологів/Європейської ниркової асоціації-Європейської асоціації з діалізу і трансплантації (ESPN/ERA-EDTA), звітами реєстрів NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) і ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry), реєстрів Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії та Японії [5,7].

Лідерство CAKUT-синдрому в структурі ХХН, міждисциплінарний підхід до ведення дітей з ВВРНС за участю педіатра, дитячого уролога і нефролога на сучасному етапі передбачає, крім скринінгу і проведення оперативного втручання, застосування ранньої ренопротекції, спрямованої на гальмування прогресування ХХН і відтермінування необхідності проведення нирковозамісної терапії (НЗТ) [2].

Ренопротективна стратегія передбачає комплекс лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на максимально раннє виявлення дітей з ХХН (зі стійкими ознаками ураження нирок, з протеїнурією і мікроальбумінурією, і/або порушенням фільтраційної функції), усунення факторів ризику і блокування механізмів прогресування нефросклерозу з метою запобігання розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), зменшення потреби в НЗТ і зниження смертності від серцево-судинних ускладнень [3].

Ренопротекція, як система заходів переважно фармакологічного контролю, яка сприяє довготривалому збереженню функції нирок, передбачає застосування препаратів, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), — інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) [1]. Здатність зберігати функцію нирок не вичерпується впливом на системний артеріальний тиск (АТ). 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 і фіброгенезу в нирках [3].

Протягом тривалого часу ренопротекція застосовувалась тільки при протеїнуричних захворюваннях нирок. Цікавим є той факт, що ефект ІАПФ у гальмуванні прогресування ниркової патології частково може бути пов'язаний зі зниженням ступеня ішемії в нирці. ІАПФ блокують вазоконстрикцію судин всередині нирки (за рахунок дії ангіотензину II) і збільшують кровотік, що потенційно обумовлює їх протективну дію при непротеїнуричних захворюваннях. Нормальне функціонування судин мікроциркуляторного русла має велике значення для попередження прогресування ниркової патології. Збереження кількості капілярів клубочків дозволяє підтримувати ШКФ, а нормальна робота перитубулярних капілярів необхідна для забезпечення киснем і поживними речовинами каналців та інтерстиціальних клітин [4].

Таким чином, реалізація превентивного підходу на основі корекції факторів ризику, гальмування прогресування ХХН при ВВРНС є найбільш перспективним напрямком розвитку сучасної дитячої нефрології.

**Мета** роботи: оцінити вплив 5-річної ренопротекторної терапії на сповільнення прогресування ХХН у дітей з ВВРНС.

### Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 69 пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3a і 3b) віком від 2 до 17 років ( $8,3 \pm 0,5$ ). ВВРНС були представлені: одно- або двобічним міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР) III ступеня, одно- або двобічним уретерогідронефрозом, двобічним мегауретером, гіпоплазією нирки, агенезією

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів	
Параметри	Кількість
Вік	8,3±0,5
Стать (чоловіча/жіноча), абс.	36/33
Етіологія ХХН	
ВВРНС, абс./%	69/100
Однобічний МСР III ступеня	16/23,2
Двобічний МСР III ступеня	12/17,4
Однобічний уретерогідронефроз	7/10,1
Двобічний уретерогідронефроз	6/8,7
Двобічний мегауретер	6/8,7
Гіпоплазія нирок	6/8,7
Агенезія нирки	6/8,7
Дистопія нирки	6/8,7
Стеноз <i>a.renalis</i>	4/5,8

Таблиця 2

Структура ХХН 1–3 ст. (3а і 3б)

Нозологія	Кількість пацієнтів, абс.			
	ХХН 1 ст.	ХХН 2 ст.	ХХН 3 ст.	
			ХХН 3а ст.	ХХН 3б ст.
Однобічний МСР III ступеня	9	7		
Двобічний МСР III ступеня	6	5	1	
Однобічний уретерогідронефроз	2	5		
Двобічний уретерогідронефроз	—	2		4
Двобічний мегауретер	2	4		
Гіпоплазія нирок	3	2		1
Агенезія нирки	3	3		
Дистопія нирки	3	3		
Стеноз <i>a.renalis</i>	—	3	1	
Разом	28	34	2	5

нирки та стенозом *a.renalis*. Характеристика хворих наведена у табл. 1.

Пацієнти з ВВРНС (за винятком гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у дослідження не раніше, ніж через рік після проведення оперативного втручання.

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 for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10,11]. ШКФ розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009) [9] (табл. 2).

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Рівень концентрації цистатину С, як маркера функціонального стану нирок [7,12], досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «ДІЛА» імунотурбідиметричним методом (PETIA) із застосуванням латексу для кількісного визначення цистатину С у сироватці і плазмі крові. «Цистатин С» реагент являє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-цистатин-С антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить цистатин С, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація цистатину С у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібровача. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1–23,1 мг/л.

Таблиця 3

Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Градація
		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

Паралельно у пацієнтів оцінювали рівень екскреції альбуміну (РЕА) і співвідношення альбумін/креатинін (САК) у добовій сечі (лабораторія «ДІЛА»), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10]. Результати наведені в табл. 3.

Ренопротекторна терапія пацієнтам з ВВРНС призначалась з урахуванням ШКФ, РЕА, САК і добової протеїнурії (ДП) відповідно до алгоритму застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН (рис. 1) [1].

Пацієнтам з ХХН 1 ст. (n=28) і ХХН 2 ст. (n=34) призначали монотерапію ІАПФ — еналаприлом із розрахунку 0,2–0,4 мг/кг/добу. У кожному конкретному випадку підбір добової дози здійснювався індивідуально, починаючи з 0,1 мг/кг/добу, із поступовим її збільшенням, протягом 7–10 діб під ретельним контролем АТ. Вибір монотерапії ІАПФ у пацієнтів з ХХН 1–2 ст., з ВВРНС обумовлений наявністю протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу або САК у межах 3–30 мг/ммоль.

Пацієнтам з ХХН 3а і 3б ст. призначали монотерапію ІАПФ — еналаприлом або фозіноприлом із розрахунку 0,1–0,2 мг/кг/добу.

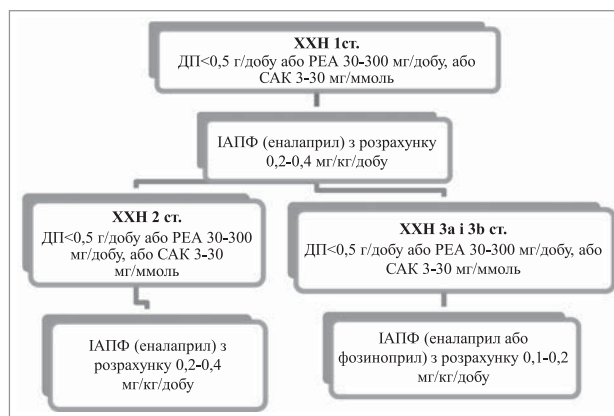


Рис. 1. Алгоритм застосування антагоністів РААС у пацієнтів з ХХН

Таблиця 4

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 1 ст.

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік		5 років	
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	94,9±0,5 [90,2–100,03]	96,1±0,8 [89,1–105,7]	100,0±1,4 [92,5–121,2]	p* < 0,001 p° < 0,05	102,8±2,0 [87,0–129,6]	p* < 0,001 p° < 0,01
Цистатин С, мг/л	0,81±0,004 [0,77–0,85]	0,8±0,006 [0,73±0,86]	0,77±0,009 [0,64–0,83]	p* < 0,001 p° < 0,05	0,75±0,013 [0,6–0,88]	p* < 0,001 p° < 0,001
РЕА, мг/24 год.	46,3±4,54 [31–126]	30,1±2,8 [14,2–73] p* < 0,01	24,5±1,7 [4,8–41]	p* < 0,001	27,2±1,6 [3,8–37]	p* < 0,001
САК, мг/ммоль	1,63±0,24 [0,77–5,9]	1,2±0,14 [0,64–3,5]	1,0±0,12 [0,57–3,2]	p* < 0,05	1,3±0,13 [0,7–3,4]	
Калій, ммоль/л	4,2± 0,07 [3,5–5,0]	4,27±0,08 [3,5–5,2]	4,31±0,08 [3,7–5,3]		4,33±0,09 [3,6–5,5]	

Примітка: p\* – достовірність різниці з показниками до лікування; p° – достовірність різниці у порівнянні з 3-ма місяцями лікування.

Як і у пацієнтів з ХХН 1–2 ст., лікування дітям з ВВРНС з ХХН 3а і 3б ст. призначалось індивідуально з поступовим збільшенням доз препаратів. Монотерапія ІАПФ у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст., з ВВРНС ґрунтувалась на наявності протеїнурії, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу, або САК у межах 3–30 мг/ммоль. Вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим потенціальний ризик гіперкаліємії стали підставою для розрахункової дози ІАПФ 0,1–0,2 мг/кг/добу у пацієнтів з ХХН 3а і 3б ст.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 10.0 for Windows 10. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стюдента. Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнятий рівень значущості p < 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів з ХХН 1 ст. до призначення лікування ШКФ склала 94,9±0,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, вміст цистатину С дорівнював 0,81±0,004 мг/л, РЕА – 46,3±4,54 мг/24 год., а САК – 1,63±0,24 мг/ммоль (табл. 4).

Індивідуальний аналіз даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (126 мг/24 год.) і САК (5,9 мг/ммоль) визначались у пацієнтів з гіпоплазією нирок. У пацієнтів з одностороннім та двобічним МСР III ступеня, агенезією нирки та іншими нозологіями РЕА не перевищував 86,8 мг/24 год., а САК – 3,8 мг/ммоль відповідно.

Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії дорівнював 4,2±0,07 ммоль/л, що узгоджувалось з рекомендаціями Настанов KDIGO: «Не пропонуйте

антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація калію в сироватці перевищує 5,0 ммоль/л».

Через три місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 1 ст. достовірно знизився РЕА – в 1,5 рази (p < 0,01), а динаміка САК набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався функціональний стан нирок, що відобразилось у рівнях цистатину С і ШКФ. Безпека призначення ІАПФ у пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1 ст. відобразилась у рівні сироваткового калію, який через три місяці ренопротекторної терапії становив 4,27±0,08 ммоль/л.

Через рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 1 ст. відмічалось достовірне зниження РЕА – в 1,9 рази (p < 0,001) і САК в 1,6 рази (p < 0,05). Достовірно покращувалась функція нирок – у середньому на 4–5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> збільшилась ШКФ не тільки у порівнянні з початковими даними (p < 0,001), але і з результатами, отриманими через три місяці лікування ІАПФ (p < 0,05). Рівень цистатину С через рік ренопротекторної терапії становив 0,77±0,009 мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування (p < 0,001), і через три місяці застосування еналаприлу (p < 0,05). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні сироваткового калію, рівень якого через рік лікування в середньому дорівнював 4,31±0,08 ммоль/л.

П'ятирічний досвід застосування ренопротекторної терапії у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 1 ст. продемонстрував, що монотерапія ІАПФ достовірно нормалізувала РЕА до рівня 27,2±1,6 мг/24 год., знизивши його в 1,7 рази порівняно з початковими даними (p < 0,001). Крім того, раннє призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 1 ст. у 96,4% хворих, що відобразилось не тільки у збереженні, але й у покращенні



Таблиця 5

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 2 ст.

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	p	5 років	p
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	74,5±1,1 [61,5–88,0]	77,7±1,5 [61,0–96,1]	82,1±1,4 [66,2–98,7]	p* $<0,001$ p° $<0,05$	85,0±2,1 [58,4–108,8]	p* $<0,001$ p° $<0,01$
Цистатин С, мг/л	1,02±0,014 [0,87–1,22]	0,98±0,017 [0,8–1,23]	0,93±0,015 [0,78–1,14]	p* $<0,001$ p° $<0,05$	0,9±0,023 [0,71–1,28]	p* $<0,001$ p° $<0,01$
РЕА, мг/24 год.	64,1±6,0 [38–183]	35,3±5,2 [27–152] p* $<0,001$	30,7±2,7 [4,8–69]	p* $<0,001$	28,1±1,6 [3–41]	p* $<0,001$
САК, мг/ммоль	2,24±0,44 [0,7–11,3]	1,57±0,21 [0,63–5,8]	1,32±0,1 [0,7–3,0]	p* $<0,05$	1,37±0,12 [0,77–3,6]	
Калій, ммоль/л	4,57±0,06 [3,5–4,9]	4,61±0,06 [3,8–5,3]	4,63±0,07 [3,6–5,4]		4,69±0,06 [3,9–5,4]	

Примітки: p\* – достовірність різниці з показниками до лікування; p° – достовірність різниці порівняно з трьома місяцями лікування.

щенні функціонального стану нирок. ШКФ через п'ять років монотерапії ІАПФ становила 102,8±2,0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що достовірно вище отриманого показника до лікування (p $<0,001$ ) і через три місяці ренопротекторної терапії (p $<0,01$ ). Вміст цистатину С у сироватці крові пацієнтів з ХХН 1 ст. через п'ять років ренопротекторної терапії дорівнював 0,75±0,013 мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування і через три місяці призначеної терапії (p $<0,001$ ). Вміст сироваткового калію через 5 років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював 4,33±0,09 ммоль/л.

У пацієнтів з ХХН 2 ст. до призначення лікування ШКФ складала 74,5±1,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, вміст цистатину С дорівнював 1,02±0,014 мг/л, РЕА – 64,1±6,0 мг/24 год., а САК – 2,24±0,44 мг/ммоль (табл. 5).

Індивідуальний аналіз початкових даних продемонстрував, що максимальні значення РЕА (183 мг/24 год.) і САК (11,3 мг/ммоль) реєструвались у пацієнтів з двобічним МСР ІІІ ступеня, двобічним уретерогідронефрозом і гіпоплазією нирок. Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії дорівнював 4,57±0,06 ммоль/л.

Через три місяці ренопротекторної терапії еналаприлом у пацієнтів з ХХН 2 ст. достовірно знизився РЕА – в 1,8 разу (p $<0,001$ ), а динаміка САК, як і у пацієнтів з ХХН 1 ст., набула позитивної тенденції до зниження. Зберігався також функціональний стан нирок, що відобразилось у вмісті цистатину С і рівні ШКФ. Рівень сироваткового калію через три місяці ренопротекторної терапії становив 4,27±0,08 ммоль/л.

Через рік призначення антагоніста РААС у пацієнтів з ХХН 2 ст. спостерігалось достовірне зниження РЕА – у 2 рази (p $<0,001$ )

і САК в 1,7 разу (p $<0,05$ ). Достовірно покращилась функція нирок – в середньому на 5–7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; ШКФ збільшилась не тільки порівняно з початковими даними (p $<0,001$ ), але і з результатами, отриманими через три місяці лікування ІАПФ (p $<0,05$ ). Сироватковий рівень цистатину С через рік ренопротекторної терапії становив 0,93±0,015 мг/л, що достовірно відрізнялось від результатів, отриманих до лікування (p $<0,001$ ), і через три місяці застосування еналаприлу (p $<0,05$ ). Застосування ІАПФ негативно не відобразилось на рівні сироваткового калію. Через рік ренопротекторної терапії рівень сироваткового калію дорівнював 4,63±0,07 ммоль/л.

Через п'ять років застосування еналаприлу у пацієнтів з ВВРНС і ХХН 2 ст. РЕА становив 28,1±1,6 мг/24 год., що достовірно – у 2,3 разу – менше порівняно з початковими даними (p $<0,001$ ) і у 1,3 разу менше порівняно з результатами, отриманими через три місяці лікування. Крім того, призначення ренопротекції дозволило сповільнити прогресування ХХН 2 ст. у 91,2% хворих, що відобразилось у даній категорії пацієнтів у покращенні функціонального стану нирок. ШКФ через п'ять років монотерапії ІАПФ становила 85,0±2,1 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що достовірно вище отриманого показника до лікування (p $<0,001$ ) і через три місяці ренопротекторної терапії (p $<0,01$ ). Вміст цистатину С у сироватці крові пацієнтів з ХХН 2 ст. через п'ять років ренопротекторної терапії дорівнював 0,9±0,023 мг/л і достовірно відрізнявся від даних, отриманих до лікування (p $<0,001$ ) і через три місяці призначеної терапії (p $<0,01$ ). Вміст сироваткового калію через п'ять років призначеної ренопротекторної терапії достовірно не відрізнявся від попередніх показників і дорівнював 4,69±0,06 ммоль/л.

У пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) до призначення лікування ШКФ складала  $40,6 \pm 3,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, вміст цистатину С дорівнював  $1,79 \pm 0,14$  мг/л, РЕА —  $126,1 \pm 9,5$  мг/24 год., а САК —  $4,03 \pm 1,22$  мг/ммоль (табл. 6). Через три місяці лікування ІАПФ ШКФ дорівнювала  $42,9 \pm 4,4$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, через рік —  $45,9 \pm 5,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, а через 5 років ренопротекторної терапії —  $40,3 \pm 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Детальний аналіз динаміки ШКФ продемонстрував, що через рік ренопротекторної терапії два пацієнти з ХХН 3а ст. мали ШКФ >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що відповідає діапазону значень ХХН 2 ст.; два пацієнти з ХХН 3б ст. за значеннями ШКФ перейшли в 3а ст., а три пацієнти з ХХН 3б ст. набули позитивної тенденції в динаміці ШКФ, але залишились у межах своєї підстадії. Через п'ять років ренопротекторної терапії один пацієнт утримував ШКФ >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, один залишався в межах підстадії ХХН 3а ст. Два пацієнти з ХХН 3б ст. через п'ять років лікування ІАПФ за показниками фільтраційної функції нирок перейшли в стадію ХХН 4 ст., але значення ШКФ майже були граничними з ХХН 3б ст., не опускаючись нижче за  $27,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Три пацієнти утримували ШКФ відповідно до значень ХХН 3б ст.

Таким чином, 5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

Динаміка сироваткового рівня цистатину С, як маркера функціонального стану нирок, протягом 5-річного періоду ренопротекторної терапії у дітей з ВВРНС і ХХН 3 ст. (3а і 3б), відповідала динаміці ШКФ.

Через три місяці ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) РЕА знизився

в 1,3 разу, через рік становив  $85,3 \pm 11,9$  мг/24 год. ( $p < 0,05$ ), а через п'ять років застосування ІАПФ —  $82,8 \pm 9,7$  мг/24 год. відповідно ( $p < 0,01$ ). Водночас, не дивлячись на зменшення рівня САК в 1,5 рази через три місяці лікування, не отримано достовірної різниці з початковими даними, у тому числі і через рік, і п'ять років лікування ІАПФ.

Рівень сироваткового калію до призначення ренопротекторної терапії у пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) становив  $4,62 \pm 0,18$  ммоль/л. Довготривале застосування ІАПФ тільки у одного пацієнта з ХХН 3б ст. відобразилось на рівні сироваткового калію, який через три місяці лікування сягнув верхньої межі норми ( $5,5$  ммоль/л), через рік лікування становив  $5,7$  ммоль/л, що стало підставою для переведення пацієнта з дози  $0,2$  мг/кг/добу фозиноприлу на дозування  $0,1$  мг/кг/добу. Через п'ять років ренопротекторної терапії фозиноприлом у дозі  $0,1$  мг/кг вміст сироваткового калію пацієнта з ХХН 3б ст. не перевищував верхньої межі норми. 6 пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) протягом усього періоду лікування мали вміст сироваткового калію в межах референтних значень, що дозволяло довготривало використовувати ІАПФ, без корекції дози або відміни терапії.

Клінічні Практичні Настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю ХХН рекомендують використання БРА або ІАПФ у дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та РЕА >300 мг/24 год. або протеїнурією >500 мг/24 год. (1 В) [10]. Ця рекомендація ґрунтується на доведеній нефропротекторній ефективності антиРААС-терапії у протеїнуричних пацієнтів. Метареґресійний аналіз підтримав цей аргумент, продемонстрував, що ризик ТСНН знижується на 24% на кожні 30% зменшення альбумінурії з клінічно значущим ефектом антиРААС-терапії [8]. Позитивний ефект цих препаратів у затримці ТСНН також був підтверджений метааналізом рандомізованих клінічних досліджень [13].

Таким чином, антиРААС-препарати, як вказують сучасні рекомендації, є основними медикаментозними засобами, що застосовуються для покращення ниркового прогнозу у протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії  $0,5$  г/добу в якості основної мети антипротеїнуричної терапії. Тим не менше, ми запропонували алгоритм призначення антагоністів РААС дітям з ВВРНС і ХХН 1–3 ст. (3а і 3б), керуючись наступними

Динаміка показників у пацієнтів з ВВРНС та ХХН 3 ст. (3а і 3б)

Показник	До лікування	3 місяці	1 рік	5 років
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$40,6 \pm 3,6$ [30,2–54,3]	$42,9 \pm 4,4$ [32,5–61,5]	$45,9 \pm 5,7$ [34,7–72,2]	$40,3 \pm 5,5$ [27,6–63,8]
Цистатин С, мг/л	$1,79 \pm 0,14$ [1,37–2,33]	$1,7 \pm 0,15$ [1,22–2,18]	$1,6 \pm 0,15$ [1,05–2,06]	$1,8 \pm 0,2$ [1,18–2,52]
РЕА, мг/24 год.	$126,1 \pm 9,5$ [87,3–150]	$97,7 \pm 14,1$ [38,4–131,5]	$85,3 \pm 11,9$ [36,0–114,7] $p^* < 0,05$	$82,8 \pm 9,7$ [41,7–106,2] $p^* < 0,01$
САК, мг/ммоль	$4,03 \pm 1,22$ [1,8–9,9]	$2,69 \pm 0,7$ [1,3–5,9]	$2,4 \pm 0,47$ [1,1–4,2]	$2,53 \pm 0,35$ [1,47–3,8]
Калій, ммоль/л	$4,62 \pm 0,18$ [3,8–5,0]	$4,74 \pm 0,21$ [4,1–5,5]	$4,68 \pm 0,26$ [4,0–5,7]	$4,88 \pm 0,18$ [4,3–5,5]

Примітка:  $p^*$  — достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

критеріями: протеїнурія, рівень якої за даними ДП не перевищував 0,5 г/добу, РЕА в діапазоні 30–300 мг/добу або САК в межах 3–30 мг/ммоль. Ефективність і безпеку призначеної терапії оцінювали за динамікою ШКФ, рівня сироваткового цистатину С, РЕА, САК і рівня сироваткового калію.

Тривале застосування ІАПФ у монотерапії дозволяє зменшити РЕА і САК або ліквідувати мікроальбумінурію, покращити або відновити фільтраційну функцію нирок у дітей з ВВРНС і ХХН 1–3 ст. (3а і 3б).

Монотерапія ІАПФ у дітей з ВВРНС при ХХН 1–2 ст. дозволяє досягти щорічного збільшення ШКФ, сприяє збереженню фільтрацій-

ної функції нирок у переважної більшості пацієнтів з ХХН 3 ст. (3а і 3б) і, як наслідок, зупиняє зниження або відновлює ШКФ.

## Висновки

5-річний досвід застосування ренопротекції у дітей з ВВРНС дозволив сповільнити прогресування ХХН у 96,4% хворих з ХХН 1 ст., у 91,2% хворих з ХХН 2 ст. і у 71,4% хворих з ХХН 3 ст. (3а і 3б).

У пацієнтів з ВВРНС з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) антиРААС-терапія довела ренопротекторну ефективність і безпеку.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Ivanov DD. (2018). Nephrology under the microscope. Individualization of renoprotection. Ukrainian medical journal. 1(5): 68–69 [Иванов ДД. (2018). Нефрология под микроскопом. Индивидуализация ренопротекции. Украинский медицинский журнал. 1(5): 68–69].
- Kushnirenko SV. (2015). CAKUT-syndrome and chronic kidney disease — the concept of nephrology approach. Kidney. 3: 37–41 [Кушніренко СВ. (2015). САКУТ-синдром і хронічна хвороба нирок: концепція нефрологічного підходу. Почка. Нирки. Kidney. 3: 37–41].
- Shvetsov M. (2009). Modern nephroprotective therapy: the possibilities of lisinopril. Vrach. 6: 36–39 [Швецов М. (2009). Современная нефропротективная терапия: возможности лизиноприла. Врач. 6: 36–39].
- Shishkin AN, Kirilyuk DV. (2005). Endothelial dysfunction in patients with progressive renal disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 9(2): 16–22 [Шишкин АН, Кирилюк ДВ. (2005). Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. Нефрология. 9(2): 16–22].
- ESPN/ERA-EDTA Registry 2016 // ESPN Registry <http://www.espn.org>.
- Fox JA, Dudley AG, Bates C, Jr.Cannon GM. (2014). Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. J. Urol. 191(5): 1602–1607. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.093.
- Harambat JJ, van Stralen K, Kim J et al. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric Nephrology. 27(3): 363–373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1
- Heerspink HJL, Kr?pelin TF, Hoekman J et al. (2015). Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol. 26(8): 2055–2064. doi:10.1681/ASN.2014070688.
- [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl. 3(1): 5–9. doi:10.1038/kisup.2012.73.
- National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: Evaluation, Classification and Stratification. Am. J. Kidney Dis. 39(1): 44–45.
- Salvador CL, Tondel C, Rowe AD et al. (2019). Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. Pediatric Nephrology. 34(2): 301–311. doi:10.1007/s00467-018-4067-3.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. (2016). Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis. 67(5): 728–741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011.

## Відомості про авторів:

**Кушніренко Стелла Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-48-39. <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

**Іванов Дмитро Дмитрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Стаття надійшла до редакції 17.08.2019 р., прийнята до друку 30.11.2019 р.