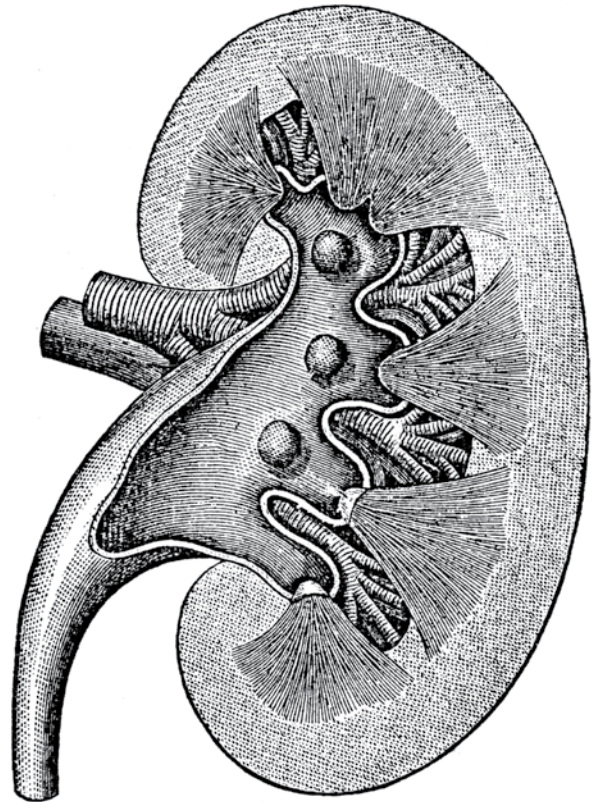
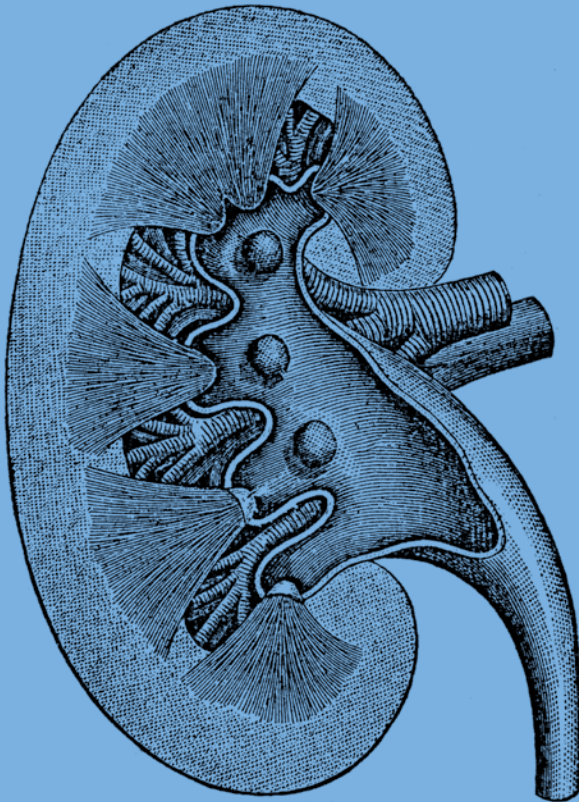


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **42** **ТОМ 20**  
**2024**



## УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №3

Эффективность комплексной терапии хронического бактериального цистита

Препараты железа в лечении анемии при хронической болезни почек

Диалог ведущих российских экспертов в области нефрологии и гемодиализа



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

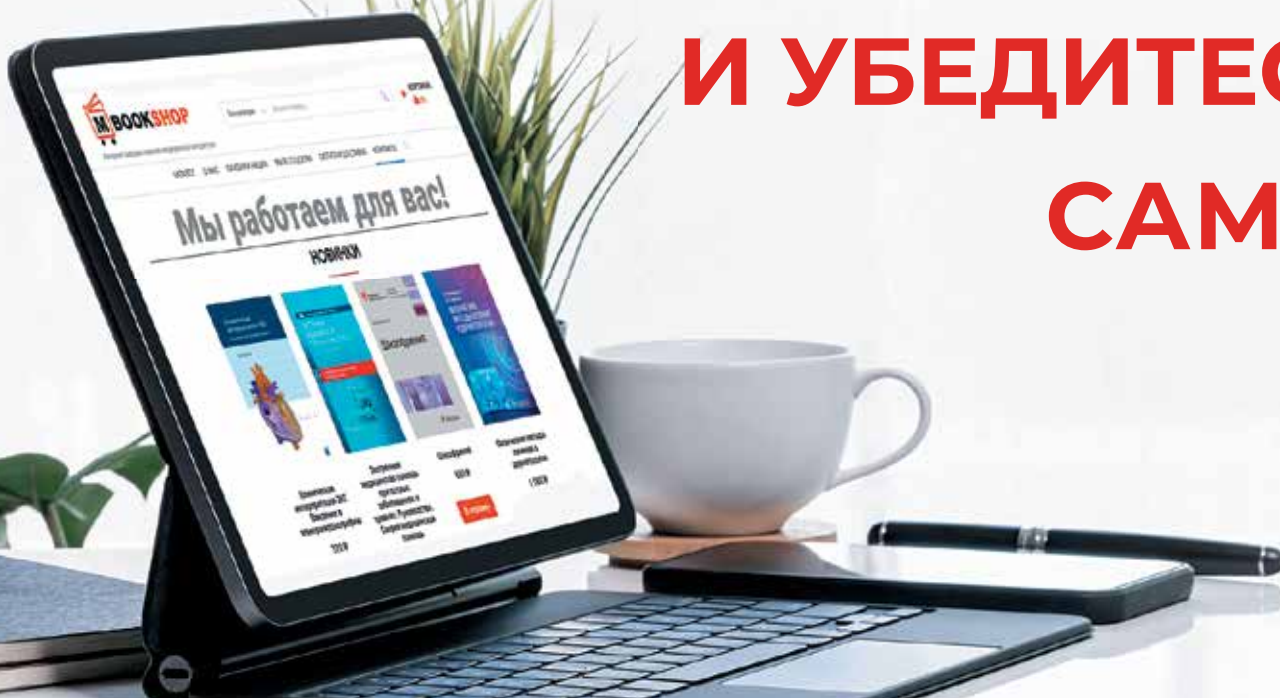
- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 42.  
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта**  
**«Урология и нефрология»**  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.А. БОКЕРИЯ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Л. БОКЕРИЯ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 42.  
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager**  
**‘Urology and Nephrology’**  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Leo A. BOKERIA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga L. BOKERIA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. VASUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*



## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Е. ЧАЗОВА, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н.  
СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, Г.А. БАРЫШНИКОВА,  
С.А. БОЙЦОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, О.Л. БОКЕРИЯ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, И.Е. ЧАЗОВА,  
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ШЧЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### Неврология и психиатрия

Неврология  
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия  
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina E. CHAZOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, G.A. BARYSHNIKOVA,  
S.A. BOYTISOV, L.A. BOKERIA, O.L. BOKERIA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, I.E. CHAZOVA,  
Ye.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### Neurology and Psychiatry

Neurology  
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,  
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,  
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА,  
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,  
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,  
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA,  
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации  
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клинические исследования

- Е.В. ШУТОВ, С.А. БОЛЬШАКОВ, И.А. ФЕДОСЕЕВА,  
С.М. СОРОКОЛЕТОВ, А.С. КРЫЛОВА, С.В. ТОЩАКОВ,  
С.В. МАРЬЯСИНА, У.В. БУЛГАКОВА  
Микробиота кишечника и метаболом у больных,  
получающих перитонеальный диализ 6
- А.В. КУЗЬМЕНКО, Т.А. ГЯУРГИЕВ, Г.А. КУЗЬМЕНКО,  
Т.С. ГУСЕВА  
Применение иммулотропной терапии в комплексном  
лечении больных хроническим бактериальным циститом 12

## Обзор

- Е.В. ШУТОВ  
Использование в рутинной практике фосфатбиндера –  
оксигидроксида железа и его влияние на осложнения  
хронической болезни почек 20
- А.В. МАЛКОЧ, Н.Н. ФИЛАТОВА, Е.В. ШУТОВ  
Роль железа в развитии и коррекции анемии  
при хронической болезни почек 28

## Медицинский форум

- Диализ и экстракорпоральная гемокоррекция в России:  
текущий статус и перспективы импортозамещения 36

# Contents

## Clinical Studies

- E.V. SHUTOV, S.A. BOLSHAKOV, I.A. FEDOSEEV,  
S.M. SOROKOLETOV, A.S. KRYLOVA, S.V. TOSHCHAKOV,  
S.V. MARYASINA, U.V. BULGAKOVA  
The Intestinal Microbiota and Metabolome in Patients Receiving  
the Peritoneal Dialysis
- A.V. KUZMENKO, T.A. GYAURGIEV, G.A. KUZMENKO,  
T.S. GUSEVA  
The Use of Immunotropic Therapy in the Complex Treatment  
of Patients with Chronic Bacterial Cystitis

## Review

- E.V. SHUTOV  
Routine Use of Iron Phosphate Binder –  
Oxyhydroxide and its Effect on Complications  
of Chronic Kidney Disease
- A.V. MALKOCH, N.N. FILATOVA, E.V. SHUTOV  
The Role of Iron in the Development and Correction of Anemia  
in Chronic Kidney Disease

## Medical Forum

- Dialysis and Extracorporeal Hemocorrection in Russia:  
Current Status and Import Substitution Prospects



# ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ<sup>1</sup>



## Оницит<sup>®</sup>

палонсетрона гидрохлорид для инъекций  
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА  
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ<sup>2</sup>**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов<sup>3,\*</sup>



1 инъекция = 5 дней профилактики<sup>2</sup>



Рекомендован международными  
и российскими клиническими протоколами<sup>4-7</sup>



Применяется у детей с 1 месяца<sup>1</sup>

\* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно у 78,1% пациентов. Совокупно у 81% пациентов, совокупно у 78,1% пациентов. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СТОРОЖИТЕЛЬНОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-∞</sub>). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всех возрастных группах после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (V<sub>d</sub>). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит<sup>®</sup> у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение зрения, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит<sup>®</sup>, ни одна из данных реакций не вошла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амидоароном, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоположные препараты:** палонсетрон не снижает активность противоположных препаратов (дисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадином повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит<sup>®</sup> может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> необходимо скорректировать гипокальциемию и гипомагниемии. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT<sub>3</sub> в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗСН) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренадина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит<sup>®</sup> не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.





<sup>1</sup> Московский  
многопрофильный  
научно-клинический  
центр  
им. С.П. Боткина  
ДЗМ,  
Москва

<sup>2</sup> Российская  
медицинская  
академия  
непрерывного  
профессионального  
образования  
Москва

<sup>3</sup> Национальный  
исследовательский  
центр  
«Курчатовский  
институт»,  
Москва

<sup>4</sup> Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова

# Микробиота кишечника и метаболом у больных, получающих перитонеальный диализ

Е.В. Шутов, д.м.н. проф.<sup>1,2</sup>, С.А. Большаков<sup>1</sup>, И.А. Федосеева<sup>1</sup>,  
С.М. Сороколетов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.С. Крылова<sup>3</sup>, С.В. Тоцаков, к.б.н.<sup>3</sup>,  
С.В. Марьясина, к.х.н.<sup>4</sup>, У.В. Булгакова<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov\_e\_v@mail.ru

Для цитирования: Шутов Е.В., Большаков С.А., Федосеева И.А. и др. Микробиота кишечника и метаболом у больных, получающих перитонеальный диализ. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-6-11

*Дисбактериоз кишечника всегда присутствует при хронической болезни почек. Целый ряд факторов, включая уремические токсины, снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, диета, прием препаратов, нарушение моторики кишечника, рН его содержимого и повышение проницаемости стенки, непосредственно связаны с изменениями состава и функции микробиоты. Измененная микробиота кишечника играет решающую роль в синтезе и накоплении связанных с белками уремических токсинов, приводя к повышенному уровню окислительного стресса, воспалению. Уже доказана взаимосвязь дисбактериоза и прогрессирования ХБП, нарушения минерально-костного обмена, анемии, сердечно-сосудистых и ряда других осложнений. Понимание и влияние на механизмы, приводящие к дисбиозу, являются актуальными на сегодняшний день направлениями исследований ученых по всему миру. Потенциал связи кишечной микробиоты с хронической болезнью почек открывает возможность для обширных исследований в этой области, которые могут стать основой для разработки и применения новых пробиотических препаратов для лечения и профилактики ХБП.*

**Ключевые слова:** ХБП, перитонеальный диализ, микробиота, метаболом

## Введение

По данным зарубежных популяционных регистров и исследований, распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди населения составляет 10–13%, достигая 20% в группах высокого риска, что сопровождается широким спектром социально значимых заболеваний. В последние годы исследование микробиома человека, в частности микроби-

оты кишечника, представляет большой интерес для ученых коллективов по всему миру. ХБП тесно связана с дисбалансом микробиома человека не только из-за своих специфических проявлений, таких как уремия, хроническое воспаление, иммуносупрессия, но и в связи с фармакологической нагрузкой и диетическими ограничениями. Группа больных с терминальной стадией ХБП, получающая заместительную





почечную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), представляет большой интерес в изучении изменений микробиома в связи с дополнительными факторами воздействия на организм, связанными с особенностью методики. Нахождение в брюшной полости диализирующего раствора с глюкозой и перитонеального катетера – немаловажные факторы, влияющие на микробиом человека.

Измененная микробиота играет важную роль в продукции, циркуляции и накоплении разнообразных уремиических токсинов, ответственных за возникновение типичных осложнений ХБП (прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, сосудистая кальцификация, инфекции, диализный перитонит и т.д.) [1]. Уремиические токсины представляют собой гетерогенную группу веществ, различающихся по своему происхождению и молекулярной массе, связи с белками-переносчиками оказывают патологический эффект на организм человека: их насчитывается более 200 и список продолжает пополняться. В настоящее время многочисленные исследования указывают на непосредственное участие кишечной микробиоты в метаболизме уремиических токсинов (например, индоксилсульфат, п-крезол, амины, аммиак, триметиламиноксид (ТМАО) и многие другие) [2–4].

Среди факторов, способствующих образованию и повышению проникновения токсических метаболитов, выделяют непропорциональное соотношение потребляемых белков и углеводов, в частности клетчатки, изменение pH кишечника, увеличение времени пассажа по толстой кишке, увеличение проницаемости кишечной стенки.

Продолжаются исследования потенциальных методов воздействия на кишечную микробиоту с целью снижения уровня бактериальных уремиических токсинов. Среди перспективных методов можно выделить: вмешательство, модулирующие рост кишечных бактерий (например, пробиотики, пребиотики, диетическая модификация); адсорбенты, связывающие бактериальные уремиические токсины в просвете кишечника; трансплантация фекальной микробиоты [2].

Эффективность и клиническая польза этих стратегий в настоящее время являются активной областью интереса нефрологов.

*Цель исследования* – изучить особенности микробиоты кишечника у больных группы перитонеального диализа и оценить влияние пробиотических препаратов на основные биохимические показатели и метаболомный профиль в исследуемой группе.

## Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с ХБП стадии 5Д (ХБП 5Д), находившихся на лечении ПАПД в нефрологическом центре Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина. Основным заболеванием у 42 из них был хронический гломерулонефрит, у 10 – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у шести – диабетическая

Таблица 1. Клинические данные пациентов

Характеристика	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 20)	p
Возраст	54,3 ± 8,78	55,1 ± 9,23	0,95
Пол (м/ж)	26/12	12/8	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,4 ± 3,8	24,2 ± 2,5	0,9
D/P	0,54 ± 0,15	0,56 ± 0,12	0,9
КТ/V	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,1	0,6

D/P – транспортные свойства брюшины;

КТ/V – клиренс по мочеvine, адекватность ПД.

ческая болезнь почек и у двух – поликистозная болезнь почек взрослых. Из исследования были исключены пациенты, перенесшие лечение антибиотиками, пробиотиками/пребиотиками и слабительными в течение последних 12 недель, предшествовавших сбору образцов, а также пациенты с острым перитонитом и те, кто перенес его менее чем за три месяца до начала исследования. Целью исследования было изучение особенностей микробиоты кишечника пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, и влияния лечения пробиотическим препаратом Нормофлорин-Д в течение одного месяца на метаболомный профиль крови пациентов с ХБП. Участники были разделены на две группы: группа контроля (n = 20) и исследуемая группа, в которой каждый пациент получал Нормофлорин-Д в течение одного месяца (n = 38).

Все пациенты получали препараты железа, вводимые парентерально, антигипертензивные и фосфатсвязывающие препараты. 42 пациента получали препараты соединений кальция и витамин D. В подгруппах пациентов значительных различий по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) не было (табл. 1).

Образцы венозной крови собирали утром натощак и центрифугировали со скоростью 3000 об/мин при 4 °C в течение 10 минут. Полученные супернатанты немедленно замораживали при температуре -80 °C. Метаболомное профилирование сыворотки крови проводили с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса методикой (ЯМР) всем пациентам в двух точках, до и после приема пробиотика. Для ЯМР-анализа использовали 600 мкл сыворотки крови. Экстракцию полярных метаболитов проводили в соответствии с рекомендациями [5]. Для этого к образцу добавляли 600 мкл охлажденного (-20 °C) метанола и 600 мкл охлажденного (-20 °C) хлороформа. После интенсивного перемешивания в течение 30 минут при 5 °C образцы выдерживали 30 минут при -20 °C, затем центрифугировали в течение 30 минут (14000 g, 5 °C). Верхний водно-метанольный слой, содержащий полярные метаболиты, переносили в новую пробирку и высушивали с помощью вакуумного концентратора (SpeedVac Eppendorf Concentrator Plus) при комнатной температуре в течение 14 часов до полного испарения растворителей. До проведения измерений образцы хранили при температуре -60 °C. Высушенные экс-



тракты растворяли в 600 мкл буфера для ЯМР. Для приготовления буферного раствора (20 мМ фосфат натрия при pH 7,0; 100 мкМ DSS-d6; 2 мМ азида натрия) смешивали сухие навески, растворяли в минимальном объеме D<sub>2</sub>O, лиофилизировали, а затем повторно растворяли в D<sub>2</sub>O (99,9%, Solvex).

Образцы переносили в стандартные пробирки (5 мл) для измерения ЯМР-спектров. Измерения проводили на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 700 МГц (Bruker BioSpin, Ettlingen, Германия), оснащенном криодатчиком HCN Prodigy с градиентом по оси Z диаметром 5 мм, с использованием термостатируемого автосемплера (температура хранения 5 °С). Измерения спектров проводили при 25 °С. Одномерные спектры ЯМР 1H были получены для каждого образца с использованием импульсной последовательности poesypr1d (1D NOESY-presat) со следующими параметрами: 131 072 точки данных, четыре пустых сканирования, 400 сканирований, ширина спектра – 19,8364 миллионных долей, время накопления – 4,7 секунды, релаксационная задержка между сканированиями – 3,0 секунды. Идентификацию метаболитов проводили с использованием программы Chenomx NMR Suite, а также с помощью базы данных Human Metabolome Database [6]. Концентрации метаболитов определяли по отношению к площади пика DSS с помощью функции интегрирования в программе Mestrenova.

У всех пациентов, включенных в исследование, были отобраны образцы стула в утреннее время в стерильной посуде. Образцы биоматериала по 500–700 мкг впоследствии заморожены при температуре -80 °С в пробирках «эппендорф» со стабилизирующим раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение ДНК проводили с использованием механической гомогенизации клеток при помощи керамических микрочастиц с использованием набора HiPure Stool DNA Kit (Magen Biotechnology, Китай), в соответствии с инструкциями производителя. Количественное определение выделенной ДНК проводили с помощью флуорометра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Библиотеки ампликонов для гипервариабельной области V4 гена 16S рPHK были подготовлены с использованием двух-

этапной стратегии полимеразной цепной реакции (ПЦР). Каждый образец выделенной ДНК из окружающей среды и два отрицательных контроля ПЦР проводили в двух ПЦР-репликах по описанной методике [7].

Аmplification проводили на термоциклере Veriti (Applied Biosystems, США). Условия амплификации: начальная денатурация – 120 секунд при 95 °С, затем 25 циклов; денатурация 95 °С – 20 секунд, отжиг праймера 59 °С – 20 секунд, элонгация 72 °С – 30 секунд; 72 °С – 5 минут, затем 4 °С до восстановления образца [7]. Полученные библиотеки объединяли эквимолярно. Конечный пул очищали с помощью набора QIAquick PCR Extraction Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами производителя. Количественное определение полученных после очистки библиотек образцов проводили с помощью флуорометра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрация итогового пула составляла 22,8 нг/мкл.

Секвенирование выполняли на системе MiSeq (Illumina, США) при помощи реагентов, которые позволяют прочитать 150 нуклеотидов с каждого конца фрагмента. Минимальная глубина секвенирования каждого образца составила 10 000 прочтений. Отрицательные контроли (образец, содержащий лабораторную воду, а также отрицательный контроль ПЦР) также были секвенированы для исключения ложноположительных результатов.

После секвенирования полученные данные подвергли тщательной предобработке: с использованием программы Cutadapt были обрезаны праймеры, соответствующие 16S рPHK [8], определены парные риды для одинакового соотношения forward и revers прочтений с помощью программы fastq\_pair [9] и проведено демультиплексирование – сортировка ридов по файлам, соответствующим образцам, с помощью программы deML [10].

Для дальнейшего анализа 16S рPHK секвенирования использовали язык программирования R. С помощью библиотеки The Divisive Amplicon Denoising Algorithm 2 [11] были определены последовательности, относящиеся к одному организму, и их таксономическое положение на основе выравнивания к послед-

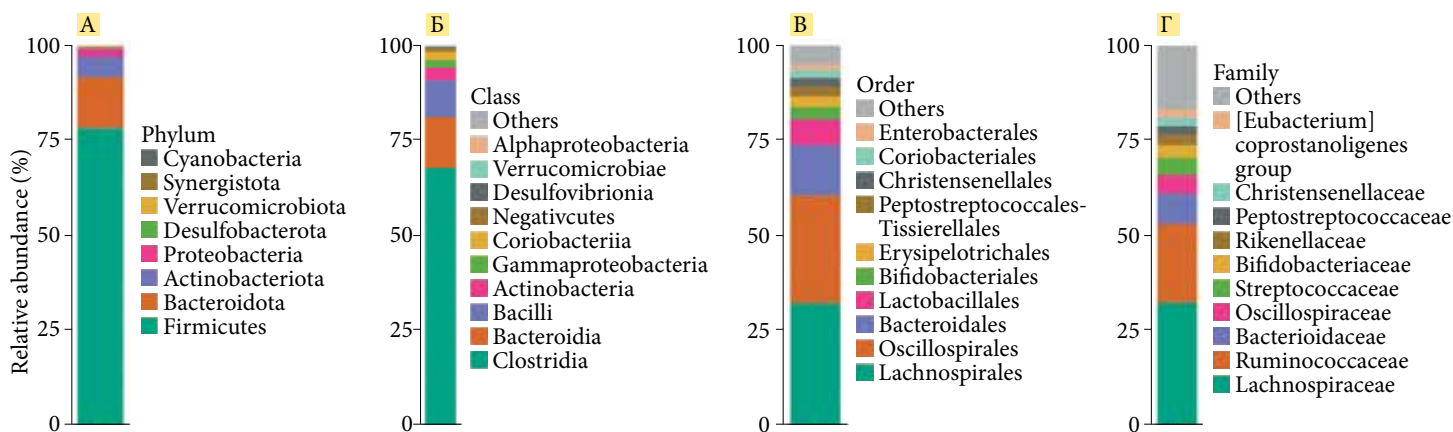


Рис. 1. Относительная средняя численность бактерий в образцах на уровне: А – филума, Б – класса, В – ордера, Г – семейства



ней версии базы данных Silva99 [12]. В библиотеке Phyloseq [13] была создана база данных организмов, присутствующих в пробе, с указанием их количества и характеристиками каждого из образцов. Анализ был проведен с помощью библиотек Pheatmap, Vegan, Microeco и др. [14–16].

Для измерения креатинина мы использовали кинетический колориметрический метод; для измерения биохимических показателей крови использовали стандартные клинические ферментативные методы.

Все пациенты с ХБП 5Д более трех месяцев находились на ПАПД, и все пациенты подписали информированное согласие. Образцы собирали в период с 1 июня 2023 г. по 31 марта 2024 г.

С помощью статистического программного обеспечения spss22.0 был проанализирован стандартный биохимический профиль всех пациентов. Данные измерений с нормальным распределением были выражены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, а данные измерений с ненормальным распределением были описаны медианой (М) и квартилью (P25, P75); для сравнения использовали непараметрический тест. Парный t-тест (нормальное распределение) или знаковый ранговый тест Вилкоксона (ненормальное распределение) использовали для сравнения биохимических показателей до и после лечения Нормофлорином-Д;  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

## Результаты

На рис. 1 показаны микроорганизмы на уровне филума, класса, ордера и семейства у пациентов, получающих ПАПД. Наглядно показано, что в среднем преобладающим филумом в образцах был Bacillota (синоним – Firmicutes), а вторым по величине филумом был Bacterioidota. Также наблюдалось присутствие Actinomycetota и Proteobacteria в значительных количествах. Значимыми на уровне класса были Bacterioidia филума Bacterioidota и Clostridia и Bacilli филума Bacillota. К филуму Actinomycetota относились классы Coriobacteriia и Actinobacteria. Протеобактерии были представлены в основном гамма-протеобактериями. Получена разнонаправленная лабораторная динамика с положительными изменениями некоторых биохимических показателей. Некоторые лабораторные параметры представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровни острофазовых плазменных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и ферритин, снизились на 31,3% ( $p \leq 0,05$ ) и 13,2% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно. Достоверно на 9,8% ( $p < 0,05$ ) снизился уровень мочевой кислоты. Отмечалась положительная тенденция к снижению паратгормона и фосфора, но показатели не достигли статистически значимых значений.

У пациентов основной и контрольных групп было проведено исследование метаболомного профиля сыворотки крови. Исследуемыми веществами были аминокислоты, некоторые из уремиических токсинов, глицерофосфолипиды и метаболиты цикла трикарбоновых кислот. Наиболее значимые изменения

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у больных до и после лечения Нормофлорином-Д

Параметр	Исходно	После лечения	p	$\Delta$ (%)
Гемоглобин (г/л)	115,75 $\pm$ 1,43	117,33 $\pm$ 2,1	0,53	+1,4
Креатинин (мкмоль/л)	705,18 $\pm$ 41,62	678,05 $\pm$ 41,05	0,64	-3,85
Мочевина (ммоль/л)	19,19 $\pm$ 1,13	18,79 $\pm$ 1,03	0,8	-2,1
Мочевая кислота (мкмоль/л)	358,98 $\pm$ 10,38	323,87 $\pm$ 11,74	0,02	-9,8
Железо (мкмоль/л)	15,09 $\pm$ 0,91	15,03 $\pm$ 0,7	0,95	+1
Ферритин (мкг/л)	369,93 $\pm$ 17,4	321,2 $\pm$ 15,8	0,04	-13,2
СРБ (мг/дл)	12,41 $\pm$ 1,25	8,53 $\pm$ 1,48	0,05	-31,3
Калий (ммоль/л)	4,24 $\pm$ 0,09	4,33 $\pm$ 0,09	0,48	+2
Натрий (ммоль/л)	138,95 $\pm$ 0,6	139,26 $\pm$ 0,65	0,72	+0,2
Кальций общ (ммоль/л)	2,23 $\pm$ 0,04	2,24 $\pm$ 0,04	0,8	+0,4
Фосфор (ммоль/л)	1,8 $\pm$ 0,01	1,71 $\pm$ 0,07	0,46	-5
Паратгормон (нг/мл)	538,11 $\pm$ 62,57	478,16 $\pm$ 62,05	0,5	-12,5
Хлор (ммоль/л)	100,87 $\pm$ 0,72	101,08 $\pm$ 0,78	0,84	+0,2

Таблица 3. Динамика метаболома у пациентов на ПАПД после курса Нормофлорина-Д

Параметр	Фон	Результат	p	$\Delta$ (%)
Саркозин	2,84 $\pm$ 0,15	4,64 $\pm$ 0,15	< 0,001	+63,3
Манноза общ.	47,36 $\pm$ 5,8	55,3 $\pm$ 4,54	0,85	+16,7
3-гидрокси-бутират	52,35 $\pm$ 11,05	61,96 $\pm$ 13,49	0,8	+18,4
Бетаин	926,64 $\pm$ 147,66	788,56 $\pm$ 78,1	0,41	-14,9
Карнитин	1,48 $\pm$ 0,13	1,76 $\pm$ 0,22	0,28	+18,9
Холин	24,78 $\pm$ 1,78	28,26 $\pm$ 3	0,3	+14
Гиппурат	104,64 $\pm$ 21,82	145,78 $\pm$ 68,82	0,57	+39,3
Лактат	3197,71 $\pm$ 360,56	3267,4 $\pm$ 303,26	0,8	+2,2
Инозин	4,91 $\pm$ 0,8	5,63 $\pm$ 0,61	0,4	+14,7
Орнитин	31,08 $\pm$ 2,59	55,66 $\pm$ 6,95	0,002	+79,1

в концентрациях некоторых из них до и после лечения представлены в табл. 3.

По данным, представленным в табл. 3, достоверно повысились уровни метаболитов, таких как саркозин и орнитин, на 63,3% ( $p < 0,001$ ) и 79,1% ( $p = 0,002$ ) соответственно. Отмечается тенденция к увеличению гиппурата на 39,3% ( $p = 0,57$ ) и инозина на 14,7% ( $p = 0,4$ ).

Всего в образцах сыворотки пациентов с ХБП было исследовано 58 метаболитов. Статистически значимые изменения после лечения Нормофлорином-Д были выявлены в метаболитах саркозин, фумарат, гипоксантин, метионин, изобутират, орнитин, ацетилхолин и пируват (рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия Нормофлорином-Д вызывает специфиче-



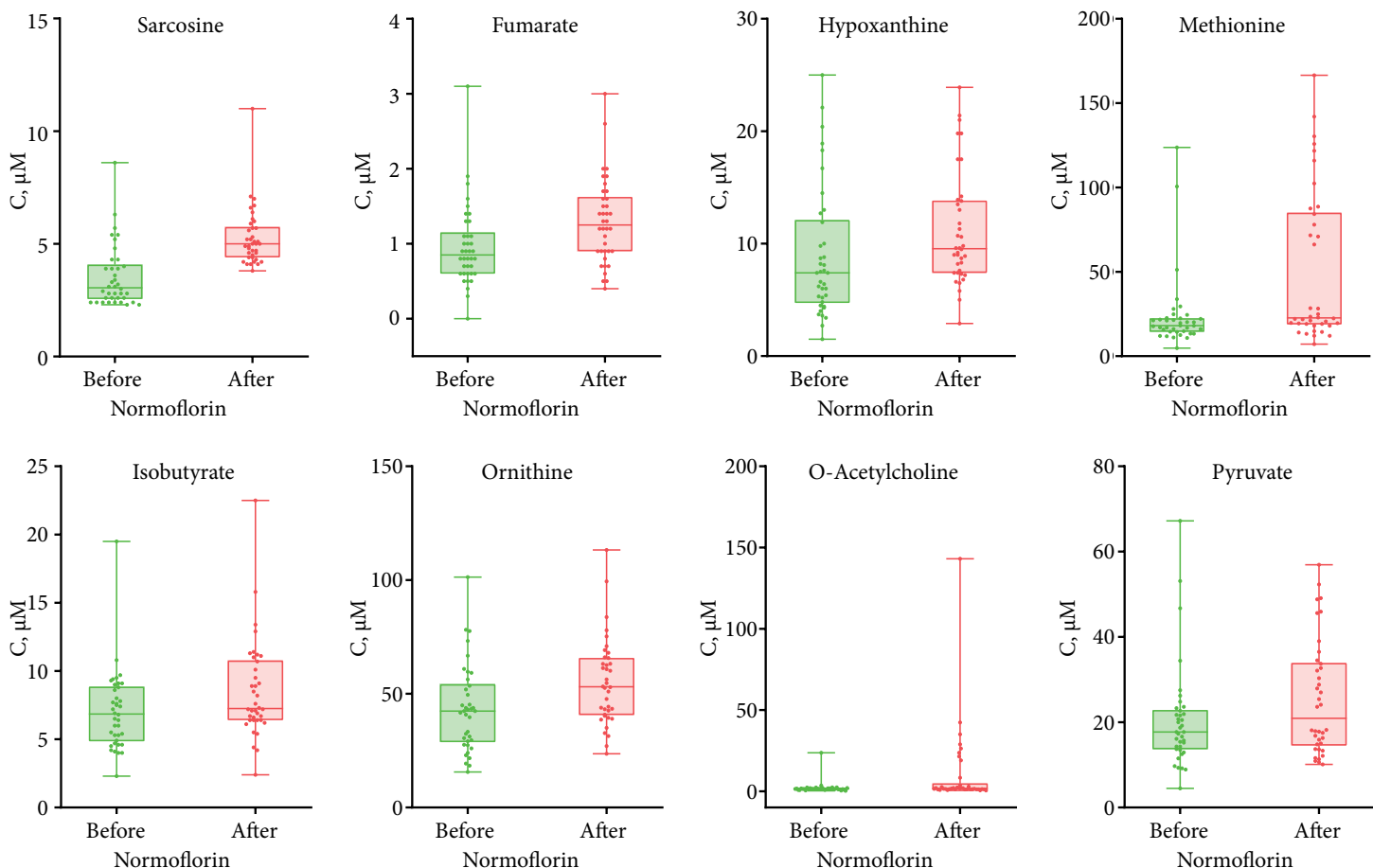


Рис. 2. Статистически значимые изменения метаболитов после лечения Нормофлорином-Д

ские метаболические изменения у пациентов с ХБП, в основном затрагивая метаболизм аминокислот и, в меньшей степени, метаболизм глицерофосфолипидов и цикл трикарбоновых кислот. У пациентов был отмечен положительный клинический эффект в виде улучшения настроения, уменьшения слабости, нормализации перистальтики кишечника. Побочных и нежелательных эффектов во время приема препарата не было отмечено ни у одного пациента.

### Обсуждение

Представленные данные отражают результаты работы по оценке влияния пробиотиков на микробиом путем изучения микробиоты кишечника и динамики метаболома крови и биохимических показателей. Выявленная динамика метаболитов, произошедшая на фоне лечения пробиотическим препаратом, интересна и требует дальнейшего изучения. Изменение концентраций некоторых метаболитов, таких как орнитин, оказывает гипоаммониемическое действие, утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины (орнитиновый цикл), что, в свою очередь, снижает концентрацию аммиака в плазме крови и способствует нормализации кислотно-щелочного

состава организма, улучшает белковый обмен при ХБП. Повышение уровня саркозина в крови может служить биомаркером продолжительности жизни у млекопитающих, отражающим возрастные изменения метаболизма [17]. Обнаружено положительное влияние Нормофлорина-Д на данные биохимических параметров крови, выявлена тенденция к снижению креатинина, мочевины и мочевой кислоты, также отмечено достоверное снижение маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

### Заключение

На фоне лечения пробиотиком «Нормофлорин-Д» наблюдалось снижение уровней маркеров эндогенной интоксикации, что может косвенно указывать на благоприятное изменение состава микробиоты кишечника. Эти результаты дают надежду на то, что в перспективе появится возможность модулирования микробиоты, что, в свою очередь, позволит замедлить прогрессирование заболевания и улучшить исходы у больных с ХБП. 🌐

*Исследование проведено в рамках гранта правительства Москвы № 1803-7/23.*



## Литература

1. Шутов Е.В., Большаков С.А., Макарова Т.А. и др. Микробиота кишечника и заболевания почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. JSC Vidal Rus. 2024; 26 (3): 283–302.
2. Lim Y., Sidor N., Tonial N., et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. Toxins. 2021; 13 (2): 142.
3. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003; 63 (5): 1934–1943.
4. Filipaska I., Winiarska A., Knysak M., et al. Contribution of gut microbiota-derived uremic toxins to the cardiovascular system mineralization. Toxins (Basel). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2021; 13 (4): 274.
5. Snytnikova O., Khlichkina A., Sagdeev R., et al. Evaluation of sample preparation protocols for quantitative NMR-based metabolomics. Metabolomics. 2019; 15 (6): 84.
6. Wishart D., Guo A., Oler E., et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. Nucleic Acids Res. 2022; 50 (D1): D622–D631.
7. Kochetkova T., Toshchakov S., Zayulina K., et al. Hot in cold: microbial life in the hottest springs in permafrost. Microorganisms. 2020; 8 (9): 1308.
8. Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. EMBnet.journal. 2011; 17 (1): 10–12.
9. Edwards J., Edwards R. Fastq-pair: efficient synchronization of paired-end fastq files. bioRxiv. 2019; 552885.
10. Renaud G., Stenzel U., Maricic T., et al. deML: robust demultiplexing of Illumina sequences using a likelihood-based approach. Bioinformatics. 2015; 31 (5): 770–772.
11. Callahan B., McMurdie P., Rosen M., et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. Nat. Methods. 2016; 13 (7): 581–583.
12. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res. 2013; 41: Database issue.
13. McMurdie P., Holmes S. phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. PLoS One. 2013; 8 (4): e61217.
14. Kolde: Pheatmap: pretty heatmaps – Google Scholar. [https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as\\_sdt=0,5&clust=14471129763180946155](https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0,5&clust=14471129763180946155).
15. Oksanen J., Blanchet F., Kindt R., et al. Community ecology package. R package version 1.8-5. 2007.
16. Liu C., Cui Y., Li X., et al. microeco: an R package for data mining in microbial community ecology. FEMS Microbiol. Ecol. 2021; 97: 2.
17. Walters R., Arias E., Diaz A., et al. Sarcosine is uniquely modulated by aging and dietary restriction in rodents and humans. Cell Rep. 2018; 25 (3): 663–676.e6.

### The Intestinal Microbiota and Metabolome in Patients Receiving the Peritoneal Dialysis

E.V. Shutov, MD, Prof.<sup>1,2</sup>, S.A. Bolshakov<sup>1</sup>, I.A. Fedoseev<sup>1</sup>, S.M. Sorokoletov, MD, Prof.<sup>1</sup>, A.S. Krylova<sup>3</sup>, S.V. Toshchakov, PhD<sup>3</sup>, S.V. Maryasina, PhD<sup>4</sup>, U.V. Bulgakova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup> National Research Center 'Kurchatov Institute', Moscow

<sup>4</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov\_e\_v@mail.ru

*Gut dysbiosis is always present in chronic kidney disease. A number of factors, including uremic toxins, decreased synthesis of short-chain fatty acids (SCFAs), diet, medications, impaired intestinal motility, pH of the intestinal contents and increased wall permeability, are directly related to changes in the composition and function of the microbiota. Altered gut microbiota plays a crucial role in the synthesis and accumulation of protein-bound uremic toxins, leading to increased levels of oxidative stress, inflammation. Relationships between dysbacteriosis and progression of CKD, impaired bone mineral metabolism, anemia, cardiovascular and several other complications have already been proven. Understanding and influencing the mechanisms that lead to dysbiosis is an urgent area of research for scientists around the world today. The potential for linking the gut microbiota to chronic kidney disease opens the door to extensive research in this area, which could result in the development and incorporation of new probiotic drugs in the treatment and prevention of CKD.*

**Keywords:** CKD, peritoneal dialysis, microbiota, metabolome



<sup>1</sup> Воронежский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. Н.Н. Бурденко

<sup>2</sup> Национальный  
исследовательский  
центр эпидемиологии  
и микробиологии  
имени почетного  
академика  
Н.Ф. Гамалеи,  
Москва

# Применение иммулотропной терапии в комплексном лечении больных хроническим бактериальным циститом

А.В. Кузьменко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Т.А. Гяургиев, к.м.н.<sup>1</sup>, Г.А. Кузьменко<sup>1</sup>,  
Т.С. Гусева<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Тимур Асланбекович Гяургиев, gta001100@yandex.ru

Для цитирования: Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко Г.А., Гусева Т.С. Применение иммулотропной терапии в комплексном лечении больных хроническим бактериальным циститом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-12-18

*Лечение инфекции нижних мочевыводящих путей в первую очередь подразумевает применение антибиотиков, однако эффективность антибиотикотерапии значительно снизилась. Важнейшим звеном патогенетической терапии хронического цистита, способным предотвратить хронизацию воспаления, признается иммуноактивная терапия. В последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуномодулирующей терапии.*

**Цель исследования** – сравнительный анализ эффективности различных дозировок препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в комплексном лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита.

**Материал и методы.** В исследование включены 90 женщин с хроническим бактериальным циститом в стадии обострения, которые были разделены на три группы по 30 человек. В первой группе женщины получали антибактериальную терапию. Во второй группе в сочетании со стандартной антибактериальной терапией был назначен препарат ВИФЕРОН® в виде суппозиториев по 1 000 000 МЕ ректально два раза в сутки в течение 10 дней. В третьей группе стандартная антибактериальная терапия была назначена совместно с препаратом ВИФЕРОН® по 3 000 000 МЕ ректально два раза в сутки в течение 10 дней. Обследование проводилось на первые, пятые и 10-е сутки. Период последующего наблюдения составил 12 месяцев. Контрольные визиты были проведены пациентам через три, шесть, девять и 12 месяцев. В ходе контрольных визитов оценивали количество случаев рецидивов заболевания за прошедший период в трех группах.

**Результаты.** На первые сутки в обеих исследуемых группах имеются признаки обострения хронического цистита, такие как учащенное мочеиспускание с резью, ургентные позывы, ноктурия, лейкоцитурия. Результаты клинико-лабораторных исследований, полученные





на пятые сутки терапии во второй и третьей группах, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от показателей в первой группе. Наиболее выраженная положительная динамика количества ночных мочеиспусканий, количества urgentных позывов в сутки и интенсивности болевых ощущений была отмечена в третьей группе. К 10-м суткам терапии средние значения исследуемых клиничко-лабораторных показателей снизились до нормального уровня во всех трех группах, статистически значимых различий выявлено не было ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что исходно у всех пациенток был подтвержден бактериальный характер заболевания, к пятым суткам терапии у всех 100% пациенток была зарегистрирована эрадикация возбудителя. При анализе рецидивов заболевания были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ) уже после трех месяцев, которые сохранялись до 12 месяцев периода последующего наблюдения.

**Заключение.** Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволяет достичь быстрого, статистически значимого эффекта у женщин с хроническим бактериальным циститом к пятым суткам лечения. Комплексная терапия препаратом рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ в сочетании с антибактериальной терапией в данном исследовании продемонстрировала наибольшую эффективность при лечении данной категории больных как в отношении клинических и лабораторных проявлений заболевания, так и в отношении профилактики рецидивов заболевания. Мы рекомендуем применение препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ два раза в день в течение 10 дней в комплексной терапии женщин с хроническим бактериальным циститом как для повышения эффективности лечения обострения заболевания, так и для профилактики рецидивов заболевания.

**Ключевые слова:** инфекции нижних мочевыводящих путей, хронический цистит, иммунотерапия, интерферон-альфа-2b, ВИФЕРОН®

## Введение

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) традиционно являются одной из наиболее сложных и обсуждаемых проблем в современной урологии. Около 7 млн женщин с данной проблемой ежегодно обращаются за медицинской помощью, при этом у 30% из них заболевание протекает в хронической рецидивирующей форме [1–5]. Данное заболевание широко распространено в наиболее социально активной и работоспособной возрастной категории от 20 до 40 лет, оно может приводить к значительному снижению физической и психической активности, ограничению свободы передвижений, нарушению привычного образа жизни, психоэмоциональным расстройствам и утрате трудоспособности [6–8]. В настоящее время основным методом лечения ИНМП остается этиотропная антибактериальная терапия. Однако, к сожалению, в последние годы сформировалась четкая тенденция к снижению ее эффективности при назначении в режиме монотерапии [9–11]. Причинами данного явления принято считать нерациональное использование антибактериальных препаратов врачами, а также необоснованное их применение самими пациентами. Это приводит к снижению чувствительности микроорганизмов и селекции антибиотикорезистентных штаммов. И важное

значение имеет тот факт, что в ближайшие 10–15 лет не ожидается появления новых антибактериальных препаратов с принципиально отличающимся механизмом действия. Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость разработки новых схем терапии и более эффективных методов использования препаратов, которые уже имеются в нашем арсенале [12, 13]. Кроме того, некоторые возбудители обладают способностью к прикреплению при помощи ворсинок к клеткам эпителия – адгезии, которая дает им возможность противостоять току мочи, обеспечивая их способность к колонизации. Помимо этого, патогенные микроорганизмы обладают свойствами репликации, репродукции в зонтичных клетках эпителия мочевыводящих путей, инвазии в глубокие слои уротелия, а также могут образовывать биопленки. Микробная биопленка представляет собой специализированную экосистему, которая обеспечивает жизнеспособность и сохранение микроорганизмов, входящих в ее состав, а также способствует увеличению их общей популяции. В ее состав входят отдельные микроколонии бактерий одного или разных родов и видов, внеклеточный матрикс внутри микроколоний и между ними с сетью каналов для движения жидкости и поверхностная оболочка матрикса, содержащая мембраноподобную структуру. Поверхностная оболочка уменьшает доступ



антибактериальных препаратов, а компоненты межклеточного матрикса их связывают и инактивируют. Внутри биопленки устойчивые бактерии защищают чувствительные, выделяя ферменты в матрикс, и происходит распространение генов антибиотикоустойчивости [14, 15].

Степень нарушения местных и общих защитных механизмов организма человека напрямую связана с патогенным потенциалом бактериальных агентов. Выраженность воспалительного процесса зависит от состояния местного и общего иммунитета как специфического, так и неспецифического. Нарушения иммунного статуса организма могут быть одной из причин хронизации воспалительного процесса, приводящих к рецидивирующему течению заболевания. Стандартная антибактериальная терапия чаще всего позволяет эффективно справиться с острой фазой заболевания, но ни один из антибиотиков не обеспечивает защиты от рецидивов инфекции при нарушении защитных механизмов мочевыводящих путей [15, 16].

Важнейшим звеном патогенетической терапии хронического цистита, способным предотвратить переход заболевания в хроническую форму, является иммуномодулирующая терапия. Она стимулирует фагоцитарную активность, нормализует баланс Т-клеточного звена иммунитета, стимулирует интерферонообразование и синтез неспецифических факторов защиты. В последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуноактивной терапии [17, 18]. Включение интерферона в комплексное лечение инфекций мочевой системы обусловлено тем, что бактериальная инфекция повреждает клетки уроэпителия и препятствует синтезу собственных интерферонов. Из трех идентифицированных видов интерферона человека – альфа, бета и гамма – в терапии латентных форм инфекций НМП используются препараты интерферона-альфа, среди которых наиболее известен ВИФЕРОН® – комплексный препарат, содержащий интерферон альфа-2b и антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту) [19].

Существующие схемы применения препарата: ВИФЕРОН® в виде суппозиториев по 1 000 000 МЕ ректально в течение 10 дней и по 3 000 000 МЕ ректально в течение 10 дней [20], уже хорошо зарекомендовали себя в лечении острой фазы ИНМП.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности различных дозировок препарата ВИФЕРОН® в комплексном лечении и продлении безрецидивного периода у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом.

## Материал и методы

Проведено обследование 90 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом: «хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения». Критериями постановки диагноза служили клиническая картина заболевания, данные микроскопического и бактериологического исследований мочи.

Критериями невключения в исследование явились признаки остро пиелонефрита и осложненной инфекции мочевыводящих путей (лихорадка, боль в пояснице, нарушение оттока мочи, аномалии развития мочеполовой системы, травмы и операции на органах малого таза, пролапс тазовых органов), сахарный диабет и тяжелые сопутствующие соматические заболевания, неоткорректированная гипертония, постменопауза, прием антибиотиков в течение последних 12 месяцев.

Пациенты были разделены методом случайной выборки на три группы по 30 человек. Группы были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам.

В первую группу вошли женщины, получавшие стандартную антибактериальную терапию препаратами нитрофуранового ряда в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Цистит у женщин – 2021» [1]. При необходимости производилась ее коррекция по результатам бактериального посева мочи с учетом чувствительности микроорганизмов.

Во вторую группу вошли пациентки, которые в сочетании со стандартной антибактериальной терапией получали препарат ВИФЕРОН® в виде суппозиториев по 1 000 000 МЕ ректально два раза в сутки в течение 10 дней.

В третью группу входили пациентки, которые в сочетании со стандартной антибактериальной терапией получали препарат ВИФЕРОН® в виде суппозиториев по 3 000 000 МЕ ректально два раза в сутки в течение 10 дней.

Всем больным было проведено обследование: сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование, консультация гинеколога. Каждой женщине было предложено ежедневное заполнение дневников мочеиспусканий, по данным которых оценивали частоту мочеиспусканий, наличие urgentных позывов, ноктурию на первые, пятые и 10-е сутки. Произведена оценка интенсивности рези при мочеиспускании по визуально-аналоговой шкале боли на первые, пятые и 10-е сутки.

Лабораторный мониторинг включал общий анализ крови, общий анализ мочи, трехкратное бактериологическое исследование проб мочи с посевом урокультуры на твердые питательные среды для установления вида возбудителей, чувствительности к антибиотикам и степени бактериурии на первые, пятые и 10-е сутки. Период последующего наблюдения составил 12 месяцев. Контрольные визиты были проведены пациентам через три, шесть, девять и 12 месяцев для выявления и оценки количества случаев рецидивов заболевания за прошедший период в трех группах. В случае возникновения рецидивов заболевания проводили внеплановые визиты. Пациентам с рецидивами заболевания назначали терапию в соответствии с их группой. При необходимости производили коррекцию антибактериальной терапии по результатам микробиологического исследования мочи.



Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов клинико-лабораторных исследований в трех группах на первые, пятые и 10-е сутки

Сутки терапии	Первые			Пятые			10-е		
	Первая	Вторая	Третья	Первая	Вторая	Третья	Первая	Вторая	Третья
Количество мочеиспусканий в сутки	13,8 ± 2,5	13,9 ± 2,6	13,8 ± 2,5	7,5 ± 1,1	5,3 ± 0,7*	4,5 ± 0,8*#	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,6
Количество urgentных позывов в сутки	7,5 ± 1,9	7,5 ± 1,8	7,4 ± 1,9	2,1 ± 1,0	1,1 ± 0,8*	0,7 ± 0,6*#	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,4
Количество ночных мочеиспусканий	4,1 ± 0,8	4,2 ± 0,8	4,2 ± 0,9	2,6 ± 1,4	1,0 ± 0,9*	0,9 ± 0,7*	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,4
Интенсивность боли, баллы	7,1 ± 0,6	7,2 ± 0,7	7,2 ± 0,6	1,9 ± 0,7	0,9 ± 0,3*	0,4 ± 0,3*#	0,3 ± 0,4	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,3
Количество лейкоцитов в моче (в поле зрения)	192,3 ± 37,2	189,9 ± 38,4	191,1 ± 37,9	15,9 ± 10,2	7,9 ± 9,5*	5,0 ± 4,5*#	2,5 ± 1,1	2,4 ± 1,1	2,3 ± 1,0

\* Статистическая значимость различий с первой группой  $p < 0,05$ ;

# статистическая значимость различий с первой и второй группами  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0 (StatSoft Inc, США). При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической (t-test Стьюдента) статистики. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр  $p$ , вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% ( $p < 0,05$ ).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

## Результаты

Сравнительная характеристика результатов клинико-лабораторных исследований, полученных в трех группах в течение 10 суток терапии, представлена в табл. 1. При обращении у всех пациенток в трех группах были зафиксированы признаки, характерные для обострения хронического цистита: поллакиурия, боль в надлобковой области, резь при мочеиспускании, urgentные позывы, ноктурия, лейкоцитурия (см. табл. 1). Группы были однородными, статистически значимых различий между полученными результатами выявлено не было ( $p \geq 0,05$ ).

На первые сутки по результатам микробиологического исследования мочи у всех пациенток был подтвержден бактериальный характер воспаления. Спектр возбудителей в трех группах на первые сутки представлен на рис. 1. Все выявленные микроорганизмы были чувствительны к фосфомицину, нитрофуранам и цефалоспорином. Результаты клинико-лабораторных исследований, полученные на пятые сутки терапии во второй и третьей группах, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от показателей первой группы (см. табл. 1). Наиболее выраженная положительная динамика количества ночных мочеиспусканий, количества urgentных позывов в сутки и интенсивности болевых ощущений была отмечена в третьей группе. Различия были также статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

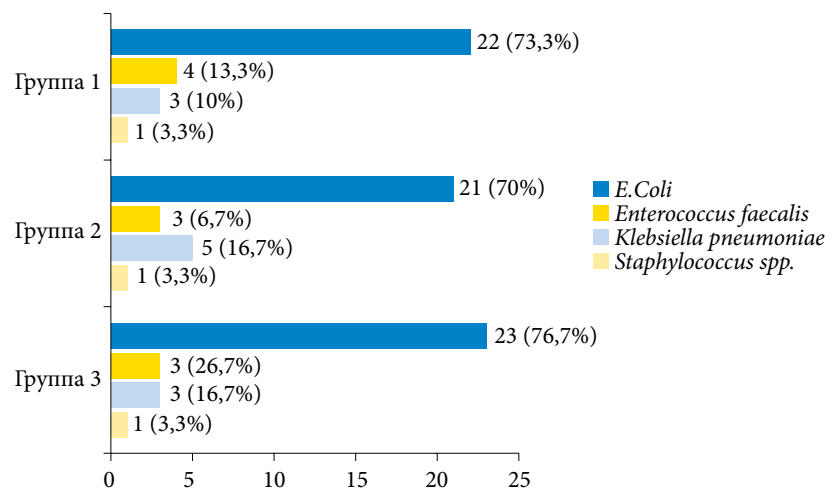
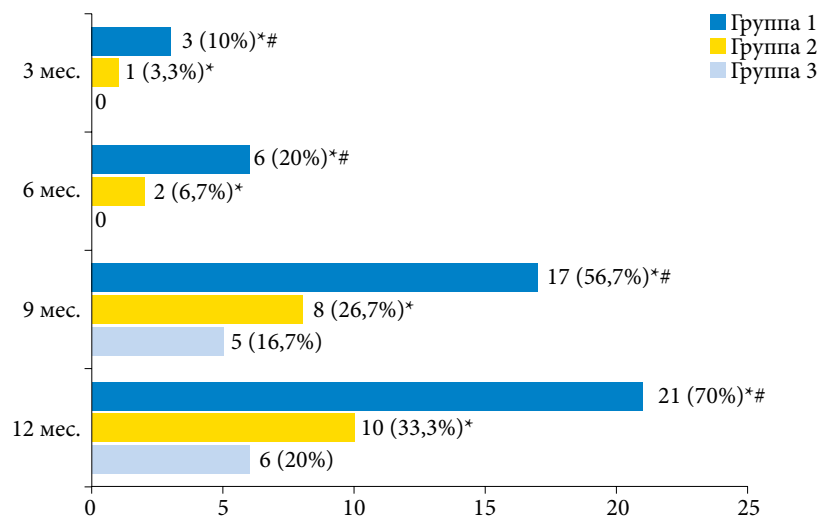


Рис. 1. Спектр возбудителей в трех группах на первые сутки терапии



\* Статистическая значимость различий с первой группой  $p < 0,05$ ;

# статистическая значимость различий с первой и второй группами  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Сравнительные результаты количества рецидивов в трех группах нарастающим итогом в течение 12 месяцев





К пятым суткам эрадикация возбудителя отмечена в 100% наблюдений во всех трех группах.

К 10-м суткам терапии средние значения исследуемых клинико-лабораторных показателей снизились до нормального уровня во всех трех группах. Статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

На 10-е сутки посевы мочи в трех группах также были стерильны.

В периоде последующего наблюдения оценивали количество случаев рецидивов заболевания за прошедший период через три, шесть, девять и 12 месяцев после начала терапии. Сравнительные результаты количества рецидивов в трех группах нарастающим итогом в течение 12 месяцев представлены на рис. 2.

При анализе рецидивов заболевания были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ) уже после трех месяцев, которые сохранялись до 12 месяцев периода последующего наблюдения.

## Обсуждение

Ведущую роль в патогенезе любых хронических воспалительных заболеваний играет гипоксия тканей и транзитная дисфункция иммунной системы. При возникновении цистита в организме человека первоначально происходит активация местного и гуморального иммунитета в виде выработки антител. Несостоятельность врожденного иммунитета слизистых оболочек мочевыводящих путей приводит к активации инфекции и развитию острого воспаления [17, 18].

Следовательно, оправданным является применение для лечения или профилактики ИНМП альтернативных подходов к лечению, среди которых более обоснованным и эффективно доказанным на сегодняшний день является иммунотерапия. Способность интерферона увеличивать продукцию иммуноглобулинов и фагоцитарную активность макрофагов, а также подавлять размножение бактерий обуславливает целесообразность его применения в лечении данной категории больных.

ВИФЕРОН® оказывает противовирусное, опосредованное антибактериальное и антипролиферативное действие [20]. Его непосредственное влияние на иммунную систему проявляется активацией естественных киллеров, Т-хелперов, увеличением числа цитотоксических Т-лимфоцитов и усилением дифференцировки В-лимфоцитов. Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота в составе препарата ВИФЕРОН®, как известно, являются компонентами антиоксидантной системы и оказывают мембраностабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыхание. Данные обстоятельства позволяют использовать интерфероны, когда при нарушении проницаемости мукополисахаридной субстанции мочевого пузыря необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения процессов воспаления в стенке мочевого пузыря. Показано, что ректальное введение интерферона альфа-2b обеспечивает более длительную

циркуляцию его в крови, чем при внутримышечном и внутривенном введении.

Препарат ВИФЕРОН® уже длительное время успешно применяется при инфекционных заболеваниях и имеет широкую доказательную базу. Однако существует небольшое количество исследований, посвященных его применению при ИНМП [17, 18].

В исследовании профессора Х.С. Ибишева [17], опубликованном в 2012 г., были приведены результаты применения препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии женщин с подтвержденным хроническим бактериальным циститом без анатомо-физиологических нарушений мочевыводящих путей. В исследовании были включены 64 женщины, которые были распределены на две группы. В первой группе проводилась терапия фосфомицином, а во второй фосфомицин назначался в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® в дозировке 1 000 000 МЕ два раза в сутки. Согласно представленным результатам лишь у 53% пациенток первой группы к пятым суткам было отмечено исчезновение симптомов цистита, тогда как во второй группе на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® симптомы отсутствовали у 90% пациенток. Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволила достичь быстрого клинического и лабораторного эффекта у женщин с рецидивирующим циститом. Полученные в ходе проведенного нами исследования результаты сопоставимы с данными, представленными в литературе. Сравнительный анализ динамики полученных показателей в каждой из изучаемых групп с первых по 10-е сутки показал, что в процессе лечения значения исследуемых показателей достигли нормальных значений. Динамика изменения показателей, которые достигли нормальных значений к 10-м суткам в трех группах, свидетельствует об эффективности проведенной терапии. В группах пациенток, получавших препарат ВИФЕРОН®, была зафиксирована статистически более значимая ( $p < 0,05$ ) положительная динамика исследуемых клинических и лабораторных показателей к пятым суткам терапии, которая позволяет говорить о более быстром купировании воспалительного процесса у больных, получавших иммунотерапию. Кроме того, в ходе последующего наблюдения в течение 12 месяцев в группе пациентов, не получавших иммунотерапию препаратом ВИФЕРОН®, количество рецидивов было статистически значимо больше ( $p < 0,05$ ), чем в двух других группах. Данные результаты свидетельствуют о высокой эффективности иммунотерапии препаратом ВИФЕРОН® в профилактике рецидивов ИНМП. Однако в нашем исследовании был также проведен анализ различных режимов терапии препаратом ВИФЕРОН®. Статистически более значимое снижение ( $p < 0,05$ ) частоты мочеиспусканий, urgentных позывов, а также выраженности лейкоцитурии к пятым суткам в третьей группе позволяет говорить о более высокой эффективности препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ два раза в день в комплексной терапии женщин с хроническим бактериальным циститом.



Кроме того, результаты, полученные в ходе последующего наблюдения, также свидетельствуют о более высокой эффективности препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ в отношении профилактики рецидивов заболевания. В третьей группе было зарегистрировано меньшее количество рецидивов на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с первой и второй группами, различия были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Так, при катamnестическом наблюдении в группе пациенток, получавших ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ два раза в день в течение 10 дней, не было зарегистрировано рецидивов заболевания спустя шесть месяцев после проведенной терапии, через 12 месяцев количество рецидивов было в 3,5 раза меньше, чем в группе пациенток, получавших стандартную антибактериальную терапию препаратами нитрофуранового ряда.

Полученные результаты соответствуют данным, описанным в литературе. В исследовании 2012 г. [17] также была произведена оценка влияния антибактериальной терапии в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® в дозе 1 000 000 МЕ на частоту развития рецидивов заболевания. Согласно представленным данным, рецидив инфекции отмечен через три месяца у 6% пациенток первой группы. Через шесть месяцев повторное лечение назначалось 17,1% женщин первой группы в сравнении с 6,6% пациенток второй группы соответственно. Рецидив заболевания через 12 месяцев регистрировали в 35,3% наблюдений у пациенток первой группы, тогда как во второй группе данный показатель составил 10%, что указывает на достоверно более высокую эффектив-

ность сочетания антибактериальных препаратов с интерферонами, в частности с препаратом ВИФЕРОН®, в отношении рецидивов заболевания.

Аналогичные результаты были получены в ходе следующего исследования в 2014 г., в которое были включены 43 женщины с длительно персистирующей ИНМП (средняя продолжительность заболевания – 6,5 лет) [18].

### Заключение

Терапия, сочетающая иммуномодулятор и антибиотик, позволяет достичь быстрого, статистически значимого эффекта у женщин с хроническим бактериальным циститом к пятым суткам терапии. Кроме того, иммунотерапия препаратом ВИФЕРОН® позволяет эффективно снизить количество рецидивов заболевания в сравнении с контрольной группой. Комплексная терапия препаратом ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ в сочетании с антибактериальной терапией в данном исследовании продемонстрировала наибольшую эффективность при лечении данной категории больных как в отношении клинических и лабораторных проявлений заболевания, так и в отношении профилактики рецидивов заболевания.

Таким образом, мы рекомендуем применение препарата ВИФЕРОН® в дозе 3 000 000 МЕ два раза в день в течение 10 дней в комплексной терапии женщин с хроническим бактериальным циститом как для повышения эффективности лечения обострения заболевания, так и для профилактики рецидивов заболевания. 🌐

### Литература

1. Клинические рекомендации «Цистит у женщин». Под ред. Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов», 2021.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
3. Anger J., Lee U., Ackerman A.L., et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019; 202 (2): 282–289.
4. Сняжкова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевыводящих путей. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Урология.* 2010; 3: 45–49.
5. Гаджиева З.К., Казилев Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2016 (S3): 65–76.
6. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Хронобиологический подход к терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения. *Урология.* 2017; 2: 60–65.
7. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Современные тенденции в лечении хронического рецидивирующего бактериального цистита. *Урология.* 2020; 6: 52–57.
8. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Применение D-маннозы в профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология.* 2020; 3: 128–132.
9. Ny S., Edquist P., Dumpis U., et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia. *J. Glob. Antimicrob. Res.* 2019; 17: 25–34.
10. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования ДАРМИС (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012; 14 (4): 280–302.
11. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (2): 134–46.
12. Shepherd A.K., Pottinger P.S. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med. Clin. N. Am.* 2013; 97: 737–757.
13. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [электронный ресурс]: утв. распоряжением Правительства Российской Федерации



- от 25 сент. 2017 г. № 2045-р // ГАРАНТ.РУ. Инф.-правовой портал. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266>.
14. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Мирошничко Е.А. и др. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Урология. 2011; 6: 12–16.
  15. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Системная энзимотерапия в лечении женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом. Урология. 2020; 2: 35–40.
  16. Кузьменко А.В., Гяургиев Т.А., Кузьменко В.В. Эффективность применения фосфомицина трометамола при остром неосложненном цистите. Урология. 2018; 6: 70–75.
  17. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. Лечащий Врач. 2013; 12: 88–91.
  18. Ибишев Х. С., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. Лечащий Врач. 2014; 9: 90–93.
  19. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>.
  20. Инструкция по медицинскому применению препарата ВИФЕРОН®. <https://viferon.ru/viferon/viferon-suppozitorii-instrukciya/?ysclid=m3nd1ap810438129928>.

## The Use of Immunotropic Therapy in the Complex Treatment of Patients with Chronic Bacterial Cystitis

A.V. Kuzmenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, T.A. Gyaurgiev, PhD<sup>1</sup>, G.A. Kuzmenko<sup>1</sup>, T.S. Guseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

<sup>2</sup> National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamalei

Contact person: Timur A. Gyaurgiev, [gta001100@yandex.ru](mailto:gta001100@yandex.ru)

*Treatment of lower urinary tract infection primarily involves the use of antibiotics. However, the effectiveness of antibiotic therapy has significantly decreased. Immunoactive therapy is recognized as the most important link in the pathogenetic therapy of chronic cystitis, which can prevent the chronization of inflammation. In recent years, a number of publications have appeared proving the benefits of immunomodulatory therapy.*

**The purpose** of this study is a comparative analysis of the effectiveness of various dosages of the drug VIFERON® in the complex treatment of chronic recurrent bacterial cystitis.

**Material and methods.** The study included 90 women with chronic bacterial cystitis in the acute stage, who were divided into 3 groups of 30 people. In group 1, the women received antibacterial therapy. In group 2, in combination with standard antibacterial therapy, the drug VIFERON® was prescribed in the form of suppositories of 1,000,000 IU rectally 2 times a day for 10 days. In group 3, standard antibacterial therapy was prescribed together with the drug VIFERON® 3,000,000 IU rectally 2 times a day for 10 days. The examination was carried out on the 1st, 5th and 10th days. The follow-up period was 12 months. Follow-up visits were conducted to patients after 3, 6, 9 and 12 months. During the control visits, the number of cases of relapses of the disease over the past period in three groups was estimated. **Results.** On the first day in both study groups there are signs of exacerbation of chronic cystitis, such as frequent urination with pain, urgent urges, nocturia, leukocyturia. The results of clinical and laboratory studies obtained on the 5th day of therapy in groups 2 and 3 differed statistically significantly ( $p < 0.05$ ) from those in group 1. The most pronounced positive dynamics in the number of nocturnal urination, the number of urgent urges per day and the intensity of pain was noted in group 3. By the 10th day of therapy, the average values of the studied clinical and laboratory parameters decreased to a normal level in all three groups, there were no statistically significant differences ( $p < 0.05$ ). Despite the fact that initially the bacterial nature of the disease was confirmed in all patients, by the 5th day of therapy, eradication of the pathogen was registered in all 100% of patients. The analysis of relapses of the disease revealed statistically significant differences between the groups ( $p < 0.05$ ) after 3 months, which persisted until 12 months of the follow-up period.

**Conclusion.** Therapy combining immunomodulators and antibiotics allows to achieve a rapid statistically significant effect in women with chronic bacterial cystitis by the 5th day of therapy. Complex therapy with VIFERON® at a dose of 3,000,000 IU in combination with antibacterial therapy in this study demonstrated the greatest effectiveness in the treatment of this category of patients both in relation to clinical and laboratory manifestations of the disease and in relation to the prevention of relapses of the disease. We recommend the use of VIFERON® at a dose of 3,000,000 IU 2 times a day in the complex therapy of women with chronic bacterial cystitis both to increase the effectiveness of treatment of exacerbation of the disease and to prevent relapses of the disease.

**Keywords:** lower urinary tract infections, chronic cystitis, immunotherapy, interferon alpha, VIFERON®



# ВИФЕРОН® — КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ  
И ОПОСРЕДОВАННОЕ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ

Применение препарата ВИФЕРОН®  
в составе комплексной терапии заболеваний  
урологического профиля способствует:



ускорению элиминации  
бактериального агента<sup>1,2</sup>



уменьшению частоты  
рецидивов<sup>2,4</sup>



снижению выраженности  
воспалительно-  
пролиферативных процессов<sup>2,3</sup>



снижению терапевтических  
доз антибактериальных  
препаратов<sup>5</sup>

Реклама



P N000017/01

<sup>1</sup> Применение иммуностропной терапии в комплексном лечении больных хроническим бактериальным циститом / А. В. Кузьменко, Т. А. Гяргуриев, Г. А. Кузьменко, Т. С. Гусева // Урология. – 2023. – № 5. – С. 5-10  
<sup>2</sup> Эффективность и безопасность препарата интерферона альфа-2b в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование / Х.С. Ибишев, М.И. Коган, В.В. Дубенский, Вл.В. Дубенский, И.С. Шорманов, А.С. Соловьёв, И.В. Баженов, Д.В. Романенко, Е.Н. Быжлова // Лечащий врач. 2023; 3 (26).

<sup>3</sup> Эффективность рекомбинантного интерферона α-2b у пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом, перенесших COVID-19 / Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, П.А. Крайний, И.А. Гудима, А.Д. Плякин, Я.О. Прокоп, А.В. Ильяш // Вестник урологии. 2022;10(4).  
<sup>4</sup> Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х.С. Ибишев // Эффективная фармакотерапия. 26/2015.  
<sup>5</sup> Инструкция по медицинскому применению Р N000017/01. Для медицинских работников и фармацевтов

# Использование в рутинной практике фосфатбиндера – оксигидроксида железа и его влияние на осложнения хронической болезни почек

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov\_e\_v@mail.ru

Для цитирования: Шутов Е.В. Использование в рутинной практике фосфатбиндера – оксигидроксида железа и его влияние на осложнения хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-20-26

*Повышение уровня фосфата в сыворотке крови связано с неблагоприятными клиническими исходами: увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, развитием кальцификации сосудов, прогрессированием хронической болезни почек, переломами, учащением смертности. Однако до сих пор доля пациентов с повышенным уровнем сывороточного P, находящихся на гемодиализе, остается высокой. Появление нового эффективного фосфат-связывающего препарата (ФСП) оксигидроксида железа (Вельфоро® 500) дает новые возможности в коррекции гиперфосфатемии при одновременном снижении лекарственной нагрузки на пациента. Вельфоро® 500 улучшает нутриционный статус, обладает противовоспалительным эффектом, снижает число госпитализаций по сравнению с другими ФСП и затраты на лечение, а также обладает хорошим профилем безопасности.*

**Ключевые слова:** ХБП, ФСП, гемодиализ, перитонеальный диализ

**Ф**осфор является шестым по распространенности элементом в организме человека и играет ключевую роль в клеточном метаболизме и структуре тканей. Большая часть фосфора организма (85%) хранится в костях и зубах, меньшая часть (14%) хранится в мягких тканях. Только 1% от общего количества фосфора в организме находится во внеклеточной жидкости, включая сыворотку. Однако данные эпидемиологических исследований указывают на то, что перегрузка фосфором связана с плохими исходами. Высокое содержание фосфора в пище связано с повышением артериального давления [1, 2], увеличением массы левого желудочка [3], более тяжелой

протеинурией [4], кальцификацией почек и сосудов [5–7], внутривенной гипертензией и повреждением проксимальных канальцев [8], переломами [9] и более высокой смертностью [10]. Было показано, что низкое содержание минералов в костной ткани является фактором риска увеличения заболеваемости ишемической болезнью сердца и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Остеопороз блокирует способность скелета выполнять свою резервуарную функцию при положительном балансе фосфора, а также связан с гетеротопической минерализацией [13–15]. В качестве прямого индикатора перегрузки фосфором выступают более высокие концентрации

фосфора в сыворотке крови, даже в пределах нормы, которые независимо связаны с ухудшением микрососудистой функции, кальцификацией коронарных артерий, возникновением хронической болезни почек (ХБП) и смертностью [16–19].

При ХБП вред от перегрузки фосфором проявляется раньше и имеет более серьезные последствия, чем у здоровых лиц. Избыток фосфора оказывает токсическое действие через различные пути, включая прямые эффекты гиперфосфатемии и косвенные эффекты, связанные с компенсаторными реакциями, такими как повышение уровня фактора фибробластов 23 (ФРФ-23) и паратормона (ПТГ). За исключением кальцификации, высокие уровни фосфора в сыворотке напрямую усиливают эндотелиальную дисфункцию, способствуют прогрессированию заболеваний почек, вызывают клеточный стресс, преждевременное старение и апоптоз [20]. Высокие уровни ФРФ-23 и ПТГ вызывают гипертрофию левого желудочка, почечную анемию, иммунную дисфункцию, «побурение» жировой ткани и атрофию скелетных мышц [21]. Повышенная экскреция фосфора с мочой (как компенсаторная реакция на высокие нагрузки фосфора в рационе) также приводит к прогрессирующей потере нефронов через повреждение клеток канальцев, вызванное частицами кальция и фосфора [22]. Таким образом, переизбыток фосфора следует оценивать и лечить как можно быстрее, даже если на основании уровней ФРФ-23 или ПТГ предполагается нормофосфатемия.

В действующих международных рекомендациях (Current Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) предложено снижать повышенные концентрации сывороточного фосфора (P) у пациентов, получающих диализ, до «нормального диапазона», тогда как американское руководство по клинической практике ХБП «Инициатива по качеству результатов лечения заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) рекомендует целевые концентрации 3,5–5,5 мг/дл [23, 24]. Доступны три общие стратегии, помогающие снизить P: диета с ограничением фосфатсодержащих продуктов, фосфат-связывающие препараты (ФСП) и интенсифицированный диализ [23]. В арсенале клиницистов имеется несколько одобренных ФСП, которые можно в целом разделить на кальцийсодержащие и не содержащие кальций. Хотя все они продемонстрировали эффективность в снижении P, другие аспекты их клинических профилей, включая формулу, дозу, переносимость и безопасность, могут различаться. Несмотря на доступность этих препаратов, доля пациентов, находящихся на гемодиализе, с сывороточным P > 4,5 и P > 5,5 мг/дл остается практически неизменной в последние десятилетия и составляет ~65 и ~35% соответственно [25, 26].

Использование кальцийсодержащих ФСП рекомендуется избегать в связи с риском развития гиперкальциемии и сосудистой кальцификации. Среди не содержащих кальций ФСП в России в настоящее время доступны два препарата: севеламера карбонат и оксигидроксид железа (ОЖ, 500 мг, Velphoro®

«Вифор Фрезениус Медикал Кеа Ренал Фарма Лтд.», Швейцария) – жевательный препарат на основе железа. Среди исследований «head-to-head» этих ФСП следует отметить наиболее значимые рандомизированные исследования: J. Floege и соавт. [27] и J. Liu и соавт. [28], в которых была показана не меньшая эффективность применения ОЖ по снижению уровня сывороточного P по сравнению с севеламером карбонатом при значительно меньшей нагрузке таблетками; при этом терапия ОЖ позволяла быстрее достичь целевого уровня фосфора сыворотки при одновременном снижении лекарственной нагрузки в сравнении с севеламером. Результаты представленных исследований продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость терапии ОЖ в течение более чем одного года. Наше рандомизированное исследование также продемонстрировало эффективность и безопасность ОЖ, при этом применение севеламера карбоната в рекомендованной инструкции дозе не привело к статистически значимому снижению уровня P, что позволило сделать вывод о необходимости применения больших дозировок (таблеток) для получения эффекта [29]. С учетом небольшого количества рандомизированных контролируемых сравнительных исследований фосфат-связывающих препаратов выбор их рекомендуется делать на основе безопасности, эффективности, потенциального взаимодействия с другими лекарствами, стоимости и предпочтения пациента [30, 31]. Практически все ФСП из-за слабой фосфат-связывающей способности диктуют необходимость применения большого количества таблеток, по сути, обуславливая половину всех таблеток, применяемых больными на диализе, и снижая приверженность пациента к терапии [32].

В этом плане представляют интерес исследования, посвященные использованию ОЖ в рутинной практике и как препарат первого выбора у больных на гемо- и перитонеальном диализе. В опубликованном в этом году исследовании использование ОЖ в качестве первой линии у больных на гемодиализе продемонстрировало хороший результат [33]. В исследование вошло 596 пациентов, которым был начат гемодиализ. Применение ОЖ позволило значительно снизить ежеквартально сывороточный P (в среднем снижение составило 0,26–0,36 мг/дл ( $p < 0,0001$ ) в каждый квартал). Применение ОЖ привело к тому, что 55–60% пациентов достигли уровня  $P \leq 5,5$  мг/дл, 21–24% достигли уровня  $P \leq 4,5$  мг/дл. Ежедневный прием в среднем составил четыре таблетки. Наблюдалось также достоверное снижение уровня ПТГ ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с исходными значениями. В предыдущих исследованиях эффект ОЖ изучали у пациентов, уже находящихся на гемодиализе и ранее принимавших другие ФСП [34–40]. Все эти исследования показали хороший результат по снижению уровня P при лечении ОЖ, при сниженной лекарственной нагрузке (2–4 таблетки в сутки).

Данные исследований по применению ОЖ у больных, получающих перитонеальный диализ (ПД), очень ог-



раниченны. В 2024 г. опубликованы данные ретроспективного анализа базы данных клиник Fresenius Kidney Care: больным на ПД была назначена монотерапия ОЖ в период с мая 2018 г. по декабрь 2019 г. в рамках рутинной клинической помощи [41]. Средний возраст 402 пациентов, завершивших один год лечения ОЖ, составил 55,2 года, все они находились на ПД в среднем 19,9 месяца. Прием ОЖ был начат без исходного ФСП у 145 (36,1%) пациентов, тогда как остальные 257 пациентов были переведены на ОЖ с севеламера (39,7%), ацетата кальция (30,4%), лантана (1,2%), цитрата железа (14,0%) или более одного ФСП (14,8%). Средний уровень P в сыворотке на исходном уровне составил 6,26 мг/дл. После назначения ОЖ доля пациентов, достигших  $P \leq 5,5$  мг/дл, увеличилась с 32,1% (исходный уровень) до 46,5–54,0% в течение однолетнего периода наблюдения, тогда как среднее количество таблеток ФСП, принимаемых в день, снизилось с исходных 7,7 до 4,6–5,4. Уровень фосфора в сыворотке и нагрузка таблетками ФСП снизились независимо от изменений остаточной функции почек в течение 12-месячного периода. Аналогичные результаты были получены для всей когорты (976 пациентов, которые либо завершили, либо прекратили прием ОЖ в течение однолетнего периода наблюдения).

Долгосрочная эффективность и безопасность ОЖ для контроля уровня фосфора в сыворотке была проспективно оценена в исследовании реальной клинической практики VERIFIE [42]. В VERIFIE было включено 1406 взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, из семи европейских стран, всем им был назначен ОЖ. Планируемый период наблюдения для каждого пациента составил 12–36 месяцев. Всего в анализ эффективности было включено 1322 пациента: 1169 (88,4%) пациентов получали гемодиализ, а 153 (11,6%) пациента проходили перитонеальный диализ [42]. Терапия ОЖ была связана со значительным снижением от исходного уровня среднего уровня фосфора в сыворотке (6,3 мг/дл в сравнении с 5,3 мг/дл на 30-й месяц;  $\Delta$  исходного уровня  $-1,0$  мг/дл;  $p < 0,01$ ). Доля пациентов, достигших уровня фосфора в сыворотке  $\leq 5,5$  мг/дл, увеличилась с 30% исходно до 47–63% во время последующего наблюдения. Средняя суточная доза ОЖ в течение всего периода наблюдения составляла 2,3 таблетки [42]. Согласно данным исследования VERIFIE, ОЖ хорошо переносится пациентами. Было показано, что почти у 2/3 пациентов, получавших ОЖ, отмечено отсутствие нежелательных явлений. Только 39% пациентов сообщили об одном или нескольких нежелательных явлениях. Наиболее частым типом побочных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 32% пациентов. Диарея была наиболее распространенным желудочно-кишечным расстройством, о котором сообщалось в исследовании VERIFIE. Диарея, как правило, возникала в начале периода лечения и была легкой или умеренной у большинства пациентов (53 и 40% соответственно), при этом о тяжелой выраженности диареи сообщали только 6% пациентов.

У большинства пациентов первый зарегистрированный эпизод диареи разрешался в течение двух недель. Эти данные указывают на то, что диарея, вызванная ОЖ, имеет тенденцию быть легкой, преходящей и легко контролируемой [42].

В недавно опубликованном метаанализе рандомизированных сравнительных исследований ОЖ и севеламера было выявлено явное преимущество ОЖ в плане безопасности вследствие уменьшения частоты всех желудочно-кишечных побочных эффектов на 60% по сравнению с севеламером карбонатом. Улучшенный профиль безопасности ОЖ в отношении уменьшения частоты побочных эффектов потенциально может привести к улучшению приверженности лечению и переносимости препарата пациентами [43].

### **Влияние оксигидроксида железа на эндогенные частицы кальципротеина, воспаление и сосудистые клетки у пациентов, находящихся на диализе**

Пациенты с хронической болезнью почек имеют более высокую распространенность кальцификации сосудов. На сегодняшний день считается, что частицы сывороточного кальципротеина (СРР) играют важную роль в иницировании и прогрессировании сосудистой кальцификации. Частицы сывороточного кальципротеина представляют собой коллоидные наночастицы, состоящие из комбинации белков (в основном фетуина-А, а также альбумина и белка, богатого Glu (GRP)) и соединений, содержащих кальций ( $Ca^{2+}$ ), в первую очередь фосфат кальция [44–46]. Вначале они образуются путем связывания предшественников  $Ca^{2+}$  с кислотными остатками фетуина-А, гликопротеина, секреторируемого печенью [46]. Эти комплексы кальция с белком, также известные как мономеры кальципротеина (СРМ), проходят через дальнейшую агрегацию и созревание, что приводит к образованию первичных частиц кальципротеина (СРР I), а затем и вторичных частиц кальципротеина (СРР II). СРР I – это небольшие сферические коллоидные наночастицы, содержащие аморфный фосфат кальция, в то время как СРР II содержат кристаллический фосфат кальция в своем ядре, они больше, чем СРР I, и имеют игольчатую структуру. Этот переход от СРР I к СРР II называется «созреванием» и, как предполагается, объясняется реорганизацией коллоидных наночастиц в более стабильную форму [47]. На процесс созревания влияет ряд факторов, таких как концентрация фетуина-А,  $Ca^{2+}$ , магния ( $Mg^{2+}$ ), фосфата (P), а также температура и pH окружающей среды [48].

Переход от СРР I к СРР II, который происходит естественным образом в сыворотке, также может быть вызван *in vitro*, и время, необходимое для перехода, может быть измерено. Половина времени, необходимого для спонтанного перехода от СРР I к СРР II, обозначенная T50, была установлена как сильный предиктор кальцифицирующих свойств сыворотки [49]. Более высокий T50 полезен, поскольку сыворотка с более высоким T50 менее склонна к кальцификации тканей по сравнению

с сывороткой с более низким T50. Было проведено открытое рандомизированное контролируемое перекрестное исследование у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе с гиперфосфатемией, по влиянию оксигидроксида железа на склонность к кальцификации [50]. Лечение ОЖ в дозе 2000 мг/день привело к среднему увеличению T50 на 66 минут (95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) 49–84 минут,  $p < 0,0001$ ), с  $243 \pm 63$  до  $309 \pm 74$  минут по сравнению с контролем. Уровень фосфата в сыворотке снизился с  $2,28 \pm 0,5$  до  $1,63 \pm 0,43$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). Несмотря на этот результат, это все-таки косвенные данные, полученные *in vitro*. Было проведено новое исследование с похожим дизайном с целью изучения возможности ОЖ снижать эндогенный уровень СРР у пациентов на ГД. Для этого использовали новый флуоресцентный зонд на основе проточной цитометрии [51]. Результат исследования показал, что двухнедельное лечение высокой дозой ОЖ (2000 мг/день) значительно снизил эндогенные уровни всех трех фаз (СРМ, СРР I и СРР II) по сравнению с периодом отсутствия лечения [52]. Размер СРР II, образующегося в сыворотке после ее обогащения перенасыщающими количествами кальция и фосфата, ранее связывали с сосудистой кальцификацией у пациентов с прогрессирующей ХБП [50]. Поскольку минеральная нагрузка, связанная с СРР II, теоретически должна быть продуктом как количества частиц, так и размера, было проанализировано влияние терапии ОЖ на оба параметра. Размер СРР II измеряли с использованием трехмерного кросс-корреляционного динамического рассеяния света (3D-DLS). Анализ показал, что размер СРР II уменьшился с  $231,7 \pm 52,8$  до  $214,5 \pm 55,9$  нм ( $p < 0,01$ ).

### Влияние ОЖ на воспаление и фиброз почек

ОЖ обладает противовоспалительным эффектом, снижая уровень провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка. В исследовании Ursula Thiem и соавт. [52] 38 пациентов были рандомизированы в соотношении 1 : 1 либо сначала на низкую дозу (250 мг/день) оксигидроксида железа, а затем на высокую дозу (2000 мг/день) ОЖ, либо наоборот, с фазами вымывания до и после лечения ОЖ. При использовании комбинации иммуноферментного анализа и мультиплексных матриц было обнаружено, что концентрации интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23 и ИЛ-8 в плазме значительно снизились при высоких дозах ОЖ, тогда как ИЛ-12 p70, моноцитарный хемотактантный белок-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\alpha$ 2 и ИФН- $\gamma$  не изменились. Наибольшие изменения были отмечены для ИЛ-1 $\alpha$  [медиана –62% (95% ДИ от –76 до –26),  $p < 0,0001$ ], ИЛ-8 [–46% (95% ДИ от –73 до –17),  $p < 0,0001$ ] и ИЛ-6 [–31% (95% ДИ от –51 до –1),  $p < 0,001$ ]. Этот, преимущественно противовоспалительный, эффект отражался в значительно более низких уровнях высокочувствительного С-реактивного белка при терапии ОЖ –  $3,90$  мг/л (95% ДИ 1,95–7,18) по сравнению с  $2,45$  мг/л (95% ДИ 0,99–5,94) ( $p < 0,05$ ).

### Влияние ОЖ на нутриционный статус

Улучшение контроля фосфора с переходом на ОЖ может позволить или даже мотивировать пациентов увеличить потребление белка, что может быть полезным для пациента, несмотря на смягчение снижения фосфора ОЖ. Чтобы выяснить, может ли это произойти, влияние терапии ОЖ на сывороточный альбумин и другие параметры питания было оценено с помощью ретроспективного анализа данных 79 взрослых пациентов с гипоальбуминемией ( $\leq 3,5$  г/дл), находящихся на гемодиализе, которые были переведены на ОЖ как минимум на один год [53]. Также была оценена соответствующая референтная группа пациентов без гипоальбуминемии, исходный уровень  $> 3,5$  г/дл ( $n = 79$ ), которые были переведены на ОЖ [54]. Результаты показали, что как «гипоальбуминемические», так и «негипоальбуминемические» пациенты, перешедшие на ОЖ, достигли снижения уровня сывороточного фосфора (–0,40 и –0,51 г/дл соответственно), как и ежедневной нагрузки таблеток ФСП (на 45,7 и 45,1% соответственно). Средние концентрации сывороточного альбумина среди негипоальбуминемических пациентов оставались в значительной степени неизменными в течение периода наблюдения. Напротив, значительное увеличение концентрации сывороточного альбумина во время терапии ОЖ наблюдалось у пациентов с гипоальбуминемией ( $p < 0,0001$ ) вместе с длительным улучшением других параметров питания, включая увеличение нормализованной скорости катаболизма белка, веса до и после диализа и сывороточного креатинина [53]. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение ОЖ может позволить пациентам, находящимся на гемодиализе, увеличить потребление пищевого белка.

### Влияние лечения гиперфосфатемии ОЖ на уровень госпитализации по сравнению с другими видами терапии ФСП и затраты на лечение

В 2023 г. была опубликована научная статья по фармакоэкономике применения ОЖ и севеламера в России, для чего была построена аналитическая модель, позволяющая оценить затраты при ведении пациентов с ХБП V стадии, получающих фосфат-связывающую терапию на фоне заместительной почечной терапии [54]. В модели были учтены затраты на фосфат-связывающую терапию комплексом бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала или севеламером, а также стоимость госпитализаций, не связанных с оказанием ЗПТ, у пациентов с ХБП. Результаты исследования показали, что применение ОЖ в сравнении с севеламером ассоциировано со снижением затрат на 10 222 руб., или на 7,4%, в среднем на одного пациента, что позволяет полностью возместить затраты на более дорогостоящую лекарственную терапию, а также сократить количество госпитализаций у целевой популяции более чем на 6 тыс. случаев. Экономия при применении у целевой когорты пациентов составит 200,5 млн руб. Данные реальной практики подтверждают эти теоретические выводы. В наблюдательном исследовании были проа-

нализированы данные 24 организаций по лечению терминальной стадии почечной недостаточности в США с целью оценки показателей госпитализации пациентов на диализе, которым были назначены различные виды терапии ФСП в течение трехлетнего периода (2016–2018) [55]. Уровень госпитализации (на 100 человеко-месяцев [ЧМ]) был ниже среди пациентов, получавших лечение с помощью ОЖ (7,97 на 100-ЧМ), по сравнению с пациентами, получавшими лечение севеламером (10,52 на 100-ЧМ), ацетатом кальция (11,28 на 100-ЧМ), цитратом железа (9,54 на 100-ЧМ) или карбонатом лантана (8,86 на 100-ЧМ) [55].


### **Влияние терапии ОЖ на параметры железа и использование противоанемических препаратов**

Влияние терапии ОЖ на параметры железа и использование противоанемических препаратов в реальных условиях оценивалось в нескольких исследованиях. В исследовании VERIFIE терапия ОЖ была связана с небольшим увеличением среднего сывороточного ферритина (с 377 мкг/л на исходном уровне до 444 мкг/л на 24-м месяце;  $\Delta$  исходного уровня: +75 мкг/л;  $p < 0,05$ ) и насыщением трансферрина железом (с 26,1% на исходном уровне до 29,0% на третьем месяце;  $\Delta$  исходного уровня: +2,1%;  $p < 0,001$ ). Анализ подгрупп, стратифицирующий пациентов по сопутствующему внутривенному/пероральному использованию железа (да/против/нет), показал, что увеличение этих параметров железа было в основном обусловлено использованием терапии железом, поскольку значения ферритина не увеличились в последней подгруппе [42]. В нашем проспективном рандомизированном исследовании было обнаружено повышение ферритина на фоне при-

менения ОЖ и повышение уровня гемоглобина [29]. В ретроспективных наблюдательных исследованиях как гемодиализных, так и перитонеальных пациентов также сообщается о небольшом, но значимом начальном увеличении ферритина и TSAT во время лечения с помощью ОЖ [38, 39, 56–58].

Применение ОЖ может привести к небольшому снижению общего использования внутривенного железа. Снижение использования и/или дозы внутривенного железа или эритропоэтин-стимулирующих средств (ЭСС) среди пациентов, получавших терапию ОЖ, было отмечено в исследованиях в США и Европе [42, 59]. Эти результаты согласуются с результатами исследования третьей фазы, в котором лечение ОЖ сопровождалось небольшим снижением доли пациентов, получавших сопутствующее внутривенное железо и ЭСС в течение одного года [56].

### **Заключение**

По результатам проведенных исследований у пациентов на диализе, которым был назначен ОЖ в рамках плановой помощи для контроля фосфора, отмечается значительное сокращение приема таблеток и улучшение достижения целевых показателей сывороточного P, что свидетельствует об эффективности ОЖ в контроле P с одновременным снижением нагрузки от приема таблеток. Кроме того, получены убедительные данные, что ОЖ может способствовать снижению кальцификации сосудов и интенсивности воспаления, улучшению нутриционного статуса, снижению доз применяемого железа и эритропоэтин-стимулирующих средств, а также уменьшению периода госпитализации пациентов с ХБП. 

### **Литература**

1. Zhang J.Y., You H.Z., Wang M.J., et al. High-phosphorus diet controlled for sodium elevates blood pressure in healthy adults via volume expansion. *J. Clin. Hypertens.* 2021; 23: 849–859.
2. Mohammad J., Scanni R., Bestmann L., et al. A Controlled Increase in Dietary Phosphate Elevates BP in Healthy Human Subjects. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 2089–2098.
3. Yamamoto K.T., Robinson-Cohen C., de Oliveira M.C., et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int.* 2013; 83: 707–714.
4. Chang A., Batch B.C., McGuire H.L., et al. Association of a reduction in central obesity and phosphorus intake with changes in urinary albumin excretion: The Premier study. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 900–907.
5. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W.E. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 122–126.
6. Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (24): 13536.
7. Shiizaki K., Tsubouchi A., Miura Y., et al. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021; 131: 16.
8. Ko G.J., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Joshi S. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 1667–1679.
9. Pinheiro M.M., Schuch N.J., Genaro P.S., et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – the Brazilian osteoporosis study (BRAZOS). *Nutr. J.* 2009; 8: 6.
10. Chang A.R., Lazo M., Appel L.J., et al. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: Results from NHANES III. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99: 320–327.
11. Garcia-Gomez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2020; 32: 33–42.
12. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am. J. Med.* 1999; 106: 273–278.
13. Appelman-Dijkstra N.M., Papapoulos S.E. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs.* 2015; 75: 1049–1058.



14. Hruska K.A., Mathew S., Lund R. Osteoporosis and cardiovascular disease: Lessons from chronic kidney disease. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5: 35–39.
15. Cannata-Andia J.B., Carrillo-Lopez N., Messina O.D., et al. On behalf of the international osteoporosis foundation of working group on bone and cardiovascular diseases pathophysiology of vascular calcification and bone loss: linked disorders of ageing? *Nutrients.* 2021; 13: 835.
16. Ginsberg C., Houben A., Malhotra R., et al. Serum phosphate and microvascular function in a population-based cohort. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 1626–1633.
17. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 397–404.
18. O'Seaghda C.M., Hwang S.J., Muntner P., et al. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2011; 26: 2885–2890.
19. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., et al. Cholesterol and recurrent events (CARE) trial investigators relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112: 2627–2633.
20. Wang M., Li H., You L., et al. Association of serum phosphorus variability with coronary artery calcification among hemodialysis patients. *PLoS ONE.* 2014; 9: e93360.
21. Komaba H., Fukagawa M. Phosphate—a poison for humans? *Kidney Int.* 2016; 90: 753–763.
22. Toussaint N.D., Holt S.G. Is serum phosphate a useful target in patients with chronic kidney disease and what is the role for dietary phosphate restriction? *Nephrology.* 2017; 22 (Suppl. S2): 36–41.
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1–59.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1–S201.
25. DOPPS Practice Monitor. Serum phosphorus (most recent), categories. <https://www.dopps.org/DPM-D/DPMSlideBrowser.aspx?type=Topic&bid=11> [Accessed 1 March 2023].
26. Dwyer J.P., Kelepouris E. New directions in phosphorus management in dialysis. *J. Ren. Nutr.* 2023; 33 (1): 12–16.
27. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86 (3): 638–647.
28. Liu J., Zuo L., Walpenc S., et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer carbonate in chinese dialysis patients with hyperphosphataemia: a randomised, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephron.* 2024; 148: 22–33.
29. Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М. и др. Эффективность и безопасность комплекса оксигидроксида железа (Вельфоро® 500) для пациентов, находящихся на гемодиализе: результаты проспективного рандомизированного и активно контролируемого исследования. *Клиническая нефрология.* 2020; 3: 31–36.
30. Vervloet M.G. Hyperphosphataemia: which phosphate binder? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (7): 1091–1093.
31. Sekar A., Kaur T., Nally J.V., et al. Phosphorus binders: the new and the old, and how to choose. *Cleve Clin. J. Med.* 2018; 85 (8): 629–638.
32. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M., et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (6): 1089–1096.
33. Medaura J.A., Zhou M., Ficociello L.H., et al. Sprague serum phosphorus management with sucroferric oxyhydroxide as a first-line phosphate binder within the first year of hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2024; 55 (2): 127–135.
34. Navarro-Gonza'lez J.F., Arenas M.D., Henri'quez-Palop Fernando, et al. Real-world management of hyperphosphataemia with sucroferric oxyhydroxide: the VELREAL multicentre study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (2): 681–687.
35. Rhee C.M., Zhou M., Woznick R., et al. A real-world analysis of the influence of age on maintenance hemodialysis patients: managing serum phosphorus with sucroferric oxyhydroxide as part of routine clinical care. *Int. Urol. Nephrol.* 2023; 55 (2): 377–387.
36. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (6): 1037–1046.
37. Coyne D.W., Sprague S.M., Vervloet M., et al. Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J. Nephrol.* 2022; 35 (3): 875–888.
38. Coyne D.W., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: a retrospective analysis of pharmacy data. *Clin. Nephrol.* 2017; 88 (8): 59–67.
39. Kendrick J., Parameswaran V., Ficociello L.H., et al. One-year historical cohort study of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on maintenance hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (5): 428–437.
40. Gray K., Ficociello L.H., Hunt A.E., et al. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019; 12: 1–8.
41. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Zhou M., Anger M.S. Management of serum phosphorus over a 1-year follow-up in patients on peritoneal dialysis prescribed sucroferric oxyhydroxide as part of routine care: a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2024; 25: 197.
42. Vervloet M.G., Boletis I.N., Francisco A.L., et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia in dialysis patients: a prospective observational study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (7): 1770–1779.

43. Georgopoulos C., Duni A., Stamellou E., et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer carbonate: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial. Int.* 2024; 1–11.
44. Heiss A., Duchesne A., Denecke B., et al. Structural basis of calcification inhibition by  $\alpha$ 2-HS Glycoprotein/Fetuin-A. *J. Boil. Chem.* 2003; 278: 13333–13341.
45. Köppert S., Büscher A., Babler A., et al. Cellular clearance and biological activity of calciprotein particles depend on their maturation state and crystallinity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 9.
46. Viegas C.S., Santos L., Macedo A., et al. Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification. *Arter. Thromb. Vasc. Boil.* 2018; 38: 575–587.
47. Holt S.G., Smith E.R. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 1583–1587.
48. Heiss A., Eckert T., Aretz A., et al. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J. Boil. Chem.* 2008; 283: 14815–14825.
49. Pasch A., Farese S., Gräber S., et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1744–1752.
50. Thiem U., Soellradl L., Robl B., et al. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin. Kidney J.* 2021; 14: 631–638.
51. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., et al. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci. Rep.* 2017; 7: 5686.
52. Thiem U., Hewitson T.D., Toussaint N.D., et al. Effect of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients on endogenous calciprotein particles, inflammation, and vascular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38 (5): 1282–1296.
53. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Changes in serum albumin and other nutritional markers when using sucroferric oxyhydroxide as phosphate binder among hemodialysis patients: a historical cohort study. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 396.
54. Недогада С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономические аспекты применения препарата комплекс бета-железа [III] оксигидроксида сахарозы и крахмала для коррекции гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию. *Главврач.* 2023; 9: 3–14.
55. Lindemann K., Ajala C., Rosen M., et al. An observational analysis of hospital admissions and total member costs associated with the use of various phosphate binders used in dialysis patients included in ESCOs. Poster presented at National Kidney Foundation 2020 Spring Clinical Meetings (Virtual Meeting). *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (4): Abstract 22.
56. Covic A.C., Floege J., Ketteler M., et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1330–1338.
57. Geisser P., Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2010; 74: 4–11.
58. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L., Parameswaran V., et al. Serum phosphorus (sP) lowering effect of sucroferric oxyhydroxide (SO) in phosphate-binder (PB) naïve hemodialysis patients (pts) over 12 months. American Society of Nephrology Kidney Week Poster #TH-PO196. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: Abstract TH-PO196.
59. Ramos R., Chazot C., Ferreira A., et al. The real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in European hemodialysis patients: a 1-year retrospective database analysis. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 530.

## Routine Use of Iron Phosphate Binder – Oxyhydroxide and its Effect on Complications of Chronic Kidney Disease

E.V. Shutov, MD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

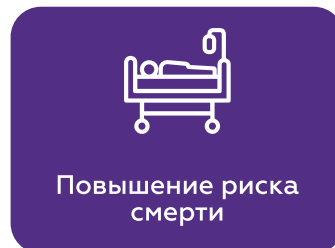
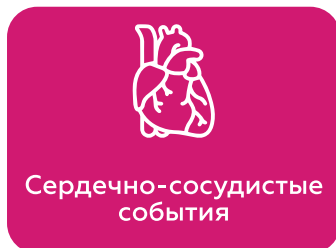
Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov\_e\_v@mail.ru

*Elevated levels of serum phosphate are associated with adverse clinical outcomes: increased incidence of cardiovascular disease, development of vascular calcification, progression of chronic kidney disease, fractures, and increased mortality. However, the proportion of hemodialysis patients with elevated serum P levels remains high. The emergence of a new effective phosphate-binding drug (PB) – iron oxyhydroxide "Velforo® 500" provides new opportunities in the correction of hyperphosphatemia, reduces the drug load on the patient and has a good safety profile. "Velforo® 500" improves nutritional status, has an anti-inflammatory effect, reduces the number of hospitalizations compared to other PB and treatment costs.*

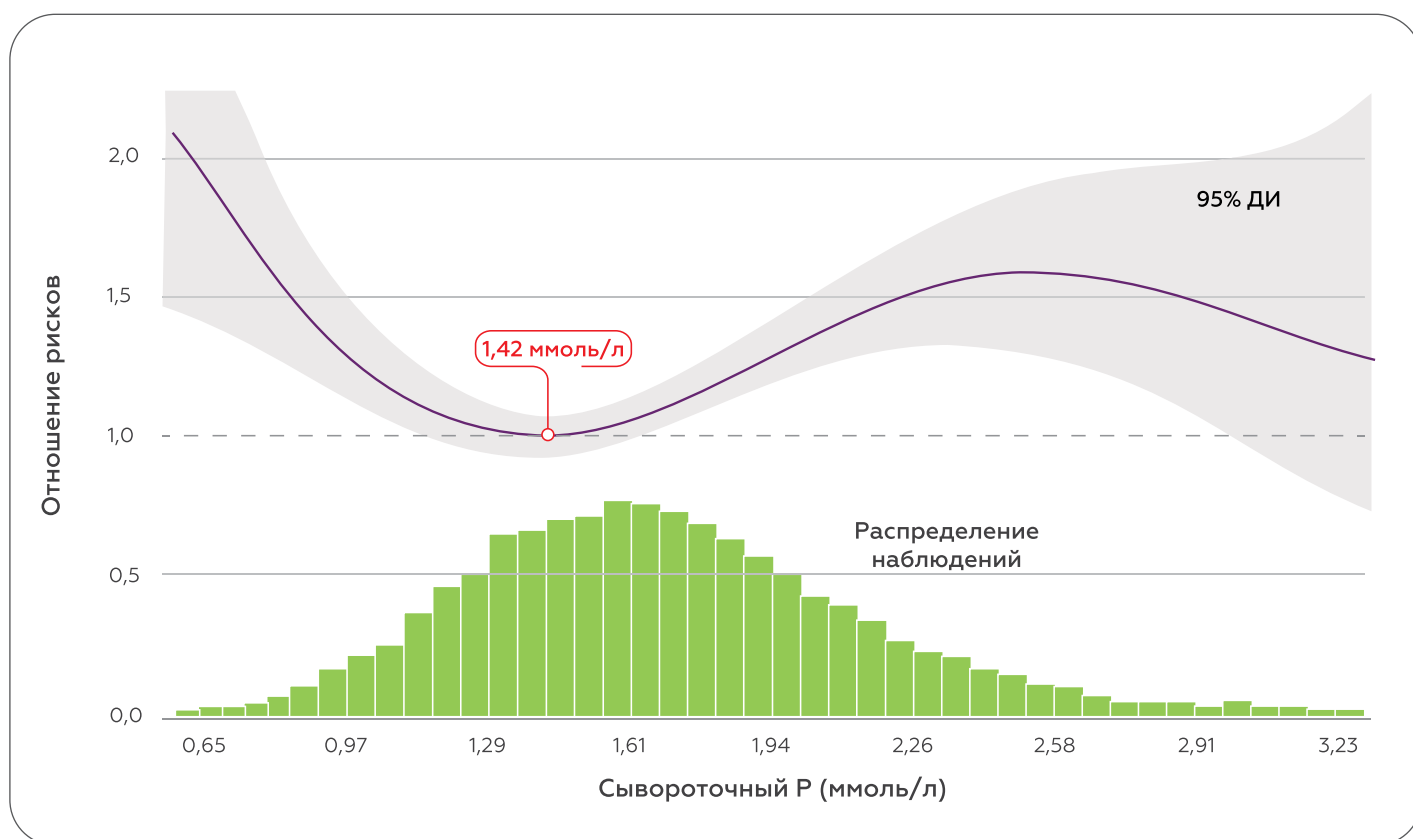
**Keywords:** CKD, phosphate-binding drug, hemodialysis, peritoneal dialysis

# ОСТОРОЖНО, ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ!

Последствия гиперфосфатемии при хронической болезни почек<sup>1-7</sup>



**Самый низкий риск смертности отмечается при значениях фосфатов в сыворотке от 1,16 до 1,68 ммоль/л<sup>8</sup>**



**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОСФОРА КРОВИ МОЖЕТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ И РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ СИСТЕМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

#### Ссылки на литературу:

1. Isakova T et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-396, 2. Cozzolino M et al. Kidney Int. 2005;68:429-436, 3. Block GA et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2208-2218, 4. Fernandez-Martin J et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1542-1551, 5. Kalantar-Zadeh K et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:519-530, 6. Martin KJ and González AE. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:440-446, 7. Moon H et al. BMC Nephrology. 2019;20:362, 8. Fernández-Martín JL et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1542-1551

#### Адрес:

115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 5

Тел.: +7 (495) 788 52 89

E-mail: inforussia@csllbehring.com



# Роль железа в развитии и коррекции анемии при хронической болезни почек

А.В. Малкоч, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.Н. Филатова, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Шутов, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Андрей Викторович Малкоч, malkoch@mail.ru

Для цитирования: Малкоч А.В., Филатова Н.Н., Шутов Е.В. Роль железа в развитии и коррекции анемии при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-28-34

*В статье обсуждаются причины развития анемии при хронической болезни почек, ее влияние на прогноз и качество жизни пациентов. Подчеркивается роль дефицита железа в развитии анемии и значение внутривенных препаратов железа, особенно карбоксимальтозата железа, для коррекции анемии.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, анемия, железо, дефицит железа, препараты железа, железа карбоксимальтозат

**Х**роническая болезнь почек (ХБП) является распространенным заболеванием, представляющим значимую проблему общественного здоровья. По различным оценкам, в мире ХБП страдают 11–15% населения, тогда как количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), составляет около 7 млн человек [1–3].

При этом если количество больных, получающих лечение методами ЗПТ или нуждающихся в нем, определяется довольно точно, то пациенты на более ранних стадиях ХБП зачастую не знают о своем заболевании и их учет не ведется, поэтому их реальное количество, вероятно, значительно больше.

Одним из наиболее распространенных осложнений ХБП является анемия [4]. Распространенность анемии в популяции больных зависит от стадии ХБП, то есть скорости клубочковой фильтрации: чем ниже скорость клубочковой фильтрации, тем чаще выявляется анемия [5, 6]. Так, на четвертой стадии ХБП частота встречаемости анемии составляет 50–80% [7], а среди пациентов, получающих лечение гемодиализом, она выявляется более чем у 90% [8]. Впервые анемию у больных уреимией описал Р. Рауер в 1839–1840 гг. и отметил, что при уремии наблюдается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. В последующие годы наличие анемии у больных с ХБП отмечали и другие авторы. Наиболее доскональное и полное исследование анемии у больных уреимией было представлено Е.М. Тареевым в монографии «Анемия брайтиков», изданной в 1929 г. [9]. В своем труде Е.М. Тареев среди прочего постулировал, что эта анемия носит гипорегенераторный

характер, связана с уреимической интоксикацией, а тяжесть анемии коррелирует с высокой и ранней смертностью пациентов. И, наконец, такая анемия чаще является гипохромной (по крайней мере, цветовой показатель всегда меньше 1), а обогащение организма железом улучшает состав периферической крови, то есть фактически был показан железодефицитный характер анемии.

Анемия при ХБП имеет многогранный генез. Основными ее причинами являются снижение продукции и активности эритропоэтина (ЭПО), нарушение утилизации и сопутствующий финальным стадиям ХБП дефицит железа. Немаловажную роль в развитие анемии вносит уреимическая интоксикация, которая приводит к угнетению костномозгового кроветворения и укорочению сроков жизни эритроцитов (супрафизиологический гемолиз) [10, 11].

Накопление в организме больного ХБП провоспалительных цитокинов, нарастающее по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, фактически воспроизводит хроническую воспалительную реакцию со всеми присущими ей атрибутами, включая и анемию хронических заболеваний (АХЗ) [12–15]. Воздействие цитокинов на костный мозг приводит к блокированию эритропоэтиновых рецепторов, снижению активности самого эритропоэтина, а также разобщению депо железа и красного костного мозга. Последний механизм реализуется посредством белка острой фазы воспаления – гепсидина, который синтезируется в печени под воздействием цитокинов. Гепсидин вызывает деградацию белка-переносчика железа – ферропортина, благодаря чему является основным

регулятором всасывания железа и препятствует переносу железа из клеток в кровотоки [16]. Биологический смысл эффектов гепсидина понятен: ограничить доступ к железу бактериальных клеток и таким образом препятствовать развитию инфекции. Однако в условиях хронического воспаления эта, по сути, защитная реакция организма становится патологической, приводя к железорестриктивному эритропоэзу [13, 17].

Значительный вклад в развитие анемии у больных ХБП вносят хронические кровопотери, связанные как с повышенной кровоточивостью, наблюдающейся преимущественно у больных на четвертой и пятой стадиях ХБП, так и с потерями крови во время процедур гемодиализа (до 15–20 мл крови на каждой процедуре) [18–21]. Кроме того, к дополнительным кровопотерям приводят неоправданно частые заборы крови для исследования, что особенно актуально для детского возраста [22]. Наконец, алиментарная недостаточность железа, белка, фолиевой кислоты, витамина  $B_{12}$ , возникающие вследствие нарушенного кишечного всасывания и изменения рациона питания у больных ХБП, также способствуют развитию и усугублению анемии [23, 24].

Помимо этого, лекарственные препараты, часто используемые у пациентов ХБП ввиду их высокой коморбидности, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянты и антиагреганты, создают риск развития анемии вследствие множества механизмов, включая прямое ингибирование эритропоэза.

### Дефицит железа и ХБП

Потери железа у больного ХБП в несколько раз выше, чем у здорового человека, а у пациентов на гемодиализе они составляют в среднем около 300 мг в квартал, годовые же потери оцениваются в диапазоне от 1 до 5 г железа (для сравнения: общее содержание железа в организме взрослого составляет около 4,5–5 г) [19–21].

У большинства пациентов с нефрогенной анемией выявляются признаки дефицита железа (ДЖ) или снижения его запасов, однако ДЖ может развиваться и задолго до появления собственно анемии, а его распространенность в популяции больных ХБП не имеет четкой связи со степенью ухудшения функции почек [25, 26]. ДЖ является основной причиной неэффективности терапии препаратами ЭПО, поэтому назначение препаратов железа предшествует или происходит одновременно с назначением препаратов ЭПО [27].

Железодефицитная анемия (ЖДА) характеризуется снижением содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, снижением содержания гемоглобина в эритроците (гипохромия) и уменьшением среднего объема эритроцитов (MCV) (микроцитоз), причем все эти особенности обусловлены снижением уровня железа [28].

Железо поступает в организм с продуктами питания («диетное» железо), в которых представлено органическим гемовым железом (комплекс  $Fe^{2+}$  + гем) или солями железа, преимущественно в трехвалентной форме ( $Fe^{3+}$ ). При сбалансированном питании в дневном рационе взрослого человека содержится до 20 мг железа, однако

всасывание его в кишечнике ограничено 1–2 мг в сутки, из них около 30% приходится на гемовое железо, остальное выделяется с калом. Примерно 1 мг в сутки составляют физиологические потери железа (с дериватами кожи, эпителиоцитами кишечника и др.) [29, 30]. В организме человека не существует специальных механизмов по выведению избытков железа, поэтому его обмен регулируется всасыванием.

Всасывание железа осуществляется преимущественно в проксимальных отделах 12-перстной кишки. Разные формы «диетного» железа имеют отличные механизмы всасывания. Гемовое железо обладает высокой биодоступностью и легко попадает в энтероцит в виде неизменной молекулы протопорфирина либо путем эндоцитоза, либо с помощью белка переносчика гема-1. Это эффективный и хорошо контролируемый процесс.  $Fe^{2+}$ , поступающее из неорганических солей, легко переносится через апикальную мембрану с помощью дивалентного транспортера металлов-1, но этот процесс зависит от многих факторов, поэтому контролируется намного хуже. Большинство  $Fe^{3+}$  для преодоления апикальной мембраны редуцируется до  $Fe^{2+}$  ферриредуктазой щеточной каемки, экспрессия которой усиливается под влиянием гипоксии и железодефицита, и лишь незначительная часть  $Fe^{3+}$  может в неизменной форме транспортироваться муцин-бета-3-интегрин-мобилферриновым путем. Попавшее в энтероцит железо может накапливаться в виде комплекса с белком ферритином либо поступать из энтероцита в кровотоки. Перенос железа из энтероцита в кровь осуществляется с помощью белка-переносчика ферропортина, при этом на выходе из клетки железо с помощью другого белка, гепестина, переходит из двухвалентной в трехвалентную форму. Ферропортин также является основным переносчиком железа из макрофагов и гепатоцитов. Именно функция ферропортина регулируется гепсидином, вызывающим его деградацию [29–33].

В крови железо связывается с белком трансферрином (Тф), который в физиологических условиях является важнейшим в количественном отношении переносчиком железа, и только гемовое железо транспортируется гаптоглобином и гемопексином. Кроме того, связывая железо, Тф осуществляет защитную функцию: предохраняет ткани организма от воздействия активных радикалов кислорода, образование которых стимулируется железом, и одновременно тормозит рост микробов, утилизирующих железо для своего роста. Практически все клетки организма на своей поверхности содержат трансмембранные трансферриновые рецепторы, связываясь с которыми Тф передает  $Fe^{3+}$ . В случаях, когда количество железа внутри клетки избыточно, трансферриновые рецепторы удаляются с поверхности; если же имеется ДЖ, то клетка увеличивает количество трансферриновых рецепторов. На оценке ферритина и трансферрина основаны два ключевых показателя обмена железа, тогда как уровень сыровороточного железа и другие общепринятые показатели являются менее специфичными и подвержены влиянию других факторов [33]. Концентрация ферритина в плазме крови является наиболее информативным показателем запасов железа в организме (депо), а коэффициент насы-

щения трансферрина железом (КНТЖ) характеризует состояние транспорта и биодоступности железа для клеток организма. У пациентов на додиализных стадиях ХБП запасы железа считаются достаточными, если уровень ферритина более 100 мкг/л, а КНТЖ – более 20%, у пациентов на гемодиализе – уровень ферритина более 200 мкг/л и КНТЖ – более 20% [7]. Следует отметить, что ферритин также является белком острой фазы воспаления и поступает в кровь при разрушении моноцитарных клеток, поэтому оценка показателей его концентрации должна учитывать наличие и выраженность воспаления. Развитие ДЖ имеет определенную стадийность. На первом этапе происходит постепенное истощение запасов железа, вследствие чего поддерживается нормальный эритропоэз и обеспечивается достаточное снабжение всех тканей железом. Поэтому показатели гемоглобина, сывороточного железа, насыщения трансферрина железом сохраняются нормальными, тогда как уровень ферритина значительно снижается.

На втором этапе уже снижается пул транспортного железа, что выражается в снижении насыщения трансферрина железом, концентрации сывороточного железа и повышением общей железосвязывающей способности сыворотки. Показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты) все еще остаются нормальными, хотя на этом этапе можно увидеть признаки гипохромии и повышение количества тромбоцитов, что часто сопровождает развитие анемии.

Третий этап ДЖ реализуется в виде ЖДА.

ДЖ может быть абсолютным и функциональным. Абсолютный ДЖ характеризуется полным истощением запасов железа и выраженным снижением концентрации ферритина. Функциональный ДЖ развивается при достаточном или даже избыточном запасе железа, но при этом резко снижена возможность его утилизации на нужды организма. Классическим примером функционального дефицита может служить АХЗ, при которой вследствие действия гепсидина блокируется поступление железа из ретикуло-эндотелиальной системы в кровотоки, с одной стороны, и возможность утилизации железа красным костным мозгом – с другой. Другим примером функционального ДЖ является невозможность обеспечения нужным количеством железа резко возросшего спроса, например при лечении пациента препаратами ЭПО [34]. На сегодняшний день представлено большое количество исследований, раскрывающих негативное влияние анемии и собственно дефицита железа на состояние больных ХБП и прогноз. Известно, что нефрогенная анемия и дефицит железа ухудшают качество жизни пациентов с ХБП [7], повышают риск смерти пациентов [35, 36], при этом при снижении КНТЖ на каждые 5% смертность пациентов возрастает на 10%, а риск сердечно-сосудистых событий – на 16% [37]. Доказано, что анемия у больных ХБП трехкратно повышает риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [38, 39, 40], многократно повышает риск инсульта [41]. У больного ХБП анемия является независимым фактором прогрессирования ХБП, приближает сроки начала диализа [6, 35, 42, 43], усугубляет костно-минеральные

нарушения [45, 46]. Доказана связь дефицита железа с увеличением числа госпитализаций и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХБП [46, 47].

Кроме того, было показано, что дефицит железа, особенно длительное снижение КНТЖ, приводит к значительному снижению физического и психического здоровья [48, 49], митохондриальной дисфункции и повреждению таких негемопоэтических тканей, как сердечная и скелетные мышцы [50–54].

### Препараты железа в лечении нефрогенной анемии

Целью лечения нефрогенной анемии является достижение и поддержание показателя гемоглобина в целевом диапазоне (100–120 г/л).

Для коррекции анемии используются препараты железа и эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС). Начинать коррекцию следует с назначения препаратов железа (по крайней мере, при некритически низких показателях гемоглобина) для того, чтобы восполнить дефицит железа. Для части больных этого оказывается достаточно для достижения целевых значений гемоглобина. Назначение ЭСС в большинстве случаев также требует назначения препаратов железа из-за развития функционального дефицита и истощения собственных запасов железа организма на фоне стимуляции эритропоэза.

Обычно рекомендуется достижение целевых значений гемоглобина в течение трех-четырех месяцев от начала терапии. Эффективность проводимого лечения оценивается по ежемесячному приросту гемоглобина, который должен составлять 10–20% от исходного. При комбинированной терапии ЭСС и препаратами железа прирост уровня гемоглобина определяется прежде всего адекватностью дозы ЭСС. Основными же критериями эффективности коррекции дефицита железа у больных ХБП будет достижение оптимальных показателей концентрации ферритина и КНТЖ, которые были описаны выше.

Для коррекции дефицита железа могут использоваться пероральные и внутривенные препараты. Среди пероральных препаратов предпочтение отдается гидроксид-полимальтозным комплексам трехвалентного железа из-за сочетания высокой эффективности и безопасности, благодаря «физиологическому» механизму всасывания. Однако с помощью пероральных препаратов невозможно достичь быстрого насыщения организма железом и заполнения депо железа. Лечение обычной ЖДА пероральными препаратами длится шесть и более месяцев при условии отсутствия дополнительных потерь железа, чего практически невозможно достичь у пациента на гемодиализе [53]. Кроме того, у пациентов на четвертой-пятой стадии ХБП уже имеются явления нарушенного кишечного всасывания, что снижает эффективность пероральных препаратов. Пероральные препараты железа могут быть вполне эффективными для коррекции дефицита железа у пациентов с первой – третьей стадией ХБП и даже использоваться в качестве стартовой терапии у некоторых больных на четвертой стадии ХБП.

Внутривенные препараты железа применяются для быстрого насыщения организма и в случаях неэффективности

пероральных препаратов, то есть являются практически безальтернативными у пациентов с четвертой-пятой стадией ХБП, особенно получающих терапию гемодиализом [55–60]. Российские клинические рекомендации для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3–С5Д рекомендуют внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы ЭСС [7].


Среди внутривенных препаратов железа последние несколько десятилетий золотым стандартом считался сахарат железа. Многочисленные исследования и годы клинической практики доказали его высокую эффективность и безопасность [61]. Первым препаратом сахараата железа для внутривенного введения в Российской Федерации был Венофер®, (Вифор Интернэшнл Инк., Швейцария). В последующем появились и другие, в т.ч. отечественные его аналоги.

Однако в последние годы все чаще в клинической практике используется новый препарат для внутривенного введения – карбоксимальтозат железа (далее – КМЖ). КМЖ содержит трехвалентное железо в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Высокая стабильность комплекса обеспечивает контролируемое высвобождение железа внутри ретикуло-эндотелиальной системы для связывания с ферритином и трансферрином. Таким образом, ионное железо не попадает непосредственно в кровоток, что предотвращает потенциальное повреждение клеток из-за окислительного стресса и позволяет таким образом вводить высокие дозы: 15 мг железа/кг при внутривенной инъекции или до 20 мг железа/кг при внутривенной инфузии [62].

Отличительной особенностью КМЖ является его усиленная утилизация именно красным костным мозгом.

Исследования показали, что за первые восемь часов после введения препарата в красный костный мозг поступает в 16 раз больше железа, чем в клетки печени и селезенки. В целом у пациентов с дефицитом железа в созревающие эритроциты поступает около 90% введенного железа [63].

Безопасность и эффективность КМЖ была подтверждена многочисленными исследованиями у больных на преддиализных стадиях ХБП и получающих терапию гемо- и перитонеальным диализом [64–72]. Более того, если по безопасности применения он не уступает сахарату железа, то по данным некоторых авторов обладал бы большей эффективностью, так как нормализация показателей обмена железа достигается меньшими дозами КМЖ по сравнению с сахаратом железа [73, 74]. КМЖ является единственным препаратом железа, рекомендуемым для внутривенного введения при хронической сердечной недостаточности [75].

Таким образом, анемия является серьезным осложнением ХБП и ее распространенность возрастает по мере увеличения тяжести основного заболевания. Нефрогенная анемия и дефицит железа снижают качество жизни и приводят к увеличению смертности пациентов с ХБП, а своевременная диагностика и лечение анемии и дефицита железа может помочь замедлить прогрессирование ХБП, улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту госпитализаций. Дефицит железа у больных ХБП развивается латентно и предшествует манифестации анемии, что требует его активного выявления и ранней коррекции. Для коррекции дефицита железа у пациентов с ХБП третьей – пятой стадий, особенно получающих лечение гемодиализом, целесообразно использование внутривенных препаратов. 

## Литература

1. Lv J-C., Zhang L-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1165: 3–15.
2. Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: a review. *JAMA.* 2019; 322 (13): 1294–1304.
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158765.
4. Kurella Tamura M., Vittinghoff E., Yang J., et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 13.
5. Farrington D.K., Sang Y., Grams M.E., et al. Anemia prevalence, type, and associated risks in a cohort of 5.0 Million insured patients in the United States by level of kidney function. *Am. J. Kidney Dis.* 2023; 81 (2): 201–209.
6. Wittbrodt E.T., James G., Kumar S., et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2022; 5 (2): 244–252.
7. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Одобрены научно-практическим советом Министерства здравоохранения России [Электронный ресурс]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469>.
8. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ.* 2016; 18 (2): 98–164.
9. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. М.: Издательство факультетской клиники 1 МГУ, 1929.
10. Agarwal A.K. Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Anemia Associated With CKD in Elderly. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2006; 7: S7–S12.
11. Icardi A., Paoletti E., De Nicola L., et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1672–1679.
12. Wiciński M., Liczner G., Cadelski K., et al. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics – better treatment? *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1784.
13. Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Olszewski R., Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 725.



14. Begum S., Latunde-Dada G.O. Anemia of Inflammation with an Emphasis on Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11 (10): 2424.
15. Santos E.J.F., Dias R.S.C., Lima J.F.B., et al. Erythropoietin resistance in patients with chronic kidney disease: current perspectives. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; 13: 231–237.
16. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090–2093.
17. Akchurin O., Sureshbabu A., Doty S.B., et al. Lack of hepcidin ameliorates anemia and improves growth in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016; 311 (5): F877–889.
18. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of Anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1631–1634.
19. Sargent J.A., Acchiardo S.R. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 (1): 112–123.
20. Rosenblatt S.G., Drake S., Fadem S., et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1982; 1 (4): 232–236.
21. Wizemann V., Buddensiek P., de Boor J., et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1983; 16: 218–220.
22. Mantadakis E. Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63: 11–16.
23. Birn H. The Kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 291: F22–F36.
24. McMahon G.M., Hwang S.J., Tanner R.M., et al. The association between vitamin B12, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 7.
25. Choukroun G., Kazes I., Dantal J., et al. Prevalence of iron deficiency in patients with non-dialysis chronic kidney disease: the CARENFER national, multicentre, observational study. *Nephrologie & therapeutique.* 2022; 18 (3): 195–201.
26. Fishbane S., Pollack S., Feldman H.I., Joffe M.M. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 57–61.
27. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 279–335.
28. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017; 31: 225–233.
29. Evstatiev R., Gasche C. Iron sensing and signaling. *Gut.* 2012; 61: 933–952.
30. Chifman J., Laubenbacher R., Torti S.V. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 844: 201–225.
31. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». М.: Национальное гематологическое общество, 2014.
32. Стуклов Н.И., Гуркина А.А., Ковальчук М.С., Кислый Н.Д. Современные представления о механизмах всасывания железа, активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации. *Терапия.* 2023; 4: 119–129.
33. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia. *Med. Clin. N. Am.* 2017; 101: 319–332.
34. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J. Intern. Med.* 2019; 287: 153–170.
35. Lamerato L., James G., van Haalen H., et al. Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2022; 23: 166.
36. Pollak V.E., Lorch J.A., Shukla R., Satwah S. The importance of iron in long-term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alfa and intravenous iron: analysis of 9.5 years of prospectively collected data. *BMC Nephrol.* 2009; 10: 6.
37. Guedes M., Muenz D.G., Zee J., et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32: 2020–2030.
38. Jurkovitz C.T., Abramson J.L., Vaccarino L.V., et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (11): 2919–2925.
39. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1780–1786.
40. Sultan A.A., Batista M.C., Cabrera C., et al. Inside CKD: Modelling the economic burden of chronic kidney disease in the Americas and the Asia-Pacific region using patient-level microsimulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36 (1): MO518.
41. Abramson J.L., Jurkovitz C.T., Vaccarino V., et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 610–615.
42. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D., et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1499–1507.
43. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69 (3): 560–564.
44. Li F., Yang G., Huang H., et al. WCN23-0302 Relationship between blood bone metabolic biomarkers and anemia in CKD patients. *Kidney International Reports.* 2023; 8 (3): S139.
45. Yang J., Li Q., Feng Y., Zeng Y. Iron deficiency and iron deficiency anemia: potential risk factors in bone loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (8): 6891.
46. Awan A., Walthers C.P., Richardson P.A., et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021; 36 (1): 129–136.
47. Cho M. E., Hansen J.L., Brian C Sauer B.C., et al. Heart failure hospitalization risk associated with iron status in veterans with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16: 522–531.
48. Guedes M., Muenz D.G., Zee J., et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with worse physical health-related quality of life in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with or without anemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 1694–1703.
49. Finkelstein F.O., van Nooten F., Wiklund I., et al. Measurement properties of the Short Form-36 (SF-36) and the functional assessment of cancer therapy – anemia (FACT-An) in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16 (1): 111.

# Своевременная диагностика и коррекция железодефицитных состояний улучшает качество жизни!



## Диагностика железодефицитных состояний<sup>1</sup>

- Общий анализ крови: гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, MCV, MCH, тромбоциты, лейкоциты, морфология эритроцитов
- Биохимический анализ крови: сывороточный ферритин, трансферрин, ОЖСС, НТЖ

$$\text{НТЖ} = \frac{\text{Сывороточное железо}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%$$

## Лечение<sup>1</sup>

- Выбор метода лечения железодефицитной анемии зависит от степени тяжести анемии, характера сопутствующих заболеваний, а также ряда дополнительных факторов (например, у беременных женщин – от срока беременности).
- Для лечения железодефицитной анемии применяют пероральные и парентеральные препараты железа

Реклама

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

MCV- средний размер эритроцитов в крови человека; MCH-среднее содержание гемоглобина в эритроците; ОЖСС-общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ-насыщение трансферрина железом

1. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2024 г.; [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_2)

Адрес: 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 5  
Тел.: +7 (495) 788 52 89; E-mail: [inforussia@cs Behring.com](mailto:inforussia@cs Behring.com)

RU-FCM-2400585

**CSL Vifor**

50. Gamboa J.L., Billings F.T. 4-th, Bojanowski M.T., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep.* 2016; 4 (9): e12780.
51. Bhandari S. Impact of intravenous iron on cardiac and skeletal oxidative stress and cardiac mitochondrial function in experimental uraemia chronic kidney disease. *Front. Biosci (Landmark Ed).* 2021; 26: 442–464.
52. Fitzsimons S., Doughty R.N. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015; 1: 58–64.
53. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2011; 17: 899–906.
54. Beard J.L. Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *J. Nutr.* 2001; 131: 568S–580S.
55. Locatelli F., Del Vecchio L. New strategies for anemia management in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2017; 189: 184–188.
56. Van Wyck D.B., Roppolo M., Martinez C.O., et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int.* 2005; 68 (6): 2846–2856.
57. Agarwal R., Rizkala A.R., Bastani B., et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26 (5): 445–454.
58. Spinowitz B.S., Kausz A.T., Baptista J., et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (8): 1599–1605.
59. Qunibi W.Y., Martinez C., Smith M., et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (5): 1599–1607.
60. Kalra P.A., Bhandari S., Saxena S., et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1,000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (4): 646–655.
61. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Анемия при хронической почечной недостаточности: причины развития и способы коррекции. *Нефрология детского возраста.* Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. М.: ИД «Медпрактика-М», 2005.
62. Macdougall I. Iron Treatment Strategies in Nondialysis CKD. *Semin. Nephrol.* 2016; 36 (2): 99–104.
63. Феринжект: инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferinjekt-40640?ysclid=m46ynbnfог256952403>.
64. Avni T., Leibovici L., Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 423–429.
65. Qian C., Wei B., Ding J., et al. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32 (2): 151–159.
66. Toblli J.E., Di Gennaro F., Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ.* 2015; 24: 686–695.
67. Bircher A.J., Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 707–723.
68. Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172: 5025–5036.
69. Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 2075–2084.
70. Covic A., Mircescu A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergo-ing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (8): 2722–2730.
71. Vikrant S., Parashar A. The safety and efficacy of high dose ferric carboxymaltose in patients with chronic kidney disease: a single center study. *Ind. J. Nephrol.* 2015; 25 (4): 213–221.
72. Portolés-Pérez J., Durá-Gúrpide B., Merino-Rivas J.L., et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose therapy in peritoneal dialysis patients: an observational study. *Clin. Kidney J.* 2019; 14 (1): 174–180.
73. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A., et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 4: 833–842.
74. Hofman J.M.G., Eisenga M.F., Diepenbroek A., et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 1–8.
75. Singer C.E., Vasile C.M., Popescu M., et al. Role of iron deficiency in heart failure-clinical and treatment approach: an overview. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (2): 304.

## The Role of Iron in the Development and Correction of Anemia in Chronic Kidney Disease

A.V. Malkoch, PhD<sup>1</sup>, N.N. Filatova, PhD<sup>1</sup>, E.V. Shutov, MD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Andrey V. Malkoch, malkoch@mail.ru

*The article discusses the causes of anemia in chronic kidney disease, its impact on the prognosis and quality of life of patients. The role of iron deficiency in the development of anemia and the importance of intravenous iron preparations, especially ferric carboxymaltose, for its correction are emphasized.*

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, anemia, iron, iron deficiency, iron preparation, ferric carboxymaltose



# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

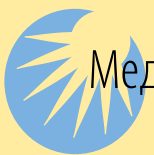
# ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно







# Диализ и экстракорпоральная гемокоррекция в России: текущий статус и перспективы импортозамещения



7 октября 2024 г. в Геленджике в гибридном формате состоялся круглый стол «Диализ и экстракорпоральная гемокоррекция в России: текущий статус и перспективы импортозамещения», организованный при поддержке компании «Новадиял» в рамках международного форума «БИОПРОМ: промышленность и технологии для человека». Это был профессиональный диалог ведущих российских экспертов в области нефрологии и гемодиализа, отечественных производителей, представителей органов власти и деловых сообществ по наиболее актуальным вопросам, касающимся современного состояния заместительной почечной терапии (ЗПТ) в стране, мер по укреплению технологического суверенитета и безопасности получающих ЗПТ пациентов, развития импортозамещения в области перитонеального диализа. Модераторами круглого стола выступили генеральный директор Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, д.м.н., профессор Виталий Владимирович ОМЕЛЬЯНОВСКИЙ и доцент кафедры нефрологии Российского университета медицины, медицинский директор ООО «Новадиял», к.м.н. Антон Михайлович АНДРУСЕВ.

**Х**роническая болезнь почек (ХБП) является важнейшей проблемой современного здравоохранения в силу влияния на заболеваемость и смертность населения как вследствие развития терминальной стадии ХБП с необходимостью

проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), так и из-за повышения общей и особенно сердечно-сосудистой смертности. Сегодня в мировой практике применяются три основные технологии ЗПТ – гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация

почки. По данным, представленным руководителем Межкрупного нефрологического центра Московского многопрофильного научно-клинического центра им. С.П. Боткина, заведующего кафедрой нефрологии и диализа Российской медицинской



## Круглый стол компании «Новадиял»

академии последипломного образования, д.м.н., профессором Евгением Викторовичем ШУТОВЫМ, общее число больных, находящихся на ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ, имеющих почечный аллотрансплантат), за период 2017–2023 гг. выросло на 40% – с 352 до 477 человек на 1 млн населения. Общее число больных на всех видах заместительной почечной терапии (ЗПТ) к концу 2023 г. составило 71 366 человек: 53 874 – на гемодиализе (ГД), 1992 – на перитонеальном диализе (ПД) и 15 570 – с трансплантированной почкой<sup>1</sup>.

Из-за ухода с рынка ряда компаний, нарушения поставок расходных материалов и вынужденного перевода части больных на ГД, перитонеальный диализ, находившийся в российских регионах и так на низком уровне, вновь продемонстрировал падение показателей в 2023 г. (с 19,5 до 13 на 1 млн населения) [1].

Российские показатели отстают от таковых Евросоюза как в тенденциях абсолютного числа больных на ЗПТ, так и в структуре ЗПТ (регистр ERA, 2021). Обеспеченность всеми видами ЗПТ в России более чем в два раза ниже, чем в мире и Европе: 477 в сравнении с 1119 и 1192 человек на 1 млн населения соответственно<sup>1-3</sup>. В структуре ЗПТ в России по сравнению с Европой по-прежнему преобладает гемодиализ: 75 в сравнении с 53%. В Европе делают ставку на аллотрансплантат (АТП), достигший в 2021 г. 43%, в то время как в нашей стране на долю АТП в структуре ЗПТ приходится 22%<sup>1</sup>.

Количество больных с ХБП в мире неуклонно растет. Как известно, одними из ведущих причин терминальной стадии ХБП с необходимостью ЗПТ считаются сахарный диабет (СД)



и артериальная гипертензия (АГ), заболеваемость которыми драматически увеличивается. С учетом роста числа больных СД, АГ и увеличением продолжительности жизни в целом можно говорить об эпидемии ХБП. Между тем в России, по сравнению с Европой, в структуре ЗПТ наиболее значимое отставание отмечается в обеспеченности больных ХБП пятой стадии трансплантацией почки (ТП) и ПД: если в Европе насчитывается 586,6 пациентов с ТП и 56,8 пациентов на ПД на 1 млн населения, то в России – 104 и 13 соответственно<sup>1-3</sup>.

За последние 20 лет количество больных с ТП в России практически не увеличилось, в то время как в Европе оно выросло с 24,5 до 47%, в мире в среднем – до 34,7%. В 2023 г. в нашей стране было проведено 12,4 операции трансплантации почки на 1 млн населения, в мире в среднем – 27,2, в Европе – 40 операций ТП на 1 млн населения<sup>1-4</sup>. Существенный рост больных с трансплантированной почкой в Европе и мире в целом обусловлен тем, что ТП – лучший вид заместительной почечной терапии, который обуславли-

вает более высокое качество жизни и выживаемость пациентов, при этом он экономически более выгоден, чем диализная терапия.

В России доля перитонеального диализа в сравнении с гемодиализом составляет 3,4%, в Европе – 11%, в мире в среднем – 13,7%. Существенное отставание демонстрируют и показатели, касающиеся доли автоматического перитонеального диализа (АПД) по сравнению с обычным ПД. Если в России доля АПД в сравнении с обычным ПД составляет 35%, то в США – 83%, в Великобритании – 67%, в Канаде – 72%, в Австралии и Новой Зеландии – 66%<sup>5</sup>. Несомненным является тот факт, что повышение обеспеченности больных ПД и АПД позволяет улучшить их качество жизни. Перитонеальный диализ имеет огромное значение не только как вид так называемого домашнего диализа, он необходим для более эффективного проведения трансплантации почки. Результаты трансплантации почки у пациентов после перитонеального диализа существенно лучше, чем у пациентов, которые ранее получали гемодиализ. «Перитонеальный диализ

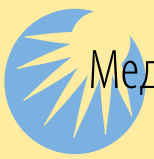
<sup>1</sup> Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И. и др. Нефрологическая служба Российской Федерации, 2023: часть 1. Заместительная почечная терапия. Клиническая нефрология. 2024; 1: 5–14.

<sup>2</sup> United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023.

<sup>3</sup> ERA Registry: ERA Registry Annual Report 2022. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2024.

<sup>4</sup> Тотьба С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024; 26 (3): 8–31.

<sup>5</sup> Wang A. Y.-M., Zhao J., Bieber B., et al. International comparison of peritoneal dialysis prescriptions from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). Peritoneal Dialysis International. 2020; 40 (3): 310–319.



## Круглый стол компании «Новадиял»



Фото Биопром

имеет больше преимуществ в качестве трамплина к успешному проведению трансплантации почек», – подчеркнул эксперт.

Особого внимания заслуживает острое почечное повреждение (ОПП), частота встречаемости которого среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) высока. Как отметил академик РАН, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Юрий Сергеевич ПОЛУШИН, не менее 50–60% пациентов ОРИТ имеют признаки острого почечного повреждения. ОПП чаще всего выступает в качестве одного из синдромов множественной органной дисфункции у пациентов с сепсисом. В 10–25% случаев пациентам в критическом состоянии с ОПП требуется проведение ЗПТ. Данные наблюдений за отдаленными осложнениями у пациентов с ОПП показывают высокую в дальнейшем вероятность ассоциации почечной дисфункции со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, большом риске повторных эпизодов ОПП и перехода в ХБП с подключением программной диализа.

У пациентов с сепсис-ассоцированным острым почечным повреждением предполагается продолжительная терапия методами ЗПТ с использованием экстракорпоральных технологий.

По оценкам, своевременное применение экстракорпоральных технологий очистки крови уменьшало частоту перехода острого почечного повреждения в хроническую болезнь почек. В связи с этим важно развивать производство отечественного оборудования и расходных материалов для экстракорпоральной гемокоррекции. По данным блиц-опроса, проведенного в мае текущего года Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов России в преддверии конгресса, посвященного актуальным вопросам медицины критических состояний, медицинское сообщество выделило ЗПТ применительно к больным, находящимся в ОРИТ, как одно из ключевых направлений для развития импортозамещения.

О состоянии импортозамещения в диализе сегодня и его перспективах рассказал в своем выступлении главный внештатный специалист по заместительной почечной терапии Оренбургской области, заведующий отделением диализа и нефрологии Оренбургской областной клинической больницы Евгений Александрович СЕЛЮТИН. Он отметил, что диализ входит в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. В связи с этим жизненно важными являются вопросы бесперебойного обеспечения пациентов с терминальной стадией ХБП лекарственными средствами, медицинской аппаратурой и расходными материалами, необходимыми для проведения диализных методов

ЗПТ. Очевидно, что сегодня такую безопасность можно обеспечить лишь при наличии отечественного производства всех компонентов терапии или при условии поставок из стран, не присоединившихся к экономическим санкциям против России.

В фармакотерапии процесс импортозамещения уже произошел. В распоряжении специалистов имеются все необходимые диализные растворы, лекарственные средства, позволяющие эффективно бороться с основными осложнениями ХБП, и список доступных препаратов расширяется. Гораздо хуже в России складывается ситуация с наличием медицинской аппаратуры и расходных материалов. В настоящее время практически весь объем необходимого для проведения процедур диализа оборудования и расходных материалов производится за рубежом.

В настоящее время из произведенного в нашей стране в наличии имеются лишь концентраты диализных растворов, некоторое количество кровопроводящих магистралей и игл, бикарбонатные картриджи, две системы водоподготовки и одна система централизованной раздачи концентрата диализирующего раствора, а также один аппарат ГД, который полностью собирается из импортных комплектующих. Обеспеченность диализаторами и гемодиализными аппаратами в значительной степени зависит от поставок из Германии: 58% диализаторов и 69% гемодиализной аппаратуры ввозится оттуда в Россию. В такой ситуации сложно говорить о технологическом суверенитете. В связи с этим, большое значение приобретает организация гарантированного отечественного производства всех недостающих компонентов, необходимых для проведения процедур хронического и острого ГД: от качественных диализаторов и диализных растворов до конкурентноспособных современных аппаратов.

Еще более трудная ситуация в эпоху экономических санкций сложилась с перитонеальным диализом. До последнего времени абсолютно все необходимое поставлялось только





## Круглый стол компании «Новадиял»

двумя производителями из США и Германии. В 2023 г. остался лишь один, поскольку производитель из США прекратил свою работу в России. Логично было начать локальное производство компонентов на территории нашей страны. В 2023 г. начало локализации было положено. В России стали производить стандартные базовые растворы для всех видов перитонеального диализа. В течение года появились растворы с концентрацией глюкозы 1,5; 2,3; 4,25% в двухлитровых и пятилитровых емкостях, появились комплекты для автоматизированного перитонеального диализа. Теперь есть возможность восполнить, заменить и улучшить продукцию взамен ушедшей продукции американской компании.

По мнению Е.А. Селютина, вопрос импортозамещения продиктован реалиями сегодняшнего дня и он вполне решаем. Очевидно, что усилий одних лишь отечественных производителей будет недостаточно, крайне важна поддержка и экспертиза специалистов, занимающихся диализом. Импортозамещение в диализе может дать новые импульсы дальнейшего развития ЗПТ в России.

Группа компаний «Фармасинтез» одной из первых внесла свой вклад в обеспечение российских пациентов качественной отечественной продукцией для диализа. По словам генерального директора ООО «Фармасинтез-Медтех» Николая Сергеевича ПАНИКАРОВСКОГО, в 2023–2024 гг. группа компаний «Фармасинтез» предприняла беспрецедентные усилия, успешно вывела на рынок препараты Диасолюшн и Диасолюшн ПД, закрыв назревавший дефицит в растворах для перитонеального диализа. Были оперативно зарегистрированы и поставлены в клиники все необходимые для пе-

ритонеального диализа расходные материалы NOVADIAL.

Компания «Фармасинтез-Медтех» специализируется на разработке и производстве медицинских изделий. В настоящее время строятся два завода по производству медицинских изделий для диализа. В 2025 г. в Калуге планируется открыть первое предприятие и запустить производство расходных материалов для гемодиализа и перитонеального диализа. Инвестиции составят около 2 млрд рублей. Второй частью проекта станет запуск производства диализных растворов. Однако без поддержки государства осуществить столь серьезные инвестиции будет затруднительно. В настоящее время компания «Фармасинтез-Медтех» заключила соглашение о сотрудничестве с государственной корпорацией «Росатом», чтобы объединить усилия по комплексному обеспечению пациентов продукцией для диализа. Подобное сотрудничество позволит в конечном итоге обеспечить технологический суверенитет. «Мы будем предоставлять комплексную услугу, включающую лекарственные препараты, расходные материалы и оборудование для всех видов диализа», – пояснил Н.С. Паникаровский.

Главный внештатный специалист по диализу Нижегородской области, заведующая отделением диализа и гравитационной хирургии крови Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко Наталья Юрьевна ЛИНЕВА, поделившись с участниками дискуссии опытом ПД в Нижегородской обл., сделала акцент на преимуществах перитонеального диализа и возможных путях преодоления барьеров на пути его развития.

По данным нефрологического регистра, около 14% населения Нижегородской обл. имеют ту или

иную стадию ХБП. Под постоянным наблюдением находятся 2478 человек с преддиализными стадиями ХБП. Обеспеченность пациентов ЗПТ в Нижегородской обл. выше в сравнении со средними российскими показателями, в т.ч. и по ПД (21,7 на 1 млн населения). Это во многом обусловлено наличием 33 амбулаторных диализных центров, из которых 24 – частные центры, выполняющие программу государственных гарантий по данному виду лечения.

По таким параметрам, как качество жизни, физиологичность и эффективность, перитонеальный диализ имеет преимущество по сравнению с гемодиализом, уступая лишь трансплантации почки. Перитонеальный диализ позволяет учитывать такие предпочтения пациента, как отсутствие необходимости антикоагуляции, сосудистого доступа, снижение рисков инфицирования. ПД – это еще и свобода пациента, поскольку он должен посещать диализный центр всего один раз в месяц.

Несмотря на то что показатели пятилетней выживаемости пациентов на ПД и ГД сопоставимы, относительный риск смерти в первый год терапии у больных на перитонеальном диализе значимо ниже, что чрезвычайно важно<sup>6,7</sup>. Перитонеальный диализ считается мостом к трансплантации. Вероятность выполнения пересадки почки и выживаемость пациентов после трансплантации почки выше, если до операции больные использовали ПД<sup>8</sup>.

Одним из важных достоинств ПД является более медленная по сравнению с ГД регрессия остаточной функции почки со всеми вытекающими отсюда плюсами для пациента, включая более стабильную гемодинамику и лучший контроль артериального давления (АД), более низкую потребность в препаратах для лечения анемии<sup>9</sup>.

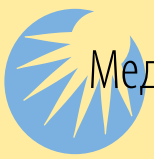
<sup>6</sup> ERA Registry: ERA Registry Annual Report 2020. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2022.

<sup>7</sup> United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022.

<sup>8</sup> Joachim E., Gardezi A.I., Chan M.R., et al. Association of pre-transplant dialysis modality and post-transplant outcomes: a meta-analysis. *Perit. Dial. Int.* 2017; 37 (3): 259–265.

<sup>9</sup> Keshaviah P.R., Nolph K.D., Van Stone J.C., et al. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 1989; 9 (4): 257–260.





## Круглый стол компании «Новадиял»



Следовательно, у пациентов на ПД финансовая нагрузка на бюджет ниже, поскольку требуется меньший объем лекарственной терапии.

В целом, ПД – это домашний вариант терапии, который удобен и хорошо переносится детьми, молодыми работающими и учащимися пациентами, пожилыми и ослабленными больными<sup>10</sup>. Самое высокое качество жизни достигается при использовании автоматизированного перитонеального диализа, однако в нашей стране ПД недостаточно развит. Одними из возможных путей преодоления барьеров для его развития являются индексация тарифа, организация додиализного обучения пациентов с ХБП, интенсификация обучения медицинского персонала особенностям методики ПД. Однако наиболее важным представляется создание государственной программы по развитию перитонеального диализа с курацией на федеральном уровне.

Важным инструментом для выбора наиболее эффективной с клинической и экономической точек зрения терапии является фармакоэкономическая оценка. Руководитель Центра поддержки внедрения инноваций Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, к.ф.н. Надежда Петровна РУКАВИЦЫНА познакомила участников дискуссии с результатами проведенного фармако-

экономического анализа оказания медицинской помощи пациентам с ТПН, нуждающимся в проведении ЗПТ методами ПД и ГД.

Были проанализированы два сценария: базовый, в котором только 7% пациентов находились на ПД, и альтернативный, в котором на ПД находились 30% пациентов, по результатам которых установлено, что альтернативный сценарий позволяет более значимо повысить клиническую эффективность терапии по таким критериям, как увеличение доли выживших пациентов, добавленные годы качественной жизни (QALY). Далее был проведен анализ «затраты-эффективность» с последующим расчетом его инкрементного показателя. Инкрементный показатель «затраты-эффективность» альтернативного сценария оказался сопоставим с «порогом готовности платить» системы здравоохранения. «Таким образом, альтернативный сценарий, в котором значительно большее количество пациентов находятся на перитонеальном диализе, является для системы здравоохранения затратно эффективным, демонстрируя все преимущества по клинической составляющей», – констатировала эксперт.

Заместитель директора Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга России Екатерина

Алексеевна ШИКИНА, в свою очередь, отметила, что на протяжении многих лет Минпромторг России вместе с Минздравом России и Росздравнадзором выстраивают открытый диалог между врачами и промышленностью. Безусловно, отечественному производителю всегда следует учитывать экономическую целесообразность производимого продукта, его востребованность у врачей и пациентов. Сегодня необходимо принимать верные решения, чтобы занять ниши, в которых представлены преимущественно иностранные игроки, поэтому весьма актуальным является объединение усилий фармацевтической и медицинской промышленности. Минпромторгом России реализуется ряд мер для поддержки отечественных производителей, направленных на импортозамещение и углубление локализации продукции. Важно, чтобы производитель обладал достаточными мощностями и компетенциями для обеспечения врачей и пациентов качественной и востребованной российской продукцией.

По словам заместителя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Дмитрия Юрьевича ПАВЛЮКОВА, отечественные регуляторы с начала пандемии COVID-19 методично развивают инструменты профилактики дефектуры различных видов медицинских изделий, в частности реализуется дорожная карта для скорейшего замещения диализной продукции западных производителей отечественными. В ситуации с перитонеальным диализом система отработала на «отлично». Были внесены изменения в законодательство, позволившие выпускать на рынок продукты, открывающие закрытые системы, если на испытаниях было подтверждено их качество, эффективность, безопасность. Это кардинально поменяло защищенность страны в случае изменений конъюнктуры рынка.

По мнению заместителя министра здравоохранения РФ Сергея Владимировича ГЛАГОЛЕВА, в на-

<sup>10</sup> Iyasere O.U., Brown E.A., Johansson L., et al. Quality of life and physical function in older patients on dialysis: a comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 11: 423–430.

# Сила, защищающая ЖИЗНЬ

ООО «Новадиял» – российская компания, специализирующаяся на поставках медицинской техники, расходных материалов и лекарственных препаратов для всех видов диализа: гемодиализа, перитонеального диализа, а также экстракорпоральных методов очищения крови.

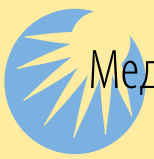
Наша стратегическая задача – обеспечить надежные и предсказуемые поставки жизненно важной медицинской продукции для российских пациентов, получающих заместительную почечную терапию во всех регионах РФ.

## Комплексное обеспечение для перитонеального диализа:

- Растворы для перитонеального диализа ТМ «Диасолюшн»<sup>1</sup> и «Диасолюшн ПД»<sup>2</sup> отечественного производства
- Раствор для перитонеального диализа «Ультрасолюшн»<sup>3</sup> – первый отечественный раствор с икодекстрином 7,5%
- Медицинские изделия для процедур АПД и ПАПД «NOVADIAL», совместимые с системой «Люер»<sup>4</sup>
- Программа медицинской поддержки и обучения специалистов



ООО «Новадиял»  
125171, г. Москва,  
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 3  
[www.novadial.ru](http://www.novadial.ru)



## Круглый стол компании «Новадиял»



стоящий момент необходимо максимально стабилизировать оказание медицинской помощи больным ТПН методами ПД и ГД, в т.ч. с помощью импортозамещения по полному циклу. Следует отметить, после ухода отдельных производителей с рынка ситуация с импортозамещением в сфере ПД развивалась достаточно динамично вследствие прозрачности фармацевтического рынка, совершенствования системы маркировки, изменений в законодательстве, позволившим в довольно короткие сроки зарегистрировать отечественные аналоги растворов для перитонеального диализа.

Ключевым звеном при импортозамещении для гемодиализа становится полный цикл и создание российских полупроницаемых мембран, диализаторов, совместимых со всем ассортиментом оборудования для гемодиализа, которое сегодня применяется в Российской Федерации.

Теперь требуется расширение участия медицинской и пациентской общественности на этапе создания новой медицинской продукции с тем, чтобы в рамках разработки определенные недостатки могли быть максимально рано профилектированы. Программа «Фарма-2030» предусматривает создание межведомственных рабочих групп между Минпромом и Минздравом России с привлечением главных внештат-

ных специалистов, которые будут рассматривать проблемы развития импортозамещения, ставить задачи для индустрии, собирать данные, профилировать возникающие проблемы. Дополнительно к этому стоит задача обеспечения доверия к отечественной медицинской промышленности. И здесь со стороны индустрии крайне важно раскрытие информации о производственных условиях и содействие беспроblemной синонимической замене с реализацией всего набора инструментов мониторинга и управления рисками.

Развернувшаяся в рамках круглого стола дискуссия показала большую заинтересованность ее участников в обсуждаемых вопросах. Участие в дискуссии также приняли: начальник управления наукой и инновациями ГК «Росатом» Анатолий Леонидович МЯЛИЦИН; главный внештатный специалист-нефролог МЗ Краснодарского края, заведующий нефрологическим отделением № 2 ГБУЗ «НИИ – краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Евгений Владимирович ГЕРДЕЛЬ; заведующий отделением диализа НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Виктор Петрович ДОРУ-ТОВТ; главный внештатный специалист-нефролог Минздрава Приморского края, заведующая нефрологическим отделением Владивостокской клинической

больницы № 2 Татьяна Анатольевна КАБАНЦЕВА; главный внештатный специалист по эфферентной терапии Минздрава Краснодарского края, заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 7 ГБУЗ «НИИ – краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Ольга Александровна АРЕПЬЕВА. Подводя итоги круглого стола, профессор В.В. Омеляновский отметил высокую значимость затронутых в ходе него проблем. В настоящее время для нашей страны весьма актуальной является проблема терапии ХБП. Важно, что есть отечественные производители, готовые обеспечить технологическую и лекарственную безопасность для всех видов диализной помощи. Благодаря успешному импортозамещению в области перитонеального диализа сегодня появилась возможность расширить доступ российских пациентов к такому современному и высококачественному варианту лечения, как домашний диализ. Однако для более эффективной реализации программы импортозамещения, внедрения современных методов экстракорпоральной гемокоррекции и домашнего диализа необходимо создать межведомственные рабочие группы между Минздравом и Минпромом России с привлечением главных внештатных специалистов на местах. 🌐





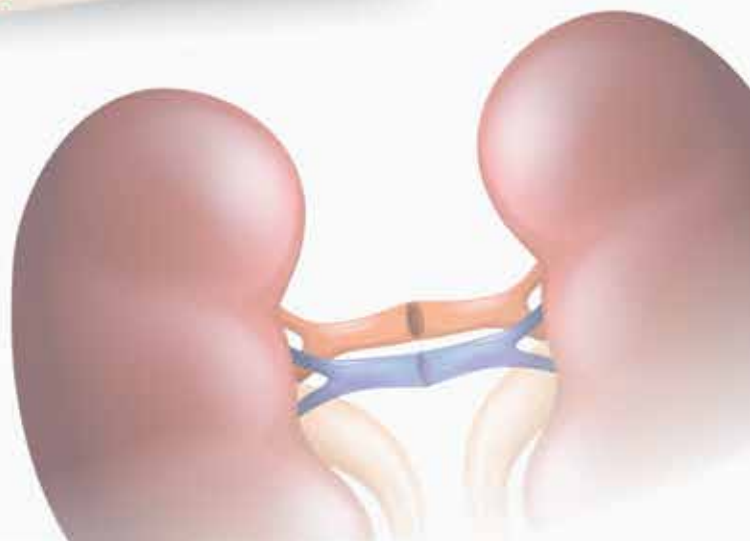
# ОПТИСАЛТ

научно-производственная компания

## ПУСТЬ КАМНИ БУДУТ ТОЛЬКО ДРАГОЦЕННЫМИ



Реклама







# Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



## Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

## Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)



# Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

## Патогенетическое действие<sup>1</sup>

**1** КАПСУЛА  
в день<sup>1</sup>

**2** ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы<sup>1</sup>
- хронический простатит<sup>1\*</sup>

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ТЕРАПИИ  
НЕ ОГРАНИЧЕНА<sup>1</sup>



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

\* Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 31.03.2022.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллажурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). **Способ применения и дозы:** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и то же время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 31.03.2022.

Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-13-2023-v01-print, утверждено 16.06.2023.

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,  
123112, Москва,  
Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00,  
факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>