

До матеріалів конференції REENA

УДК 615.015.21

DOI:

Іванов Д.Д.

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

Здоров'я нефрона — запорук стабільного артеріального тиску

Резюме. Хронічна хвороба нирок є одним з найбільш поширених захворювань у світі. Поряд з ушкодженням власне нирки захворювання пов'язане з великими ризиками з боку серцево-судинної, ендокринної та інших систем організму. Огляд містить останні погляди на проблему й дані досліджень, а також сучасні терапевтичні рішення для всебічного лікування захворювання й проведення патогенетично обґрунтованої корекції волюмодинаміки. Розглянутий у статті підхід виходить за межі традиційної ренопротекції, що передбачає призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Відновлення нормального кровотоку в нирках можливе за рахунок оптимізації гідратації, реологічних і гідродинамічних властивостей речовин, що вводяться внутрішньовенно. Автором наведені доказові дані щодо аргініну, пентоксифіліну й Реосорбілакту, які при комплексному застосуванні покращують гемодинамічні й метаболічні параметри ниркового кровотоку, закладаючи основу для відновлення й збереження функції нирок. Водночас дезінтоксикаційні властивості згаданих речовин допомагають ниркам виконувати функцію очищення організму. Отже, комплексний підхід стає патогенетично обґрунтованим для людей із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; артеріальна гіпертензія; нефропротекція; інфузійна терапія; Реосорбілакт; Тивортін; Латрен

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найбільш поширених проблем у системі охорони здоров'я з тяжкими соціальними й економічними наслідками. Ця гетерогенна група захворювань об'єднує будь-які порушення нормальної структури й функції нирок з подальшим виникненням ниркових і позаниркових розладів, що мають несприятливий вплив на більшість систем організму. Важливою проблемою в усьому світі на сьогодні є своєчасна діагностика й уповільнення втрати функції нирки, що дозволяє покращити якість і тривалість життя пацієнтів, а також скоротити витрати на діаліз і підтримуючу терапію [1]. До цього часу нагальною проблемою у світі є діагностика ХХН на початкових стадіях через невисоку обізнаність амбулаторного/догоспітального сектора медичних працівників з ранніми симптомами захворювання, що можуть бути прихованими тривалий час. Зволікання у встановленні

діагнозу ХХН пов'язане з великими ризиками не лише щодо власне нирок пацієнта, але й щодо метаболічних порушень серцево-судинної та ендокринної систем. До найбільш частих ускладнень, що супроводжують ХХН, належать: артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, анемія, серцево-судинна недостатність, інфекції [1, 2].

Нирки й гідратація

З метою запобігання виникненню ризику ураження нирок або прогресуванню наявного ураження велика увага в усьому світі на сьогодні приділяється дослідженню гідратаційного статусу [3–8]. Виконуються дослідження задля встановлення рівня нормальної гідратації в здорових індивідів і таких, які мають ХХН, а також залежно від умов щоденної діяльності й роду занять популяції.

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

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

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

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

Гідратацією називають динамічну рівновагу між вживанням і втратою води. Навіть незначні підвищення осмолярності, що сприймаються осморорецепторами людського організму, провокують вивільнення аргінін-вазопресинового гормону (АВГ) гіпофізом.

АВГ має антидіуретичну активність, підвищуючи реабсорбцію води ниркою і знижуючи діурез за для обмеження втрати рідини організмом і підтримки осмолярності плазми. Стани, що супроводжуються хронічним підвищенням рівнів АВГ, призводять до посилення гломерулярної гіперфільтрації і підвищення концентрації сечі, і такі стани пов'язують з виникненням ниркових розладів [8].

Загалом реакція організму людини на гідратацію залежить від функціонального резерву нирки (ФРН), тому здорові індивіди й індивіди на ранніх стадіях ХХН (за умови збереженого ФРН) мають до неї добру толерантність. Проте при гострому ураженні нирок і ХХН, особливо стадії 3 і нижче, надмірна гідратація втрачає свої переваги й може бути небезпечною, призводячи до прискорення зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [3–7]. Нагадаємо, що основною метою гідратації є забезпечення фізіологічного діурезу (1,2–1,8 л/добу) і нормальної осмолярності сечі [6, 7].

Робочі умови, що мають суттєвий вплив на нормальну гідратацію в здорових індивідів, також асоційовані з підвищеним ризиком розвитку захворювань нирок, таких як інфекції сечовивідних шляхів, формування ниркових конкрементів і розвиток ХХН.

Серед проблем у дослідженні Nerbass et al. (2019) згадують відсутність доступу до джерел і час до гідратації, проблему наявності питної води, доступу до туалетів, стрес, тяжку фізичну працю й роботу в спекотних умовах. Окрім прямого впливу на функцію нирки й ризик розвитку ХХН, такі обмеження пов'язували з порушеннями загального стану (головний біль, втома, слабкість), когнітивними розладами, що підвищували ризик травматизму, порушенням працездатності й економічними втратами [9].

Нирки й артеріальна гіпертензія

Ниркова макро- і мікроциркуляція відіграють важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія є одним з найважливіших модифікованих ризик-факторів у пацієнтів із ХХН і серцево-судинними ураженнями і часто є першим симптомом цих захворювань. Важливими факторами, що можуть допомогти запобігти розвитку АГ, є обмеження вживання солі й алкоголю, припинення куріння, втрата надмірної ваги, фізична активність, збалансована дієта з достатнім вмістом калію, кальцію і магнію, управління стресом. Усі ці покращання можуть з легкістю бути впроваджені за допомогою системи охорони здоров'я і консультації з лікарем, але їх брак все ще є добре помітним. Системне підвищення артеріального тиску призводить до пошкодження нирки починаючи з її мікроциркуляторного русла, з подальшим ураженням крупних судин і їх фіброзуванням, що, у свою чергу, призводить до втрати еластичності судинної стінки,

генералізації гіпертензії, гіпоксії тканин і посилення руйнівного ефекту на ниркову тканину [10–13]. Додатковим механізмом, що сприяє формуванню гіпертензії в пацієнтів із ХХН, є активація симпатичної нервової системи й обструктивне нічне апное, що пов'язують з гіперальдостеронізмом, затримкою солі й рідини [14].

Відомо, що участь нирки в регуляції артеріального тиску здійснюється двома шляхами: регуляцією об'єму води й електролітів і регуляцією вазоконстрикції шляхом секреції реніну з подальшим формуванням ангіотензину I, ангіотензину II і секреції вазодепресорних речовин. Традиційно вважається, що ушкодження нирки виникає внаслідок її ішемії з подальшою активацією ренін-ангіотезин-альдостеронової системи (РААС), що призводить до вазоконстрикції і посилення гіпоксичного ефекту на тканину нирки, а підвищений пасаж крові при АГ призводить до гіперперфузії в капілярах нирки, пошкоджуючи гломерулярні структури. Ушкодження ендотелію при АГ також призводить до ремоделювання дрібних судин, посилюючи ефект гіпоксії: саме дисфункція ендотелію на сьогодні вважається одним з ключових факторів прогресування АГ, ХХН і метаболічного синдрому. Таким чином формується замкнене коло, що прискорює зниження ШКФ [11, 15, 16].

Блокада РААС є одним з найголовніших принципів лікування АГ шляхом одночасного зниження артеріального тиску й захисту макро- і мікроциркуляторного русла з метою уникнення оксидативного стресу. Такий підхід забезпечує стримування прогресування ХХН та уникнення/віддалення серцево-судинних ускладнень [1, 11–13, 16].

Разом з медикаментозною антигіпертензивною терапією наполегливо рекомендується модифікація способу життя — вживання достатньої кількості рідини (не надмірно), обмеження вживання солі, алкоголю, припинення куріння, нормалізація маси тіла, фізична активність, збалансована дієта [1, 12–14].

Нирки, оксидативний стрес і старіння

Оксидативний стрес, викликаний розладами кровообігу й ішемією нирки, окрім ендотеліальної дисфункції, може також спричинятися пошкодженням мітохондрій. Цей стан призводить до деплеції депо АТФ і мітофагії — самостійного руйнування мітохондрій. Усі вищезазначені стани призводять до залучення клітин імунітету, активації прозапальних цитокінів, апоптозу й ушкодження тканини нирки. Основним проявом мітохондріальної дисфункції при цьому будуть дисфункція проксимальних каналців, тубулоінтерстиціальні пошкодження, подоцитопатії і нефротичний синдром. Мітофагія, а також інші прояви автофагії з деградацією лізосом є частими супутниками запальних та аутоімунних захворювань, гострого пошкодження нирок, ХХН і злоякісних пухлин. Подібні ефекти частіше можуть спостерігатись у віковій популяції, адже саме вона є групою підвищеного ризику з виникнення ХХН і серцево-судинних ускладнень. Блокування ланки автофагії шляхом усунення руйнівного стимулу може бути новим напрямком таргетної терапії [17, 18].

Важливо зауважити, що загалом старша популяція (вік понад 65 років) є однією з найбільш швидко зростаючих демографічних груп у розвинених країнах, і саме з огляду на це зростає кількість пацієнтів з діагностованою ХХН. Дослідження показують, що з плином часу в нирках виникають специфічні структурні зміни, а також відмінності в транскриптомній, гемодинамічній і фізіологічній відповіді на пошкодження. Такі зміни знижують здатність нирки протистояти ушкодженням і швидко відновлюватись, що в перспективі робить вагомий внесок у підвищення ймовірності виникнення гострого ураження нирок (ГУН) і прогресування ХХН [19]. Морфологічно в даному випадку визначається зменшення маси нирки, розвиток сполучної тканини (нефросклероз), артеріосклероз та атрофія; клінічно — дисфункція каналців зі зниженням реабсорбції натрію та екскреції калію, що корелює з втратою ШКФ.

І хоча старіння нирки є складним і досі не зовсім добре зрозумілим процесом, встановлено, що втрача захисних факторів, гіпоксія, оксидативний стрес і запалення відіграють у цьому процесі важливу роль, сприяючи фіброзу. При цьому механізми старіння нирки є подібними до тих, що мають місце при ХХН, тому ланки потенційної терапії можуть бути спільними [19, 20].

Нирки та інші системні ураження

Іншою важливою проблемою світової системи охорони здоров'я є хронічна серцева недостатність (ХСН), що прямо впливає на нормальну функцію нирки з розвитком кардіоренального синдрому, а це сприяє прогресуванню ХСН. У сучасних протеомних дослідженнях (вивчення експресії генів на рівні білка) проаналізували протеомний склад нирки при ХСН-індукованій ХХН і встановили, що клінічно в мишей із ХСН, окрім гіпертрофії міокарда й системного легеневого застою, спостерігались обмеження кровообігу в нирці, зниження екскреції натрію і продукції сечі. ХСН також сприяла більш швидкому зниженню ШКФ, більш вираженій альбумінурії і креатинінемії, а також значному зростанню рівня ангіотензину II. Протеомний аналіз вказав на посилення регуляції (експресії) ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), специфічного рецептора продуктів глікозиляції (RAGE), протеїнів, задіяних у функціонуванні ендотелію і забезпеченні цілісності базальної мембрани клубочка, а також прозапальних протеїнів. Глибокий аналіз молекулярного профілю дає розгорнуте розуміння мультифакторного системного ураження при ХСН і ХХН, з доказами ранньої активації РААС і розвитку кардіоренального синдрому [21].

Менш очевидним у загальній клінічній практиці є порушення ниркової функції при захворюваннях печінки. Разом з тим ГУН є нерідким ускладненням у пацієнтів, госпіталізованих із цирозом печінки (20–50 %), і окрім основного лікування таким пацієнтам показано симптоматичне призначення вазоактивних препаратів з метою збереження функції нирки при тяжкій печінковій недостатності [22].

Морфологічний портрет ГУН і ХХН

Разом з тим ГУН будь-якого генезу саме по собі не має на сьогодні відповідного лікування *per se*. Усі дослідження на даний час підсумовують необхідність регуляції клітинних і молекулярних факторів для уповільнення профібротичних процесів і відновлення функції органа. Разом з тим більшість факторів транскрипції (і гени, які за них відповідають), що беруть участь у відновленні або феномені епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), недостатньо вивчені. Відомо, що основними гравцями в даному випадку є макрофаги та інші імунні клітини, стан ендотелію і базальної мембрани й ангіокринна/антиангіокринна системи [23].

Беззаперечним є взаємозв'язок ГУН із ХХН, і саме порушення адаптації і послаблена/посилена імунна відповідь на ушкодження призводять до порушення клітинної адаптації і формування замкнутого кола фіброгенезу [24]. Учасником цього патогенезу, «занедбаним» вченими, є епітелій ниркових каналців, адже саме в ньому в результаті оксидативного стресу відбуваються значні метаболічні порушення під дією прозапальних чинників, що призводять до ЕМТ і фіброзу, а клінічно для пацієнта — до порушення всмоктування й екскреції.

Саме поняття «тубулярний секреторний кліренс» є маловідомим і рідко береться до уваги, незважаючи на його вирішальне значення для секретії одразу після фільтрації в клубочку. Існує думка, що відношення тубулярного секреторного кліренсу до ШКФ дозволить діагностично покращити диференціацію причин ХХН. Встановлені відмінності дадуть змогу скорегувати терапію і значно покращити ниркові й кардіоваскулярні наслідки [24, 25].

Нові терапевтичні рішення

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що, окрім патогенетичної терапії ХХН, зокрема блокування РААС і терапії супутніх захворювань, важливим є пошук ефективної підтримуючої терапії для зниження руйнівних ефектів оксидативного стресу й запалення. Необхідним є пошук ефективних агентів для покращання метаболізму, ренального кровообігу, тонуусу й еластичності судин, дисфункції ендотелію і віддалення тубулоінтерстиціальних змін.

Саме в контексті оксидативного стресу як основної першопричини ендотеліальної дисфункції при ХХН значного поширення набувають препарати аргініну (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота). Ця умовно незамінна амінокислота є активним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму, що чинить антигіпоксичну, антиоксидантну, цитопротекторну, мембраностабілізуючу й детоксикаційну дію, бере участь у процесах міжклітинного енергозабезпечення й гормонального балансу (підвищує рівень інсуліну, глюкагону, пролактину й соматотропного гормону, регулює діяльність тимуса й рівня глюкози). Аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну, що є потужним стимулятором ендогенного оксидативного стресу. Зокрема, саме в контексті ниркового ендотелію аргінін

є субстратом для ферменту NO-синтази, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, а в контексті судин — активує гуанілатциклазу, що знижує адгезію лейкоцитів і тромбоцитів і пригнічує ендотелін-1, що відповідає за проліферацію гладеньком'язових клітин, запобігаючи таким чином артеріо- і атеросклерозу.

Гепато- і ренопротекторна функції забезпечуються завдяки відновленню кислотно-лужної рівноваги, тому що аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці й активує перетворення аміаку в сечовину [26].

Препарат аргініну — Тівортін аспартат — успішно показав себе як легальний препарат для покращання продуктивності атлетів завдяки покращанню оксигенації крові й посиленню активації скелетних і гладеньких м'язів [27].

Відомий на українському ринку препарат L-аргініну Тівортін широко призначається при ХСН, ішемічній хворобі серця, атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, захворюваннях нирок, печінки, цукровому діабеті, пневмоніях і прееклампсії. Існує два ізомери аргініну: ліво- і правообетальний. Важливим є той факт, що до білків ссавців входить саме лівообетальний ізомер (L-аргінін), у той час як D-аргінін не засвоюється й не дає жодних клінічних ефектів [48].

У пацієнтів із ХСН і пневмонією Тівортін аспартат (5 мл) призначали тричі на день протягом 15 днів з метою оцінки продуктів метаболізму оксиду азоту ($\text{NO}_3 + \text{NO}_2$) у периферичній крові. Відомо, що вміст цих сполук у периферичній крові значно зростає при дихальній недостатності внаслідок ураження легень пневмонією, що дає несприятливий дестабілізуючий ефект при ХСН. Даний ефект посилюється масивним синтезом запальних цитокінів і кумулятивним ефектом пошкодження ендотелію. Призначення Тівортіну аспартату дозволило суттєво знизити рівень NO-сполук ($3,83 \pm 0,29$ ммоль/л до $5,76 \pm 0,33$ ммоль/л) у пацієнтів із ХСН і пневмонією. Цікаво, що в осіб контрольної групи з такими ж захворюваннями, які не приймали Тівортін, кількість NO-сполук зросла до $7,01 \pm 0,40$ ммоль/л. Ефект від прийому препарату вважався позитивним, адже зростання концентрації $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ у крові дестабілізує клітинні мембрани і є шкідливим при ХСН і ХХН [28].

В іншому дослідженні оцінювали ефект препаратів аргініну в пацієнтів з пневмонією, гіпертензією та ускладненнями у вигляді ексудативного плевриту. Пацієнтам, окрім основної патогенетичної терапії, призначали торасемід пролонгованої дії і Тівортін аспартат. Дана комбінація дозволила вірогідно покращити біохімічні параметри крові, рівень сатурації і прискорила одужання порівняно з контрольною групою, що також знизило витрати на лікування [29].

У пацієнтів з гіпертензією ренального генезу при дисфункції ендотелію нерідко спостерігаються порушення реології крові і активація формування тромбів. Призначення Тівортіну аспартату в комбінації з Реосорбілактом дозволило знизити ризик виникнення цих небажаних ефектів з покращанням реології крові, ре-

гулячії тонусу судин, запобіганням травмуванню ендотелію з його патологічною ремодуляцією і зниженням активності ангіотензину [30].

Отже, Тівортін є надійним союзником у лікуванні гіпертензії ниркового й позаниркового походження: потужна антиоксидантна дія в комбінації зі зниженням активності ангіотензину дає суттєвий захисний і вазопротекторний ефект. Препарат можна призначати як перорально (5 мл 3–8 разів на добу, тривалість лікування 8–15 днів), так і шляхом інфузійної терапії (добова доза становить 100 мл розчину і може бути збільшена до 200 мл).

Комбінація з **Реосорбілактом** у попередньому дослідженні не випадкова [30]. Було оцінено вплив внутрішньовенної терапії Реосорбілактом і Тівортіном у пацієнтів із хронічними гломерулонефритами й пієлонефритами. Додатковими критеріями оцінки ефективності лікування стали кількість та об'єм тромбоцитів і оцінка системи гемостазу (фібриноген, протромбіновий час, активованій частковий тромбoplastиновий час). Комбінація двох препаратів порівняно зі стандартним лікуванням знизила в'язкість крові, зменшила ризик формування мікротромбів (антитромбоцитарна дія) і прояви дисфункції ендотелію [30].

Щодо патогенезу ХХН одним з найважливіших компонентів лікування є усунення розладів гемодинаміки й мікроциркуляції, корекція кислотно-основного стану й інтоксикації [31].

Реосорбілакт є комплексним інфузійним розчином і вдалим вибором для пацієнтів із ХХН завдяки ізотонічній концентрації сорбітолу й лактату натрію, що здійснює реологічну, залужнюючу й дезінтоксикаційну дію. Препарат успішно корегує метаболічний ацидоз без різких коливань рН і стимулює перистальтику кишечника. Сорбітол, що входить до складу розчину, має виражену дезагрегантну дію, покращуючи мікро- і макроциркуляцію, перфузію тканин, що дозволяє уникати формування тромбів та ушкодження ендотелію з його подальшою дисфункцією і втратою еластичності судин. Хлорид натрію і хлорид кальцію в складі Реосорбілакту ефективно відновлюють електролітний баланс, знижують проникність судинної стінки, регідратують за рахунок збільшення об'єму циркулюючої крові. Хлорид калію, у свою чергу, має помірну діуретичну дію і покращує провідну функцію скелетних м'язів, що є значною перевагою при міастенії.

Важливою властивістю розчину є відсутність надлишку хлору (іон хлору наявний в ізоплазматичній концентрації 112 ммоль/л), отже, ризик розвитку гіперхлоремії при застосуванні даного препарату є мінімальним, а ефект покращання мікроциркуляції і перфузії тканин — м'яким.

Висока осмолярність розчину забезпечує стійке підвищення онкотичного тиску й визначає виражені дезагрегантні властивості. Натрію лактат, що входить до його складу, сприяє поступовому підвищенню лужного резерву крові. Для корекції ацидозу препарат використовується в концентрації 8–10 мл/кг на добу. Використання Реосорбілакту при нефротичному синдромі й

функціональній гострій нирковій недостатності дозволяє підвищити концентрацію натрію в сироватці крові. Отже, створюються умови для ефективного використання петльових діуретиків у цих груп пацієнтів [32].

Препарат також застосовують для покращання капілярного кровотоку з метою лікування й профілактики шоківих станів, у пре- і постопераційній терапії, при інтоксикаціях та інфекціях, сепсисі та інших станах, при яких об'єм рідини для введення обмежено [32–34].

Міжнародні рекомендації KDIGO пропонують використання ізотонічних кристалоїдних розчинів (замість колоїдних) з метою збільшення інтраваскулярного об'єму в пацієнтів з ГУН [32, 35]. Реосорбілакт показаний пацієнтам із ХХН 1–4-ї стадій, він сприяє покращанню кардіогемодинаміки (знижується артеріальний тиск, зростає об'єм викиду лівого шлуночка, знижується периферичний опір судин і зменшуються периваскулярні набряки).

Реосорбілакт також входить до клінічних протоколів лікування інфекцій сечової системи в дітей (дозування: 200 мл при масі тіла до 60 кг і 400 мл при масі пацієнта > 60 кг, курс лікування 7–10 днів) [32].

Поруч з аргініном збалансовані кристалоїдні розчини використовують у схемах лікування респіраторних інфекцій і пневмонії (у дозі 200–400 мл/день). Препарат добре зарекомендував себе в дослідженнях, присвячених COVID-19, у яких призначення препарату сприяло покращанню оксигенації крові, регуляції температури тіла, детоксикації і скоротило тривалість потреби пацієнтів в оксигенотерапії і перебуванні в стаціонарі [32, 36].

Інфузійна дезінтоксикація пацієнтам з ураженням нирок проводиться в дозі 200–400 мл/добу; перевагою препарату є можливість поєднання зі збалансованою пероральною дегідратацією мінеральною водою «ReO» [32, 36].

Продовжуючи вибір розчинів для покращання реології крові й ниркового кровообігу, незайвим буде звернути увагу на тубулоінтерстиціальний компонент нирки, що може бути ефективно захищений препаратом **пентоксифілін (Латрен)**.

Пентоксифілін є похідним метилксантину. Його дія пов'язана з пригніченням фосфодіестерази й накопиченням 3,5-АМФ у клітинах гладенької мускулатури судин. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, покращує їх пластичність, знижує підвищену концентрацію фібриногену в плазмі крові, зменшуючи її в'язкість і покращуючи реологію. М'яка судинорозширювальна (міотропна) дія зменшує периферичний опір судин, покращуючи таким чином оксигенацію тканин і зменшуючи ефекти оксидативного стресу.

Препарат призначають для лікування периферичних судинних уражень, при артеріо- та атеросклеротичних ураженнях, цукровому діабеті й діабетичній ангіопатії, тромбозах і трофічних ураженнях, судинних захворюваннях ЦНС, порушеннях кровообігу сітківки і ХХН [37, 38].

Оскільки велика частка первинних гломерулярних уражень, що передують ХХН, має запальну природу, варто нагадати про здатність пентоксифіліну пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів у клубочках. Препарат покращує чутливість тканин до інсуліну, толерантність до глюкози, знижує прояви глікоксидативного стресу й рівні специфічного рецептора продуктів глікозиляції, а також підвищує активність антиоксидантних ферментів [39–41].

Так, ефективна дія пентоксифіліну в лікуванні захворювань нирок описана в огляді множинних досліджень (Liu et al., 2017), у якому комбінація препарату з інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину давала виражений позитивний ефект зниження протеїнурії, альбумінурії і сповільнення втрати ШКФ у пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадій. Вважається, що в даному випадку перевагами застосування пентоксифіліну при ХХН є покращання реології крові, мікроциркуляції, зниження артеріального тиску й захист ендотелію — так здійснюється захист нефрона й тубулоінтерстицію загалом; але також описано позитивний ефект при лікуванні серцево-судинних захворювань, анемії і цукрового діабету, що є частими супутниками ХХН [39]. Комбінація пентоксифіліну з еритропоєтинами вірогідно показала віддалення часу діалізу при ХХН [42]. Завдяки пригніченню запалення й зниженню протеїнурії пентоксифілін є високоефективним у стримуванні прогресування ХХН, і разом з тим він знижує показники серцево-судинної смертності й сповільнює перебіг діабетичної хвороби нирок завдяки захисту периферичних судин і покращанню відповіді на введення інсуліну [39–45].

Подальші дослідження ренопротекторного ефекту пентоксифіліну проводили на моделі ішемії/реперфузії в шурів, встановивши зниження рівнів цистатину С, креатиніну, азоту сечовини й прозапальних молекул в особин, пролікованих препаратом, що підтвердило його протизапальну, антиоксидантну й антиапоптозну дію [46].

Повертаючись до актуальної донині пандемії COVID-19, варто згадати ефективне використання пентоксифіліну в лікуванні таких пацієнтів. Дослідження демонструють виражений протизапальний, імуномодулюючий, антиромботичний, фібринолітичний, вазо- і бронходилатуючий ефекти, вплив на прояви гострого респіраторного дистрес-синдрому [47].

Розчин призначають у формі внутрішньовенної інфузії в дозі 100–600 мг 1–2 рази на добу [37, 38].

Важливим є комбінований підхід у призначенні згаданих препаратів. Їх взаємодоповнюючі властивості забезпечують комплексний ефект захисту нирок.

Глибоке розуміння особливостей взаємодії органів і систем у людському організмі на тканинному, клітинному й молекулярному рівнях дає змогу отримати більш чітку й детальну картину впливу захворювання з можливим передбаченням множинних небажаних наслідків і запобіганням їм, адже розвиток медицини головним чином сприяє добробуту світової популяції.

Конфлікт інтересів. Автор брав участь у промоції згаданих препаратів і отримував гонорари від компанії-виробника.

Список літератури

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Chapter 1: Introduction, *Kidney International Supplements*. Vol. 2. Issue 2. 2012. 156-162. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf.
2. Xie Y. et al. Analysis of the Global burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018. 94. 567-581.
3. Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H., Gallo K., Moist L., House A.A., Cuerden M.S., Garg A.X. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8. 319(18). 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930.
4. Ivanov D., Savytska L., Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019 Sept. Vol. 54. № 3. P. 11-17. DOI: 10.31688/ABMU.2019.54.3.06.
5. Ivanova M., Gozhenko A., Crestanello C., Ivanov D. Early coaching to increase water intake in CKD. *Ann. Nutr. Metab*. 2021. DOI: 10.1159/000515276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801012>.
6. Ivanov D., Ivanova M.D. Hydration: the review of 3 trials. *Kidneys*. 2020. 9(1). 10-13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.
7. Wagner S., Merklung T., Metzger M., Bankir, L. Laville M., Frimat L., Combe C., Jacquelinet C., Fouque D., Massy Z.A., Stengel B., for the CKD-REIN study group. The list of members of the CKD-REIN study group are in the Appendix, Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab036>.
8. Perrier E.T., Buendia-Jimenez I., Vecchio M., Armstrong L.E., Tack I., Klein A. Twenty-four-hour urine osmolality as a physiological index of adequate water intake. *Dis. Markers*. 2015. 2015. 231063.
9. Nerbass F.B., Pecoits-Filho R. Can your work affect your kidney's health? *Rev. Environ. Health*. 2019 Dec 18. 34(4). 441-446. doi: 10.1515/revh-2019-0014. PMID: 31323011.
10. Samadian F., Dalili N., Jamalian A. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iran J. Kidney Dis*. 2016 Sep. 10(5). 237-263. PMID: 27721223.
11. Ruiz-Hurtado G., Ruilope L.M. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hipertens. Riesgo Vasc*. 2018 Jan-Mar. 35(1). 24-29. doi: 10.1016/j.hipert.2017.03.002. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431922.
12. Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C., Furth S.L., Hou F.F., Ix J.H., Knoll G.A., Muntner P., Pecoits-Filho R., Sarnak M.J., Tobe S.W., Tomson C.R.V., Lytvyn L., Craig J.C., Tunnicliffe D.J., Howell M., Tonelli M., Cheung M., Earley A., Mann J.F.E. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar. 99(3). 559-569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021. 99(3S). S1-S87.
14. Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 956. 307-325. doi: 10.1007/5584_2016_84. PMID: 27873228.
15. Johnson R.J., Nangaku M. Endothelial dysfunction: the secret agent driving kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016. 27. 3-5.
16. Rossier B.C., Bochud M., Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar. 32(2). 112-125. doi: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.
17. Duann P., Lin P.H. Mitochondria Damage and Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 982. 529-551. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_27. PMID: 28551805; PMCID: PMC8049117.
18. Choi M.E. Autophagy in Kidney Disease. *Annu Rev. Physiol*. 2020 Feb 10. 82. 297-322. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034658. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31640469.
19. O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2017 Feb. 28(2). 407-420. doi: 10.1681/ASN.2015121308. Epub 2016 Nov 15. PMID: 28143966; PMCID: PMC5280008.
20. Musso C., Liakopoulos V., Stefanidis I., De Miguel R., Imperiali N., Algranati L. Correlation between creatinine clearance and transtubular potassium concentration gradient in old people and chronic renal disease patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2007. 18. 551-555.
21. Melenovsky V., Cervenka L., Viklicky O., Franekova J., Havlenova T., Behounek M., Chmel M., Petrak J. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press. Res*. 2018. 43(5). 1437-1450. doi: 10.1159/000493657. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30235455.
22. Roedl K., Jarczok D., Fuhrmann V. Organinteraktion Leber und Niere [Organinteraction between liver and kidney]. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2017 Sep. 142(18). 1365-1372. doi: 10.1055/s-0043-104465. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28902382.
23. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018 Jan. 93(1). 27-40. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.030. PMID: 29291820.
24. Strausser S.A., Nakano D., Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2018 Jul. 27(4). 314-322. doi: 10.1097/MNH.0000000000000424. PMID: 29702491.
25. Wang K., Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018 Aug 7. 13(8). 1291-1296. doi: 10.2215/CJN.12001017. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29490976; PMCID: PMC6086711.
26. <https://compendium.com.ua/info/171576/tivortin-sup-sup/>
27. Gunina L.M., Vinnichuk Yu.D., Dmitriev A.V., Vysochina N.L., Bezuglaya V.V., Nosach E.V. Tivortin Aspartate: a New Safe and Effective Non-Prohibited Medical Drug for Stimulation the Performance of Athletes. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2017. № 3(5). 229-244. 10.26693/jmbs02.03.229.
28. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D., Save-likhina I.O., Kulynych-Miskiv M.O., Zuban A.B., Molodovets O.B., Ostrovska K.M. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management. *Wiad. Lek*. 2020. 73(8). 1707-1711. PMID: 33055338.
29. Burya L.V., Vakhnenko A.V., Moiseieva N.V., Kapustianska A.A., Zviagolska I.M. Current strategy for treatment of comorbid

states: complicated community-acquired pneumonia with arterial hypertension. *Wiad. Lek.* 2020. 73(6). 1257-1260. PMID: 32723964.

30. Bobieva N., Gadoev S., Rashidov I. Optimization of therapy in patients with renal hypertension by stabilizing hemovascular hemostasis. *Infusion & Chemotherapy.* 2020. 3.1. 90-90.

31. Красюк Е.К., Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Паламар Б.І. Вплив Реосорбілакту® на кардіогемодинамічні та мікроциркуляторні параметри у хворих на хронічну хворобу нирок. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2008. № 1–2 (22). 25.

32. Ivanov D.D. Safety and effectiveness of reosorbilact detoxification therapy in stage 1–3 CKD. *Kidneys.* 2021. 10(2). 65-69.

33. Исследование РЕОСТАТ — изучение эффективности и безопасности применения препарата Реосорбиллакт у пациентов с различными нозологиями, сопровождающимся синдромом эндогенной интоксикации. *Новини медицини та фармації.* 2019. № 1 (678).

34. Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. Інфузійна терапія при пневмонії: що нового? *Медицина невідкладних станів.* 2020. 16(2). 118-123.

35. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl.* 2012. 2. 1-138.

36. Резолюція та відео «Школа інфузійної терапії». 2021. <https://infusiontherapy.org/news/resolution-and-video-of-the-tele-conference-infusion-therapyschool--p441>.

37. Annamaraju P., Baradhi K.M. Pentoxifylline. 2021 Jun 28. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.* PMID: 32644522.

38. <https://compendium.com.ua/info/170734/latren-sup-sup-/>

39. Liu D., Wang L.N., Li H.X., Huang P., Qu L.B., Chen F.Y. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2017 Apr. 45(2). 383-398. doi: 10.1177/0300060516663094. Epub 2017 Jan 1. PMID: 28415944; PMCID: PMC5536675.

40. Goicoechea M., García de Vinuesa S., Quiroga B., Verdalles U., Barraca D., Yuste C., Panizo N., Verde E., Muñoz M.A., Luño J. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J. Nephrol.* 2012 Nov-Dec. 25(6). 969-75.

41. Inacio M.D., Costa M.C., Lima T.F.O., Figueiredo I.D., Motta B.P., Spolidorio L.C., Assis R.P., Brunetti I.L., Baviera A.M. Pentoxifylline mitigates renal glycoxidative stress in obese mice by inhibiting AGE/RAGE signaling and increasing glyoxalase levels. *Life*

Sci. 2020 Oct 1. 258. 118196. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118196. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32763295.

42. Yang H., Juang S.Y., Liao K.F., Chen Y.H. Comparing the Effect of Folic Acid and Pentoxifylline on Delaying Dialysis Initiation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019 Sep 12. 11(9). 2192. doi: 10.3390/nu11092192. PMID: 31547288; PMCID: PMC6769878.

43. de Morales A.M., Goicoechea M., Verde E., Carbayo J., Barbieri D., Delgado A., Verdalles U., de Jose A.P., Luño J. Pentoxifylline, progression of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular mortality: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J. Nephrol.* 2019 Aug. 32(4). 581-587. doi: 10.1007/s40620-019-00607-0. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30949987.

44. Murkamilo V.I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilo Z.A., Bayzhigitova A.A. Pentoxifylline and nephroprotection: effects on renal dysfunction and cardiovascular risks. *Ter. Arkh.* 2019 Mar 11. 91(1). 95-100. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000037. PMID: 31090379.

45. Donate-Correa J., Tagua V.G., Ferri C., Martín-Núñez E., Hernández-Carballo C., Ureña-Torres P., Ruiz-Ortega M., Ortiz A., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Pentoxifylline for Renal Protection in Diabetic Kidney Disease. A Model of Old Drugs for New Horizons. *J. Clin. Med.* 2019 Feb 27. 8(3). 287. doi: 10.3390/jcm8030287. PMID: 30818852; PMCID: PMC6463074.

46. El-Sadek H.M., Al-Shorbagy M.Y., Awany M.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. Pentoxifylline treatment alleviates kidney ischemia/reperfusion injury: Novel involvement of galectin-3 and ASK-1/JNK & ERK1/2/NF-κB/HMGB-1 trajectories. *J. Pharmacol. Sci.* 2021 Jul. 146(3). 136-148. doi: 10.1016/j.jphs.2021.03.011. Epub 2021 Apr 9. PMID: 34030796.

47. Seirafianpour F., Mozafarpour S., Fattahi N., Sadeghzadeh-Bazargan A., Hanifiha M., Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol. Ther.* 2020 Jul. 33(4). e13733. doi: 10.1111/dth.13733. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32473070; PMCID: PMC7300917.

48. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. *Ендокринологія.* 2019. Vol. 24. № 4. 373-385. DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.

Отримано/Received 02.08.2021

Рецензовано/Revised 13.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.08.2021 ■

Information about author

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

Conflicts of interests. The author participated in the promotion of these drugs and received fees from the manufacturer.

D.D. Ivanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Healthy nephron — a guaranty of stable blood pressure

Abstract. Chronic kidney disease is one of the most common diseases in the world. Along with damage to the kidneys, the disease carries great risks for the cardiovascular, endocrine and other systems of the body. The review presents the latest views and research data on this problem, as well as modern therapeutic solutions for the comprehensive treatment of the disease and pathogenetically justifi-

fied correction of volume dynamics. The approach considered in the article goes beyond the traditional renoprotection, which involves the prescription of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. Restoration of normal blood flow in the kidneys is possible by optimizing hydration, rheological and hydrodynamic properties of substances administered intravenously. The author presents

evidence for arginine, pentoxifylline and Rheosorbilact, which in a combined use improve the hemodynamic and metabolic parameters of renal blood flow, laying the foundation for the restoration and preservation of renal function. At the same time, the detoxifying properties of these substances help the kidneys to perform the func-

tion of cleansing the body. Thus, an integrated approach becomes a pathogenetic rationale for people with chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease; acute kidney injury; hypertension; nephroprotection; infusion therapy; Rheosorbilact; Tivortin; Latren

Иванов Д.Д.

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

Здоровье нефрона — залог стабильного артериального давления

Резюме. Хроническая болезнь почек является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Наряду с повреждением собственно почки заболевание связано с большими рисками со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Обзор представляет последние взгляды на проблему и данные исследований, а также современные терапевтические решения для всестороннего лечения заболевания и проведения патогенетически обоснованной коррекции волюмодинамики. Рассмотренный в статье подход выходит за пределы традиционной ренопротекции, которая предусматривает назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Восстановление нормального кровотока в почках возможно за счет оптимизации гидратации, реологических и гидро-

динамических свойств веществ, вводимых внутривенно. Автором представлены доказательные данные по аргинину, пентоксифиллину и Реосорбилакту, которые в комплексном применении улучшают гемодинамические и метаболические параметры почечного кровотока, закладывая основу для восстановления и сохранения функции почек. Одновременно дезинтоксикационные свойства упомянутых веществ помогают почкам выполнять функцию очищения организма. Таким образом, комплексный подход становится патогенетически обоснованным для людей с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; острое поражение почек; артериальная гипертензия; нефропротекция; инфузионная терапия; Реосорбилакт; Тивортин; Латрен