
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Українська асоціація нефрологів
Українська асоціація дитячих нефрологів

Нирки
Флагман нефрології

Kidneys
The leadership of nephrology

Ročki

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

Том 10, № 2, 2021

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 10, № 2, 2021

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

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

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

Українською, російською та англійською мовами

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 16.06.2021 р., протокол № 6

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 12,09.
Зам. 2021-kidneys-36. Тираж 10 000 прим.

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

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

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

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

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



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 10, № 2, 2021

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National University of Public Health of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

Tel. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

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

The journal is entered into the list of specific scientific publishings
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.

Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National
University of Public Health of Ukraine Education dated
16/06/2021, Protocol № 6

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12,09.

Order 2021-kidneys-36. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

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

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 53

Тема номера

Іванова М.Д., Гоженко А.І., Tommy Crestanello,
Іванов Д.Д.
Примусова гідратація при ХХН стадій 1–5:
огляд і детальний аналіз трьох клінічних
досліджень 54

Оригінальні статті

Городецька А.І., Дядик О.О., Іванова М.Д.
Клініко-морфологічна характеристика
ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС
у пацієнтів, які не отримували
антиретровірусну терапію 58

На допомогу практикуючому лікарю

Іванов Д.Д.
Безпечність та ефективність
дезінтоксикаційної терапії Реосорбілактом
при ХХН 1–3-ї стадій 65

Єгудіна Є.Д., Дядик О.О., Трипілка С.А.,
Тер-Вартаньян С.Х.
Взаємозв’язок між злоякісними
новоутвореннями
та аутоімунітетом. Огляд літератури
і розбір клінічного випадку 70

Погляд на проблему

Кучма І.Л.
Уремичні токсини. Назад у майбутнє 78

Кушніренко С.В.
Менеджмент анемії
при хронічній хворобі нирок 88

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 53

Cover Story

Mariia D. Ivanova, Anatoliy I. Gozhenko,
Tommy Crestanello, Dmytro D. Ivanov
Coaching to increase water intake
in CKD 1–5: overview and detailed
analysis of three clinical trials 54

Original Articles

A.I. Gorodetska, O.O. Dyadyk, M.D. Ivanova
Clinical and morphological characteristic
of kidney damage in HIV/HCV
co-infected patients who did not
receive antiretroviral therapy 58

To Help the Practitioner

D.D. Ivanov
Safety and effectiveness
of Rheosorbilact detoxification
therapy in stage 1–3 CKD 65

Ye.D. Yehudina, O.O. Dyadyk, S.A. Tripilka,
S.Kh. Ter-Vartanian
Relationship between
malignancies and autoimmunity.
A literature review
and analysis of a clinical case 70

Looking at the Problem

I.L. Kuchma
Uremic toxins. Back to the future 78

S.V. Kushnirenko
Management of anemia
in chronic kidney disease 88

Настанови**Guidelines**

Покращення лікування дистального канальцевого ниркового ацидозу: керівництво від ERKNet/ESPN 93	Improving treatment of distal tubular renal acidosis: guidance from ERKNet/ESPN 93
<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Інфекції сечовивідних шляхів у дітей (вибрані глави з Pediatric urology, EAU, 2021) 95	<i>C. Radmayr (Chair), G. Bogaert, H.S. Dogan, J.M. Nijman (Vice-chair), Y.F.H. Rawashdeh, M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül</i> Urinary tract infections in children (selected chapters from Pediatric urology, EAU, 2021) 95
<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Інфекції сечових шляхів у дорослих (вибрані глави з Urological Infections 2021) 97	<i>G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner</i> Urinary tract infections in adults (selected chapters from Urological Infections 2021) 97
<i>Floege J.</i> Оновлення керівництв KDIGO з гломерулярних захворювань (за матеріалами «The updated KDIGO Practice Guideline on Glomerular Diseases», 13 травня 2021 р., ERA-EDTA e-seminars) ... 103	<i>Floege J.</i> The revised (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Glomerular Diseases (May 13, 2021, based on the ERA-EDTA e-seminars) 103

Матеріали конференції**Proceedings of the Conference**

Всесвітній день нирки 2021: «Жити добре з хворобою нирок» 108	World Kidney Day 2021: "Living well with kidney disease" 108
--	---

Огляд**Review**

<i>Яременко О.Б., Коляденко Д.І.</i> Ураження нирок при IgG4-залежному захворюванні 114	<i>O.B. Iaremenko, D.I. Koliadenko</i> IgG4-related kidney disease 114
<i>Зограб'ян Р.О., Закордонець В.П., Малик А.І., Полончук Н.М.</i> Методи елімінації анти-А/В антитіл під час підготовки до АВО-несумісної трансплантації нирки 124	<i>R.O. Zograbian, V.P. Zakordonetz, A.I. Malyk, N.M. Polonchuk</i> Methods of anti-A/B antibodies elimination in preparation for ABO incompatible kidney transplantation 124



Дорогі друзі!

Слоган цього номера: «Вгамуй гординю — здобудь легкість».

Ось до нього притча православна.

Біг по лісу струмочок, сам собою милувався: спритний, швидкий, чистий і прозорий! Ні з яким іншим струмочком не хотів зливатися, вважав себе сильним і сам хотів бігти лісом.

Раптом вибіг в поле, а там ослаб, розтікся і пропав...

Сяк-так, по підземних ходах, весь брудний, дістався він до річки і почав їй скаржитися: «Якби не це гидке поле, то я б і сам давно став річкою!» Почувши це, річка сплеснула хвилями: «Ей ти, струмочку! Поле зовсім не винне в тому, що ти розтікся, пішов у землю і став таким брудним! У того, хто відштовхує інших, стати рікою сил не вистачить».

Коли переоцінюєш самого себе, себе і втрачаєш.

З повагою, Дмитро Іванов ■



Mariia D. Ivanova¹ , Anatoliy I. Gozhenko² , Tommy Crestanello³, Dmytro D. Ivanov¹ ¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine³Milan, Italy

Coaching to increase water intake in CKD 1–5: overview and detailed analysis of three clinical trials

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):54-57. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234319

Abstract. Parallel two-group prospective multicentre randomized trial named “HYD45—Hydration in CKD 4–5 stages” that enrolled 62 patients with CKD G4–5 was aimed at evaluating of estimated glomerular filtration rate (eGFR) with coaching to increase water intake (CIWI) with the achievement of minimally higher diuresis by 400 mL in 31 patients compared with the CKD G4–5 group without CIWI. The stated duration was 12 months, and the trial was terminated in 6 months due to a more pronounced eGFR drop in the CIWI group, namely -3.3 ml vs. 2 ml in the group without CIWI. EGFR, renal functional reserve (RFR), albumin-to-creatinine ratio, and patient’s quality of life were additionally analyzed in this trial. Finally, three randomized clinical trials were analyzed in which patients with CKD 1–2, 3, and 4–5 received hydration. The results of studies demonstrate the possible efficacy of CIWI in stage 1–2 CKD in patients with normal or increased renal functional reserve. In stage 3 CKD, CIWI showed no benefits, and in stage CKD 4–5, forced hydration resulted in greater renal function loss. Summarizing these data, the authors concluded that it is probably appropriate for healthy people to consume the amount of fluid that provides physiological diuresis of 1.2 – 1.8 L and urine normal osmolality. CIWI is often excessive, forced excessive hydration may not promote a healthy lifestyle. CIWI becomes forced excess hydration as kidney function decreases. Possibly, the benefits of CIWI are lost in CKD with the progression of renal function reduction. The effect of CIWI for 12 months may be positive for stage 1 CKD and stage 2 CKD with normal functional renal reserve. CIWI is probably impractical for chronic stages 3–5 CKD. In CKD 4–5, RFR is not preserved, which probably explains the negative effect of CIWI. With CKD G1, the CIWI leads to the optimal preservation of the renal function with the increase of GFR per 1 ml/min/ 1.73 m² per year in comparison with the same water intake. In CKD G2, CIWI prevents physiological and pathological loss of renal function, RFR above 50 % provides restoration of eGFR in CKD G1–2. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD (ECIWIC) trial demonstrates benefits of CIWI in patients with CKD G1–2 and preserved RFR and may be recommended to delay the CKD worsening.

Keywords: early coaching to increase water intake in CKD; eGFR; renal functional reserve

Background

In observational studies, increased water intake improves kidney function but not in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 3 and more and strongly depends on renal functional reserve (RFR) [1–3]. The CKD WIT trial has shown a nonsignificant gradual decline in kidney function after 1 year of coaching to increase water intake (CIWI) [3]. The CIWI (Early Coaching to Increase Water Intake in CKD — ECIWIC trial) benefits in CKD

stage 1–2 (G1, G2) depends on RFR [4]. A recent study has shown that in patients with CKD, the relation between plain water intake and progression to kidney failure appears to be U-shaped; both low and high intake may not be beneficial in CKD [5].

The parallel-group randomized trial **was aimed** to determine the effect of CIWI on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and RFR in adults with CKD stage 3 and CKD stages 4–5.

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

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

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

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

Materials and methods

We analyzed the data of CKD WIT, CKD-REIN [3, 5], and ECIWIC [4] trials for CKD 1–2, adding the data of a randomized clinical parallel-group trial of CKD WIT conducted in patients with CKD G3 and HYD45 conducted in patients with CKD G4–5 during 12 months. All patients at each stage were divided into two groups: 1) coaching to increase water intake, 2) coaching to maintain water intake. The primary outcome was the change in kidney function by eGFR from baseline to 12 months. The secondary outcome was a 1-year change in urine RFR. The subjective assessment of the quality of health (QH) has been estimated. CIWI aimed to achieve the diuresis of 1.7–2 L. Overall outcomes were assessed at 0, 6 and 12 months of the trial. RFR was evaluated using 0.45% sodium chloride oral solution.

Results and discussion

CIWI may help preserve renal function loss and decline of eGFR in CKD G1 and G2 but isn't beneficial in CKD G3–5 [3–5] (Fig. 1). Of 124 patients randomized (mean age 53.2 years; men 83 (67 %)), no one died; mean change in 24-hour urine vo-

lume was 0.6 L per day in CKD G1 group with CIWI and 0.5 L in G2.

No statistically significant data on eGFR depending on CIWI were obtained (Table 1). However, the trend suggests that CIWI improves eGFR in CKD G1 (from 95 to 96 ml/min/1.73 m²) and preserves eGFR decline in CKD G2 (78–78). Although coaching to maintain the same water intake didn't preserve physiological and pathological eGFR decreasing in CKD G1–2 (G1 from 96 to 93, G2 from 76 to 73; t = 0.6; p = 0.29; P ≤ 0.05 for all groups).

An individual analysis of the RFR has shown that patients with RFR more than 50 % (G1 – 19 patients (61 %), G2 – 13 patients (42 %)) had reliable preservation of eGFR with its increase of 1.5 ml/min/1.73 m² on CIWI, while patients with low functional renal reserve had a drop of eGFR at 1.1 ml/min/1.73 m² within 12 months. Patients with low normal serum sodium levels have shown worse results on CIWI.

The reduction of albumin-to-creatinine ratio does not depend on the eGFR but strongly correlates with RFR (CC 0.81). Patient-reported overall QH has been insignificantly higher in CIWI groups.

The randomized clinical parallel-group trial CKD WIT for CKD stage 3 analyzed 631 patients. Our randomized

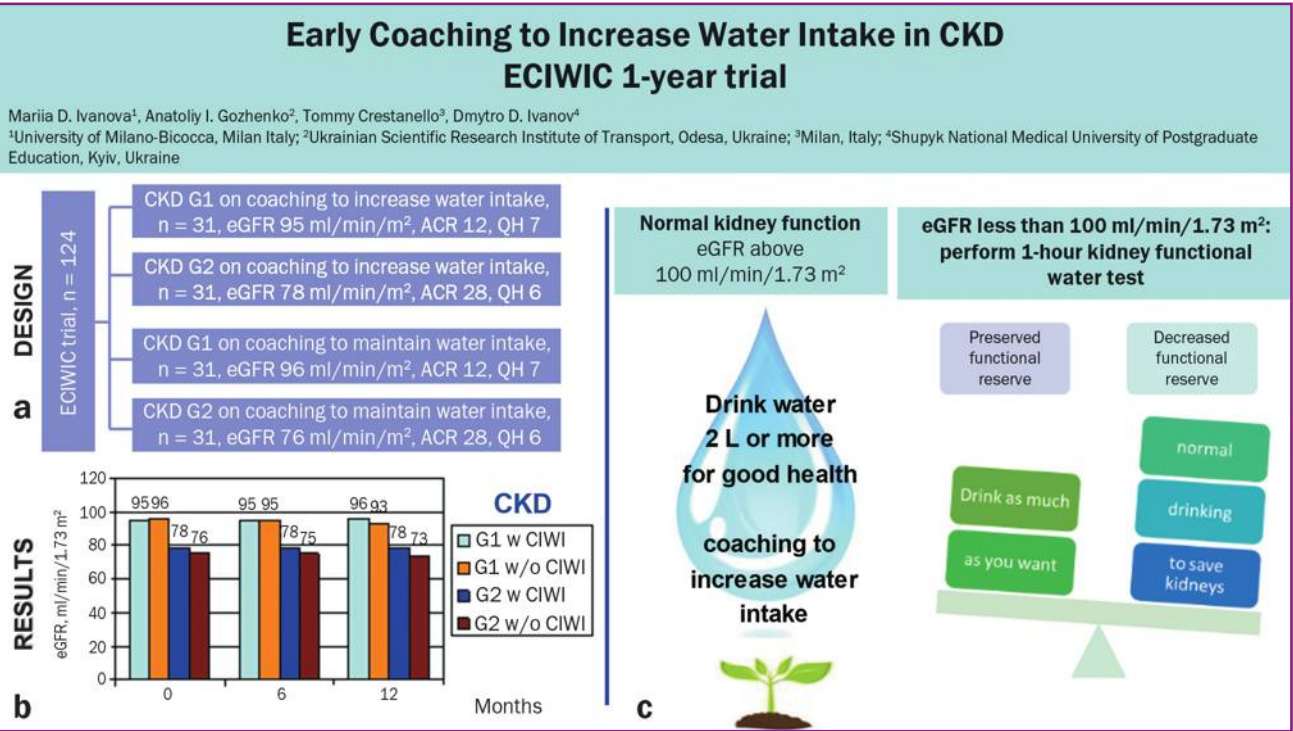


Figure 1. The effectiveness of CIWI in CKD G1 and G2

Table 1. Changes in eGFR in CKD 1–5 (mL/min/1.73 m²)

Intervention	CKD stage				RR G1-G5
	CKD G1, n = 62	CKD G2, n = 62	CKD G3, n = 631	CKD G4–5, n = 62	
With CIWI	+1.2	0	–2.2	–3.3	1.419 (95% CI 0.619–3.255, NNT 9.5)
Without CIWI	–3.0	–3.2	–1.9	–2.1	0.341 (95% CI 0.136–0.854, NNT 5.0)

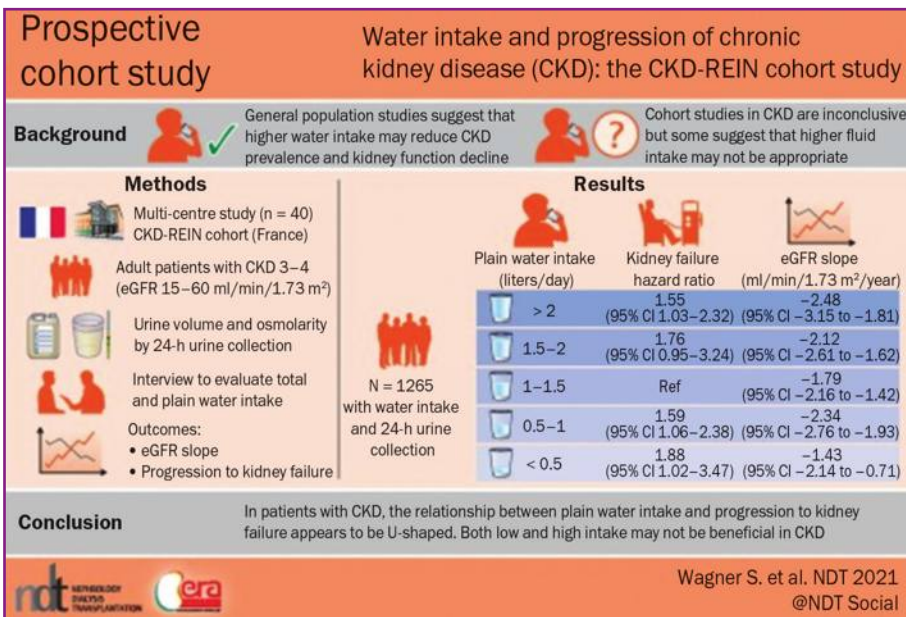


Figure 2

clinical parallel-group trial HYD45 for CKD stage 4–5 enrolled a total of 62 patients (mean age 55.1 years; 35 men (58 %)); mean change in 24-hour urine volume was 0.6 L per day in the G3 group, 0.4 L per day in G4 with CIWI and 0.3 L in G5.

Mean change in eGFR in CKD G3 was -2.2 mL/min/1.73 m² in the hydration group and -1.9 mL/min/1.73 m² in the control group (adjusted difference between the groups -0.3 mL/min/1.73 m² [95% CI -1.8 to 1.2; p = 0.74]). No statistically significant data on eGFR change in CKD 4–5 depending on CIWI was obtained. However, in the HYD45 trial we had to terminate the study in 6 months due to a more pronounced drop of eGFR in the CIWI group, namely: -3.3 mL vs. 2 mL in the group without CIWI. RFR was 12 % in CKD G3, 6 % in CKD G4, and negative in CKD G5.

The data of our analysis are presented in Table 1.

The data obtained correlates with the results of a recently published study [6] (Fig. 2).

In any case, patients with CKD should be careful about water load, commensurate with the magnitude of the glomerular filtration rate.

Conclusions

1. Proper recommendations are the coaching to increase water intake that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolality.

2. CIWI is a healthy option, especially for common healthy people with normal renal function.

3. CIWI is healthy and advisable for people with CKD stage 1–2.

4. CIWI loses its benefits with a decrease of renal function from CKD stage 3 to 4 and probably becomes inadvisable in CKD stage 5.

References

1. Ivanov DD, Gozhenko AI, Savytska LM. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(1):9–14. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14. (in Russian).
2. 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. *Arch Balk Med Union*. 2019;54(3):11–17. doi:10.31688/ABMU.2019.54.3.06.
3. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, et al. 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, Ivanova M. Hydration: the review of 3 trials. *Počki*. 2020;9(1):10–13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.
5. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(Suppl 1):69–70. doi:10.1159/000515276.
6. Wagner S, Merkl T, Metzger M, et al. 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 12;36(2):gfab036. doi:10.1093/ndt/gfab036.

Received 06.05.2021

Revised 21.05.2021

Accepted 02.06.2021 ■

Information about authors

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>
Anatoliy I. Gozhenko, Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>
Tommy Crestanello, Milan, Italy
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. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding: ECIWIC and HYD45 trials were financially supported by Prof D. Ivanov Medical Practice.

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Український науково-дослідний інститут транспорту, м. Одеса, Україна

³м. Мілан, Італія

Примусова гідратація при ХХН стадій 1–5: огляд і детальний аналіз трьох клінічних досліджень

Резюме. Метою паралельного двогрупового проспективного багатоцентрового рандомізованого дослідження під назвою «HYD45 — Гідратація при 4–5-й стадіях ХХН», проведеного в 62 пацієнтів із ХХН G4–5, була оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) із тренуванням для збільшення споживання води (CIWI) з досягненням мінімально вищого діурезу на 400 мл у 31 пацієнта порівняно з групою ХХН G4–5 без CIWI. Зазначена тривалість становила 12 місяців, але дослідження було припинене через 6 місяців через більш виражене зниження рШКФ у групі CIWI, а саме: –3,3 мл проти 2 мл у групі без CIWI. рШКФ, функціональний резерв нирок (ФНР), співвідношення альбуміну й креатиніну та якість життя пацієнта додатково проаналізовані в цьому дослідженні. Також було проаналізовано три рандомізованих клінічних дослідження, у яких пацієнти з хронічною хворобою нирок стадій 1–2, 3 та 4–5 отримували гідратацію. Результати досліджень вказують на можливу ефективність примусової гідратації на 1–2-й стадії ХХН, що спостерігається в пацієнтів із нормальним або підвищеним функціональним резервом нирок. На стадії 3 ХХН примусова гідратація не показала переваг, а на стадії 4–5 призвела до більшої втрати функції нирок. Узагальнюючи ці дані, автори дійшли висновку, що здоровим людям доцільно споживати кількість рідини, яка за-

безпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 л та осмолярність сечі. CIWI часто виявляється надмірною, примусова надмірна гідратація може не сприяти здоровому способу життя. CIWI стає вимушеною надмірною гідратацією, оскільки функція нирок знижується. Можливо, переваги CIWI втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Вплив на рШКФ протягом 12 місяців може бути позитивним для ХХН стадії 1 та ХХН стадії 2 з нормальним функціональним нирковим резервом. CIWI, мабуть, недоцільна для хронічних, 3–5-ї, стадій. При ХХН стадії 4–5 ФНР втрачається, що, ймовірно, пояснює негативний вплив на рШКФ. При ХХН G1 CIWI призводить до оптимального збереження функції нирок зі збільшенням показника рШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² на рік порівняно з тим самим споживанням води. При ХХН G2 CIWI запобігає фізіологічній та патологічній втраті функції нирок, ФНР понад 50 % сприяє відновленню рШКФ при ХХН G1–2. Випробування ECIWIC демонструє переваги CIWI в пацієнтів із ХХН G1–2 зі збереженням ФНР, яке може бути рекомендоване для гальмування прогресування ХХН.

Ключові слова: раннє тренування для збільшення споживання води (примусова гідратація) при ХХН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; функціональний нирковий резерв

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Украинский научно-исследовательский институт транспорта, г. Одесса, Украина

³г. Милан, Италия

Принудительная гидратация при ХБП стадий 1–5: обзор и детальный анализ трех клинических исследований

Резюме. Параллельное в 2 группах проспективное многоцентровое рандомизированное исследование под названием «HYD45 — Гидратация при ХБП 4–5-й стадий», выполненное у 62 пациентов с ХБП G4–5, было направлено на оценку рСКФ при проведении принудительной гидратации (CIWI) с достижением более высокого диуреза минимально на 400 мл у 31 пациента по сравнению с группой из 31 пациента с ХБП G4–5 без CIWI. Заявленная продолжительность исследования составляла 12 месяцев, исследование было прекращено через 6 месяцев из-за более выраженного падения рСКФ в группе CIWI, а именно: –3,3 мл по сравнению с 2 мл в группе без CIWI. В этом исследовании дополнительно анализировались рСКФ, почечный функциональный резерв (ФПР), соотношение альбумина и креатинина и качество жизни пациента. Кроме того, были проанализированы три рандомизированных клинических исследования, в которых пациенты с ХБП стадий 1–2, 3 и 4–5 получали гидратацию. Результаты исследований указывают на возможную эффективность CIWI при 1–2-й стадии ХБП, которая встречается у пациентов с нормальным или повышенным функциональным резервом почек. На стадии 3 ХБП CIWI не показала положительных результатов, а на стадии 4–5 ХБП принудительная гидратация приводила к большей потере функции почек. Обобщая эти данные, авторы пришли к выводу, что здоровым людям, вероятно, целесообразно потреблять такое

количество жидкости, которое обеспечивает физиологический диурез 1,2–1,8 л и осмолярность мочи. CIWI часто бывает чрезмерной, принуждение к чрезмерной гидратации может не способствовать здоровому образу жизни. CIWI превращается в принудительную избыточную гидратацию по мере снижения функции почек. Возможно, преимущества CIWI теряются при ХБП с прогрессированием потери почечной функции. Положительный эффект CIWI в течение 12 месяцев может быть положительным при ХБП 1-й и 2-й стадии с нормальным функциональным резервом почек. CIWI, вероятно, нецелесообразна для хронических стадий 3–5. При ХБП 4–5 ФПР не сохраняется, что, вероятно, объясняет негативный эффект CIWI. При ХБП G1 CIWI приводит к сохранению функции почек с увеличением СКФ на 1 мл/мин/м²/год по сравнению с тем же потреблением воды. При ХБП G2 CIWI предотвращает физиологическую и патологическую потерю функции почек, ФПР выше 50 % способствует восстановлению рСКФ при ХБП G1–2. Исследование ECIWIC демонстрирует преимущества CIWI у пациентов с ХБП G1–2 и сохраненным ФПР и может быть рекомендовано для торможения прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: ранняя тренировка по увеличению потребления воды (принудительная гидратация) при ХБП; расчетная скорость клубочковой фильтрации; функциональный резерв почек

Городецька А.І.¹ , Дядик О.О.² , Іванова М.Д.² ¹Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 5», м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Клініко-морфологічна характеристика ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС у пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):58-64. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234320

Резюме. В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значним ускладненням, не пов'язаним безпосередньо з синдромом набутого імунodefіциту, ризик появи якого значно підвищується при коінфекції вірусом гепатиту С (ВГС). Патогенетичні шляхи розвитку уражень тканини нирки та формування морфологічного субстрату для кожного з вірусів є різними, але імуніопосередковані механізми є спільною ланкою для розвитку імуніокомплексних захворювань. Для оцінки та прогнозування їх морфогенезу ми досліджували автопсію нирок 20 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які не отримували АРТ, та залежність виявленого морфологічного субстрату від рівня CD4+ у крові. Ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків $\geq 50\%$ у 15 (75 %) випадках та з залученням $< 50\%$ клубочків у 3 (15 %) випадках. Ендокапілярна проліферація, інфільтрація клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами виявлена в 2 (10 %) випадках при залученні $\geq 50\%$ клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. У всіх випадках верифіковані склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, потовщення стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, і сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості. Початковий інтерстиціальний фіброз строми був виявлений у 5 (25 %) випадках, дегенеративні зміни звивистих каналців — у 9 (45 %), переважно за показником T0-T1. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, C3 фракції комплементу у вигляді лінійних і гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++». При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено, що пацієнти з вираженою імуносупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а з підвищенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Експресія імуніглобулінів і компонентів системи комплементу при імуністохімічному дослідженні, зокрема в зонах склеротичних змін, верифікує наявність пролонгованих імуніокомплексних уражень. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів із контрольними групами.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; вірусний гепатит С; хронічна хвороба нирок; гломерулонефрит; CD4+; ВІЛ-асоційована нефропатія; імуніокомплексне ураження нирок; морфогенез

Вступ

Понад 30 мільйонів людей у всьому світі інфіковані вірусом імуніodefіциту людини (ВІЛ). В епоху антиретровірусної терапії (АРТ) ускладнення, не пов'язані з синдромом набутого імуніodefіциту (СНІД), такі як хвороби нирок, роблять важливий внесок у рівень захворюваності та смертності [1]. Ризик розвитку гострої та

хронічної хвороби нирок (ХХН) у ВІЛ-інфікованих залишається вищим, ніж серед загальної популяції, проте з застосуванням АРТ рідше розвивається ВІЛ-асоційована нефропатія (ВІЛ-АН). Натомість частіше діагностується ВІЛ-асоційоване імуніокомплексне ураження нирок (ВІЛ-ІК), що становить різномірну групу захворювань нирок. Розвиток ХХН є значним ускладненням для ВІЛ-

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

Для кореспонденції: Дядик Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net

For correspondence Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net

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

інфікованих, ризик появи якого значно підвищується через часту наявність таких факторів, як расова приналежність до чорношкірої популяції, діабет, гіпертонія та коінфекція вірусом гепатиту С (ВГС). Коінфекція ВІЛ/ВГС пов'язана зі значним збільшенням ризику розвитку різноманітних форм нефропатій [1–4].

Виділяють дві найпоширеніші форми ураження нирок, пов'язані з ВІЛ, — це колаптоїдна гломерулопатія (collapsing glomerulopathy), відома як ВІЛ-АН, та група пов'язаних з циркулюючими імуноглобулінами або імунними комплексами (ЦІК) гломерулонефритів, таких як ІgА-нефропатія, постінфекційний гломерулонефрит, мезангіопроліферативний гломерулонефрит, вовчаково-подібний гломерулонефрит (lupus-like nephritis), мембранопроліферативний гломерулонефрит, криоглобулінемічний гломерулонефрит та інші [5, 6]. Колумбійська класифікація фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС) визначає п'ять типів уражень клубочків: колаптоїдний (COLL), клітинний (CELL), перихілярний (PH), ураження верхівки клубочка (GTL) та неспецифічний (NOS) варіант. ФСГС, колаптоїдний і неструктуривний варіанти описані при ВІЛ-АН [5]. Гіперпластичне пошкодження клубочків визначають як загальний патогенетичний компонент у розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань нирок, хоча джерело проліферативної епітеліальної активності незрозуміле. Імунна активація, як системна, так і безпосередньо в структурах нирки, різко змінюється при зараженні ВІЛ-1 і може відігравати роль у прискоренні та загостренні ВІЛ-асоційованих захворювань нирок [6].

Хоча в клінічних умовах складно визначити, чи є ураження гломерулярних структур невід'ємною частиною розвитку вірусної інфекції, існують клінічні й експериментальні дані, що підтверджують взаємозв'язок специфічних ВІЛ-асоційованих циркулюючих імунореактивів, включаючи ідіопатичні антитіла й антитіла, спрямовані проти білків gp120, gp41 та p24, з розвитком гломерулонефриту. Співіснування з іншими патогенами, зокрема ВГС, може впливати на патогенез ВІЛ-ІК. Імуноопосередковані механізми можуть також лежати в основі запальної клітинної інфільтрації, спричиняючи тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, зокрема дифузний інфільтративний лімфоцитоз [5]. Виявлення депозитів ІgM, ІgG, ІgA та фракцій комплементу C3, C1q в різних гломерулярних, тубулярних, інтерстиціальних і судинних структурах з однаковим розподілом ВГС підтверджує наявність імуноопосередкованого патогенетичного механізму розвитку гломерулонефриту. При цьому вірус є мішенню для циркулюючих імуноглобулінів і, можливо, комплементу, що призводить до подальшої активації та вироблення запальних факторів. Крім того, відсутність демонстрації у пацієнтів з ФСГС імуноглобулінів або відкладення фракцій комплементу *in situ* вказує на існування можливих інших потенційних патогенетичних механізмів ураження нирок. Припускають, що основний білок ВГС взаємодіє з кількома клітинними білками [7] і здатний викликати фіброгенний ефект, збільшуючи секрецію колагенпродукуючих молекул (TGF- β 1, проколаген альфа 1), тоді як неструктурні

білки ВГС мають різні біологічні функції та переважно провокують прозапальні дії [8]. Це означає, що різний розподіл ВГС-пов'язаних білків у функціональних структурах нирок може підтримувати різні патогенетичні шляхи, що відповідає таким при розвитку ВІЛ-ІК [9, 10].

Відомості про ретроспективний аналіз коінфікованих пацієнтів без клінічних ознак гломерулярних захворювань включають діагностовані випадки мембранопроліферативного та мезангіопроліферативного гломерулонефритів, вогнищевий гломерулосклероз і неспецифічні гломерулярні захворювання без уточнення їх морфологічного субстрату [11].

Мета дослідження. Виявити та описати морфологічний субстрат ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС серед пацієнтів, які не приймали АРТ, та дослідити залежність від рівня імуносупресії для оцінки та прогнозування морфогенезу імунокомплексних уражень.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» та кафедри патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Нами був проведений ретроспективний аналіз 386 летальних випадків серед пацієнтів з ВІЛ протягом 2013–2020 рр., серед яких відібрано 20 випадків відповідно до дизайну дослідження. Для даної групи були використані такі критерії включення: встановлений діагноз ВІЛ та ВГС, відсутність прийому АРТ, та невключення: встановлений клінічний або патологоанатомічний діагноз соматичного захворювання з ураженням нирок (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, атеросклероз з ураженням ниркових артерій); генералізована інфекція з ураженням нирок (опортуністичні, вірусні та бактеріальні інфекції, підтверджені лабораторно); зареєстровані дані щодо системного прийому ін'єкційних наркотичних речовин; прийом АРТ в будь-який період захворювання.

Під час виконання дослідження були встановлені додаткові критерії невключення (за морфологічними показниками) — гострий некротичний нефроз (токсичної, ішемічної дії).

Клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, тести були виконані в акредитованих закладах і лабораторіях.

Середній вік пацієнтів становив $38,8 \pm 11,8$ року, серед них було 9 (46 %) жінок та 11 (54 %) чоловіків. Всі досліджувані пацієнти були європеїдної раси.

Фрагменти тканини нирок поміщались у нейтральний забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) та фіксувались протягом 24–48 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін згідно зі стандартною методикою. На ротаційному мікротомі Microm (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мікрони та забарвлювали гематоксином та еозином за конго червоним, за Массоном, ставилася PAS-реакція [12]. Для подальшого імуногістохімічного дослідження (ІГХД) зрізи поміщались на вкриті адгезивом скельця SuperFrost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів вико-

ристовували цитратний буфер з pH 6, буфер EDTA, pH 8. В дослідженні використані система детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США), кролячі поліклональні антитіла до IgA, IgG, IgM (DAKO), кролячі поліклональні антитіла до фракцій комплементу C3 та C1q (полікомплемента, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до В-лімфоцитів CD20 (клон L26, Thermo), моноклональні мишачі антитіла до макрофагів CD68 (клон KP1, Thermo). Препарати дозобарвлювали гематоксилином Маєра. В подальшому зрізи поміщали в напівсинтетичне середовище Eukit (Kaltex, Італія).

Інтенсивність забарвлення депозитів імуноглобулінів, фракцій комплементу позначали як відсутню, слабку, помірну та виражену (від 0 до «+++» відповідно). При аналізі позитивних CD20 В-лімфоцитів та CD68 макрофагів вивчали 10 полів зору, для підрахунку середньої кількості позитивних клітин визначали площу кожного поля зору, проводили кількісний підрахунок позитивно забарвлених клітин (коричневе забарвлення), потім розраховували середню кількість клітин на одиницю площі (на 1 мм²). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили з використанням світлооптичних мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, біокулярної насадки $\times 1,5$ та окулярів $\times 10$.

Результати та обговорення

При опрацюванні медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих серед клінічних і патологоанатомічних діагнозів жодного разу не відзначалось ВІЛ-та/або ВГС-асоційоване ураження нирок. У 9 пацієнтів зазначений розлад ниркової функції без верифікації етіологічного фактора. Біохімічні показники варіювали наступним чином: протеїнурія — 12 (60 %) випадків; мікрогематурія — 9 (46 %) випадків; підвищення рівня креатиніну спостерігалось у 10 хворих (54 %); сечовини — у 12 (60 %); циліндрурія — у 16 (60 %); кристали — у 3 (15 %). Артеріальна гіпертензія ретроспективно діагностована в 1 випадку. Таким чином, зафіксовано або кількаразове збільшення ниркових проб, що можна розцінювати здебільшого як термінальний показник, або субклінічні та нормальні показники без порушення ниркової функції. Імунологічне дослідження виконано в обсязі скринінгу рівня CD4+ та вірусного навантаження (за наявністю останнього).

При оцінці морфологічної картини було виконане покритеріальне описання без верифікації нозологічних форм з переважним використанням критеріїв патоморфологічної оцінки з Оксфордської класифікації (ОК) [13–15]. Мезангіальна гіперцелюлярність (М) визначається наявністю > 4 мезангіальних клітин у будь-якій мезангіальній ділянці клубочка та оцінюється як М0 за наявності у < 50 % клубочків або М1 при ≥ 50 % [15–17]. При оцінці даних змін ми спостерігали переважно сегментарну мезангіальну проліферацію з розширенням мезангіального матриксу з ураженням клубочків ≥ 50 % у 15 (75 %) випадках та з залученням < 50 % клубочків у

3 (15 %) випадках. Проте з огляду на те, що для оцінки даних за ОК достатньо 8 клубочків, а середня кількість клубочків в досліджуваних нефроптатах становила 50, ми інтерпретували виявлені зміни як «—» за наявності менше ніж у 5 % клубочків, « $\pm$ » за наявності у 5–20 % клубочків та «+» або «++» при виявленні М у 20–50 % та ≥ 50 % клубочків відповідно (рис. 1). При ІГХД у зонах М було виявлено експресію CD68 (рис. 2), що свідчить про макрофагальну активність — поодинокі клітини з переважною локалізацією в мезангіумі. Серед імуноглобулінів виявлено експресію IgM у вигляді множинних депозитів у клубочках, зокрема вогнищеві гранулярні депозити мезангіума до «+++». IgG та C3 візуалізуються як дрібні гранулярні депозити до «+».

Ендокапілярна проліферація (Е) визначається як гіперцелюлярність внаслідок збільшення кількості клітин у просвіті капілярів клубочків та оцінюється як Е0 — за відсутності такої або Е1 — за наявності хоча б в одному [16, 17]. При описанні компонента Е ми виявили інфільтрацію клубочків моноцитами, нейтрофільними лейкоцитами, сегментарними макрофагами в 2 (10 %) випадках при залученні ≥ 50 % клубочків, що було розцінено як ексудативний компонент запальної реакції. Морфологічна картина даних випадків відповідала мембранопроліферативному гломерулонефриту. Клітинний інфільтрат у просвіті капілярних петель (моноцити, поліморфно-ядерні лейкоцити, вогнищевий каріореаксис, ділянки фібриноїдного некрозу) та нерівномірно виражений набряк і сегментарна проліферація ендотеліальних клітин при залученні 20–50 % клубочків верифіковані у 2 (10 %) випадках. Позитивна експресія IgA, IgM та IgG, фракції комплементу C3 у вигляді лінійних та гранулярних депозитів вздовж ендотелію капілярів мала інтенсивність від «+» до «+++» (рис. 3, 4).

Одним із важливих компонентів морфологічного субстрату нефропатії був сегментарний гломерулосклероз (S), що визначався як наявність ділянок адгезії (зрошення периферійних капілярних петель з епітелієм капсули Боумена) та склерозу частини, але не цілого гломерулярного пучка. Зміни оцінювали як S0 за відсутності та S1 за наявності сегментарного гломерулосклерозу відповідно [16, 17]. Склероз капілярних петель, що переважно супроводжувався їх спадінням/колапсом, був виявлений у всіх досліджуваних випадках. Потовщення стінок капілярів, а саме базальних мембран капілярів, що часто піддаються псевдорозщепленню з утворенням двоконтурних базальних мембран — феномен «трамвайної колії», сегментарний склероз капілярних петель клубочка різного ступеня вираженості також наявні в усіх випадках. Поряд із цим спостерігалась експресія депозитів IgA в межах від «+» до «++» та C3 фракції комплементу від «+» до «+++» відповідно (рис. 4, 5).

У 10 (50 %) випадках виявлені нерівномірне потовщення, вогнищеве розщеплення капілярних петель та склероз капсули Боумена. У 3 (15 %) випадках наявний повний склероз 5–20 % клубочків та у 2 (10 %) — ≥ 50 % клубочків. У більшості з них наявний перигломерулярний запальний інфільтрат, позитивний до CD68 та з поодинокими CD20-позитивними В-лімфоцитами. ФСГС

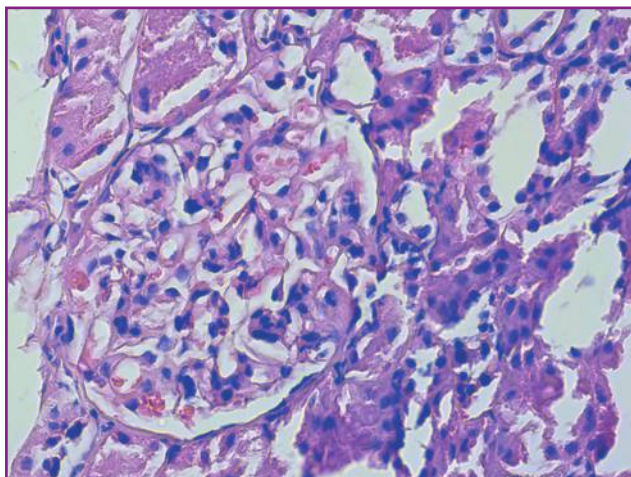


Рисунок 1. Мезангіальна гіперцелюлярність, дегенеративні зміни в епітелії каналців, незначна перигломерулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 400$

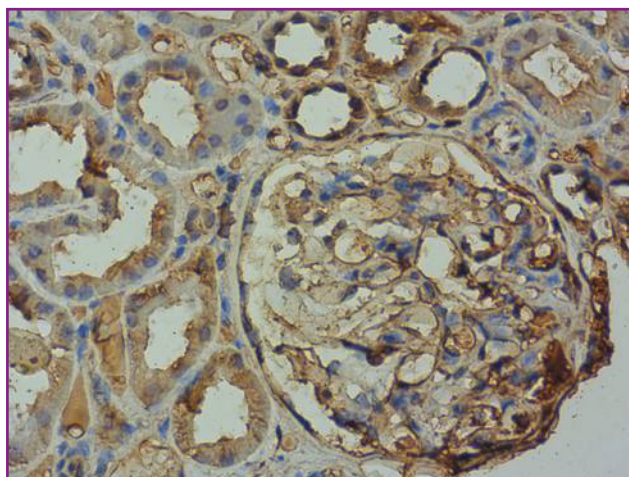


Рисунок 4. Лінійні та гранулярні різного розміру депозити С3 вздовж ендотелію капілярів, в подоцитах, в епітелії каналців. ІГХД із С3, збільшення $\times 400$

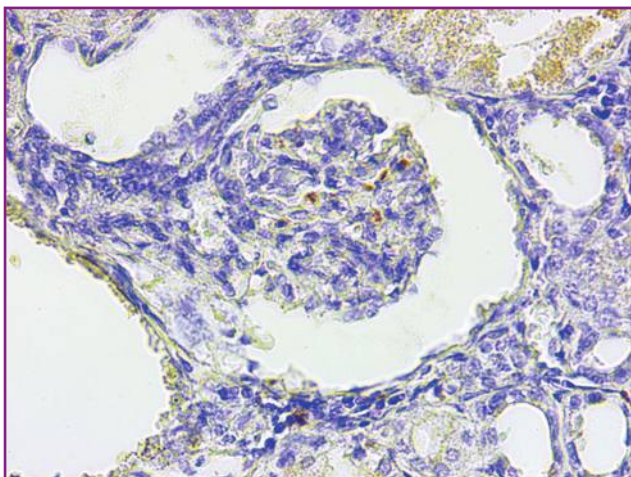


Рисунок 2. Позитивна експресія макрофагів у зоні мезангію, в ділянках перигломерулярного клітинного інфільтрату. ІГХД з CD68, збільшення $\times 200$

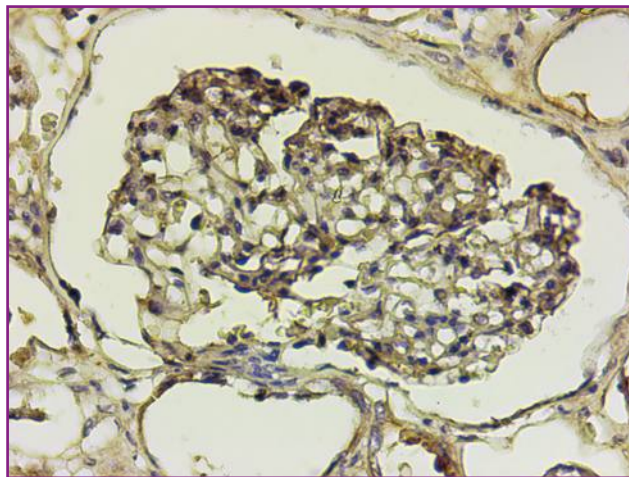


Рисунок 5. Гранулярні депозити IgA в зонах периферичних капілярних петель. ІГХД з IgA, збільшення $\times 400$

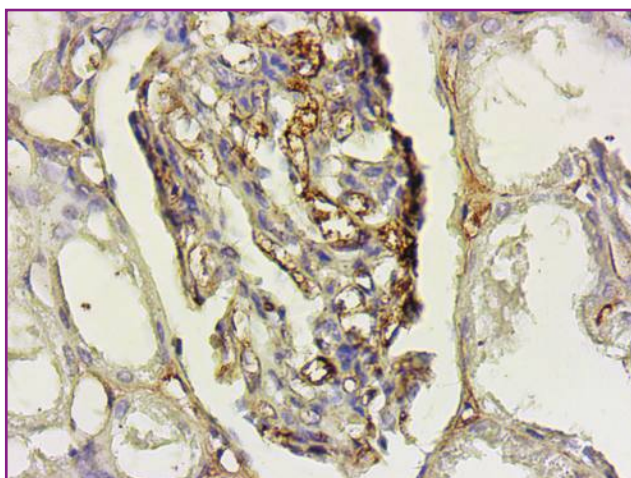


Рисунок 3. Лінійні, сегментарно-гранулярні депозити IgM вздовж ендотелію капілярів, в зонах склерозу, вогнищево в базальній мембрані капсули Боумена. ІГХД з IgM, збільшення $\times 400$

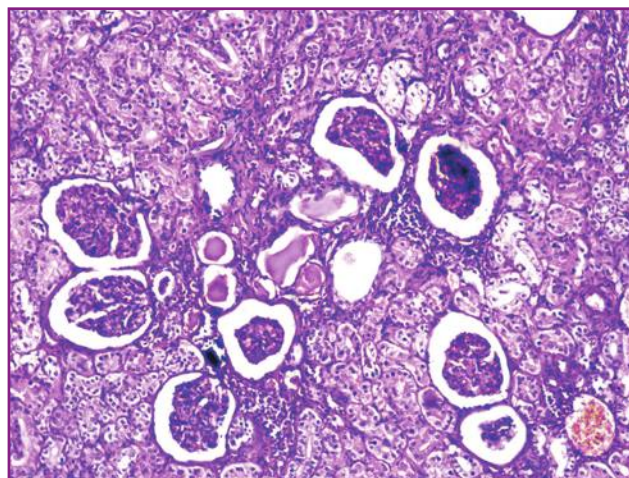


Рисунок 6. ФСГС, кістозноподібна дилатація частки каналців, дегенеративні зміни епітелію каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 50$

верифікований у 12 (60 %) випадках із залученням ≥ 50 % клубочків.

Для оцінки стану тубулоінтерстиціального компонента використовували критерій ОК Т — атрофію каналців/інтерстиціальний фіброз, які визначались як розрахунковий відсоток площі кори з атрофією каналців (за наявності) та інтерстиціального фіброзу. Залежно від площі змін отриманий результат розподіляли таким чином: T0 — < 25 %, T1 — $25\text{--}50$ % і T2 — > 50 % [16, 17]. Початковий інтерстиціальний фіброз стріми був виявлений у 5 (25 %) випадках, переважно за показником T0–T1. У випадку з мембранозним гломерулонефритом наявний «павутиноподібний» (webby) склероз інтерстицію інтенсивністю T1–T2. Дегенеративні зміни звистих каналців у вигляді різних видів паренхіматозної дистрофії з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію з потовщенням та розщепленням тубулярної базальної мембрани наявні у 9 (45 %) випадках зі ступенем вираженості T0–T1. Такі зміни мали вогнищевий характер з переважною перигломерулярною локалізацією при

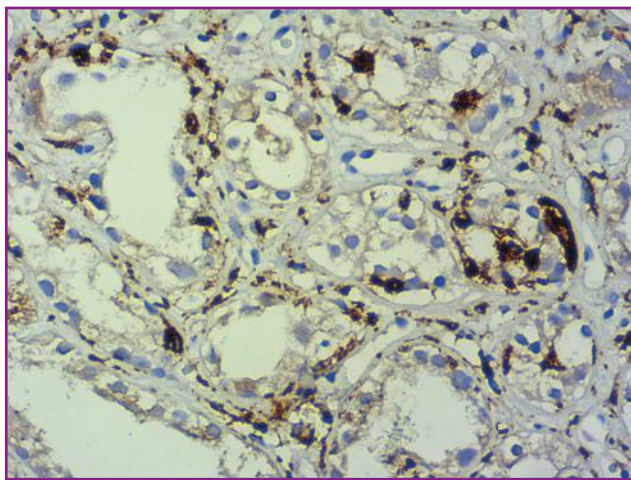


Рисунок 7. Позитивні В-лімфоцити в інтерстиціальному інфільтраті, проміж каналцями в стрімі. ІГХД з CD20, збільшення $\times 400$

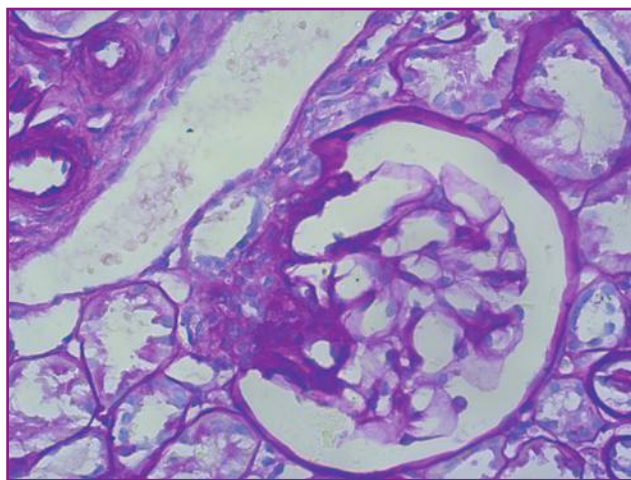


Рисунок 8. Формування фіброклітинного півмісяця, потовщення базальної мембрани капсули Боумена, дегенеративні зміни епітелію каналців, склероз судин. PAS-реакція, збільшення $\times 400$

ФСГС та повному склерозі клубочка. У 10 (50 %) випадках виявлені інтерстиціальні вогнищеві невеликого розміру лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. У даних випадках також виявлені дегенеративні зміни з вогнищами субатрофії й атрофії епітелію каналців. Кістозно-подібна дилатація каналців спостерігалась у 2 випадках (10 %) перигломерулярно, що розцінено як компонент морфологічного субстрату ВІЛ-АН (рис. 6), який є прогнозованим субстратом цитопатичної дії ВІЛ без прийому АРТ. При ІГХД-фенотипі клітинних інфільтратів відзначалось, що їх склад був переважно мономорфним, його становили CD68-позитивні макрофаги з експресією від «++» до «+++» та поодинокі CD20-позитивні В-лімфоцити (рис. 7).

Починаючи з 2013 року оновлена ОК включає критерій С (crescents) — наявність півмісяців і мікропівмісяців, що є проліферацією епітелію вісцеральних клітин капсули Боумена й епітеліальною гіперплазією та гіпертрофією. Оцінюється як C0 — відсутність півмісяців, C1 — наявність півмісяців в 1–4 клубочках та C2 — наявність півмісяців у більш ніж 4 клубочках [16, 17]. Такі зміни були нами виявлені лише в двох випадках (10 %) з показником C1 (рис. 8).

При зіставленні морфологічного патерна та рівня CD4+ у крові виявлено кореляцію поліморфності з рівнем імуносупресії: пацієнти з вираженою супресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру. З ростом рівня CD4+ спостерігається залучення клітинного імунітету (тубулоінтерстиціальні зміни), морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом. Водночас компоненти ВІЛ-АН та термінальні склеротичні зміни клубочків верифіковані в пацієнтів з більш збереженим імунним рівнем — від 100 до 200 CD4+. Це можна пояснити спотворенням імунної відповіді внаслідок імуносупресії, що в критичній зоні ($CD4+ < 50$ клітин) спотворює імункомпетентні механізми — антигенпрезентацію та продукування імуноглобулінів [8, 18, 19]. З іншого боку, склеротичні зміни, в зоні яких виявлено помірну експресію імуноглобулінів, можуть свідчити про наявність пролонгованого імунотоксичного ураження. На рис.

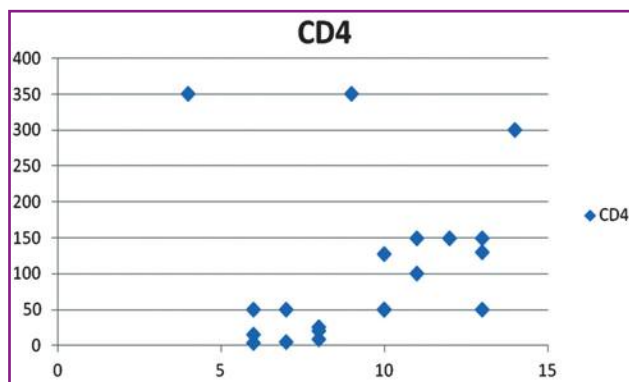


Рисунок 9. Залежність широти морфологічного спектра від рівня CD4+: вертикальна вісь — кількість CD4+ (cell/uL) у крові; горизонтальна вісь — кількість виявлених морфологічних змін у пацієнта

9 наведена залежність широти морфологічного спектра від рівня CD4+, де вертикальна вісь відображає кількість CD4+ (cell/uL) у крові, а горизонтальна — кількість виявлених морфологічних змін для кожного випадку.

У випадках, коли при високому рівні клітин спостерігалась найнижча кількість виявлених морфологічних змін, ураження нирок було невираженим, а склеротичні зміни — майже відсутніми. Також у 5 (25 %) випадках верифіковані клініко-морфологічні зміни, достатні для діагнозів мембранопроліферативного, мембранозного гломерулонефриту, та вогнищеві зміни, характерні для ВІЛ-АН.

Висновки

1. Морфологічна картина ураження нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС є поліморфною. Вона представлена як неспецифічними окремими нозологічними формами (мембранопроліферативним, мембранозним гломерулонефритом), так і патогномонічними змінами (ВІЛ-АН).

2. Спостерігається взаємозв'язок рівня імуносупресії та морфологічного патерна: пацієнти з вираженою імуносупресією демонструють меншу кількість знайдених змін, переважно склеротичного характеру, а зі збільшенням рівня CD4+ морфологічний субстрат збагачується проліферативним компонентом.

3. Експресія імунoglobulinів і компонентів системи комплементу при ІГХД верифікує наявність імунотоксичних уражень нирок при коінфекції ВІЛ/ВГС.

4. Морфологічні зміни у вигляді півмісяців, поширений ФСГС та повний гломерулосклероз можна вважати несприятливими прогностичними ознаками перебігу хвороби.

5. Для визначення детального морфогенезу доцільно в подальшому провести кореляційний аналіз отриманих результатів з контрольними групами — пацієнти з коінфекцією та моноінфекцією ВІЛ на АРТ.

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

Фінансування: витрати на дослідження, його аналіз та представлення покриті власними коштами дослідників.

References

- Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008 Sep 12;22(14):1799-807. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e0152.
- Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med*. 2017 Feb;Mar;25(1):13-16.
- Rossi C, Raboud J, Walmsley S, et al; Canadian Observational Cohort (CANOC) Collaboration. Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2017 Apr 4;17(1):246. doi: 10.1186/s12879-017-2350-8.

- Izzedine H, Sene D, Cacoub P, et al. Kidney diseases in HIV/HCV-co-infected patients. *AIDS*. 2009 Jun 19;23(10):1219-26. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832ac36a.
- Bruggeman LA, Nelson PJ. Controversies in the pathogenesis of HIV-associated renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Oct;5(10):574-81. doi: 10.1038/nrneph.2009.139.
- Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017 Dec 14;377(24):2363-2374. doi: 10.1056/NEJMra1508467.
- Shmagel KV, Shmagel NG, Chereshnev VA. Immunity activation In HIV infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504. (in russian).
- Ketlinsky SA. Humoral immune response to HIV-1 infection and altered function of B lymphocytes. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(3):183-188. doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-183-188.
- Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, Grandaliano G, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol*. 2005 Jun;140(3):498-506. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02778.x.
- Andr P, Komurian-Pradel F, Deforges S, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol*. 2002 Jul;76(14):6919-28. doi: 10.1128/jvi.76.14.6919-6928.2002.
- Kolesnik, Nepomniachtchi V, Samuseva E. Morphological classification of renal diseases. Available from: https://eurecamed.com.ua/services/morphological_classification_of_renal_diseases. Accessed: 2017 Jul.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.6.
- Haas M, Rastaldi MP, Fervenza FC. Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int*. 2014 Apr;85(4):779-93. doi: 10.1038/ki.2013.375.
- Huang X, Ma L, Ren P, et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagn Pathol*. 2019 May 10;14(1):40. doi: 10.1186/s13000-019-0818-0.
- Wang M, Wang R, He X, et al. Using MEST-C Scores and the International Study of Kidney Disease in Children Classification to Predict Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children. *Front Pediatr*. 2021 Apr 14;9:658845. doi: 10.3389/fped.2021.658845.
- Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2384-8. doi: 10.2215/CJN.01170211.
- Salim SA, author; Batuman V, editor. What is the MEST-C score for immunoglobulin A (IgA) nephropathy? Available from: <https://www.medscape.com/answers/239927-81336/what-is-the-mest-c-score-for-immunoglobulin-a-iga-nephropathy>. Accessed: May 19, 2020.
- Saidakova, EV, Shmagel, KV, Korolevskaya, LB, et al. CD4+ T-Cell Cycling in HIV-Infected Patients with the Discordant Immunologic Response to the Antiretroviral Therapy. *Cell Tiss. Biol*. 2019;13:55-63. doi: 10.1134/S1990519X19010097.
- Shmagel KV, Shmagel NG, Chereshnev VA. Immunity activation In HIV infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(5):489-504. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-489-504. (in russian).
- Alter G, Moody MA. The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202 Suppl 2(Suppl 2):S315-22. doi: 10.1086/655654.

Отримано/Received 29.04.2021

Рецензовано/Revised 13.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2021 ■

Information about authors

Anna Gorodetska, graduate student of Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Head of pathology department in Kyiv city clinical hospital 5, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380991161109, e-mail: Einzameit2@gmail.com, pathology@kml5.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0375-3927>

Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com, pathology-nmapo@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>

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

Funding. The research had no sponsor support. Costs for investigation, its analysis, and presentation are covered by the authors only.

A.I. Gorodetska¹, O.O. Dyadyk², M.D. Ivanova²

¹PNU "Kyiv City Clinical Hospital 5", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical and morphological characteristic of kidney damage in HIV/HCV co-infected patients who did not receive antiretroviral therapy

Abstract. In the era of antiretroviral therapy (ART), the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients is a significant complication not directly related to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), the risk of which is increased with co-infection with hepatitis C virus (HCV). The pathogenetic pathways of the development of kidney tissue damage and the formation of a morphological substrate for each of the viruses are different, but the immune-mediated mechanisms are a common link for the development of immune complex diseases. We studied renal necropsy samples in 20 patients with HIV/HCV co-infection who did not receive ART, and the dependence of the identified morphological substrate on the level of CD4+ in the blood, to assess and predict their morphogenesis. We observed predominantly segmental mesangial proliferation with an expansion of the mesangial matrix and glomerular involvement $\geq 50\%$ in 15 (75 %) cases and glomerular involvement $< 50\%$ in 3 (15 %) cases. Endocapillary proliferation (E), infiltration of glomeruli with monocytes, neutrophil leukocytes, segmental macrophages were found in 2 (10 %) cases with the involvement of $\geq 50\%$ of glomeruli, which was regarded as an exudative component of the inflammatory response. In all cases, sclerosis of capillary loops was verified, which was mainly accom-

panied by their collapse, thickening of the capillary walls, namely the basement membranes of capillaries and segmental sclerosis of capillary loops of the glomeruli of varying severity. Initial interstitial stromal fibrosis was found in 5 (25 %) cases, degenerative changes in the convoluted tubules — in 9 (45 %), mainly with the T0–T1 level. Positive expression of IgA, IgM, IgG, and C3 complement fractions in the form of linear and granular deposits along the capillary endothelium was detected with an intensity of “+” to “++”. We compared the verified morphological pattern and the level of CD4+ in the blood and found that patients with deeper immunosuppression show fewer changes, mainly characterized as sclerotic. Moreover, with an increase in the level of CD4+, the morphological substrate is enriched with a proliferative component. Expression of immunoglobulins and components of the complement system in immunohistochemical assay, in particular in areas of sclerotic changes, verifies the presence of prolonged immune complex associated lesions. To determine the detailed morphogenesis, it is advisable to perform a further correlation analysis of the data obtained with the control.

Keywords: HIV; viral hepatitis C; chronic kidney disease; glomerulonephritis; CD4+; HIV-associated nephropathy; immune complex kidney damage; morphogenesis

Городецкая А.И.¹, Дядык Е.А.², Иванова М.Д.²

¹Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевская городская клиническая больница № 5», г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Клинико-морфологическая характеристика поражения почек при коинфекции ВИЧ/ВГС у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию

Резюме. В эпоху антиретровирусной терапии (АРТ) развитие хронической болезни почек (ХБП) у ВИЧ-инфицированных пациентов является весомым осложнением, непосредственно не связанным с синдромом приобретенного иммунодефицита, риск развития которого значительно увеличивается при коинфекции вирусом гепатита С (ВГС). Патогенетические пути развития поражения тканей почки и формирования морфологического субстрата для каждого из вирусов разные, но иммуноопосредованные механизмы являются общим звеном для развития иммунокомплексных заболеваний. Для оценки и прогнозирования их морфогенеза мы исследовали некропсию почек 20 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые не получали АРТ, и зависимость выявленного морфологического субстрата от уровня CD4+ в крови. Мы наблюдали преимущественно сегментарную мезангиальную пролиферацию с расширением мезангиального матрикса и поражением клубочков $\geq 50\%$ в 15 (75 %) случаях, а также с вовлечением $< 50\%$ клубочков в 3 (15 %) случаях. Эндокапиллярная пролиферация, инфильтрация клубочков моноцитами, нейтрофильными лейкоцитами, сегментарными макрофагами обнаружены в 2 (10 %) случаях при вовлечении $\geq 50\%$ клубочков, что было расценено как экссудативный компонент воспалительной реакции. Во всех случаях верифицированы склероз капиллярных петель, который преимущественно сопровождался их

спадением/коллапсом, утолщение стенок капилляров, а именно базальных мембран капилляров, и сегментарный склероз капиллярных петель клубочка разной степени выраженности. Начальный интерстициальный фиброз стромы был обнаружен в 5 (25 %) случаях, дегенеративные изменения извитых канальцев — в 9 (45 %), преимущественно с показателем T0–T1. Позитивная экспрессия IgA, IgM, IgG и C3 фракции компонента в виде линейных и гранулярных депозитов вдоль эндотелия капилляров имела интенсивность от «+» до «++». При сопоставлении морфологического паттерна и уровня CD4+ в крови обнаружено, что пациенты с выраженной иммуносупрессией демонстрируют меньшее количество изменений, преимущественно склеротического характера, а с ростом уровня CD4+ морфологический субстрат обогащается пролиферативным компонентом. Экспрессия иммуноглобулинов и компонентов системы компонента при иммуногистохимическом исследовании, в частности в зонах склеротических изменений, верифицирует наличие пролонгированных иммунокомплексных повреждений. Для определения детального морфогенеза является целесообразным проведение в дальнейшем корреляционного анализа полученных данных с контрольными группами.

Ключевые слова: ВИЧ; вирусный гепатит С; хроническая болезнь почек; гломерулонефрит; CD4+; ВИЧ-ассоциированная нефропатия; иммунокомплексное поражение почек; морфогенез

Іванов Д.Д. 

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

Безпечність та ефективність дезінтоксикаційної терапії Реосорбілактом при ХХН 1–3-ї стадії

For citation: *Роски. 2021;10(2):65-69. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234321*

Резюме. Проблема дезінтоксикаційної терапії, зокрема при хворобах нирок, є важливою складовою сучасного лікування. Порушення функції нирок значно ускладнює проведення дезінтоксикаційних заходів принаймні з двох причин. Перша — це зниження кліренсу токсичних речовин, збільшення їх умісту та перерозподіл в тканинах організму при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації. Друга причина — зміна самої фармакодинаміки дезінтоксикаційних засобів через зниження функції нирок. Реосорбілакт — це гіперосмолярний кристалоїдний електролітний розчин для інфузій, що має дезінтоксикаційну, реологічну та залужуючу дію зі стимуляцією перистальтики кишечника. Препарат використовується для корекції метаболічного ацидозу, не викликає різких коливань рН завдяки вмісту натрію лактату, дія якого проявляється за 20–30 хвилин після введення. Інший важливий компонент препарату — сорбітол, що у формі ізотонічного розчину має дезагрегантну дію, поліпшуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин. Хлорид натрію у складі препарату поповнює дефіцит іонів натрію та хлору, виконуючи регідратуючу дію та збільшуючи об'єм циркулюючої крові, посилюючи діурез, а хлорид кальцію поповнює дефіцит іонів кальцію, знижуючи проникність судинної стінки та запобігаючи таким чином розвитку запальних реакцій. У статті наведений детальний аналіз застосування Реосорбілакту з акцентом на захворювання нирок та їх функцію. Реосорбілакт може ефективно і безпечно застосовуватись у дозі 200 мл при масі тіла менше ніж 60 кг та до 400 мл при масі тіла понад 60 кг двічі на добу при розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації понад 45 мл/хв/м² та відсутності декомпенсованої серцевої недостатності і гіпертонічної хвороби III стадії.

Ключові слова: Реосорбілакт; хронічна хвороба нирок; дезінтоксикація; безпечність дезінтоксикації

Хронічна хвороба нирок (ХХН) на сьогодні є всесвітньою проблемою і тягарем у системі охорони здоров'я, що швидко зростає у популяції та спричинює великі соціоекономічні втрати. ХХН є гетерогенною групою розладів, що уражають нормальну структуру та функцію нирки, включаючи множинні ниркові та позаниркові симптоми із різноманітним впливом на організм [1]. Одними із важливих аспектів лікування ХХН є дотримання гідратаційного статусу та детоксикаційна терапія. Інтоксикація справляє великий вплив на загальний стан пацієнта при ХХН та на перебіг хвороби, призводячи до прискореної втрати функції нирки та прискореного переходу на діаліз. Відзначається, що досі велика кількість пацієнтів у світі не має доступу до своєчасної та якісної діагностики, що призводить

до виявлення ХХН на пізніх стадіях та ускладнює лікування [2–4].

Оскільки основною метою лікування пацієнтів з ХХН є збереження фільтраційної функції нирки та віддалення або уникнення діалізу, детоксикаційній терапії на сьогодні приділяється велика увага [5].

У клінічній практиці нефролога існують два основних типи інтоксикації: інтоксикація *per se*, наприклад, при інфекційних захворюваннях, таких як гострий пієлонефрит, і та, що виникає при зниженні очисної функції нирок — при гострому або хронічному ураженні нирок.

У веденні пацієнтів з гострим ураженням нирок (ГУН) велика увага приділяється гемодинамічному статусу пацієнта. Гіпотензія у цих пацієнтів призво-

дить до зниження ниркової перфузії та швидкої втрати функції нирки, що, у свою чергу, призводить до порушення механізму ниркової регуляції кровообігу, який у нормі є стабільним. Управління рівнем артеріального тиску та кровообігом вимагає ретельного вибору та титрування розчинів, що вводяться. Вазопресорні препарати можуть посилити зниження перфузії тканин при недостатньому об'ємі циркулюючої крові (ОЦК), але важливо пам'ятати, що пацієнти з ГУН мають ризик перевантаження об'ємом рідини, що чинить шкідливу дію, незважаючи на збільшений інтраваскулярний простір. Рідини та вазоактивні препарати, що вводяться, повинні обиратись та вимірюватись дуже уважно з урахуванням та моніторингом гемодинамічного статусу. За відсутності геморагічного шоку міжнародними рекомендаціями KDIGO пропонується використання ізотонічних кристалоїдних розчинів на протидію колоїдним з метою збільшення інтраваскулярного об'єму у пацієнтів із ГУН [6]. Оптимізація гемодинамічного статусу і корекція дефіциту ОЦК справляє позитивний вплив на функцію нирки та мінімізує подальший розвиток ураження нирки, що потенційно полегшує відновлення після ГУН та її негативних наслідків [6]. Таким чином, інфузійна терапія при ГУН має на меті нормалізацію ОЦК, покращення реології та корекцію електролітного і кислотно-основного дисбалансу. Доцільність проведення інфузійної терапії зумовлена великим відсотком пацієнтів із преренальним ГУН (30–60 %), при якому своєчасне й адекватне лікування в більшості випадків виключає необхідність застосування екстракорпоральних методів лікування [7].

Разом із тим існує низка досліджень, що демонструють зв'язок посиленої гідратації та підвищення смертності при ГУН та ХХН [8–15].

Посилена гідратація має сильну залежність від функціонального резерву нирки (ФРН) і втрачає можливі переваги при ХХН стадії 3 та більше. Основною метою гідратації є забезпечення фізіологічного діурезу (1,2–1,8 л) та нормальної осмолярності сечі. Примусова гіпергідратація нерідко є надмірною та не сприяє здоровому способу життя.

Посилена гідратація може мати переваги у людей зі збереженою функцією нирок та у пацієнтів із ХХН стадії 1 за умови збереження ФРН, запобігаючи втраті розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), але не рекомендована пацієнтам із ХХН стадій 3–5, оскільки зі зниженням функції нирки примусова гіпергідратація прискорює втрату функції нирок за показником рШКФ із темпом 5,3 мл/хв проти 3,9 мл/хв без гідратації. Ймовірно, високий ФРН дозволяє отримати переваги посиленої гідратації, саме тому вона не рекомендована при ХХН стадій 3–5 [11–15].

При ХХН важливим компонентом патогенетичного лікування є усунення розладів гемодинаміки та мікроциркуляції, корекція кислотно-основного стану та інтоксикації. Тривале застосування антибіотиків та уросептиків також сприяє розвитку супутніх ускладнень, тому застосування препаратів детоксикаційної

дії є важливим компонентом схеми лікування таких пацієнтів [16].

Наголошується, що саме колоїдні та кристалоїдні розчини зі збалансованим електролітним складом рекомендовані для відновлення гідратаційного статусу пацієнтів з ГУН та ХХН і такі самі розчини рекомендовані для пацієнтів із ризиком розвитку ГУН/ХХН із запобіжною метою [6, 7].

Для збалансованої гідратації на сьогодні широко використовуються комплексні інфузійні розчини, одним з яких є Реосорбілакт, у складі якого наявні сорбітол і лактат натрію в ізотонічній концентрації.

Реосорбілакт — це гіперосмолярний кристалоїдний електролітний розчин для інфузій, що має дезінтоксикаційну, реологічну та олузнюючу дію зі стимуляцією перистальтики кишечника. Препарат використовується для корекції метаболічного ацидозу, не викликає різких коливань рН завдяки вмісту натрію лактату, дія якого проявляється за 20–30 хвилин після введення. Інший важливий компонент препарату — сорбітол, що у формі ізотонічного розчину має дезагрегантну дію, поліпшуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин. Хлорид натрію у складі препарату поповнює дефіцит іонів натрію та хлору, виконуючи регідратуючу дію та збільшуючи об'єм циркулюючої крові, посилюючи діурез, а хлорид кальцію поповнює дефіцит іонів кальцію, знижуючи проникність судинної стінки та запобігаючи таким чином розвитку запальних реакцій. Хлорид калію довершує функцію відновлення водно-електролітного балансу із помірною діуретичною дією, поліпшує провідну та скорочувальну функцію скелетних м'язів, що є важливою 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 поліпшення мікроциркуляції та перфузії тканин — м'яким [16–18].

Реосорбілакт показаний для поліпшення капілярного кровотоку з метою лікування та профілактики шоківих станів, при гострих крововтратах, інфекційних захворюваннях, опіковій хворобі, інтоксикаціях та сепсисі. Препарат широко використовується у перед- та післяопераційному періоді з метою профілактики тромбозів, тромбофлебітів, ендартеріїтів та хвороби Рейно [17].

У нефрологічній практиці пієлонефрит та ХХН часто вимагають додаткової гідратації та детоксикаційної терапії. Реосорбілакт показаний для лікування набряків, пов'язаних та не пов'язаних з гіпопротейнемією, оскільки має діуретичний ефект завдяки посиленню ниркового кровотоку. Крім того, виражений протинабряковий ефект досягається завдяки відсутності в людини механізмів реабсорбції багатоатомних спиртів у проксимальних ниркових канальцях [7, 19].

Висока осмолярність розчину формує стійке підвищення онкотичного тиску та виражені дезагрегантні властивості. Натрію лактат, що входить до його скла-

ду, сприяє поступовому підвищенню лужного резерву крові. Для корекції ацидозу препарат використовується в концентрації 8–10 мл/кг на добу.

Використання Реосорбілакту при нефротичному синдромі та функціональній гострій нирковій недостатності дозволяє підвищити концентрацію натрію в сироватці крові. Таким чином, створюються умови для ефективного використання петльових діуретиків у цих груп пацієнтів [7].

Реосорбілакт у дозі 8–10 мл/кг на добу є основою дезінтоксикаційної терапії при пієлонефриті (ПН), адже, окрім антибактеріальної та протизапальної терапії, у пацієнтів з ПН використовують посиндромну терапію — лікування дегідратації шляхом водного навантаження, а для покращення ниркового кровообігу та дезінтоксикації застосовують Реосорбілакт внутрішньовенно у дозі 6–8 мл/кг, за стандартною схемою призначають інфузії препарату протягом 3 діб у дозі 200 мл двічі на добу [7, 20]. Реосорбілакт має позитивний вплив на перебіг хронічного ПН завдяки м'якій та ефективній детоксикаційній дії. Одне з досліджень вивчало вплив Реосорбілакту на клініко-лабораторні показники у 26 хворих на хронічний пієлонефрит. Результати свідчили про позитивний вплив препарату на перебіг захворювань нирок, що виявлялось у вірогідному зниженні рівня сечовини та креатиніну в крові, збільшенні швидкості клубочкової фільтрації та зменшенні вираженості артеріальної гіпертензії, що робить можливим використання Реосорбілакту у пацієнтів із ХХН [21, 22]. Покращення мікроциркуляції та перфузії тканин, полегшене переміщення рідини з тканин у судинне русло та стимуляція діурезу має виражений детоксикаційний ефект та призводить до швидкого покращення стану пацієнта.

Реосорбілакт також входить до клінічного протоколу лікування інфекцій сечової системи у дітей як засіб для посиндромної корекції — детоксикант [23]. Розрахунок дози залежить від маси пацієнта: 200 мл — при масі тіла до 60 кг та 400 мл при масі пацієнта > 60 кг, курс лікування триває 7–10 днів.

У пацієнтів із ХХН 1–4-ї стадії Реосорбілакт значно поліпшує показники кардіогемодинаміки — зростають ударний об'єм та фракція викиду лівого шлуночка, вірогідно знижується артеріальний тиск, знижується вираженість синдрому спастико-атонічної васкулопатії та периваскулярних набряків, спостерігається поліпшення реології крові та циркуляції, зменшується частота агрегації еритроцитів та спостерігається тенденція до зниження кількості лейкоцитів у крові [16].

Окрім ХХН, Реосорбілакт використовується при клінічних станах, коли обмежене введення рідини (інсульт, тромбоемболія, декомпенсована серцева недостатність, гіпертонічна хвороба III стадії), та демонструє свою ефективність у лікуванні сепсису [24–26].

Призначення збалансованих кристалоїдних внутрішньовенних розчинів є опцією вибору для патогенетичного лікування респіраторних інфекцій та пневмонії (у дозі 200–400 мл/день), у тому числі спричиненої COVID-19. У таких пацієнтів використання

Реосорбілакту сприяє поліпшенню оксигенації крові, покращенню регуляції температури тіла та скорочує час перебування пацієнта в стаціонарі та необхідність подовження оксигенотерапії. Встановлено, що використання гіперосмолярних розчинів дозволяє зменшити об'єм інфузії, що актуально при рестриктивному режимі. Препарат знижує ознаки поліорганної недостатності та інтоксикації, забезпечуючи ефективну та надійну регідратацію, не спричиняючи перевантаження рідиною й виникнення набряків легень та інших локалізацій [21, 25].

Недостатність чітких протоколів лікування пневмоній, спричинених коронавірусною хворобою COVID-19, вимагає пошуку ефективних стратегій регідратаційної та детоксикаційної терапії. Відомо, що застосування Реосорбілакту у пацієнтів, хворих на COVID-19, призводило до скорочення тривалості захворювання та швидшого зниження рівнів С-реактивного білка і D-димеру у крові на момент закінчення лікування, зменшення частоти легеневих ускладнень і тривалості перебування на штучній вентиляції легень [25, 26].

Цікаве дослідження встановило позитивний вплив Реосорбілакту при дофамінзалежній компенсації сепсисіндукованої гіпотензії, за якої спостерігається зниження швидкості клубочкової фільтрації та кліренсу натрію. Інфузійне навантаження Реосорбілактом сприяло збільшенню діурезу внаслідок зменшення реабсорбції води, зростанню кліренсу натрію та осмотично активних речовин, збільшенню швидкості клубочкової фільтрації та посиленню волюмо- і осморегуляторної функції нирок [27].

У гастроентерології синдром інтоксикації часто є проявом хронічного захворювання і супутником його загострення. Склад і механізм дії Реосорбілакту роблять його препаратом вибору для безпечного та ефективного лікування інтоксикаційних станів, гострих та хронічних захворювань гастроінтестинального тракту та гепатобіліарної системи. Препарат успішно бореться з ендогенними та екзогенними інтоксикаціями, знижуючи концентрацію токсичних речовин у крові та тканинах органів, покращуючи ниркову фільтрацію, моторику кишечника та жовчовивідних шляхів та метаболізм у печінці. Такий ефект сприяє покращенню загального стану та швидшому відновленню пацієнта [21].

Детоксикаційну терапію важливо проводити не лише інфузійним, а й пероральним шляхом. Збалансований сольовий і мінеральний склад лікувальної води ReO забезпечує швидке відновлення електролітного балансу, ефективно усуваючи симптоми дегідратації (головний біль, втома, сухість шкіри та слизових оболонок). Воду використовують для запобігання зневодненню, нормалізації діурезу та детоксикації протягом 7–10 днів [21].

Реосорбілакт є основним вибором для інфузійної дезінтоксикації у людей з ураженням нирок у дозі 200–400 мл/добу; можливе його поєднання із пероральною регідратацією за допомогою питної води, наприклад ReO або «Ф'юджі», до досягнення діурезу у межах 2,4–3,0 л.

Конфлікт інтересів. Автор отримував гонорари від компанії «Юрія-Фарм».

Фінансування. Стаття підготовлена власним коштом автора.

Внесок автора. Стаття написана автором самостійно, без участі компанії «Юрія-Фарм».

References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 1: Introduction. Kidney Inter Suppl. 2012;2(2):156-152.*
2. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, 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 Sep;94(3):567-581. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.*
3. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis. 2014 May;63(5):789-797. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.012.*
4. Yamada Y, Ikenoue T, Saito Y, Fukuma S. Undiagnosed and untreated chronic kidney disease and its impact on renal outcomes in the Japanese middle-aged general population. *J Epidemiol Community Health. 2019 Dec;73(12):1122-1127. doi:10.1136/jech-2019-212858.*
5. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl. 2013;3(1):1-150.*
6. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter Suppl. 2012;2(1):1-138.*
7. Pyrig LA, Ivanov DD, Taran OI, et al., authors; Pyrig LA, Ivanov DD, editors. *Nefrologija: nacional'nyj pidruchnyk [Nephrology: national textbook]. Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu; 2014. 316 p. (in Ukrainian).*
8. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol. 2010 Sep;6(9):521-529. doi:10.1038/nrneph.2010.100.*
9. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int. 2009 Aug;76(4):422-427. doi:10.1038/ki.2009.159.*
10. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care. 2008;12(3):R74. doi:10.1186/cc6916.*
11. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab. 2020;76(Suppl 1):69-70. doi:10.1159/000515276.*
12. 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. *Arch Balk Med Union. Sept 2019;54(3):11-17. doi:10.31688/ABMU.2019.54.3.06.*
13. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, et al. 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.*
14. Ivanov DD, Ivanova MD. Hydration: the review of 3 trials. *Počki. 2020;9(1):10-13. doi:10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.*
15. Wagner S, Merkling T, Metzger M, et al. Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study. *Nephrol Dial Transplant. 2021 Feb 12;36(2):gfab036. doi:10.1093/ndt/gfab036.*
16. Krasnyuk EK, Moyseyenko VA, Nykula TD, Palamar BI. Influence Reosorbilact on cardiohemodynamics and microcirculation parameters at the patients with chronic kidney disease. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal. 2008;(22):25. (in Ukrainian).*
17. Instructions for use Reosorbilact. Available from: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=14632>.
18. Chistik T. Multicenter randomized trial Rheostat - study of the efficacy and safety of using the drug Rheosorbilact in patients with various nosologies accompanied by endogenous intoxication syndrome. *Novosti Meditsiny i Farmatsii. 2019;(678):6-8. (in Russian).*
19. Nikonov VV, Lyzohub KI, Lyzohub MV. Infusion therapy for pneumonia: what's new? *Medicina neotlozhnyh sostoinij. 2020;16(2):31-36. doi:10.22141/2224-0586.16.2.2020.203138. (in Ukrainian).*
20. Myhajlovs'ka NS, Lisova OO, Minjajlenko LJe. Algoritm dijil'nosti simejnogo likarja pry osnovnyh zahvorjuvannjah sechovydil'noi' systemy: navchal'no-metodychnyj posibnyk [Algorithm of the family doctor's activity in case of major diseases of the urinary system: teaching guide]. *Zaporizhzhia: ZDMU; 2018. 148 p. (in Ukrainian).*
21. International Congress on Infusion Therapy. Resolution and video of the teleconference Infusion Therapy School. Available from: <https://infusiontherapy.org/en/news/resolution-and-video-of-the-teleconference-infusion-therapy-school--p441>. Accessed: March 30, 2021. (in Ukrainian).
22. Savokhina MV. Intravenous fluids in the pathogenetic therapy of patients with chronic pyelonephritis. *Ukrainian Chemotherapeutic Journal. 2012;(26):217-220. (in Russian).*
23. Fomina SP. Urinary tract infection in children: the clinical protocol draft. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2017;(56):48-67. doi:10.31450/ukrjnd.4(56).2017.05. (in Ukrainian).*
24. Reosorbilact. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/267128/>. Accessed: May 30, 2021. (in Ukrainian).
25. Moroz LV, Kul'chak OI, Chyshkevych IV. Efficacy of combination therapy with Xavron, Tivorel and Reosorbilact in patients with pneumonia caused by COVID-19: clinical cases. *Novosti Meditsiny i Farmatsii. 2021;(745):6-11. (in Ukrainian).*
26. Orbegozo D, Vincent JL, Creteur J, Su F. Hypertonic Saline in Human Sepsis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg. 2019 Jun;128(6):1175-1184. doi:10.1213/ANE.0000000000003955.*
27. Konovchuk VM, Andrushchak AV. The effect of Reosorbilact on volumetric and osmoregulatory renal functions in patients with dopamine-dependent compensation for sepsis-induced hypotension. *J Educ Health Sport. 2018;8(2):280-289. doi:10.5281/zenodo.1186275.*

Отримано/Received 05.05.2021

Рецензовано/Revised 20.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.05.2021 ■

Information about author

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

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

D.D. Ivanov

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

Safety and effectiveness of Rheosorbilact detoxification therapy in stage 1–3 CKD

Abstract. The problem of detoxification therapy, in particular for kidney disease, is an important component of modern treatment. Renal dysfunction significantly complicates detoxification measures for at least two reasons. The first is to reduce the clearance of toxic substances, increase their content and redistribution in body tissues while reducing the glomerular filtration rate. The second reason is a change in the pharmacodynamics of detoxification drugs due to decreased renal function. Rheosorbilact is a hyperosmolar crystalloid electrolyte solution for infusion, which has detoxifying, rheological and alkalizing action with stimulation of intestinal motility. The drug is used to correct metabolic acidosis without causing sharp fluctuations in pH, due to the sodium lactate content, the effect of which manifested itself in 20–30 minutes after administration. Another important component of the drug is sorbitol, which in the form of an isotonic solution has a disaggre-

gating effect, improving microcirculation and tissue perfusion. Sodium chloride in the drug replenishes the deficiency of sodium and chlorine ions, performing a rehydrating effect and increasing the volume of circulating blood, increasing diuresis, and calcium chloride replenishes the deficiency of calcium ions, reducing the permeability of the vascular wall and thus preventing the development of inflammatory reactions. The article presents a detailed analysis of the use of Rheosorbilact with an emphasis on kidney disease and their function. Rheosorbilact can be used effectively and safely at a dose of 200 ml at a body weight of less than 60 kg and up to 400 ml at a body weight of more than 60 kg twice a day at an estimated glomerular filtration rate of more than 45 ml/min/m² and no decompensated heart failure and stage III hypertension.

Keywords: Rheosorbilact; chronic kidney disease; detoxification; detoxification safety

Иванов Д. Д.

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

Безопасность и эффективность дезинтоксикационной терапии Реосорбилактом при ХБП 1–3-й стадий

Резюме. Проблема дезинтоксикационной терапии при болезнях почек является важной составляющей современного лечения. Нарушение функции почек значительно усложняет проведение дезинтоксикационных мероприятий по крайней мере по двум причинам. Первая — это снижение клиренса токсичных веществ, увеличение их содержания и их перераспределение в тканях организма при уменьшении скорости клубочковой фильтрации. Вторая причина — изменение самой фармакодинамики дезинтоксикационных средств за счет снижения функции почек. Реосорбилакт — это гиперосмолярный кристаллоидный электролитный раствор для инфузий, оказывающий дезинтоксикационное, реологическое и ошелачивающее действие со стимуляцией перистальтики кишечника. Препарат используется для коррекции метаболического ацидоза, не вызывая резких колебаний pH, благодаря содержанию натрия лактата, действие которого проявляется через 20–30 минут после введения. Другой важный компонент препарата — сор-

битол, который в форме изотонического раствора оказывает дезагрегантное действие, улучшая микроциркуляцию и перфузию тканей. Хлорид натрия в составе препарата восполняет дефицит ионов натрия и хлора, оказывая регидратационное действие и увеличивая объем циркулирующей крови, усиливая диурез, а хлорид кальция восполняет дефицит ионов кальция, снижая проницаемость сосудистой стенки и предотвращая таким образом развитие воспалительных реакций. В статье приведен детальный анализ применения Реосорбилакта с акцентом на заболевания почек и их функцию. Реосорбилакт может эффективно и безопасно применяться в дозе 200 мл при массе тела менее 60 кг и до 400 мл при массе тела более 60 кг дважды в сутки при расчетной скорости клубочковой фильтрации более 45 мл/мин/м² и отсутствии декомпенсированной сердечной недостаточности и гипертонической болезни III стадии.

Ключевые слова: Реосорбилакт; хроническая болезнь почек; дезинтоксикация; безопасность дезинтоксикации

Єгудіна Є.Д.¹ , Дядик О.О.² , Трипілка С.А.³ , Тер-Вартаньян С.Х.¹¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Взаємозв'язок між злоякісними новоутвореннями та автоімунітетом. Огляд літератури і розбір клінічного випадку

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):70-77. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234322

Резюме. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням, у вигляді паранеопластичного синдрому (ПНС). ПНС — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (автоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів. У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Ключові слова: ревматичні захворювання; злоякісні новоутворення; автоімунітет; паранеопластичний синдром; системний червоний вовчак; нефробіопсія

Вступ

Співіснування ревматичних і неопластичних процесів широко дискутується. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням [1]. Останнє назива-

ють паранеопластичним синдромом (ПНС). Паранеопластичний синдром — це клінічні прояви дистантного ефекту пухлини, що виникають в результаті біохімічних, гормональних або імунологічних порушень, індукованих пухлиною.

Крім того, відзначено, що протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби, також можуть збільшити ризик злоякісних новоутворень. Зокрема, повідомляється про підвищені ризики злоякісних новоутворень, найчастіше лімфом та раку січового міхура, на тлі лікування циклофосфамідом, лімфом — на тлі лікування метотрексатом і раку шкіри, особливо немеланомного, на тлі лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини та метотрексатом [2–4].

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

Для кореспонденції: Єгудіна Єлизавета Давидівна, доктор медичних наук, професор, керівник освітнього центру, Клініка сучасної ревматології, Дніпровська набережна, 25, м. Київ, 49000, Україна; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; контактний тел. +38 (099) 059 54 75.

For correspondence: Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovskaya embankment, 25, Kyiv, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +38 (099) 059 54 75.

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

У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 25 років, звернулася зі скаргами на виражені набряки ніг, збільшення живота, задишку, загальну слабкість, дифузну алопецію, підвищення температури до субфебрильних цифр.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою протягом року, коли зазначалися періодичні підвищення температури до 37,1–37,3 °С, болі в дрібних суглобах кистей, слабкість. До лікарів не зверталася, не обстежувалася. Протягом останнього місяця відзначались погіршення, збільшилась загальна слабкість, з'явилися виражені набряки гомілок і стоп.

Об'єктивне дослідження. Загальний стан середньої тяжкості, пацієнтка нормостенічної статури (ІМТ 23 кг/м²), шкірні покриви та видимі слизові бліді, периферичні лімфатичні вузли і щитоподібна залоза не збільшені. Над легень перкуторний звук ясний легеневи, нижче Х ребра по лопатковій лінії — притуплений, дихання зліва і справа нижче кута лопатки ослаблене, на решті легень — везикулярне, межі відносно серцевої тупості не розширені, діяльність серця ритмічна, тони приглушені, шумів немає. Артеріальний тиск d = s 150/90 мм рт.ст. Пульс 88 ударів за хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Язик вологий, обкладений біло-жовтим нальотом. Живіт збільшений в об'ємі, ймовірно, за рахунок асцити, при пальпації м'який, безболісний. Кишечник для пальпації не доступний. Печінка перкуторно біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Виражені набряки стоп, гомілок до колінних суглобів. Суглоби зовні не змінені, рух у них у повному обсязі, безболісні.

Пацієнтка дообстежена (дані лабораторних дообстежень наведені в табл. 1, 2). Привертала увагу увагу наявність лейкопенії (лейкоцити $3,23 \times 10^9/\text{л}$), збільшеної швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — до 30 мм/год, гіпопротейнемії (загальний білок — 26 г/л), гіперхолестеринемії, в загальному аналізі сечі й аналізі сечі на добовий білок — масивна протеїнурія (добова протеїнурія — 20 г/л, разова порція сечі — білок 4,58 г/л). Пацієнтці рекомендовано інструментальне та імунологічне дообстеження. При імунологічному дослідженні: ANA 1 : 1280, anti-dsDNA IgG > 300 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), Anti-Sm 25 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), anti-RNP «+», С3-компонент комплементу 0,21 г/л (норма 0,90–1,80 г/л), С4-компонент комплементу 0,06 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), тиреотропний гормон (ТТГ) 4,4 мкМЕ/мл (0,27–4,2 мкМЕ/мл), антитіла до тиреопероксидази 87,6 МО/мл (0,00–34,00 МО/мл). На ехокардіографічному дослідженні серця (ЕхоКГ) — ексудативний перикардит (сепарація листків перикарда до 10 мм), на рентгенографії органів грудної клітки — двосторонній гідроторакс (нижня межа легень

на рівні 10-го ребра), при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини — ознаки асцити, на УЗД щитоподібної залози — гіпоехогенний вузол з нечіткими контурами $16 \times 9 \times 12$ мм, ехогенними включеннями і кальцинатами (TI-RADS 4C). Тонкогольова аспіраційна пункційна біопсія щитоподібної залози — папілярна карцинома щитоподібної залози.

Проведена нефробиопсія. В біоптаті нирки до 21 клубочка, ознаки набряку, нерівномірна фокально-сегментарна, переважно слабо виражена проліферація мезангіальних клітин, в окремих петлях сегментарна проліферація ендотеліальних клітин; в просторі окремих капілярних петель, в стінках петель — моноцити, поодинокі поліморфноядерні лейкоцити, що зустрічаються в окремих клубочках клітини з ознаками апоптозу (рис. 1). Нерівномірне збільшення мезангіального матриксу; частина капілярних петель з ознаками вираженого набряку, окремі — лізовані, в частки — нерівномірне потовщення, переважно за рахунок набряку, дисмукоїдозу, в окремих петлях — фібриноїдний некроз (рис. 1), в частки капілярних петель — склероз; у багатьох клубочках — точкові, лінійні зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена (рис. 2). В просторі капсули Боумена багатьох клубочків — фібрин, білкові маси; нерівномірно виражене потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в окремих клубочках — вогнищевий розрив базальної мембрани капсули Боумена (рис. 3). В каналцях різко виражені дегенеративні зміни (у вигляді зернистої, вакуольної/балонної дистрофії), некроз груп клітин епітелію, ділянки субатрофії та атрофії епітелію (до 15 % від об'єму біоптату), вогнищеві розриви базальної мембрани каналців (рис. 3); у просторі каналців — злушені клітини, білкові маси, в окремих каналцях — гіалінові циліндри; частка каналців — із різко звуженим простором/без простору за рахунок виражених дегенеративних змін; в стромі набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу (до 15 % від об'єму біоптату; вогнищеві дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати) (рис. 4). В судинах дрібного калібру — фібриноїдні зміни, в окремих — фібриноїдний некроз, в одній із судин з фібриноїдним некрозом — нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно — щільний лімфогістіоплазмочитарний клітинний інфільтрат, периваскулярний склероз, в судинах середнього калібру — ознаки спазму, дисмукоїдоз, периваскулярно — нерівномірно виражений склероз (рис. 5).

Імуногістохімічне дослідження: в клубочках фокально-сегментарні гранулярні депозити IgA, IgG, IgM, С3 в мезангіумі, вздовж ендотелію, частини капілярів від + до ++; у стромі проміж каналцями, в перитубулярних капілярах депозитів — до ++; в епітелії каналців депозити IgA, IgG, С3 у вигляді зернистості від ++ до +++ (рис. 6). В судині з ознаками васкуліту депозити IgG (рис. 7). С1q: негативна експресія. CD20: поодинокі позитивні В-лімфоцити.

Патоморфологічний діагноз: з огляду на патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, кліні-

ко-лабораторні дані ураження нирок має вторинний характер — може відповідати вовчаковому гломерулонефриту, фокальний морфологічний клас III — A/C (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003) з проявами лікувального патоморфозу (біопсія проведена після призначеного лікування) з вираженим тубулярним слабо вираженим інтерстиціальним компонентом, ознаками васкуліту, поодинокими позитивними В-лімфоцитами. Ступень хронізації (Sethi et al., 2017) — CG 2 (mild chronic change, total renal chronic score — TRCS 3): гломерулосклероз (GS) — 0, інтерстиціальний фіброз (ІФ) — 1, тубулярна атрофія (ТА) — 1, артеріолосклероз (CV) — 1.

Ми зіткнулися з дилемою діагностики: чи це первинний СЧВ і розвиток на його тлі раку щитоподібної залози або паранеопластичний синдром на тлі папілярної карциноми щитоподібної залози. Згідно з оновленими критеріями ACR/EULAR 2019 діагноз СЧВ у пацієнтки є вірогідним [5]. Дотриманий вхідний критерій — позитивні ANA у високому титрі, лейкопенія — 3 бали, нерубцева алопеція — 2 бали, плевральний або перикардальний випіт — 5 балів, клас III або IV вовчакового нефриту при нефробиопсії — 10 балів, низький C3 та низький C4 — 4 бали, антитіла анти-dsDNA та анти-Smith — 6 балів. Сумарно 30 балів. Для встановлення діагнозу необхідно більше 10 балів. Однак це не виключало виникнення паранеопластичного синдрому у вигляді СЧВ.

Для вирішення питання щодо тактики ведення пацієнтки був проведений мультидисциплінарний консилиум у складі ревматолога, онколога, ендокринолога і патогістолога. Зроблені висновки: з огляду на незаперечні дані нефробиопсії, дані імунологічного дослідження, вірогідний анамнез СЧВ протягом останнього

року основний діагноз у пацієнтки — системний червоний вовчак, хронічний перебіг, тяжке загострення (SELENA/SLEDAI 18 балів), з ураженням нирок (хронічна хвороба нирок I стадії, швидкість клубочкової фільтрації 127 мл/хв, вовчаковий гломерулонефрит III фокального класу — A/c (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003), нефротичний синдром, вторинна артеріальна гіпертензія I-го ступеня), придатків шкіри (дифузна алопеція), пансерозит (асцит, плеврит, перикардит), з гематологічним (лейкопенія) та імунологічним (анти-dsDNA, анти-Smith, ANA-позитивні, гіпокомплементація) синдромами. Супутній — папілярна карцинома щитоподібної залози, гіпотиреоз.

Прийнято рішення ініціювати патогенетичне лікування СЧВ, а після терапії індукції ремісії провести тиреоїдектомію. Пацієнтці була проведена пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г протягом трьох послідовних днів з подальшим призначенням преднізолону 60 мг протягом 4 тижнів з поступовим зниженням дози, терапія циклофосфаном — по 500 мг кожні 2 тижні (6 введення). Крім того, призначені гідроксихлорохін 200 мг, сечогінні препарати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, препарати альбуміну в перший місяць терапії, препарати кальцію і вітаміну D, бісфосфонати з огляду на високі кумулятивні дози преднізолону. Як протективна терапія на тлі циклофосфану вводилась месна і призначений сульфаметоксазол/триметоприм. На тлі проведеної терапії відзначалась значна позитивна динаміка через три місяці (табл. 1, 2): нормалізувались цифри ШОЕ, рівень лейкоцитів, збільшився рівень загального білка, зменшився рівень білка в сечі за даними добової протеїнурії в два рази, відзначалось значне зменшення набрякового синдрому — пастозність гомілок і стоп, за даними інструментальних до-

Таблиця 1. Загальний аналіз крові та біохімічні показники пацієнтки

Показник	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,23	15,45	19,49	15,85	12,11	8,7	5,6
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,63	4,85	4,74	4,65	4,15	4,2	4,7
Гемоглобін, г/л	129	150	144	134	140	143	134
ШОЕ, мм/год	30	7	2	2	5	4	3
Креатинін, мкмоль/л	52	43	49	51	50	44	64
Загальний білок, г/л	26	30	32	38	40	51	55
Холестерин, ммоль/л	7,2	6,9	6,5	6	5,7	5,8	5,8

Примітка: ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 2. Аналізи сечі пацієнтки: загальний та добова протеїнурія

Загальний аналіз сечі	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Щільність	1005	1010	1012	1020	1017	1018	1019
Білок, г/л	4,58	3,34	3,5	3,1	1,7	0,05	—
Еритроцити у полі зору	8–10	11–12	8–10	3–5	5–7	0–3	1–2
Лейкоцити у полі зору	10–15	15–20	8–10	6–8	3–5	3–5	3–5
Добова протеїнурія, г/л	20	15	11	4	3	0,2	0,05

сліджень, перикардиту, плевриту, асцити немає. Через 3 місяці терапії доза преднізолону становила 20 мг, розпочата терапія мікофенолату мофетилем у дозі 1,5 г. Через 5 місяців доза преднізолону становила 10 мг, проведена тиреоїдектомія. На контрольному огляді через 8 місяців після початку терапії пацієнтка приймає 7,5 мг преднізолону, 1,5 г мікофенолату, в аналізах крові і сечі патологій не виявлено, скарг немає.

Обговорення

Системні ревматичні захворювання пов'язані з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень. Цей підвищений ризик є результатом впливу основних імунологічних ефектів при розвитку автоімунних процесів. Прискорене зростання ракових клітин у мишей з імунодефіцитом і підвищений ризик раку в пацієнтів із тяжкою імуносупресією підкреслюють важливість імунної системи як потужного бар'єра проти новоутворень [6]. Можна було очікувати, що імуносупресивне лікування неминуче призведе до ефектів, що сприяють зростанню злоякісних клітин. Проте нові дані підтверджують уявлення, яке було вперше сформульовано Рудольфом Вірховим в 1863 році та яке здається парадоксальним, що саме хронічне персистуюче запалення є критичним компонентом ініціації та прогресування раку і що зменшення системного запалення може знизити ризик раку в цих випадках [7].

Оцінка ризику раку при ревматичних захворюваннях має зіставлятися з ризиком розвитку раку протягом усього життя, який становить приблизно 20 % в Західній Європі і Північній Америці, при цьому 5 % населення в цілому мають рак сьогодні або в анамнезі [8]. У кожної 10-ї жінки розвинеться рак грудей, у кожного 8-го чоловіка — рак простати, у 1 з 25 осіб — колоректальний рак, у 1 з 40 — рак легенів і приблизно у 1 з 100 — лімфома або інше лімфопроліферативне злоякісне новоутворення. Деяке підвищення і зниження ризику різних видів раку при тих або інших ревматичних захворюваннях може призвести до нейтрального ефекту для злоякісних новоутворень в цілому, що підкреслює, чому з клінічної точки зору важливо ідентифікувати ризики, пов'язані з конкретним видом раку, які можуть бути незвичайними.

Ризик розвитку злоякісного новоутворення у пацієнтів із СЧВ є важливою проблемою. Зв'язок між автоімунним захворюванням і раком вивчається більше десяти років. Можливі зазвичай передбачувані шляхи, що зв'язують СЧВ і підвищений ризик раку, включають порушення роботи імунної системи в напрямку виявлення та знищення пухлини на ранній стадії внаслідок порушення імунного нагляду і прийому імунодепресантів [9]. Попередні звіти показують, що ризик раку має оборотний зв'язок із віком у пацієнтів з СЧВ, що відрізняється від загальної популяції.

У пацієнтів із СЧВ підвищується ризик принаймні деяких злоякісних новоутворень. Велике міжнародне дослідження, проведене в 30 центрах, що включало 16 409 пацієнтів, які спостерігаються протягом 121 283 (в середньому 7,4) пацієнто-років, повідомило

про 644 ракові захворювання [10]. В цілому невелике підвищення ризику було виявлено для всіх видів раку (відношення ризиків (ВР) 1,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05–1,23). Ризик гематологічних злоякісних новоутворень був значно підвищений (ВР 3,02; 95% ДІ 2,48–3,63), особливо неходжкінської лімфоми (ВР 4,39; 95% ДІ 3,46–5,49) і лейкомії. Ризик був особливо високий для дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, часто агресивних підтипів. Крім того, відзначений підвищений ризик раку вульви (ВР 3,78; 95% ДІ 1,52–7,78), легень (ВР 1,30; 95% ДІ 1,04–1,60), щитоподібної залози (ВР 1,76; 95% ДІ 1,13–2,61) і печінки (ВР 1,87; 95% ДІ 0,97–3,27). Ризик раку був нижчий для раку грудей (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88), ендометрія (ВР 0,44; 95% ДІ 0,23–0,77) і раку яєчників (ВР 0,64; 95% ДІ 0,34–1,10) [11].

Походження будь-якого ризику розвитку злоякісних захворювань при СЧВ залишається неясним, хоча, як видно, значно не пов'язане з використанням імунодепресантів або цитотоксичних агентів; більшість когорт занадто малі, щоб дозволити виявити статистично значуще збільшення ризику в окремих випадках за короткі періоди спостереження. Раса та етнічна приналежність були визначені як основні чинники ризику раку при СЧВ [12].

Фактори ризику розвитку гематологічних злоякісних новоутворень можуть бути пов'язані з персистуючим запаленням і активністю захворювання, імунологічними дефектами і надекспресією онкогенів Bcl-2 і вірусів, особливо вірусу Епштейна — Барр [13]. В мережевому дослідженні типу «випадок — контроль», яке включало 6438 пацієнтів із СЧВ, пов'язаних з національним реєстром раку в Швеції, було виявлено, що лейкопенія незалежно від імуносупресивного лікування є фактором ризику розвитку лейкозів. Пацієнтам із СЧВ з тривалою лейкопенією та анемією має бути запропоновано дослідження кісткового мозку [14]. Характеристики захворювання, що призводять до неходжкінської лімфоми, включають більш тривалий перебіг і підвищену активність з помірно тяжким ураженням органів-мішеней [15].

У дослідженні А. Antonelli та співавт. (2010) [16] поширеність раку щитоподібної залози у 153 пацієнтів з СЧВ порівнювалася з такою в двох відповідних за статтю та віком контрольних групах. Рівні циркулюючого ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази були значно вищими у пацієнтів із СЧВ ($P < 0,001$ для всіх). Крім того, у пацієнтів із СЧВ продемонстрована більш значна поширеність гіпотиреозу ($P < 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ було виявлено п'ять випадків папілярного раку щитоподібної залози, тоді як серед осіб контрольної групи з дефіцитом йоду таких випадків не спостерігалось ($P = 0,001$), і тільки один випадок спостерігався серед осіб контрольної групи з достатнім вмістом йоду ($P = 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ з підтвердженим раком щитоподібної залози у 80 % були ознаки автоімунного тиреоїдиту, тоді як тільки в 31 % пацієнтів з СЧВ без раку щитоподібної залози продемонстровані ознаки автоімунного тиреоїдиту

($P = 0,02$). Ці дані свідчать про те, що поширеність папілярного раку щитоподібної залози у пацієнтів з СЧВ є вищою, ніж у контрольній групі осіб того ж віку, особливо в пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. Отже, при подальшому спостереженні за цими пацієнтами рекомендується пильно стежити за станом щитоподібної залози.

Паранеопластичний синдром — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (автоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає

в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів [17]. Механізм формування ПНС пов'язаний з пухлинними антигенами, на появу яких імунна система людини реагує утворенням аутоантитіл.

Актуальність знання ПНС важлива для лікарів будь-яких спеціальностей, тому що пухлини різної локалізації до появи місцевої симптоматики можуть проявлятися неспецифічними ознаками, які нерідко помилково трактуються як самостійні захворювання, що призводить до запізнілої діагностики пухлини та призначення неадекватної терапії.

Експресія неоантигена та протипухлинна імунна відповідь, що супроводжують злоякісну трансформацію клітин, можуть викликати імунну відповідь проти

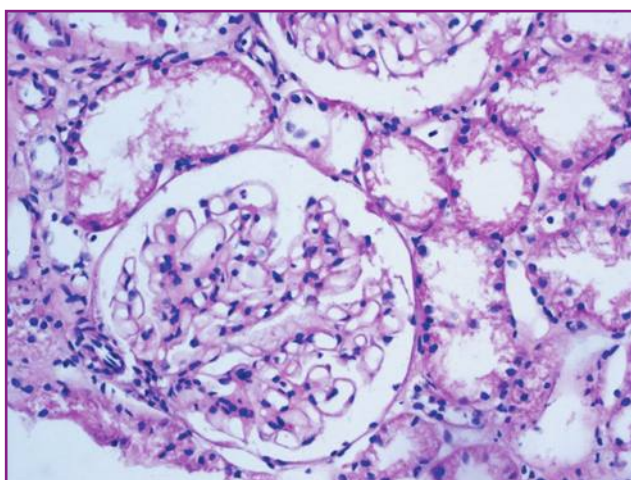


Рисунок 1. У клубочку набряк, незначна проліферація мезангіальних клітин, апоптоз, в частки капілярних петель фібриноїдний некроз, виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

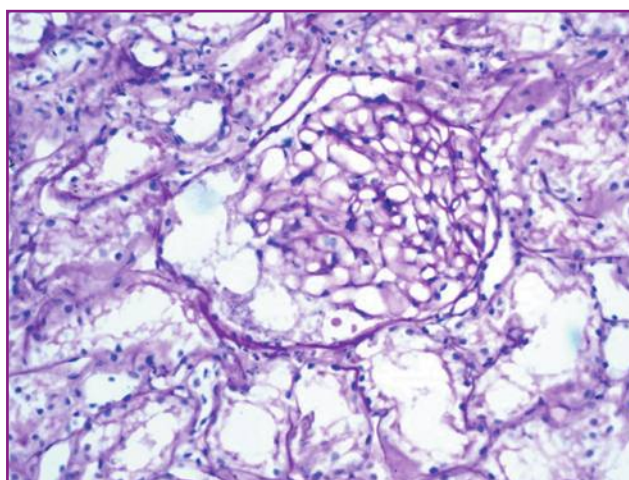


Рисунок 3. В клубочку нерівномірне потовщення частини капілярних петель, білкові маси в просторі капсули Боумена, розрив базальної мембрани капсули, виражені дегенеративні зміни в каналцях, потовщення тубулярної базальної мембрани частини каналців. PAS-реакція, збільшення $\times 200$

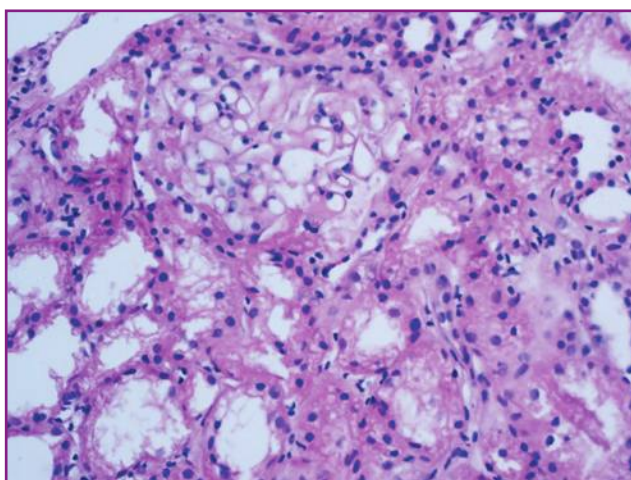


Рисунок 2. Зрошення капілярних петель клубочка вздовж всього периметру капсули Боумена, ділянки фібриноїдного некрозу, в каналцях виражені дегенеративні зміни. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

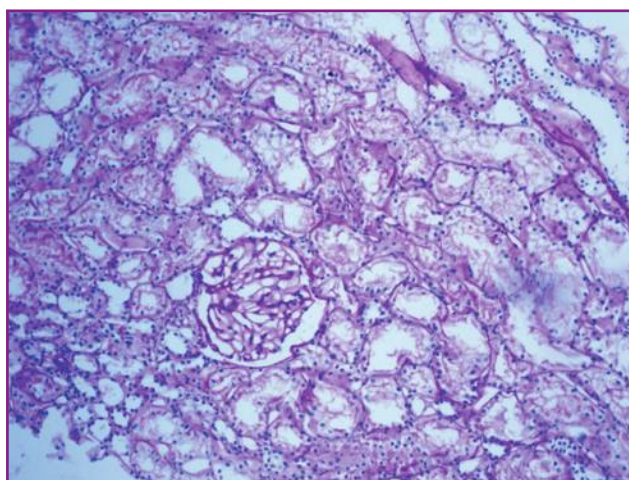


Рисунок 4. Виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців, ділянки атрофії епітелію, сегментарний інтерстиціальний фіброз, дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. PAS-реакція, збільшення $\times 100$

автоантигенів, які експресуються раковими клітинами, що призводить до розвитку ревматологічних синдромів у схильних людей. Було запропоновано кілька теорій патологічного механізму паранеопластичних ревматологічних захворювань [18, 19]. По-перше, ревматологічні захворювання можуть бути результатом прямої дії цитотоксинів, що продукуються злоякісними клітинами, які викликають запалення в таргетних органах. По-друге, як ревматологічне захворювання, так і злоякісне новоутворення можуть бути незалежними наслідками загального основного тригера, такого як вірусна інфекція або хімічний вплив. По-третє, паранеопластичне ревматологічне захворювання може розвиватися як вторинне щодо протипухлинної імунної відповіді, яка викликає вироблення автоантитіл проти автоантиге-

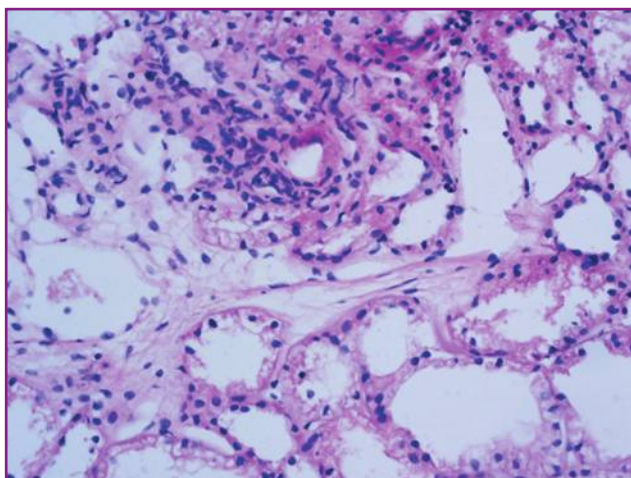


Рисунок 5. В судині дрібного калібру фібриноїдний некроз, нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно щільний лімфогістіоплазмочитарний клітинний інфільтрат, початковий периваскулярний склероз. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

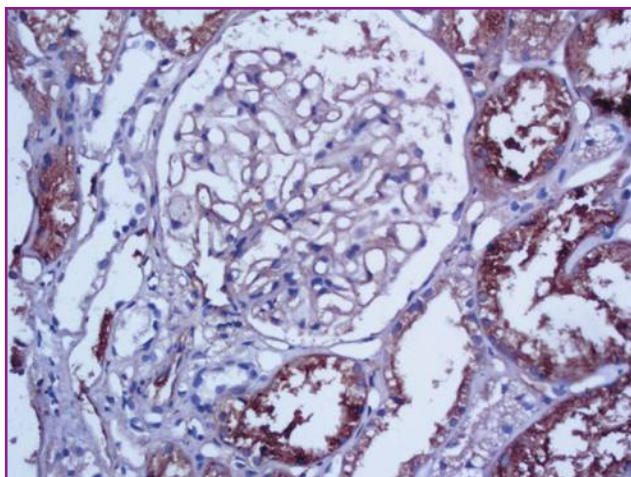


Рисунок 6. Фокально-сегментарні гранулярні депозити фракції комплементу C3, вздовж ендотелію частини капілярів від + до ++; в епітелії канальців депозити у вигляді зернистості до +++. Імуногістохімічне дослідження з C3, збільшення $\times 400$

нів, включаючи автоантигени, які експресуються апоптотичними пухлинними клітинами. Наявність автоантитіл до ядерних білків, дволанцюгової ДНК та інших тканинних антигенів підтверджує цей третій механізм. У більшості випадків паранеопластичний ревматологічний синдром має тенденцію поліпшуватися або повністю зникати після лікування основного злоякісного новоутворення. Це просто, коли пухлину можна видалити хірургічним шляхом, проте при метастатичному захворюванні відповідна терапевтична стратегія вимагає застосування імуносупресії, яка може прискорити розвиток або рецидив раку.

Тому підозра на рак є ключовим елементом для вперше діагностованих випадків з нестандартною клінічною картиною навіть при відсутності симптомів, пухлини повинні бути включені в диференціально-діагностичний алгоритм.

Ревматичні ПНС можуть виникати на тлі онкологічного захворювання, здатні передувати діагнозу на 1–2 роки, з'являтися одночасно з клінічним проявом онкологічного процесу або розвиватися через деякий час після діагностування пухлини. Часто буває складно відрізнити паранеопластичний стан від первинного ідіопатичного захворювання. Вважається, що наявність ПНС є прогностично несприятливим станом для перебігу злоякісного новоутворення. Одночасно з одужанням симптоматика ревматичного захворювання зникає, а її повторна поява може вказувати на рецидив захворювання.

Діагноз СЧВ може передувати діагностиці пухлини на термін до 5 років, хоча первинні пухлини найчастіше діагностуються протягом одного року після встановлення діагнозу СЧВ. З огляду на тривалий субклінічний період пухлини, СЧВ вважається ПНС, який може передувати раку [20].

Висновки

Наведений клінічний випадок є корисним для ознайомлення для лікарів терапевтів, онкологів, ревматологів і нефрологів. Клініцисти повинні знати як

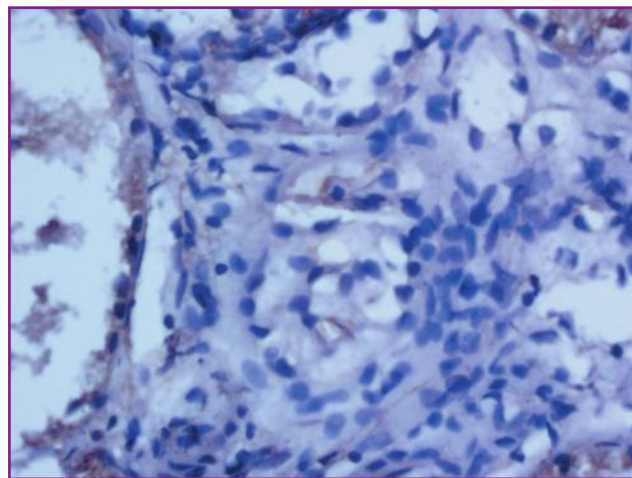


Рисунок 7. Депозити IgG в ендотелії судини з ознаками васкуліту. Імуногістохімічне дослідження з IgG, збільшення $\times 400$

про цей можливий зв'язок розвитку автоімунного захворювання на тлі пухлинного процесу, так і про підвищений ризик раку на тлі активного автоімунного процесу, мати високу ступінь підозри при встановленні діагнозу, призначенні терапії і проводити рутинний і специфічний онкоскринінг у таких пацієнтів.

Щодо нашої пацієнтки ми припускаємо, що СЧВ манифестував за 1 рік до розвитку вовчакового гломерулонефриту, а пухлина щитоподібної залози була тригером прогресування захворювання і розвитку люпус-нефриту, виникнення папілярної карциноми було простимульовано хронічним персистуючим запаленням. Слід наголосити на важливості проведення патогістологічного дослідження, зокрема нефробиопсії, для уточнення діагнозу особливо в діагностично складних випадках, що підкреслюється в останніх рекомендаціях з ведення пацієнтів з люпус-нефритом EULAR/ERA — EDTA 2019. Так, за допомогою нефробиопсії ми провели диференціальну діагностику між ПНС внаслідок папілярної карциноми щитоподібної залози і первинним СЧВ, що визначило стратегію лікування пацієнтки і виділення першочергової патогенетичної терапії люпус-нефриту. Крім того, наголошено на важливості ведення хворого в мультидисциплінарній команді, коли спільно прийняте рішення може призвести до сприятливих для пацієнта наслідків.

Внесок кожного автора: Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — концепція і дизайн дослідження; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — збір даних; Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — аналіз і інтерпретація даних; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — написання статті; Тер-Вартаньян С.Х. — редагування статті.

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

Джерела фінансування — немає.

Письмова інформована згода і згода на публікацію були отримані від пацієнта.

References

1. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):317-326. doi:10.1002/art.38928.
2. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellekjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):510-514. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212086.
3. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):138-142. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202099.
4. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708.
5. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819.

6. Manzia TM, Angelico R, Gazia C, et al. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression—personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 21;25(35):5356-5375. doi:10.3748/wjg.v25.i35.5356.

7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0.

8. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, et al. Cancer incidence in Sweden 2015. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2017.

9. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jan;142(1):253-262. doi:10.1007/s00432-015-2032-0.

10. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun*. 2013 May;42:130-135. doi:10.1016/j.jaut.2012.12.009.

11. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control*. 2008 Oct;19(8):887-894. doi:10.1007/s10552-008-9151-8.

12. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct 15;53(5):781-784. doi:10.1002/art.21458.

13. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009 May;18(6):479-485. doi:10.1177/0961203309102556.

14. Löfström B, Backlin C, Sundström C, Hellström-Lindberg E, Ekblom A, Lundberg IE. Myeloid leukaemia in systemic lupus erythematosus—a nested case-control study based on Swedish registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1222-1226. doi:10.1093/rheumatology/kep204.

15. King JK, Costenbader KH. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin Rheumatol*. 2007 Sep;26(9):1491-1494. doi:10.1007/s10067-006-0532-7.

16. Antonelli A, Mosca M, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):314-318. doi:10.1210/jc.2009-0677.

17. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1653-1679. doi:10.1212/CON.0000000000000542.

18. Szekanecz E, András C, Sándor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006 Nov;6(1):42-47. doi:10.1016/j.autrev.2006.03.007.

19. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129-134. doi:10.1097/01.bor.0000209423.39033.94.

20. Hidalgo-Conde A, de Haro Liger M, Abarca-Costalago M, et al. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013 Nov-Dec;9(6):359-364. doi:10.1016/j.reuma.2012.10.015.

Отримано/Received 14.03.2021

Рецензовано/Revised 24.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.03.2021 ■

Information about authors

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

S.A. Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate of Professor, Rheumatologist of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

S. Ter-Vartanian, PhD in medicine, Medical Director, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Ye.D. Yehudina¹, O.O. Dyadyk², S.A. Tripilka³, S.Kh. Ter-Vartanian¹

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Public Nonprofit Utility of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Relationship between malignancies and autoimmunity.

A literature review and analysis of a clinical case

Abstract. There is a complex bidirectional relationship between rheumatic diseases and cancer. Certain rheumatic diseases, in particular dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and systemic sclerosis, on the one hand, are associated with an increased risk of malignant neoplasms against the background of the disease, contributing to cancer due to immunological stimulation. On the other hand, it can manifest as a result of autoimmune reactions caused by primary cancer in the form of paraneoplastic syndrome. Paraneoplastic syndrome is a symptom or set of symptoms that are secondary to the primary cancer process. These symptoms can result from substances secreted by the tumor (hormones and other bio-

logically active substances) or due to the immune reaction to tumor cells (autoimmune reactions, the formation of immune complexes, suppression of the immune system), involving various organs and systems distant from the primary focus or metastases. This paper presents a literature review about the relationship between autoimmune diseases, to a greater extent systemic lupus erythematosus, and malignant neoplasms, and a clinical case in which the manifestation of lupus nephritis coincided with the detection of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: rheumatic diseases; malignant neoplasms; autoimmunity; paraneoplastic syndrome; systemic lupus erythematosus; nephrobiopsy

Егудина Е.Д.¹, Дядык Е.А.², Триполка С.А.³, Тер-Вартаньян С.Х.¹

¹Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина

Взаимосвязь между злокачественными новообразованиями и аутоиммунитетом.

Обзор литературы и разбор клинического случая

Резюме. Между ревматическими заболеваниями и раком существуют сложные двунаправленные отношения. Определенные ревматические заболевания, в частности дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена и системный склероз, с одной стороны, связаны с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований на фоне течения заболевания, путем иммунологической стимуляции способствуя канцерогенезу, а с другой — могут манифестировать в результате аутоиммунных реакций, обусловленных первичным онкологическим заболеванием, в виде паранеопластического синдрома (ПНС). ПНС — это симптомы или совокупность симптомов, которые являются вторичными по отношению к первичному онкологическому процессу. Эти симптомы могут быть вызваны веществами, которые секретируются опухолью

(гормонами и другими биологически активными веществами) или обусловлены реакцией иммунной системы на опухолевые клетки (аутоиммунные реакции, образование иммунных комплексов, угнетение иммунной системы), вовлекая в патологический процесс различные органы и системы, расположенные дистантно от первичного очага или метастазов. В данной работе приведены обзор литературы, посвященной взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями, в большей степени СКВ, и злокачественными новообразованиями, и клиническое наблюдение, в котором манифестация люпус-нефрита совпала с выявлением папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: ревматические заболевания; злокачественные новообразования; аутоиммунитет; паранеопластический синдром; системная красная волчанка; нефробиопсия

Кучма І.А. 

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

Уремичні токсини. Назад у майбутнє

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):78-87. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234323

Резюме. В огляді автор повертається до теми уремії й уремичних токсинів, їх значення для практичних лікарів у лікуванні методами нирковозамісної терапії, наводить сучасний погляд на їх класифікацію, їх місце у запуску і розвитку патологічних процесів при прогресуванні хронічної хвороби нирок. Разом із тим у сучасних настановах та дослідженнях щодо лікування хронічної хвороби нирок зазначається недостатність уваги на роль і значення уремичних токсинів на додіалізних стадіях лікування уремії, зокрема на можливу пошкоджуючу дію речовин, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, безпосередньо на функцію нирок. Подано таблиці з переліком уремичних токсинів відповідно до їх класифікації. Наводяться посилання на результати клінічних та лабораторних досліджень з вивчення уремичних токсинів, їх впливу на загальну клініку уремії та шляхів їх впливу на прогресування хронічної хвороби нирок та подальше наростання клінічної картини уремії. Звертається увага на те, що речовини, визнані уремичними токсинами, наявні в здорових осіб без проявів їх негативного впливу, у зв'язку з чим висловлюється думка щодо необхідності вивчення фізіологічного значення даних солвентів за умови нормальної клубочкової фільтрації. Виникає питання про розгляд факторів впливу уремичних токсинів як точки прикладання на прогресування хронічної хвороби нирок та застосування даних знань у ренопротективній терапії на додіалізних стадіях хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: уремичні токсини; хронічна хвороба нирок; огляд

На сьогодні нефрологи, причетні до прийняття рішення про початок нирковозамісної терапії, вибір модальності і тактики лікування, орієнтуються на клінічні настанови, що напрацьовані на засадах доказової медицини. Одними з найбільш поширених у нефрологічній спільноті є ERA-EDTA ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS: GUIDELINES» та «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update».

Дані настанови визначають критерії й алгоритми дій медичних працівників при вирішенні питання про початок діалізу терапії.

Зокрема, згідно з «KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update»:

Настанова 1. Термін початку гемодіалізу. Рішення розпочати підтримуючий діаліз у пацієнтів, які вирішили це зробити, повинно базуватися насамперед на оцінці ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією, доказів втрати енергії білка та здатності безпечно управляти метаболічними відхиленнями та/або перевантаженням обсягу медичної терапії, а не на певному

рівні функції нирок за відсутності таких ознак та симптомів (без градації).

Згідно з ERBP «KIDNEY & RENAL DIALYSIS GUIDELINES»:

Настанова І.3. ...В ідеалі його слід розпочинати, коли ШКФ становить > 15 мл/хв/1,73 м². Рекомендується нагляд у спеціалізованій клініці для пацієнтів із запущеною хронічною хворобою нирок (ХХН) (1С, настійна рекомендація на основі низькоякісних доказів). У пацієнтів із СКФ < 15 мл/хв/1,73 м² слід розглянути питання про діаліз, якщо є одне з переліченого або більше: симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану. Слід взяти до уваги, що більшість пацієнтів будуть асимптоматичними і їм необхідно розпочати діаліз із СКФ у діапазоні 9–6 мл/хв/1,73 м² (1А, настійна рекомендація, що заснована на високоякісних доказах). ...Якщо ретельний нагляд неможливий і в пацієнтів, уремичні симптоми яких може бути складно виявити, можна віддати пере-

вагу плановому початку діалізу, поки перебіг безсимптомний (1С, настійна рекомендація, що заснована на низькоякісних доказах). Безсимптомним пацієнтам, які страждають від ХХН, можна скористатись затримкою початку діалізу, щоб дозволити підготовку, планування та створення постійного доступу, а не використання тимчасового доступу (2С, слабка, заснована на низькоякісних доказах).

Таким чином, настанови дають лікарям і пацієнтам можливість у питанні початку діалізу орієнтуватись не виключно на швидкість клубочкової фільтрації ≤ 15 мл/хв, а на «насамперед на оцінку ознак та/або симптомів, пов'язаних з уремією» та «симптоми або ознаки уремії, неможливість контролю рівня гідратації або артеріального тиску або прогресуюче погіршення харчового стану» [1].

На жаль, доводиться все частіше і частіше спостерігати, як нефрологи, працюючи з пацієнтами, в основному акцентують на калькуляцію клубочкової фільтрації, схематичне призначення препаратів заліза, холекальциферолів та еритропоєтинів, оцінюючи перебіг ХХН за рівнями креатиніну, гемоглобіну, паратгормона та фосфатів, і менше звертають увагу на зазначені в Настановах більш широкі поняття: «симптоми, пов'язані з уремією» або «симптоми чи ознаки уремії», що більшою мірою визначають необхідність початку діалізного лікування.

З огляду на це очевидно, що доцільно більш глибоко оцінювати стан пацієнта на всіх стадіях хронічної хвороби нирок, що із самого початку можна характеризувати словом «уремія», оскільки уремічні сполуки, тобто речовини, які затримуються і накопичуються в середовищах організму внаслідок порушення функції нирок, впливають майже на всі органи та системи організму.

Знання про походження, хімічну структуру та склад збережених ендогенних речовин, відповідальних за дані симптоми, далеко не повні. Розчинені речовини, що містять органічні речовини, мають велику різноманітність властивостей, що ускладнює їх точну класифікацію. Їх потенційну токсичність залишається з'ясувати з ретельним дотриманням чітко сформульованих правил, що керують процесом. Оцінка токсичності є складним процесом, оскільки не тільки одна, а декілька затриманих сполук можуть одночасно бра-

ти участь в одних і тих же біологічних та метаболічних процесах. Пошук нових уремічних сполук та їх поєднання в групі речовин, що беруть участь у тих самих патофізіологічних процесах, здається, пропонує новий підхід до виявлення та пояснення будь-яких поки що незвіданих специфічних ефектів ендогенних сполук на органи та системи організму [2].

Знання про властивості даних речовин, їх потенційну токсичність, симптоми та ризики, які вони обумовлюють, очевидно, дозволять зменшити їх негативні прояви на тяжкість стану організму, прогресування як самої ХХН, так і її симптомів у додіалізного періоду і при виборі лікувальної тактики в діалізному періоді лікування. Яскравий приклад доцільності більш глибокого вивчення спектра уремічних токсинів — значущі результати в корекції гіперпаратиреозу та лікувальних стратегій, направлених проти β_2 -мікроглобуліну.

Для того щоб речовина була визнана як уремічний токсин, необхідним критерієм є те, що він виводиться ниркою і наявний у підвищених концентраціях у рідинах організму та/або тканинах у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Уремічний токсин повинен відповідати критеріям, визначеним Koch і скоригованим Massry в 1977 р., які наведені в табл. 1.

Визнано, що лише при відповідності всім переліченим вимогам речовина може розглядатись як уремічний токсин.

Однак клінічні прояви уремії обумовлюються не лише наявністю підвищеної концентрації уремічних токсинів у компартментах організму. До розуміння уремічної інтоксикації і клінічних ефектів даних речовин слід додати низку ензимо-, гормонально-, ферментно-дефіцитних станів (параоксоназа, L-карнітин, цинк, селен, 1,25-дигідроксисхолекальциферол, еритропоєтини), що характерні при прогресуванні ХХН і мають вплив на загальноклінічну картину. Саме на це звернули увагу Bergström and Fürst у 1978 році [3].

За визначенням Bergström та Fürst, уремію не можна ототожнювати з уремічною токсичністю. Вважається, що механізми дії уремічних токсинів також можуть сильно відрізнятися [3]. Тобто клітинний патогенез токсичності уремії проявляється як прямий токсичний вплив на перебіг нормальних внутрішньоклітинних фізіологічних та біохімічних процесів, що призводить до

Таблиця 1. Критерії Massry/Koch для визначення речовини уремічним токсином

1	Токсин повинен бути хімічно ідентифікований та охарактеризований (описаний)
2	Кількісний аналіз токсину в біологічних рідинах повинен бути можливий
3	Рівень токсину в біологічних рідинах повинен бути підвищеним при уремії
4	Повинен бути зв'язок між рівнем токсину в біологічних рідинах та одним або кількома проявами уремії
5	Зниження рівня токсину в біологічних рідинах має призвести до зменшення уремічного прояву
6	Введення токсину для досягнення рівнів, подібних до тих, що спостерігаються при уремії, має відтворювати уремічний прояв у нормальних тварин або людини (демонстрація клітинної токсичності <i>in vitro</i> недостатня для виконання даного критерію)
7	Слід продемонструвати правдоподібний патобіологічний механізм, що пояснює зв'язок між токсином та уремічним проявом

порушення функції, або передчасної клітинної смерті, та/або непрямим втручанням у нормальні клітинні функції через дефіцитні стани.

Разом із тим окремі специфічні уремичні токсини також можуть виявляти широкий спектр тропної дії на окремі типи клітин або основні біологічні процеси.

Понад 75 окремих клінічних симптомів або ознак, що пов'язані з порушеннями в усіх системах органів організму, були описані при уремії.

Знання про ідентичність і токсичність токсинів уремичних пацієнтів, а також їх видалення збільшились у геометричній прогресії в останні кілька років. Аналіз усіх публікацій, розглянутих для даного огляду, показує стрімке зростання їх кількості з року в рік (рис. 1) [6].

Енциклопедичний список відомих уремичних розчинних речовин у 2003 році визначив 90 різних сполук [4], і ще 56 були додані, коли ці зусилля повторювалися у 2012 році [5, 6].

Для систематизації, зберігання даних й оцінки виявлених уремичних токсинів і розчинних речовин, які накопичуються в плазмі на пізніх стадіях хронічного захворювання нирок, за ініціативи європейської робочої групи з уремик-токсинів (EUTox) Європейського товариства штучних органів (ESAO) була створена Європейська база даних розчинних речовин (EUTox-DB).

База даних була розроблена як інтерактивний інструмент, що надає і збирає інформацію про біологічне значення уремичних розчинних речовин за допомогою простого у використанні вебінтерфейсу.

Відправною точкою бази даних стало рецензування статті в «Kidney International» про уремичні сполуки, опублікованої у 2003 році професором Raymond Vanholder, засновником робочої групи EUTox, що надала додаткові дані та нові уявлення про складність уремичних токсинів [5, 7, 27].

На основі цих результатів була розроблена система для характеристики та включення нових дослідницьких даних до бази даних за допомогою підходу на основі рецензування.

Метою бази даних є реєстрація та характеристика сполук, відомих для відображення підвищених плазматичних концентрацій на останній стадії хронічного захворювання нирок. Для цього зберігаються назва й опис з'єднання, а також плазматичні рівні від здорових й уремичних пацієнтів. Це мінімально необхідна інформація для включення з'єднання до бази даних.

Патологічні прояви класифікуються за біологічними системами на основі публікацій професора Argilés, голови групи EUTox, за 2011–2018 роки [8]:

- Центральна нервова система.
- Периферична нервова система.
- Шлунково-кишкові.
- Гематологічні.
- Серцево-судинні.
- Ендокринологія шкіри.
- Osteoартикулярні.
- Імунітет до харчування.
- Біохімічні.
- Інші.

Уремичні токсини впливають на системи в нашому організмі. Найбільша кількість токсинів впливає на серцево-судинну систему, а менша — на процеси запалення і метаболічну функцію, але всі вони є ключовими для клінічного стану та виживання. Групи токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — поліаміни і гуанідини. Для окремих сполук це сечова кислота, ТМАО і ADMA. Щодо деяких поліамінів, їх значення дискутують, а саме в питаннях підвищення їх концентрації [5].

При цьому це не поодинокі припущення окремих дослідників, які задаються питанням, чи всі сполуки, концентрація яких підвищується при зниженні клубочкової фільтрації, є реальними токсинами [9].

Європейською робочою групою з уремичного токсину (EUTox) для розрізнення уремичних токсинів запропоновано класифікацію, що розділяє їх на три головні групи на основі їх видалення діалізом. Розрізняють: 1) малі водорозчинні сполуки; 2) білкові сполуки; 3) так звані середні молекули, які в основному є невеликими пептидами (табл. 2) [4].

У публікації «Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update» у «Toxins» за січень 2018 р. Raymond Vanholder et al. визначили перелік уремичних токсинів, які, на їх думку, мають

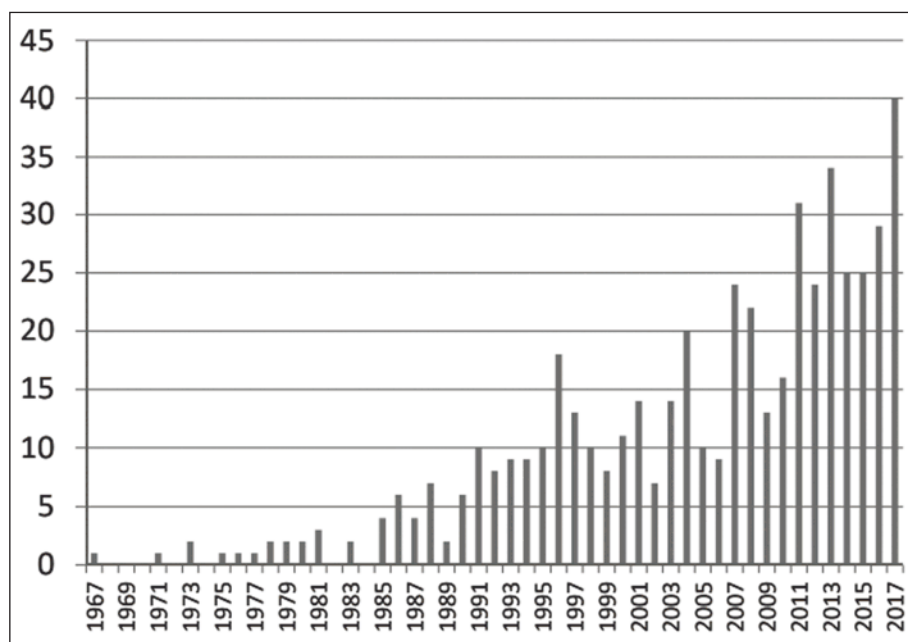


Рисунок 1. Кількість публікацій щодо уремичних токсинів із 1967 по 2017 рік

Таблиця 2. Класи уремічних сполук та їх основні характеристики

Клас молекули	Діапазон молекулярної маси, дальтон	Прототип	Молекулярна маса прототипу	Токсичність
Малі водорозчинні молекули	< 500	Сечовина	60	Не обов'язково
Білкові сполуки	В основному < 500	Індоксилсульфат	213,2	Великий масив біологічних впливів
Середні молекули	≥ 500	β_2 -мікроглобулін	11,818	Великий масив біологічних впливів

Таблиця 3. Перелік основних уремічних токсинів

Малі водорозчинні сполуки	Білокзв'язані сполуки	Середні молекули
Гуанідинові сполуки	Кінцеві продукти гліколізу	Адреномедулін
Гуанідиносукцинатна кислота	Продукти окиснювання білків	Адипонектин
Метилгуанідин	3-карбокси-4-метил-5-пропіл-2-фурнапропіонова кислота	Ангіогенін
Гуанідин	Крезолі	Атріальний натрійуретичний пептид
Креатин	P-крезилсульфат	β_2 -мікроглобулін
Гуанідинооцтові кислоти	P-крезилглюкуронід	В-ендорфін
Г-гуанідинобутинова кислота	Гіпурат	β -ліпотропін
Асиметричний диметиларгінін	Гіпунова кислота	Холецистокінін
Симетричний диметиларгінін	P-гідроксигіпунова кислота	Коефіцієнт доповнення d
Оксалат	O-гідроксигіпунова кислота	Додатковий фактор Ba
Фенілацетилглютамат	Гомоцистеїн	Цистатин C
Метилміні	Індол	Інтерлейкін-1 β
(Моно)метиламін	Індоксилсульфат	Інтерлейкін-18
Диметиламін	Індоксилглюкуронід	Інтерлейкін-6
Триметиламін	Кінуренін	Фактор некрозу пухлини α
Триметиламін-N-оксид	Кінуренінова кислота	Інтерлейкін-8
Сірчані сполуки	Фенолін	Інтерлейкін-10
Лантйонін	Фенілсульфат	Ендотелін
Міоінозитол	Фенілоцтова кислота	Фактор росту фібробластів 23
N-метил-2-піридон-карбоксамід	Хінолінова кислота	Грелін
Поліаміні		Гломерулопресин
Акролін		Легкі ланцюги імуноглобулінів
Путресцин		Ліпіди та ліпопротеїни
Спермін		Лептин
Спермідин		Макрофаг-колонієстимулюючий фактор
Сечовина		Метіонін-енкефалін
Карбамілатовані сполуки		Нейропептид Y
Ціанат		Орексин A
Аміак		Паратгормон
Сечова кислота		Пентраксин-3
Ксантин		Пептид YY
Гіпоксантин		Пролактин
		Резистинін
		Ретинолзв'язуючий білок

найважливіше клінічне значення і тому заслуговують на найбільшу увагу науковців та дослідників (табл. 3) [6].

Отже, розглядаються 3 основні групи уремичних токсинів.

Малі водорозчинні сполуки

Верхня межа молекулярної ваги для невеликих водорозчинних сполук була визначена довільно як 500 Dalton (Da). Відповідно до визначення їх зв'язування з білками має бути мінімальним. Повна відсутність зв'язування білка не може бути виключена, але повинна бути незначною, щоб не впливати на їх видалення діалізом [10].

Хоча їх видалення залежить від діалізатора, швидкості потоку діалізату, діалізу та площі поверхні, дані характеристики не можуть бути збільшені на невизначений термін для підвищення адекватності, тому, імовірно, слід враховувати інші підходи, такі як довший або більш частий діаліз або адсорбція [11].

Дрібні водорозчинні речовини не можна вважати неактуальними для уремичного синдрому, при цьому середня кількість уражених систем в експериментальних дослідженнях становить $2,65 \pm 1,89$.

Білкові сполуки

Зв'язані білком уремичні токсини є неоднорідною групою загалом дрібних розчинних речовин, які через їх зв'язування білка складно видалити діалізом. Їх коефіцієнт зв'язування білків загалом низький, хоча деякі сполуки можуть бути більш стабільними, особливо ті, що генерують посттрансляційні модифікації, такі як кінцеві продукти гліколізу (AGEs). Багато білкових розчинів генеруються кишечником [24].

На сьогодні існує кілька терапевтичних варіантів, які конкретно можуть знизити концентрацію даної групи розчинних речовин і застосування одного з них. Перорально введений кишковий сорбент AST-120 не вплинув на прогресування ХХН у РВЦ [12, 13].

Для деяких розчинних речовин існують конкретні стратегії щодо зниження концентрації тільки цього з'єднання або групи сполук (наприклад, фолієвої кислоти для гомоцистеїну), і дані стратегії повинні обговорюватися конкретно в індивідуальному плані лікування кожного пацієнта.

Останній огляд з урахуванням великого масиву білокзв'язаних уремик-токсинів був опублікований майже 10 років тому [14].

Після цього переважна більшість досліджень була зфокусована на окремих токсинах, здебільшого на індоксилсульфаті та р-крезолсульфаті [15, 16].

Р-крезолсульфат тривалий час вважався одним з основних уремичних токсинів [4], але згодом у двох дослідженнях було показано, що справжніми основними крезолами, що визначалися в уремії, були кон'югати р-крезолсульфат і р-крезолглукоронід [25–27].

Незабаром після даних спостережень почалося дослідження біологічного ефекту кон'югата з найвищою

концентрацією р-крезолсульфату. Це й обумовило велику кількість досліджень про його токсичний вплив.

Індоксилсульфат найбільш широко вивчений з усіх індолів. Незважаючи на те, що в даних дослідженнях були використані правильні концентрації [28], систематичний огляд виявив значну кількість досліджень, що застосовують правильні умови [20]. Однак клінічні докази токсичності в людини є лише спостережливими, і кілька досліджень не показали асоціації [28]. Існує велика доказова низка токсичності індоксилсульфату [29, 30].

Дана низка публікацій також містить роботу, в якій описуються окиснювальний ефект і пригнічення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах індоксилсульфатом, якому протидіє сечова кислота [31], і два інші дослідження, в яких оцінюється роль індоксилсульфату в інгібуванні неоваскуляризації [32] і посиленні коагуляції.

Білокзв'язані розчинні речовини, що затримуються в організмі при зниженні клубочкової фільтрації, мають здатність впливати на безліч біологічних систем, які обумовлюють патологічні механізми і клінічну картину уремичного синдрому. Системи, на які впливає найбільша кількість токсинів, є запаленням; метаболічні функції пов'язані з білокзв'язаними розчинними речовинами і серцево-судинними пошкодженнями.

Група токсинів, що впливають на найбільшу кількість систем, — AGE's (кінцеві продукти гліколізу, за якими йдуть кінуреніни). Щодо окремих сполук, то список очолює р-крезолсульфат, за ним йде індоксилсульфат, потім — оцтова і фенілоцтова кислоти (середній показник доказовості становить $2,31 \pm 0,95$ при максимально можливому 4).

При цьому слід зазначити, що стосовно таких токсинів, як р-гідроксигіпунова, оцтова, хінолінова і фенілоцтова кислоти, кількість публікацій щодо їх клінічних досліджень досить обмежена.

На сьогодні опубліковано чимало досліджень, які безпосередньо свідчать про токсичну дію уремичних токсинів на ниркову тканину, розвиток нефросклерозу та прогресування хронічної хвороби нирок.

Уремичні токсини можуть погіршити функцію нирок, але про її механізм відомо мало. Оскільки пошкодження каналців є центральним для прогресування хронічної хвороби нирок (CKD), досліджувався вплив представницького уремичного токсину індоксилсульфату на клітини каналців. Індоксилсульфат індукує стрес ендоплазматичного ретикулулу в культурах людських клітин проксимальних каналців.

Разом із тим продемонстровано, що індоксилсульфат не тільки індукує стрес ендоплазматичного ретикулулу в клітинах каналців, але і пригнічує проліферацію клітин двома шляхами, а саме CHOP та ERK-IL-6-p21. Можливо, даний напрямок відкриє нам нові погляди на ймовірні шляхи для сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок в майбутньому [17].

У деяких дослідженнях показано, що індоксилсульфат — це нефросудинний токсин, що бере участь у прогресуванні не тільки CKD, але і серцево-судинних

захворювань у пацієнтів із СКД. Індоксилсульфат індукує вільні радикали в ниркових трубчастих клітинах і кульових мезангіальних клітинах клубочків і стимулює прогресування ХХН [18, 19].

Висновки *in vitro* демонструють прямий прозапальний і профібротичний вплив індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців, про що свідчить підвищена експресія TGF- β , фібронектину, IL-6 і TNF- α . Незалежно від того, який ефект є прямим або непрямим, висновки клінічно актуальні з урахуванням того, що в поперечному спостережному когортному дослідженні рівень сироватки IC у пацієнтів з етапами 3 і 4 СКД корелює з рівнями IL-6 і TNF- α [19].

Продемонстровані докази прямої токсичності індоксилсульфату на епітеліальні клітини каналців людини. Комбінована дія апоптозу, гіпертрофії, мітохондріальної дисфункції, запалення та фіброзу може сприяти фіброзу або поспішному прогресуванню СКД. Особливий інтерес викликає нульовий вплив концентрації альбуміну в культурному середовищі на епітеліальні клітини каналців. Поточний консенсус полягає в тому, що вільний індоксилсульфат, що становить приблизно 10 % від пов'язаної з альбуміном частини індоксилсульфату, є винуватцем будь-яких патологічних змін.

На сьогодні досліджені ціла низка уремичних токсинів, що систематизовані, їх механізми токсичності, походження, зв'язування з білками [26]. Деякі з них наведені в табл. 4.

Середні молекули

До групи середніх молекул відносять дрібномолекулярні білки або пептиди, які в умовах здорової нирки можуть перетинати бар'єр клубочкової фільтрації (< 58 000 Da). Їх мінімальна молекулярна маса доволіно встановлена 500 Da, хоча більшість середніх молекул мають молекулярну масу понад 10 000 Da. У переліку середніх молекул є повноцінні, незмінні або продукти їх деградації.

Більшість середніх молекул мають ендегенне походження. Деякі набувають ознак токсичності при фізіологічній відповіді організму на прояви зниження функції нирок (наприклад, паратгормона у відповідь на гіперфосфатемію) або є реакцією організму на інші токсини (наприклад, цитокини). У такому разі їх концентрація, а отже, їх токсичний вплив і внесок у загальну картину уремії залежать не тільки від зниження їх клубочкової фільтрації чи кліренсу при діалізі лікуванні, але і від концентрації інших уремичних токсинів, що обумовлюють їх синтез.

Через їх високу молекулярну масу діалізне видалення можливе тільки з мембранами з великим розміром пор (високопоточні, high-flux мембрани). Попри всі наші знання існує вкрай обмежена кількість стратегій у клінічній практиці зниження концентрації конкретних середніх молекул.

Існуюча теорія впливу середньомолекулярних токсинів на тривалість життя, захворюваність та летальність у пацієнтів на діалізі обумовила велику і су-

перечливу дискусію клініцистів та теоретиків щодо їх використання, а також, можливо, надто частого і необґрунтованого застосування гемодіалізації. Отримані дані щодо ефективності діалітичних методик, зфокусованих на теорії середніх молекул, на сьогодні неоднозначні з точки зору доказової медицини, однак теоретичне підґрунтя щодо наближення кліренсових характеристик діалітичних мембран до кліренсових показників здорового нефрону досить раціональне. Інші дослідження показали перевагу виживання, але були схильні до упередженості вибору. Як і дві інші великі групи розчинних речовин, що затримуються при уремії, дані цих досліджень показують, що середні молекули також мають здатність впливати на низку біологічних систем, які сприяють уремичному синдрому. Системою, ураженою найбільшою кількістю токсинів, є серцево-судинна, механізми ураження — запалення і фіброз. Молекули з найбільшим впливом — β_2 -мікроглобулін (ураження 6 систем) і грелін; лептин і парацитоподібний гормон вражають по 5 систем [33–37].

Існує низка публікацій, в яких показаний безпосередній вплив деяких середньомолекулярних уремичних токсинів на прогресування самої ХХН.

Наприклад, деякі клінічні дослідження визначили негативні кореляції між рівнями плазми адипонектину і клінічними розладами, при яких не було порушеної функції нирок, і встановили низький рівень плазми адипонектину як незалежний фактор ризику даних розладів, включаючи прогресування протеїнурії [20, 21].

Адипонектин — багатофункціональний адипокін з інсуліносенситизуючими, протизапальними та вазопротекторними властивостями [22, 24, 25].

Низка дослідників відмічають, що рівень адипонектину плазми помітно підвищений серед пацієнтів із нирковим захворюванням кінцевої стадії і нижчий після трансплантації нирки. З огляду на обернений зв'язок плазматичного адипонектину з функцією нирок серцево-судинна захисна роль адипонектину в пацієнтів із СКД залишається суперечливою. Подальші дослідження розподілу і функції різних циркулюючих фракцій адипонектину в пацієнтів із СКД будуть потрібні для того, щоб визначити, чи є адипонектин корисним біомаркером у пацієнтів із СКД [25].

В оглядовій статті «Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins, B Flore Duranton» та ін. на підставі численних публікацій продемонстровано, що речовини, що затримуються в організмі внаслідок зменшення функції нирок і позиціонуються як уремичні токсини, наявні в певних концентраціях у здорових осіб.

Автори огляду розглянули оригінальні статті про уремичну токсичність, опубліковані між 2003 р. і квітнем 2011 р., і визначили всі концентрації в сироватці затриманих розчинних речовин уремичних хворих і здорових осіб (табл. 5) [5].

Як бачимо, ціла низка речовин, виведених нами в розряд токсинів, наявні в здоровому організмі. Роль і значення, наприклад, паратгормона або нікотинамиду

Таблиця 4. Уремічні токсини, особливості токсичності та терапії [26]

Молекула	Розмір (Да)	Зв'язування білка	Діалізабельність	Походження	Мішень токсичності	Механізм токсичності
Індоксилсульфат	213,2	93 % прив'язано до альбуміну	32 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм триптофану мікробами товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках. Викликають окиснювальний стрес у клітині гладкої мускулатури судин
Р-крезил-сульфат	188,2	90 % прив'язано до альбуміну	29 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм ароматичних амінокислот бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, ендотеліальні клітини	Генерація ОС, індукція фіброзу/запалення в нирках і ендотеліальних клітинах
Гіпурова кислота	179,2	34–40 % прив'язано до альбуміну	64 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних поліфенолів бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і ендотеліальні клітини	Генерація ОС, сприяє фіброзу нирок і ендотеліальній дисфункції
Триметиламін-N-оксид	75,1	Водорозчинний	85 % видаляється за допомогою діалізу	Метаболізм дієтичних поперечників холіну, фосфатидилхоліну, L-карнітину, бетаїну бактеріями товстої кишки	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, ендотеліальні клітини та клітини гладкої мускулатури судин	Індукція фіброзу нирок. Посилює імунну відповідь при атеросклерозі
Асиметричний диметиларгінін	202,3	30 % прив'язано до альбуміну	20–40 % видаляється за допомогою діалізу	Непротеїногенна амінокислота синтезується шляхом посттравматичної метилації аргініну	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка, кардіоміоцити	Фіброз нирок, генерація ОС NO інгібіторів призводить до порушення сигналізації NO. Сприяють утворенню жирових макрофагів
Фактор некрозу пухлини альфа	17,3	Недоступно	Мінімально	В основному з імунних клітин (Т-лімфоцити, макрофаги, стовбурові клітини), а також клітини ендотелію судин, епітеліальні клітини канальців і мезангіальні клітини, кардіоміоцити	Проксимальні канальці, клубочки і інтерстицій, капілярна сітка	Фіброз, гломерулосклероз, генерація супероксидів, макрофаг-інфільтрація, кальцифікація судин, атеросклероз
Інтерлейкін- 6	21,0	Недоступно	Мінімально	Гепатоцити, мегакаріоцити, імунні клітини (нейтрофіли, В- і деякі Т-клітини, моноцити/макрофаги)		Нейтралізація розчинних і мембранних зв'язаних рецепторів IL-6 (наприклад, тоцилізумаб) і gp130 (наприклад, базедоксифен)

в нормальних біологічних процесах нам відома, інших (причому їх переважна більшість) — потребують вивчення.

Обговорення

Уремічний синдром стосовно патологофізіологічного впливу розчинних речовин, що затримуються в організмі внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації, є багатофакторним станом. Ми в такому разі маємо справу з групами сполук із різними характеристиками фізіологічних чи біологічних властивостей та значень.

Слід також зазначити, що, тоді як більшість досліджень уремічних токсинів до сьогодні зосереджені на окремо взятих токсинах, у реальному житті вони наявні разом, комплексно і проявляють як окрему, так і сукупну патологічну дію на окремі системи й організм загалом. Питання комбінованої взаємодії токсинів необхідно вирішувати, хоча в такому разі серйозною проблемою може бути розчинність, коли декілька молекул об'єднані, а необхідно мати точні концентрації кожної з речовин у пацієнта з хронічною хворобою нирок.

Отримані на сьогодні дані вказують на відносно значиму відсутність клінічно важливих об'єктивних

Таблиця 5. Концентрації в сироватці крові й основні характеристики розчинних речовин, що затримуються в організмі при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, у хворих і здорових осіб

Молекула (концентрація)	Молекулярна маса	Група	Уремічні концентрації		Нормальна концентрація (у контрольній групі здорових осіб), N (SD)
			Середня концентрація в уремічних хво- рих, M (SD)	Найвища уремічна концентрація, N (SD або діапазон)	
4-піридон-3- карбоксамід-1-β-d- рибонуклеозид (мг/л)	272	Нікотинамід	—	156,1 (169,2) [7]	3,54 (1,63) [7]
8-гідрокси-2'- деоксигуанозин (мг/л)	283	Пурини	—	0,82 (0,25) [8]	0,64 (0,23) [9]
α-кетод- гуанідинвалеріанова кислота (мг/л)	173	Гуанідин	—	39,8 (31,1–60,6) [10]	8,23 (0,66) [11]
Антранілова кислота (мг/л)	137		—	16,7 (6,5) [12]	4,23 (1,62) [12]
Аргінінова кислота (мг/л)	175	Гуанідин	—	57,8 (40,3–78,8) [10]	21,5 (3,5) [11]
Асиметричний диметиларгінін (мг/л)	202	Гуанідин	385,0 (288,4)	878,7 ^b (38,4) [14]	< 60,615
Цистеїн (мг/л)	121	Аміноацид	—	67,8 (3,6) [16]	43,6 (2,4) [16]
Диметиламін (мг/л)	45	Амін	—	10,3 (1,6) [5]	2,18 (0,33) [5]
Етиламін (мг/л)	45	Амін	—	69,0 (10,2) [17]	25,8 (5,8) [17]
Гуанідин (мг/л)	59	Гуанідін	—	96,2 (90,9–112,1) [10]	< 11,818
Гуанідиноцтова кисло- та (мг/л)	117	Гуанідин	—	220,0 (168,5–251,6) [10]	222,3 (79,6) [19]
Гуанідинянтарна кис- лота (мг/л)	175	Гуанідин	—	1,43 (0,99–1,72) [10]	0,03 (0,01) [18]
Гіпоксантин (мг/л)	136	Пурини	—	2,57 (1,13) [20]	1,5 (0,5) [21]
Метилгуанідин (мг/л)	73	Гуанідин	—	139,4 (72,3–218,3) [10]	< 7,318
Монометиламін (мг/л)	31	Амін	332 (351)	580 (100) [5]	320 (40) [5]
Неоптерин (мг/л)	253	Пурини	—	83,3 (10,8) [24]	1,38 (0,47) [24]
Нікотинамід (мг/л)	122	Нікотинамід	—	35,4 (29,3) [25]	3,17 (1,22) [25]
N-метил-2-піридон-5- карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	4,02 (3,28)	7,80 (3,59) [26]	1,37 (0,68) [26]
N-метил-4-піридон-3- карбоксамід (мг/л)	152	Нікотинамід	498,6 (162,8)	636,9 (471,2) [22]	39,5 (13,7) [25]
Норадреналін (мг/л)	382	Катехоламін	—	2,02 (0,88) [27]	0,25 (0,07) [28]
Оксалат (мг/л)	90		—	3,9 (0,6) [29]	0,3 (0,1) [30]
Сечова кислота (мг/л)	168	Пурини	64,4 (20,4)	83 (13) [34]	40,5 (13,9) [35]

даних у дослідженнях низки білокзв'язаних уремичних токсинів (наприклад, індоцетової, фенілоцетової, p-ОН-гіпурової, сечової кислот і цілої низки інших).

Нефрологічна спільнота має потребу в результатах і висновках рандомізованих контрольованих досліджень хронічної хвороби нирок для встановлення ролі і значення сполук, виведених нами в поняття «уремічні токсини». Важливі дослідження даних сполук в організмі як пацієнтів із хронічною хворобою нирок, так і здорових осіб, їх ролі і місця в інших процесах при хронічній хворобі нирок та їх зв'язку з фізіологічними процесами, що не обумовлені хворобою нирок. Особливу актуальність становить їх негативний вплив на прогресування безпосередньо самої ниркової недостатності.

З урахуванням наявних даних щодо негативного впливу уремичних токсинів на безпосередню саму нирку, прогресування хронічної хвороби нирок і подальшого зростання їх концентрації в організмі виникає питання доцільності їх виведення з організму на прийнятих сьогодні додіалітичних етапах лікування в програмі нефропротекції.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. When to start dialysis. In: *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(Suppl 7):10-11. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_7.10.
2. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):303-11. doi: 10.1159/000369817.
3. Bergström J, Fürst P. Uremic toxins. *Kidney Int Suppl*. 1978 Jun;(8):S9-12. PMID: 211307.
4. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.
5. Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al; European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
6. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018 Jan 8;10(1):33. doi: 10.3390/toxins10010033.
7. Meert N, Schepers E, De Smet R, et al. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations. *Artif Organs*. 2007 Aug;31(8):600-11. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00434.x.
8. Almeras C, Argilés A. The general picture of uremia. *Semin Dial*. 2009 Jul-Aug;22(4):329-33. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00575.x.
9. Sindhu KK. Uremic toxins: some thoughts on acrolein and spermine. *Ren Fail*. 2016 Nov;38(10):1755-1758. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229990.
10. Hai X, Landeras V, Dobre MA, DeOreo P, Meyer TW, Hostetter TH. Mechanism of Prominent Trimethylamine Oxide (TMAO) Accumulation in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0143731. doi: 10.1371/journal.pone.0143731.
11. Vanholder RC, Elloot S, Glorieux GL. Future Avenues to Decrease Uremic Toxin Concentration. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):664-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
12. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1732-46. doi: 10.1681/ASN.2014010042.
13. Cha RH, Kang SW, Park CW, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):559-67. doi: 10.2215/CJN.12011214.
14. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins--update 2009. *Semin Dial*. 2009 Jul-Aug;22(4):334-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00576.x.
15. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep;25(9):1897-907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.
16. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 29;9(2):52. doi: 10.3390/toxins9020052.
17. Kawakami T, Inagi R, Wada T, Tanaka T, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Sep;299(3):F568-76. doi: 10.1152/ajprenal.00659.2009.
18. Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr*. 2010 Sep;20(5 Suppl):S2-6. doi: 10.1053/j.jrn.2010.05.002.
19. Ellis RJ, Small DM, Ng KL, et al. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis and Hypertrophy in Human Kidney Proximal Tubular Cells. *Toxicol Pathol*. 2018 Jun;46(4):449-459. doi: 10.1177/0192623318768171.
20. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine*. 2013 Oct;64(1):1-10. doi: 10.1016/j.cyt.2013.06.317.
21. Jia T, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. The complex role of adiponectin in chronic kidney disease. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2150-6. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.024.
22. Cui J, Panse S, Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. *Clin Nephrol*. 2011 Jan;75(1):26-33.
23. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*. 2021 Feb 13;13(2):142. doi: 10.3390/toxins13020142.
24. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif*. 2010;29(2):130-6. doi: 10.1159/000245639.
25. Vanholder R, Bammens B, de Loor H, et al. Warning: the unfortunate end of p-cresol as a uraemic toxin. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1464-7. doi: 10.1093/ndt/gfr056.
26. de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1535-8. doi: 10.1373/clinchem.2005.050781.
27. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3430-6. doi: 10.1681/ASN.2005030310.
28. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins (Basel)*. 2016 Nov 30;8(12):358. doi: 10.3390/toxins8120358.
29. Sirich T, Meyer TW. Indoxyl sulfate: long suspected but not yet proven guilty. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;6(1):3-4. doi: 10.2215/CJN.10141110.

30. Barreto FC, Barreto DV, Stinghen AEM, Massy ZA. Comment on Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins* 2016, 8, 358. *Toxins (Basel)*. 2017 Apr 17;9(4):142. doi: 10.3390/toxins9040142.
31. Hsu WL, Li SY, Liu JS, et al. High Uric Acid Ameliorates Indoxyl Sulfate-Induced Endothelial Dysfunction and Is Associated with Lower Mortality among Hemodialysis Patients. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 6;9(1):20. doi: 10.3390/toxins9010020.
32. Wu CC, Hung SC, Kuo KL, Tarng DC. Impact of Indoxyl Sulfate on Progenitor Cell-Related Neovascularization of Peripheral Arterial Disease and Post-Angioplasty Thrombosis of Dialysis Vascular Access. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan 7;9(1):25. doi: 10.3390/toxins9010025.
33. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1087-96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.
34. Ok E, Asci G, Toz H, et al; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish

OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.

35. Morena M, Jausse A, Chalabi L, et al; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1495-1509. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.013.

36. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 1;33(4):683-689. doi: 10.1093/ndt/gfx277.

37. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97. doi: 10.1681/ASN.2012080875.

Отримано/Received 01.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about author

Igor Kuchma, Assistant at the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: igorkuchma@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3239-4107>.

I.L. Kuchma

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Uremic toxins. Back to the future

Abstract. In the review, the author returns to the topic of uremia and uremic toxins, their importance for practitioners in the treatment using renal replacement therapies, gives a modern look at their classification, place during the onset and development of pathological processes in the progression of chronic kidney disease. However, current guidelines and studies for the treatment of chronic kidney disease indicate a lack of attention to the role and importance of uremic toxins in the predialysis stages of uremia treatment, in particular to the possible damaging effects of substances retained in the body with reduced glomerular filtration, directly to the renal function. The tables with the list of uremic toxins according to their classification are presented. References are made to the results of clinical and laboratory studies of uremic toxins,

their impact on the general clinical picture of uremia and ways of their influence on the progression of chronic kidney disease and the further progression of the clinical picture of uremia. Attention is drawn to the fact that substances recognized as uremic toxins are present in healthy individuals without manifestations of their negative effects, and therefore the opinion is expressed about the need to study the physiological significance of these solvents under normal glomerular filtration. The question arises about the consideration of the factors of uremic toxins impact as a point of application in terms of the progression of chronic kidney disease and the use of this knowledge in renoprotective therapy in the predialysis stages of chronic kidney disease.

Keywords: uremic toxins; chronic kidney disease; review

Кучма И.Л.

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

Уремические токсины. Назад в будущее

Резюме. В обзоре автор возвращается к теме уремии и уремических токсинов, их значения для практических врачей в лечении методами почечнозаместительной терапии, дает современный взгляд на их классификацию, их место в запуске и развитии патологических процессов при прогрессировании хронической болезни почек. Вместе с тем в современных рекомендациях и исследованиях по лечению хронических заболеваний почек отмечается недостаточность внимания к роли и значению уремических токсинов в додиализных стадиях лечения уремии, в частности на возможное повреждающее действие веществ, удерживающихся в организме при снижении клубочковой фильтрации, непосредственно на функцию почек. Приведены таблицы с перечнем уремических токсинов в соответствии с их классификацией. Приводятся ссылки на результаты клинических и лабораторных исследований по

изучению уремических токсинов, их влияния на общую клинику уремии и путей их влияния на прогрессирование хронической болезни почек и дальнейшее нарастание клинической картины уремии. Обращается внимание на то, что вещества, признанные уремическими токсинами, присутствуют у здоровых лиц без проявлений их негативного влияния, в связи с чем высказывается мнение о необходимости изучения физиологического значения данных растворителей при условии нормальной клубочковой фильтрации. Возникает вопрос о рассмотрении влияния уремических токсинов в качестве точки приложения на прогрессирование хронической болезни почек и применении данных знаний в ренопротективной терапии на додиализных стадиях хронической болезни почек.

Ключевые слова: уремические токсины; хроническая болезнь почек; обзор

Кушніренко С.В. 

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

Менеджмент анемії при хронічній хворобі нирок

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):88-92. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234324

Резюме. Анемія — найчастіше ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), пов'язане зі зниженням якості життя, а також із підвищеною захворюваністю та смертністю. За даними як різних загальнонаціональних досліджень і реєстрів, так і окремих нефрологічних клінік, поширеність анемії в пацієнтів із ХХН збільшується з прогресуванням нефросклерозу. Згідно з настановами KDIGO 2012 року, поширеність анемії в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 90 мл/хв/1,73 м² становить 4 %, а при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² — 51,5 %. Мета цього огляду полягала в обговоренні питань менеджменту анемії при ХХН. Розглянуті такі теми: поширеність анемії, симптоми та вплив анемії при ХХН, діагностика, лікування препаратами заліза та еритропоезстимулюючими агентами.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; анемія; еритропоезстимулюючі агенти; Епобіокрин

Анемія — клініко-гематологічний синдром, обумовлений зниженням рівня гемоглобіну і в більшості випадків зменшенням кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Анемія — найчастіше ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), що виникає в результаті порушення синтезу еритропоєтину в поєднанні з абсолютним або функціональним дефіцитом заліза або іншими супутніми факторами, такими як крововтрата, запалення, метаболічні порушення, скорочена тривалість життя еритроцитів тощо [1, 2].

За даними як різних загальнонаціональних досліджень і реєстрів, так і окремих нефрологічних клінік, поширеність анемії в пацієнтів із ХХН збільшується з прогресуванням нефросклерозу. Згідно з настановами KDIGO 2012 року, поширеність анемії в пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 90 мл/хв/1,73 м² становить 4 %, а при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² — 51,5 % (табл. 1) [3]. Загальнонаціональне сучасне дослідження поширеності анемії у шведській популяції пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії продемонструвало, що анемія зустрічається в 60 % пацієнтів із недіалізною ХХН і в 93 % пацієнтів, які отримують діаліз [1]. Загальна поширеність анемії в пацієнтів із ХХН, за результатами національного дослідження в Ірландії, становила 37,8 % [4]. Дані амбулаторних нефрологічних клінік Каталонії документували поширеність анемії се-

ред пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадії у 58,5 % випадків [5]. У той же час, за результатами корейського когортного дослідження, що охоплювало пацієнтів із ХХН 1–5-ї стадії, поширеність анемії становила 45 % [6]. У США на підставі даних NHANES поширеність анемії збільшувалась від 8,4 % у пацієнтів із ХХН 1-ї ст. до 53,4 % у пацієнтів із ХХН 5-ї ст. [7].

Сучасні інтерв'ю з якісним виявленням концепцій і когнітивним дебрифінгом для оцінки частоти, тривалості і серйозності симптомів і впливів, пов'язаних з анемією при ХХН (табл. 2), проходили з використанням опитувальника CKD-AQ; у майбутніх дослідженнях будуть оцінювати психометричні властивості й потенційну користь при лікуванні анемії [8].

Анемія, її причини й методи лікування в пацієнтів із ХХН знаходяться в центрі уваги дослідників протягом 40 років. Величезні успіхи, пов'язані з відкриттям еритропоєтину й розробкою еритропоезстимулюючих агентів (ЕСА), ініціювали проведення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, які змінили клінічну практику [9].

Керуючись настановами KDIGO 2012 року (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease), анемію діагностують у дорослих і дітей > 15 років із ХХН за наявності концентрації гемоглобіну < 130 г/л в осіб чоловічої статі і < 120 г/л — у жінок, < 110 г/л — у дітей віком 0,5–5 ро-

ків, < 115 г/л — у дітей 5–12 років, < 120 г/л — у дітей 12–15 років [3].

Частота проведення тестів на анемію згідно з настановами KDIGO 2012 року наведена в табл. 3 [10].

У пацієнтів із ХХН та анемією (незалежно від віку та стадії ХХН) слід використовувати для первинної оцінки такі тести: загальний аналіз крові, що повинен включати концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів із формулою, тромбоцитів; абсолютна кількість ретикулоцитів; рівень феритину в сироватці крові; насичення трансферину в сироватці крові (TSAT); рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові та фолієвої кислоти [10].

Лікування препаратами заліза. Для дорослих пацієнтів із ХХН з анемією, які не отримують препарати заліза або ЕСА, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або для пацієнтів із недіалізною ХХН як альтернативу призначення пероральної терапії залізом протягом 1–3 місяців), якщо бажане збільшення концентрації гемоглобіну без застосування лікування ЕСА, TSAT становить ≤ 30 %, феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л) (2C). Для дорослих пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, але не отримують препарати

заліза, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або у хворих із недіалізною ХХН альтернативно випробувати призначення упродовж 1–3 місяців пероральної терапії залізом), якщо бажане збільшення концентрації гемоглобіну або зниження дози ЕСА і TSAT становить ≤ 30 %, а феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л) (2C). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН і анемією, які не отримують залізо або терапію ЕСА, ми рекомендуємо пероральний прийом препаратів заліза (або в/в заліза при ХХН 5-ї ст. у пацієнтів на ГД) за наявності TSAT ≤ 20 % і феритину ≤ 100 нг/мл (≤ 100 мкг/л) (1D). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, але не приймають препарати заліза, ми рекомендуємо призначення перорального заліза (або в/в заліза у пацієнтів із ХХН 5-ї ст. на ГД) для підтримки TSAT > 20 % і феритину > 100 нг/мл (> 100 мкг/л) (1D) [10].

Використання ЕСА для лікування анемії у хворих із ХХН. В ініціюванні та підтриманні ЕСА-терапії ми рекомендуємо взаємну оцінку потенційних переваг зменшення кількості переливань крові і симптомів, пов'язаних з анемією, з ризиками заподіяння шкоди окремим пацієнтам (наприклад, інсульт, втрата судин-

Таблиця 1. Поширеність ускладнень ХХН залежно від ШКФ

Ускладнення	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²				
	≥ 90	60–89	45–59	30–44	< 30
Анемія, %	4,0	4,7	12,3	22,7	51,5
Гіпертензія, %	18,3	41,0	71,8	78,3	82,1
Дефіцит 25(OH)D ₃ , %	14,1	9,1	10,7		27,2
Ацидоз, %	11,2	8,4	9,4	18,1	31,5
Гіперфосфатемія, %	7,2	7,4	9,2	9,3	23,0
Гіпоальбумінемія, %	1,0	1,3	2,8	9,0	7,5
Гіперпаратиреоз, %	5,5	9,4	23,0	44,0	72,5

Таблиця 2. Симптоми та вплив анемії на стан пацієнтів із ХХН

Симптоми анемії	Вплив анемії
Велика втома Низька енергія Слабкість Біль у грудях Задишка під час активності Задишка під час відпочинку Синці на шкірі Труднощі із запам'ятовуванням речей	Труднощі з тривалим стоянням Труднощі зі сном Відсутність мотивації Необхідність частих перерв Необхідність частої дрімоти Почуття неспокою Почуття обтяжливості

Таблиця 3. Частота проведення тестів на анемію

ХХН без анемії			ХХН + анемія, не отримують лікування ЕСА	
ХХН 3-ї ст.	ХХН 4–5-ї ст. до діалізу	ХХН 5-ї ст. ГД і ПД	ХХН 3–5-ї ст. до діалізу і ХХН 5-ї ст. ПД	ХХН 5-ї ст. ГД
Щорічно	1 раз на 6 місяців	1 раз на 3 місяці	1 раз на 3 місяці	Щомісяця

Примітки: ГД — гемодіаліз; ПД — перитонеальний діаліз.

них доступів, гіпертензія) (1В). Для дорослих пацієнтів із недіалізною ХХН із концентрацією гемоглобіну $\geq 10,0$ г/дл (≥ 100 г/л) ми пропонуємо не починати ЕСА-терапію (2D). Для дорослих пацієнтів із недіалізною ХХН із концентрацією гемоглобіну $< 10,0$ г/дл (< 100 г/л) ми пропонуємо, щоб рішення про початок терапії ЕСА було індивідуалізованим та заснованим на швидкості зменшення концентрації гемоглобіну, попередній відповіді на терапію залізом, ризику необхідності переливання крові та ризиках, пов'язаних з терапією ЕСА, та наявності симптомів, властивих анемії (2С). Для дорослих пацієнтів із діалізоалежною ХХН 5-ї ст. ми пропонуємо використання ЕСА-терапії для уникнення зменшення концентрації гемоглобіну нижче від 9,0 г/дл (90 г/л) шляхом її призначення при рівні гемоглобіну 9,0–10,0 г/дл (90–100 г/л) (2В). Індивідуалізація терапії є розумним рішенням, оскільки в деяких пацієнтів може поліпшуватися якість життя при більш високому рівні гемоглобіну й терапія ЕСА може бути розпочата при рівнях вище від 10,0 г/дл (100 г/л). Для всіх педіатричних пацієнтів із ХХН ми пропонуємо, щоб вибір концентрації гемоглобіну, при якому починається терапія ЕСА в кожного окремого пацієнта, включав аналіз потенційних переваг (наприклад, поліпшення якості життя, відвідування школи/продуктивність, уникнення переливання крові) і потенційної шкоди (2D) [10].

Підтримуюча терапія ЕСА. Загалом ми вважаємо, що ЕСА не повинні бути використані для підтримки концентрації гемоглобіну вище від 11,5 г/дл (115 г/л) у дорослих пацієнтів із ХХН (2С). Індивідуалізація терапії необхідна, оскільки в деяких пацієнтів може поліпшуватися якість життя при рівні гемоглобіну понад 11,5 г/дл (115 г/л) із готовністю на ризик. У всіх дорослих пацієнтів ми рекомендуємо не використовувати ЕСА для навмисного збільшення концентрації гемоглобіну понад 13 г/дл (130 г/л) (1А). Ми вважаємо, що у всіх педіатричних пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, цільова концентрація гемоглобіну знаходиться в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл (110–120 г/л) (2D) [10].

На сьогоднішній перелік ЕСА далеко не обмежується рекомбінантними людськими еритропоетинами. Класифікація ЕСА наведена нижче.

Класифікація ЕСА

1. ЕСА на білковій основі:

- еритропоетини (альфа, бета, дельта, омега);
- біологічно-подібні еритропоетини;
- дарбопоетин альфа;
- CERA;
- синтетичний еритропоетичний білок (SEP);
- рекомбінантні синтезовані білкові еритропоетини;
- EPO-EPO;
- GM-CSF-EPO;
- Fc-EPO;
- STNO 528 синтетичний білок EPO-міметичної дії.

2. Низькомолекулярні ЕСА:

- на пептидній основі (Hematide);
- на непептидній основі (EPO-міметики).

3. Інші варіанти стимуляції еритропоезу:

- інгібітори пролілгідроксилази (стабілізатори HIF-індукованого гіпоксією транскрипційного фактора);
- інгібітори GATA (родина транскрипційних факторів);
- інгібітори клітинної гемопоетичної фосфатази;
- терапія генами еритропоетину.

Застосування ЕСА для корекції анемії в пацієнтів із ХХН сьогодні — це фрагмент ренопротекції, що передбачає застосування комплексу заходів, спрямованих на збереження функціонального стану нирок і відстрочення термінальної стадії ниркової недостатності.

Епобіокрин — рекомбінантний еритропоетин людини, за біологічною та імунологічною активністю відповідає еритропоетину людини — природному глікопротеїновому гормону, що відіграє роль мітозстимулюючого чинника, та є гормоном, що стимулює еритропоез, процес формування еритроцитів від попередників стовбурової клітини. У нормі в здорової людини еритропоетин синтезується нирками (90 %) і купферівськими клітинами печінки (10 %). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. Еритропоетин стимулює проліферацію й диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні кластероутворювальних одиниць-еритроцитів і колонієутворювальних одиниць-еритроцитів, далі — на рівні проеритробласта, еритробласта й ретикулоцита (чутливість цих клітин до еритропоетину пропорційна ступеню їх зрілості). Еритропоетин нормалізує рівень гемоглобіну й гематокрити й усуває симптоми, пов'язані з анемією.

Молекулярна маса епоетину альфа — приблизно 30 600 дальтонів. Білкова частина становить приблизно 60 % молекулярної маси та містить 165 амінокислот. Чотири вуглеводневі ланцюги приєднані до білка трьома N-глікозидними зв'язками та одним O-глікозидним зв'язком.

Різнорозмірність доз Епобіокрину (1 мл розчину містить рекомбінантного еритропоетину людини 1000, або 2000, або 4000, або 10 000 МО) дозволяє використовувати його лікувальний потенціал у фазі корекції й у фазі підтримуючої терапії анемії в пацієнтів із ХХН різного віку. А фармакокінетичні характеристики препарату обумовлюють можливість його внутрішньовенного та підшкірного введення.

Показаннями до застосування Епобіокрину є лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю: лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на ГД та дорослих пацієнтів на ПД; лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили ГД [11, 12]. Епобіокрин застосовується також для лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієломної пухлини, злоякісної лімфоми або множинної мієломи та у яких підвищений ризик трансфузії, оцінений за загальним станом пацієнта (у

тому числі серцево-судинний стан, існуюча анемія до початку хіміотерапії). Епобіокрин можна застосовувати у межах предепозитної програми перед значними хірургічними втручаннями пацієнтам із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10–13 г/дл) для полегшення відбору аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного відбору без застосування епоетину альфа. Епобіокрин застосовують дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10–13 г/дл за відсутності залізодефіциту) перед проведенням великих ортопедичних операцій з очікуванням середнім ступенем втрати крові (900–1800 мл крові) для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоезу.

Під час лікування Епобіокрином слід постійно контролювати артеріальний тиск у всіх пацієнтів. Препарат з обережністю застосовують пацієнтам із нелікованою артеріальною гіпертензією або незадовільним її контролем. При лікуванні Епобіокрином може виникнути необхідність розпочати або посилити антигіпертензивну терапію. Якщо тиск не вдається контролювати, застосування епоетину альфа слід припинити. Перед початком лікування епоетинном альфа слід ретельно зважити ризики судинних захворювань з тромботичними ускладненнями, особливо в пацієнтів із наявними факторами ризику, включаючи надмірну масу тіла та судинні захворювання в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен, легенева емболія та інсульт).

Слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну в усіх пацієнтів через потенційний підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та летального кінця у випадку застосування препарату при рівні гемоглобіну, вищому від цільового у показаннях для застосування.

Публікації останніх років присвячуються питанням міжнародних відмінностей у методах оцінки й лікування анемії при ХХН, типах ЕСА й ризику виникнення термінальної стадії ниркової недостатності й смертності в пацієнтів із недіалізною і діалізною ХХН [13–16]. Крос-секційний аналіз лабораторного моніторингу, поширеності й лікування анемії в межах проспективного дослідження CKDorps включив 6766 учасників із ХХН 3a–5ND із нефрологічних клінік Бразилії, Франції, Німеччини і США. Отримані результати продемонстрували, що анемія на різних стадіях ХХН була більш поширеною в США і Бразилії, ніж у Франції і Німеччині. Частка пацієнтів з анемією з рівнем феритину < 100 нг/мл або сатурацією трансферину < 20 % варіювалася від 42 % в Бразилії до 53 % у Франції і Німеччині. Частка пацієнтів із гемоглобіном < 10 г/дл, які отримували ЕСА, коливалася від 28 % в США до 57 % у Німеччині [16]. Отримані результати підтверджують концепцію, згідно з якою лікування анемії серед пацієнтів із недіалізною ХХН в реальних умовах не є оптимальним [13].

Також пандемія коронавірусної інфекції внесла корективи в перебіг низки захворювань, ускладнюючись розвитком сепсису, гострого ураження нирок (ГУН),

поліорганної недостатності та атипової форми гострого респіраторного дистрес-синдрому. Анемія й порушення обміну заліза часто зустрічаються в пацієнтів із COVID-19. В обсерваційному дослідженні серед 11 265 пацієнтів із 13 академічних лікарень Нью-Йорка, госпіталізованих з 1 березня по 27 квітня 2020 року, підвищення рівня D-димера було пов'язане з більш низьким медіанним рівнем гемоглобіну й більш високим рівнем феритину сироватки крові. Аналогічна ситуація відмічалась у пацієнтів із COVID-19 і ГУН, і в пацієнтів на програмному діалізі [17, 18]. У пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 часто спостерігається інтенсивна запальна фаза і протромботичний стан. У цих випадках ефективність ЕСА обмежена, і вони можуть навіть бути потенційно небезпечними. Fishbane зі співавт. пропонує уникати терапії ЕСА [18]. У випадку програмного діалізу, якщо пацієнт вже знаходився на цьому лікуванні, автори рекомендують продовжити ЕСА в тій же дозі, але з метою досягнення більш низьких цільових показників гемоглобіну (8–9 г/дл). Деякі інші автори розмірковують про потенційну роль HIF-PHD як захисних агентів проти COVID-19 [19]. Що стосується препаратів заліза, то системні запальні процеси, у тому числі і при тяжкій формі COVID-19, знижують доступність заліза. Крім того, залізо сприяє реплікації вірусів й асоціюється з поганим прогнозом [20, 21].

Анемія — найчастіше ускладнення в пацієнтів із ХХН, пов'язане зі зниженням якості життя, а також із підвищеною захворюваністю та смертністю. Патогенез анемії при ХХН є багатофакторним і складним, але найбільш важливими механізмами є дефіцит заліза й відносне зниження продукції еритропоетину [22, 23]. Ці патофізіологічні процеси є основою сучасного лікування анемії при ХХН. Лікування ЕСА компенсує недостатню продукцію еритропоетину, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, сприяє достатньому постачанню тканин організму киснем, покращує фізичне самопочуття, розумові здібності, якість і тривалість життя пацієнта з анемією. Раннє лікування ниркової анемії покращує віддалений прогноз пацієнтів із ХХН. Даний підхід має потенційну перевагу у вигляді профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень і дозволяє зробити більш оптимістичний прогноз про стан серцево-судинної системи пацієнта та його соціально-професійну реабілітацію.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

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

References

1. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J.* 2020 May 1;13(5):821–827. doi: 10.1093/ckj/sfaa054.
2. Stack AG, Alghali A, Li X, Ferguson JP, Casserly LF, Cronin CJ, Reddan DN, Hussein W, Elsayed ME. Quality of care and practice patterns in anaemia

management at specialist kidney clinics in Ireland: a national study. *Clin Kidney J.* 2018 Feb;11(1):99-107. doi: 10.1093/ckj/sfx060.

3. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* (2011). 2012 Aug;2(4):280. doi: 10.1038/kisup.2012.38.

4. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 1;36(1):129-136. doi: 10.1093/ndt/gfz192.

5. Lopes MB, Tu C, Zee J, Guedes M, et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep.* 2021 Jan 19;11(1):1784. doi: 10.1038/s41598-020-79254-6.

6. NICE. NICE guideline: Chronic Kidney Disease: Managing Anaemia. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>. Accessed: 03 June 2015.

7. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun;30(6):1037-1048. doi: 10.1681/ASN.2018101007.

8. Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 25;36(2):267-274. doi: 10.1093/ndt/gfaa088.

9. Cases A, Puchades MJ, de Sequera P, et al. Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: Perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 Mar-Apr;41(2):123-136. doi: 10.1016/j.nefro.2020.11.003.

10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

11. Fishbane S, Hirsch JS. Erythropoiesis-Stimulating Agent Treatment in Patients With COVID-19. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3):303-305. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.002.

12. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska TV, Tumanovska LV, Xi L. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Dec;41(12):1539-1546. doi: 10.1038/s41401-020-00554-8.

13. Khodour Y, Kaguni LS, Stiban J. Iron-sulfur clusters in nucleic acid metabolism: Varying roles of ancient cofactors. *Enzymes.* 2019;45:225-256. doi: 10.1016/bs.enz.2019.08.003.

14. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020 Apr 20;1-7. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.

15. Wong MMY, Tu C, Li Y, et al; CKDopps Investigators. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J.* 2019 Aug 3;13(4):613-624. doi: 10.1093/ckj/sfz091.

16. Levin A. Therapy for Anemia in Chronic Kidney Disease - New Interventions and New Questions. *N Engl J Med.* 2021 Apr 29;384(17):1657-1658. doi: 10.1056/NEJMe2103937.

17. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *J Patient Rep Outcomes.* 2020 Jul 29;4(1):64. doi: 10.1186/s41687-020-00215-8.

18. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, et al; Investigadores del Estudio Micas I. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrologia.* 2014;34(2):189-98. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Dec.12261.

19. Ryu SR, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH, Sung S. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci.* 2017 Feb;32(2):249-256. doi: 10.3346/jkms.2017.32.2.249.

20. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014 Jan 2;9(1):e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943.

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

22. Ministry of Health of Ukraine. Order dated February 11, 2016 No 89: Unified clinical protocol for secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Treatment of patients with stage V chronic kidney disease with anemia. Available from: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236.

23. Ministry of Health of Ukraine. Order dated July 20, 2005 No 365: On the approval of the protocols for the provision of medical care to children in the specialty Pediatric Nephrology: the protocol for the treatment of children with pyelonephritis; protocol for the treatment of children with chronic renal failure. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0365282-05#Text>

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 18.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 28.05.2021

Information about author

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

S.V. Kushnirenko

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

Management of anemia in chronic kidney disease

Abstract. Anemia is the most common complication of chronic kidney disease (CKD) associated with reduced quality of life and increased morbidity and mortality. The purpose of this review was to discuss the management of anemia in CKD. The following topics are considered:

prevalence of anemia, symptoms, and impact of anemia in CKD, diagnosis, iron replacement therapy, and erythropoiesis-stimulating agents.

Keywords: chronic kidney disease; anemia; erythropoiesis-stimulating agents; epobiocritum

Кушніренко С.В.

Національний університет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Менеджмент анемии при хронической болезни почек

Резюме. Анемия — наиболее частое осложнение хронической болезни почек (ХБП), связанное со снижением качества жизни, а также с повышенной заболеваемостью и смертностью. Цель данного обзора состояла в обсуждении вопросов менеджмента анемии при ХБП. Рассмотрены следующие

темы: распространенность анемии, симптомы и влияние анемии при ХБП, диагностика, лечение препаратами железа и эритропоэзстимулирующими агентами.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; анемия; эритропоэзстимулирующие агенты; Эпобиокрин

Покращення лікування дистального канальцевого ниркового ацидозу: керівництво від ERKNet/ESPN

Improving treatment of distal tubular renal acidosis: guidance from ERKNet/ESPN

Нирковий тубулярний ацидоз дистального типу (дНТА, або НТА 1-го типу) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується порушенням здатності дистального канальця виділяти кислоти (іони водню). Практичні рекомендації від ERKNet/ESPN мають на меті підвищити обізнаність і надати керівні вказівки щодо вдосконалення лікування та встановити початковий стандарт найкращих практик, за яким лікування може бути перевірене.

Наявні дані настійно свідчать про те, що лужні добавки можуть призупинити або повернути до норми майже всі ускладнення дНТА, включаючи захворювання кісток, низькорослість, сечокам'яну хворобу та гіпокаліємію, але адекватного метаболічного контролю вдається досягнути лише в половини пацієнтів [1]. Автори, частина робочої групи з питань тубулопатій у Європейській довідковій мережі рідкісних захворювань нирок (ERKnet) та спадкових захворювань нирок Європейського товариства дитячої нефрології (ESPN), надають консенсусні вказівки щодо ведення пацієнтів із дНТА [2].

Діагноз

— Пацієнт із симптомами, що свідчать про дНТА, повинен пройти всебічне клінічне, біохімічне та рентгенологічне дослідження для встановлення основного діагнозу.

— Генетичне тестування слід пропонувати всім пацієнтам із клінічною підозрою на первинний дНТА.

— Негативний генетичний тест повинен викликати ретельний аналіз клінічних особливостей для підтвердження правильного клінічного діагнозу, а також аналіз відповідних генів для диференціальної діагностики.

— Рутинна оцінка мінералізації кісток не рекомендується дітям із дНТА. DEXA кожні 2–3 роки може бути корисним для дорослих із метою оцінки ризику переломів та адекватності лікування.

— Слід виявляти кислоту рН сечі у пацієнтів із нефрокальцинозом/нефролітіазом та погранично низьким рівнем бікарбонату в плазмі.

— У кожного пацієнта із первинним синдромом Шегрена та сечокам'яною хворобою або гіпокаліємією слід виключати наявність дНТА.

Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare genetic disease characterized by impaired ability of the distal tubule to excrete acid. Practice Points from ERKNet/ESPN aim to raise awareness and provide management guidance to improve treatment and establish an initial best practice standard against which treatment can be audited.

Available data strongly suggest that alkali supplementation can halt or revert almost all complications of dRTA, including bone disease, growth failure, urolithiasis and hypokalemia, but adequate metabolic control is present in only about half of patients [1]. The authors, part of the working groups on tubulopathies in the European Rare Kidney Disease Reference network (ERKnet) and inherited kidney diseases of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), provide consensus guidance for the management of patients with dRTA [2].

Diagnosis

— A patient with symptoms suggestive of dRTA should undergo comprehensive clinical, biochemical and radiological investigation to ascertain the underlying diagnosis.

— Genetic testing should be offered all patients with a clinical suspicion of primary dRTA.

— A negative genetic test should prompt a careful review of clinical features to confirm the correct clinical diagnosis, as well as analysis of the relevant genes for differential diagnosis.

— Routine assessment of bone mineralization is not recommended in children with dRTA. DEXA every 2–3 years may be helpful in adults to assess fracture risk and treatment adequacy.

— Urinary acidification should be assessed in patients with nephrocalcinosis/lithiasis and borderline low plasma bicarbonate levels.

— Any patient with primary Sjogren's syndrome and urolithiasis or hypokalemia should be assessed for dRTA.

Лікування та спостереження

- Для лікування дНТА рекомендуються лужні добавки.
- Слід підтримувати в межах відповідної віку норми бікарбонат плазми, хлор, калій та кальцій сечі.
- Додаткові добавки калію слід застосовувати при стійкій гіпокаліємії, але добре контрольованому ацидозі.
- Гормон росту не рекомендується застосовувати дітям, якщо не спостерігається стійкої затримки росту, незважаючи на адекватний метаболічний контроль.
- Пацієнтів слід інформувати про вплив харчового раціону на кислотне навантаження та лужні добавки.
- Тіазиди не рекомендуються при звичайному лікуванні дНТА.
- дНТА слід регулярно контролювати клінічно та біохімічно.
- Усім пацієнтам слід проводити УЗД нирок і сечових шляхів під час діагностики та через регулярні проміжки часу при спостереженні.
- Центр спеціалізованої медичної допомоги, який має досвід діагностики та лікування дНТА, повинен брати участь у догляді за пацієнтами із дНТА.
- Для рецесивного дНТА, пов'язаного з ATP6V1B1, ATP6V0A4 або FOX11, рекомендується проводити ранній та відповідний до віку скринінг слуху. Усі пацієнти групи ризику повинні пройти принаймні одну діагностичну аудіологічну оцінку до 24–30-місячного віку.

Treatment and follow-up

- Alkali supplementation is recommended for the treatment of dRTA.
- Plasma bicarbonate, chlorine, potassium and urinary calcium excretion should be maintained within the age-appropriate normal range.
- Additional potassium supplementation should be provided in persistent hypokalemia but well-controlled acidosis.
- Growth hormone is not recommended in children, unless there is persistent growth retardation despite adequate metabolic control.
- Patients should be informed of dietary effects on acid load and alkali supplementation.
- Thiazides are not recommended in the routine treatment of dRTA.
- dRTA should be regularly assessed, clinically and biochemically.
- All patients should have renal tract ultrasound performed at diagnosis and in regular intervals at follow-up.
- A tertiary care center with experience in the diagnosis and treatment of dRTA should be involved in the care of dRTA patients.
- For recessive dRTA linked to ATP6V1B1, ATP6V0A4 or FOX11, early and developmentally appropriate hearing screening is recommended. All at-risk patients should have at least one diagnostic audiology assessment by 24–30 months of age.

References

1. Lopez-Garcia S.C. et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. 34(6). 981-991. doi: 10.1093/ndt/gfy409
2. Trepiccione F. et al. Distal Renal Tubular Acidosis: ERKNet/ESPN Clinical Practice Points. *Nephrol Dial Transplant* gfab171. Published 29 April 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab171>. <https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfab171/6259151?redirectedFrom=fulltext> ■

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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234326>

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

Інфекції сечовивідних шляхів у дітей (вибрані глави з Pediatric urology, EAU, 2021)

3.9. Інфекції сечовивідних шляхів у дітей 3.9.2. Система класифікації

Існує п'ять широко використовуваних ознак для класифікації: згідно з локалізацією, ступенем тяжкості, епізодом, симптомами й ускладнюючими факторами. Для лікування гострих інфекцій найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості.

3.9.5. Короткий зміст доказів та рекомендацій щодо лікування інфекцій сечовивідних шляхів у дітей

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) є найпоширенішою бактеріальною інфекцією у дітей віком до 2 років. Захворюваність варіює залежно від віку та статі	1b
Класифікація проводиться відповідно до локалізації, епізоду, тяжкості, симптомів і ускладнюючих факторів. Для лікування гострої інфекції найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості	2b
Кількість колонієутворюючих одиниць у посіві сечі може змінюватися, однак будь-яка кількість колоній в одному зразку свідчить про високу підозру на ІСШ	2b
Через збільшення кількості резистентності вибір антибіотиків повинен враховувати місцеву структуру резистентності, попередні посіви сечі (за наявності) та клінічні параметри	2a
Профілактичні заходи проти повторних ІСШ включають хіміопрофілактику (пероральну й інтравезикальну), вживання журавлини, прийом пробіотиків і вітамінів А та Е	2a
Аналіз сечі за допомогою тест-смужки дає швидкі результати, але застосовувати його слід з обережністю. Мікроскопічне дослідження є стандартним методом оцінки піурії після центрифугування	2a
Під час гострої ІСШ DMSA та MPT можуть підтвердити пієлонефрит або пошкодження паренхіми	2a

Рекомендації	LE	Сила рекомендацій
Зберіть анамнез, оцініть клінічні ознаки й симптоми та проведіть фізичний огляд для діагностики дітей, у яких підозрюються інфекції сечовивідних шляхів	3	Сильна
Виключіть дисфункцію сечового міхура та кишечника у будь-якої дитини з фебрильною та/або рецидивуючою ІСШ	3	Сильна
Для обстеження на ІСШ можна використовувати звичайну сечу при сечовипусканні. Для посівів сечі можна використовувати катетеризацію сечового міхура та надлобкову пункцію сечового міхура з катетеризацією для збору сечі	2a	Сильна
Не використовуйте поліетиленові пакети для збору сечі в дітей, які не привчені до туалету, оскільки існує великий ризик хибнопозитивних результатів	2a	Сильна
Середня порція сечі є прийнятною методикою для дітей, які можуть її зібрати	2a	Сильна
Вибір між пероральною та парентеральною терапією повинен ґрунтуватися на віці пацієнта, наявності клінічної підозри на уросепсис, тяжкості захворювання, відмові від рідини, їжі та/або пероральних ліків, блюванні, діареї, недотриманні призначень та відбуватись у разі ускладненого пієлонефриту	2a	Сильна

Закінчення табл.

Лікуйте фебрильні ІСШ 4–7-денними курсами пероральної або парентеральної терапії	1b	Сильна
Лікуйте ускладнені фебрильні ІСШ антибіотиками широкого спектра дії	1b	Сильна
Запропонуйте довгострокову антибактеріальну профілактику у разі високої сприйнятливості до ІСШ, ризику набутого ураження нирок і симптомів нижніх сечовивідних шляхів	1b	Сильна
У деяких випадках дієтичні добавки розглядаються як альтернатива або додатковий засіб профілактики	2a	Сильна
У немовлят із фебрильною ІСШ використовують УЗД нирок і сечового міхура для виключення обструкції верхніх та нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин	2a	Сильна
У новонароджених виключайте міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР) після першого епізоду фебрильної ІСШ з не- <i>E.coli</i> інфекцією. У дітей віком старше одного року з інфекцією <i>E.coli</i> слід виключити МСР після другого фебрильного епізоду ІСШ	2a	Сильна

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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234328>

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner
Guidelines Associates: W. Devlies, J. Horváth, G. Mantica, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Milan, Italy, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

Інфекції сечових шляхів у дорослих
(вибрані глави з Urological Infections 2021)

Класифікація інфекцій сечових шляхів (ІСШ)	
Ускладнені ІСШ	Гостра, спорадична або рецидивуюча нижня (неускладнений цистит) та/або верхня (неускладнений пієлонефрит) ІСШ у невагітних жінок без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань
Складні ІСШ	Всі ІСШ, що не визначені як нескладні. Значення у більш вузькому розумінні — ІСШ у пацієнтів з підвищеною ймовірністю ускладненого перебігу, тобто у всіх чоловіків, вагітних жінок, пацієнтів з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечовивідних шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або іншими супутніми чи імунітокомпрометуючими захворюваннями, наприклад діабетом
Періодичні ІСШ	Рецидиви неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою щонайменше три ІСШ/рік або дві ІСШ за останні шість місяців
ІСШ, пов'язані з катетером	Катетер-асоційована інфекція сечовивідних шляхів (КА-ІСШ) належить до ІСШ, що виникають у людини, сечові шляхи якої в даний час катетеризовані або якій протягом останніх 48 годин був установлений катетер
Уросепсис	Уросепсис визначається як дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена порушенням регульованої реакції господаря на інфекцію, яка походить із сечовивідних шляхів та/або чоловічих статевих органів

3.3.8. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо управління асимптоматичною бактеріурією

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Лікування асимптоматичної бактеріурії (АБУ) не є корисним при таких станах: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи; — пацієнти похилого віку, які перебувають у стаціонарі; — пацієнти з дисфункціональними та/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з трансплантованою ниркою; — пацієнти до операцій з ендопротезування	3b 1b 1a 1a 2b 1a 1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є шкідливим у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є корисним до урологічних процедур, що порушують цілісність слизової оболонки	1a
Лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних було визнано корисним шляхом метааналізу наявних доказів, проте більшість досліджень є застарілими. Недавнє дослідження повідомило про зниження рівня пієлонефриту в жінок з низьким ризиком	1a
Рекомендації	Сила рекомендацій
Не слід проводити скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії при таких станах: — жінки без факторів ризику; — пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом; — жінки після менопаузи;	

Закінчення табл.

— пацієнти похилого віку, які перебувають у стаціонарі; — пацієнти з дисфункціональними та/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами; — пацієнти з нирковою трансплантацією; — пацієнти до операцій з ендопротезування; — пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	Сильна
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії перед урологічними процедурами, що порушують цілісність слизової оболонки	Сильна
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних зі стандартним коротким курсом лікування	Слабка

3.4.3.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо діагностичної оцінки неускладненого циститу

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Точний діагноз неускладненого циститу може базуватися на точному анамнезі симптомів нижніх сечовивідних шляхів та відсутності вагінальних виділень або подразнень	2b

Рекомендації	Сила рекомендацій
Діагностуйте неускладнений цистит у жінок, які не мають інших факторів ризику розвитку ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, на основі: — точної історії симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дизурія, частота та терміновість); — відсутності вагінальних виділень	Сильна
Для діагностики гострого неускладненого циститу використовуйте тест-смужки	Слабка
Посіви сечі слід робити в таких ситуаціях: — підозра на гострий пієлонефрит; — симптоми, які не зникають або не повторюються протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; — жінки, які мають атипові симптоми; — вагітна жінка	Сильна

3.4.4.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо антимікробної терапії неускладненого циститу

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Клінічний успіх у лікуванні неускладненого циститу значно вірогідніший у жінок, які отримували протимікробні засоби, ніж плацебо	1b
Амінопеніциліни більше не придатні для антимікробної терапії при неускладненому циститі через негативні екологічні ефекти, високий рівень резистентності бактерій, що продукують бета-лактамазу (ESBL)	3

Рекомендації	Сила рекомендацій
Слід призначати фосфоміцину трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як першу лінію лікування неускладненого циститу в жінок	Сильна
Не використовуйте амінопеніцилін або фторхінолони для лікування неускладненого циститу	Сильна

Таблиця 1. Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі

Протимікробна терапія	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
1	2	3	4
Жінки з першим епізодом			
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день	Рекомендується лише жінкам з неускладненим циститом
Макрокристали нітрофурантоїну	50–100 мг чотири рази на день	5 днів	
Нітрофурантоїн моногідрат/макрокрстали	100 мг двічі на день	5 днів	

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
Нітрофурантоїн макрокристал пролонгованого вивільнення	100 мг двічі на день	5 днів	
Півмецилінам	400 мг на добу	3–5 днів	
Альтернативи			
Цефалоспорини (наприклад, цефадроксил)	500 мг двічі на добу	3 дні	Або порівнянний
Якщо локальна картина резистентності до кишкової палички < 20 %			
Триметоприм	200 мг два рази	5 днів	Не в першому триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	3 дні	Не в останньому триместрі вагітності
Лікування в чоловіків			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	7 днів	Фторхінолони, призначені лише для чоловіків, можуть також призначатися відповідно до місцевого тесту на чутливість

3.5.4. Короткий зміст доказів і рекомендацій для діагностичної оцінки та лікування рецидивуючих ІСШ

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Широка рутинна обробка, включаючи цистоскопію, візуалізацію тощо, має низький результат для діагностики рецидивуючих ІСШ	3
Дослідження, що вивчали поведінкові фактори ризику у розвитку рецидивуючих ІСШ, постійно документували відсутність асоціації з рецидивуючими ІСШ	3
Вагінальна замісна терапія естрогеном продемонструвала тенденцію до запобігання рецидивуючим ІСШ у жінок після менопаузи	1b
Показано, що ОМ-89 є більш ефективним, ніж плацебо, для імунпрофілактики в пацієнтів жіночої статі з рецидивуючими ІСШ у кількох рандомізованих дослідженнях з хорошим профілем безпеки	1a
Показано, що як безперервна антимікробна профілактика з низькими дозами, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують швидкість рецидивуючих ІСШ	1b
Проспективне когортне дослідження показало, що періодична терапія самозапуску є ефективною, безпечною та економічною в жінок з рецидивуючими ІСШ	2b

Рекомендації	Сила рекомендацій
Діагностуйте повторну ІСШ за допомогою посіву сечі	Сильна
Не виконуйте великих планових втручань (наприклад, цистоскопію, повне УЗД черевної порожнини) у жінок молодше 40 років з повторною ІСШ та відсутністю факторів ризику	Слабка
Необхідно консультувати пацієнтів щодо поведінкових модифікацій, які можуть зменшити ризик повторних ІСШ	Слабка
Використовуйте вагінальний замінник естрогену в жінок після менопаузи, щоб запобігти повторним ІСШ	Слабка
Використовуйте імуноактивну профілактику для зменшення повторних ІСШ у всіх вікових групах	Сильна
Використовуйте безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику для запобігання повторним ІСШ, коли немікробні втручання не дають результату. Проконсультуйте пацієнтів щодо можливих побічних ефектів	Сильна
Для пацієнтів, які добре виконують призначення, слід розглянути можливість короткострокової антимікробної терапії	Сильна

3.6.2. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо діагностичної оцінки неускладненого пієлонефриту

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Посів сечі та тестування на чутливість до антимікробних препаратів слід проводити у всіх випадках пієлонефриту на додаток до аналізу сечі	4
Проспективне обсерваційне когортне дослідження показало, що радіологічне зображення можна вибірково застосовувати в дорослих із фебрильними ІСШ без втрати клінічно значимої інформації, використовуючи просте правило клінічного прогнозування	2b
Додаткові візуалізаційні дослідження, такі як посилена спіральна комп'ютерна томографія, слід проводити, якщо в пацієнта гіпертермія залишається після 72 годин лікування, або в пацієнтів із підозрою на ускладнення, наприклад сепсис	4
Рекомендації	Сила рекомендацій
Виконайте аналіз сечі (наприклад, за допомогою тест-смужки), включаючи оцінку лейкоцитів і нітритів, для рутинної діагностики	Сильна
Слід провести посів сечі та тестування на чутливість до антимікробних препаратів у пацієнтів з пієлонефритом	Сильна
Виконайте візуалізацію сечовивідних шляхів, щоб виключити термінові урологічні розлади	Сильна

3.6.3.2.1. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо лікування неускладненого пієлонефриту

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Фторхінолони та цефалоспорини — єдині мікробні агенти, які можна рекомендувати для перорального емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту	1b
Внутрішньовенні антимікробні схеми лікування неускладненого пієлонефриту можуть включати фторхінолон, аміноглікозид (з ампіциліном або без нього) або цефалоспорин чи пеніцилін широкого спектра дії	1b
Карбапенеми слід розглядати лише в пацієнтів із результатами раннього посіву, що свідчать про наявність мікроорганізмів, стійких до лікування	4
Відповідний антимікробний засіб слід вибирати з огляду на місцеві схеми резистентності та оптимізувати його на основі результатів чутливості до ліків	3
Рекомендації	Сила рекомендацій
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які не потребують госпіталізації, коротким курсом фторхінолонів як терапією першої лінії	Сильна
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, з внутрішньовенним введенням антибіотика	Сильна
Переключіть пацієнтів, які спочатку отримували парентеральну терапію та мають клінічне покращення і можуть переносити пероральні рідини, на пероральну антимікробну терапію	Сильна
Не використовуйте нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин і півмецилінам для лікування неускладненого пієлонефриту	Сильна

Таблиця 2. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті

Протимікробна терапія	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
Ципрофлоксацин	500–750 мг два рази	7 днів	Стійкість до фторхінолону повинна становити менше 10 %
Левовфлоксацин	750 мг на добу	5 днів	
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два рази	14 днів	Якщо такі засоби застосовуються емпірично, слід ввести початкову внутрішньовенну дозу парентерального антимікробного засобу тривалої дії (наприклад, цефтріаксон)
Цефподоксим	200 мг два рази	10 днів	
Цефтибутен	400 мг на добу	10 днів	

Таблиця 3. Запропоновані схеми емпіричної парентеральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті

Протимікробні засоби	Добова доза	Коментарі
Лікування першої лінії		
Ципрофлоксацин	400 мг два рази	
Левовфлоксацин	750 мг на добу	
Цефотаксим	2 г на день	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Цефтріаксон	1–2 г на добу	Досліджена менша доза, але рекомендована більш висока
Лікування другої лінії		
Цефепім	1–2 г двічі на добу	Досліджена менша доза, але рекомендована більш висока
Піперацилін/тазобактам	2,5–4,5 г на день	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	Не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Альтернативи останнього ряду		
Іміпенем/циластатин	0,5 г на день	Розглядати лише в пацієнтів з результатами раннього посіву, що вказують на наявність мікроорганізмів, стійких до декількох препаратів
Меропенем	1 г на день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г на день	
Цефтазидим/авібактам	2,5 г на день	
Цефідерокол	2 г на день	
Меропенем/ваборбактам	2 г на день	
Плазоміцин	15 мг/кг одноразово	

Таблиця 4. Загальні фактори, пов'язані зі складними ІСШ [173–176]

Непрохідність на будь-якій ділянці сечовивідних шляхів	ІСШ у чоловіків
Стороннє тіло	Вагітність
Неповне спорожнення	Цукровий діабет
Міхурово-сечовідний рефлюкс	Імуносупресія
Недавній випадок інструментального втручання	Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги
Ізольовані організми, що продукують ESBL	Ізольовані мультирезистентні організми

3.7.5. Короткий зміст доказів і рекомендацій щодо лікування ускладнених ІСШ

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Пацієнти з ІСШ із системними симптомами, які вимагають госпіталізації, повинні спочатку лікуватися за допомогою внутрішньовенного антимікробного режиму, обраного на основі місцевих даних резистентності та попередніх результатів посівів сечі від пацієнта, якщо такі є. Схема повинна бути адаптована на основі результату сприйнятливості	1b
Якщо вважається, що поширеність резистентності до фторхінолону становить < 10 %, а пацієнт має протипоказання до цефалоспоринов третього покоління або до аміноглікозиду, ципрофлоксацин може бути призначений як емпіричне лікування в жінок з ускладненим пієлонефритом	2
У разі підвищеної чутливості до пеніциліну все ще можна призначити цефалоспорино, якщо раніше пацієнт не мав системної анафілаксії	2
У пацієнтів із ускладненою ІСШ з системними симптомами емпіричне лікування повинно включати ESBL, якщо існує підвищена ймовірність зараження ESBL на основі поширеності у громаді раніше зібраних культур і попереднього впливу на пацієнта антимікробного препарату	2
Внутрішньовенне введення 750 мг левофлоксацину один раз на день протягом п'яти днів не поступається режиму 7–14-денного лікування левофлоксацином 500 мг один раз на день, починаючи внутрішньовенно та переходячи на пероральний режим (на основі пом'якшення клінічних симптомів)	2

Рекомендації	Сила рекомендацій
Використовуйте комбінацію: — амоксицилін плюс аміноглікозид; — цефалоспорин другого покоління плюс аміноглікозид; — цефалоспорин третього покоління внутрішньовенно як емпіричне лікування ускладнених ІСШ із системними симптомами	Сильна
Використовуйте лише ципрофлоксацин за умови, що місцева резистентність становить < 10 %, якщо: — все лікування проводиться перорально; — пацієнти не потребують госпіталізації; — пацієнт має анафілаксію щодо бета-лактамних протимікробних препаратів	Сильна
Не використовуйте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування ускладнених ІСШ у пацієнтів з урологічних відділень або якщо пацієнти застосовували фторхінолони протягом останніх шести місяців	Сильна
Усунення будь-яких урологічних порушень та/або основних ускладнюючих факторів	Сильна

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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234329>

Floege J.
Div. Nephrology and Clinical Immunology University Hospital, Aachen, Germany

Оновлення керівництв KDIGO
з гломерулярних захворювань
(за матеріалами «The updated KDIGO Practice
Guideline on Glomerular Diseases»,
13 травня 2021 р., ERA-EDTA e-seminars)

На думку робочої групи KDIGO, на сьогодні майже всі рекомендації KDIGO 2012 року потребують оновлення.

Незмінною залишається система градації (табл. 1, 2).

Нова риса майбутніх рекомендацій — практичний пункт (Practice Point). Рубрика не є рекомендацією, її покликання — поліпшення норм якості надання медичної допомоги, що базується на здоровому глузді та досвіді експертів. Так, наприклад, оцінка ниркових біоптатів повинна мати певну стандартизацію, що не завжди дотримується.

Практичний пункт 1.1.1. Біопсія нирки є золотим стандартом діагностики гломерулярних захворювань. Разом із тим, за деяких обставин, лікування може бути призначене без підтвердження діагнозу біопсією.

Практичний пункт 1.1.2. Оцінка тканини нирки повинна слідувати за стандартизацією адекватності біопсії.

Практичний пункт 1.1.3. Повторна біопсія нирки повинна бути проведена, якщо отримана інформація може потенційно змінити план лікування.

Нові рекомендації мають на меті переглянути рекомендації з ведення найбільш поширених у Європі гломерулярних уражень (рис. 1).

Таблиця 1

Рівень рекомендації	Причетність		
	Пацієнт	Клініцист	Політика
Рівень 1. Ми рекомендуємо	Більшість людей у вашій ситуації хотіли б обрати зазначений шлях, і лише мала частина — ні	Більшість пацієнтів повинні отримати зазначену рекомендацію	Рекомендація може бути розглянута як пропозиція до переліку необхідних/запобіжних заходів
Рівень 2. Ми пропонуємо	Більшість людей у вашій ситуації хотіли б обрати зазначений шлях, але багато хто — ні	Різний вибір для різних пацієнтів. Кожен пацієнт потребує допомоги у виборі стратегії згідно з цінностями та уподобаннями	Рекомендація, імовірно, потребує обговорення й визначення до використання

Таблиця 2

Рівень рекомендації	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевнені, що істинний ефект рекомендації близький до очікуваного
B	Помірний	Істинний ефект рекомендації, імовірно, близький до очікуваного, але є можливість відмінностей
C	Низький	Істинний ефект рекомендації може мати суттєві відмінності від очікуваного
D	Дуже низький	Очікуваний ефект дуже непевний і часто відмінний від істинного

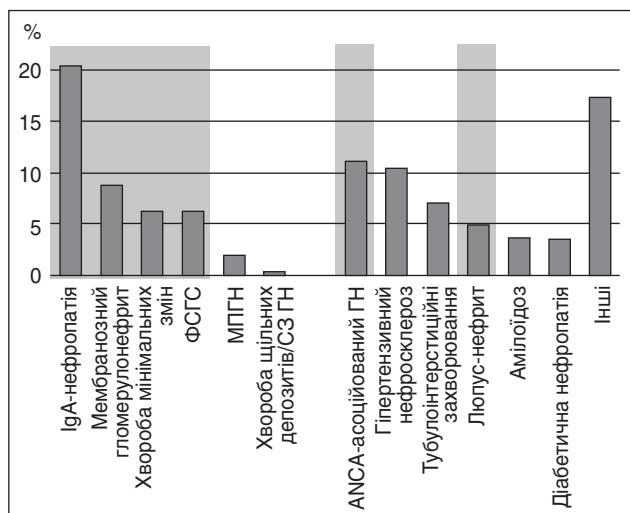


Рисунок 1. Найбільш поширені гломерулонефрити в Європі (Floege & Amann. Lancet. 2016)

Зміни торкнулися ведення пацієнтів з **IgA-нефропатією (IgAN)**. Запропоновано безкоштовний інструмент-предиктор QxMD, що дозволяє оцінити ризик для пацієнта. Важливо зазначити, що використання інструменту можливе лише за умови виконання ниркової біопсії, оскільки до компонентів оцінки входить гістологічна градація IgA-нефропатії (MEST-score) на момент прогнозу [1].

2.2. Прогностичний практичний пункт 2.2.1. Пропозиції для прогнозування наслідків первинної IgA-нефропатії:

— Клінічні та гістологічні дані, отримані на час біопсії, можуть бути використані для оцінки ризику пацієнтів, із застосуванням міжнародного IgAN-предикторного інструменту, доступного на QxMD.

— Міжнародний IgAN-предикторний інструмент не може бути використаний для визначення ймовірного ефекту певного терапевтичного режиму.

— Не існує перевірених (валідних) **прогностичних** біомаркерів сироватки/сечі для IgAN (крім рШКФ та протеїнурії).

Практичний пункт 2.3.1. Пропозиції щодо лікування пацієнтів з IgAN:

— У першу чергу важливо оптимізувати підтримуючу терапію.

— Оцініть кардіоваскулярні ризики та розпочніть необхідні втручання за необхідності.

— Давайте поради щодо способу життя, у тому числі щодо обмеження вживання солі, припинення паління, контролю ваги та фізичних вправ.

Рекомендації рівня 1 (використовуйте всі):

- контролюйте артеріальний тиск;
- ІАПФ/БРА (титрувати, можливо комбінувати);
- уникайте дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів;
- контролюйте вживання білка.

Рекомендації рівня 2 (використовуйте в найбільшій можливій кількості):

- обмежити вживання солі, рідини та діуретиків;

— використовуйте недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів;

— контролюйте всі компоненти метаболічного синдрому;

— використовуйте антагоністи альдостерону, бета-блокатори;

— припиніть палити;

— низька доказовість: терапія NaHCO_3 (гідрокарбонат натрію) незалежно від метаболічного ацидозу.

Рекомендація 2.3.2. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з рівнем протеїнурії $> 0,5$ г/добу були ліковані ІАПФ або БРА незалежно від наявності гіпертензії (1B).

Рекомендація 2.3.3. Ми пропонуємо, щоб для пацієнтів, які залишаються у зоні високого ризику прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, був розглянутий шестимісячний курс терапії кортикостероїдами.

Ризик терапевтичної токсичності повинен бути обговорений із пацієнтами, особливо якщо їх рШКФ нижче від 50 мл/хв/1,73 м² (2B).

Використовуйте кортикостероїди з великою обережністю або уникайте взагалі:

- при рШКФ нижче від 30 мл/хв/1,73 м²;
- діабеті;
- надмірній масі тіла (ІМТ > 30 кг/м²);
- латентній інфекції (наприклад, гепатит, туберкульоз);
- наявності вторинного захворювання (наприклад, цироз);
- наявності активної пептичної виразки;
- наявності неконтрольованого психічного захворювання.

Був також наданий коментар із продовження дослідження IgAN STOP IgAN trial (Rauen T., Floege J. Kidney Int. 2020).

Оригінальне рандомізоване дослідження тривало три роки, порівнювали дві когорти пацієнтів (n = 162). Одна група пацієнтів (n = 80) отримувала лише підтримуючу терапію, а інша (n = 82) — підтримуючу та імуносупресивну терапію. За три роки обидві групи пацієнтів мали рівнозначну втрату ниркової функції та рШКФ [2].

Дослідження було піддано критиці через тривалість, що вважалася недостатньою для оцінки віддалених ефектів терапії, тому дослідження було вирішено продовжити.

За середній період 7,4 року вдалось віднайти та проаналізувати 92 % пацієнтів з оригінальної когорти. Результати довготривалих наслідків були невтішними для обох груп: 70 % пацієнтів мали «небажаний ефект» (смерть, термінальна ХХН, втрата рШКФ > 40 %). Усі пацієнти були з групи високого ризику; пропонується до дискусії пошук кращої та більш надійної терапії [3].

Наступний огляд змін торкнувся мембранозної нефропатії (МН).

Мембранозна нефропатія

Практичний пункт 3.2.1. У пацієнтів із МН використовуйте клінічні та лабораторні критерії для оцінки ризику прогресивної втрати ниркової функції (табл. 3).

Рекомендація 3.3.1. У пацієнтів із МН та щонайменше одним фактором ризику прогресування захворювання ми рекомендуємо використовувати ритуксимаб, або циклофосфамід та стероїди протягом 6 місяців, або терапію на базі такролімусу протягом щонайменше 6 місяців, із вибором лікування залежно від оцінки ризиків (1B) (рис. 2).

Наголошується, що для пацієнтів із МН із групи *високого ризику* лише *циклофосфамід* має доказову базу з уповільнення втрати функції нирки та запобігання діалізу.

Щодо *ритуксимабу* при МН, рекомендована доза на сьогодні становить 2 г за схемою: 1 г у перший день та 1 г на 14-й день. Не рекомендовано зменшувати дозу, як при нефротичному синдромі, тому що багато препарату втрачається із сечею [4].

Дослідження MENTOR порівнювало ефект ритуксимабу та циклоспорину А у двох групах пацієнтів. Часткова або повна ремісія досягалась протягом одного року однаково успішно з використанням того чи іншого препарату. Однак підтримання ремісії протягом двох років було набагато більш успішним у групі ритуксимабу [4] (рис. 3).

Практичний пункт 3.3.3. У пацієнтів із МН динаміка визначення рівнів антитіл до PLA2R на третьому та шостому місяцях після початку терапії може бути корисною для оцінки відповіді на лікування та може бути використана для корекції терапії (рис. 4).

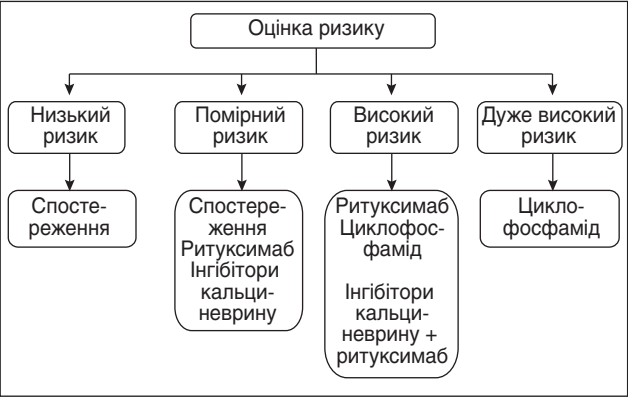


Рисунок 2

Хвороба мінімальних змін (ХМЗ)

Рекомендація 5.3.1. Ми рекомендуємо пероральні кортикостероїди у високій дозі для початкового лікування ХМЗ (1C).

Рекомендація 5.3.1.1. Ми пропонуємо циклофосфамід, ритуксимаб, інгібітори кальциневрину або аналоги мікофенолової кислоти для лікування часто рецидивуючої/стероїдзалежної ХМЗ на противагу самому преднізолону або відсутності лікування (1C) (рис. 5).

Зазначається, що преднізолон і такролімус були однаково ефективні при досягненні ремісії ХМЗ за 8 тижнів, але захворювання часто та швидко рецидивує після припинення терапії [5].

Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС)

Рекомендація 6.2.2.1. Ми рекомендуємо використання високих доз кортикостероїдів як препаратів першої лінії імуносупресії (1D) (рис. 6).

ANCA-васкуліт (AAB)

Рекомендація 9.3.1. Ми рекомендуємо кортикостероїди в комбінації з циклофосфамідом або ритуксимабом як початкове лікування вперше виявленого AAB (1B).

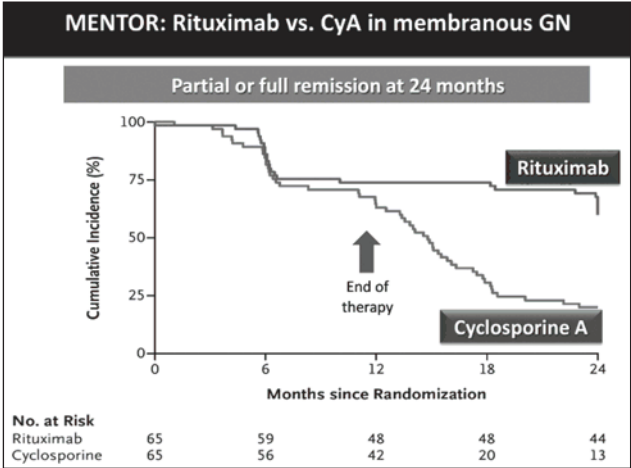


Рисунок 3

Таблиця 3

Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/добу та/або сироватковий альбумін > 30 г/л	Нормальна рШКФ, протеїнурія < 4 г/добу та рШКФ не знижується > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА. Антитіла до PLA2R < 50 ОД/мл Слабка низькомолекулярна протеїнурія Індекс селективності протеїнурії < 0,15 Серологічні IgG < 250 мг/добу	рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² Протеїнурія > 8 г/добу > 6 місяців Антитіла до PLA2R > 150 ОД/мл Виражена низькомолекулярна протеїнурія Серологічні IgG > 250 мг/добу Індекс селективності протеїнурії > 0,20	Нефротичний синдром, що загрожує життю Швидка втрата функції нирки без інших пояснень Виражена низькомолекулярна протеїнурія у двох зразках сечі, зібраних з інтервалом 6–12 місяців

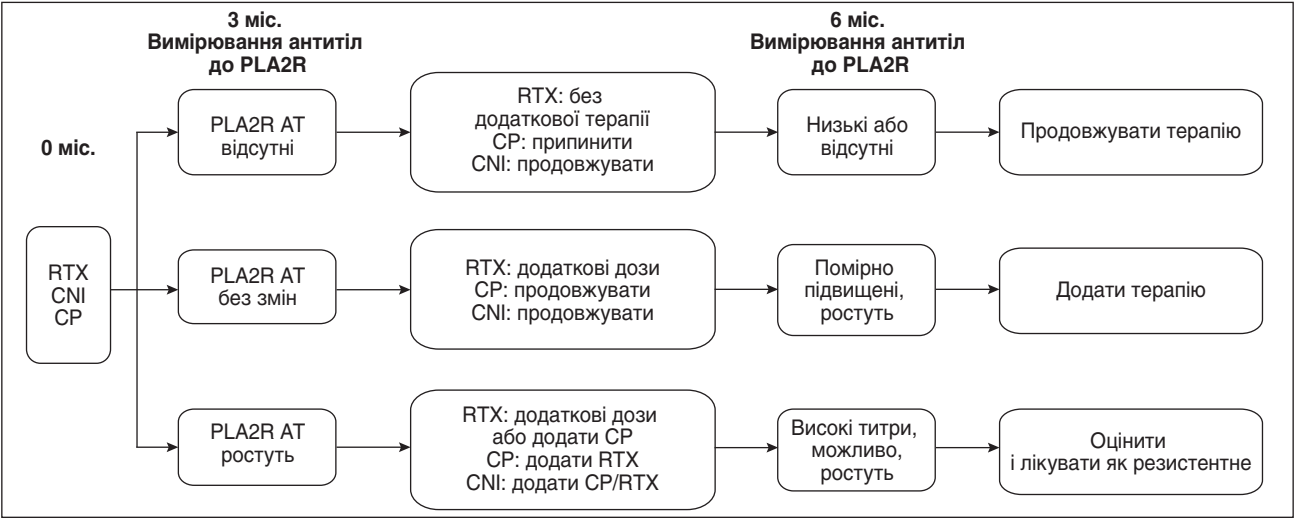


Рисунок 4

Примітки: RTX — ритуксимаб; CNI — інгібітори кальциневрину; CP — циклофосфамід.



Рисунок 5

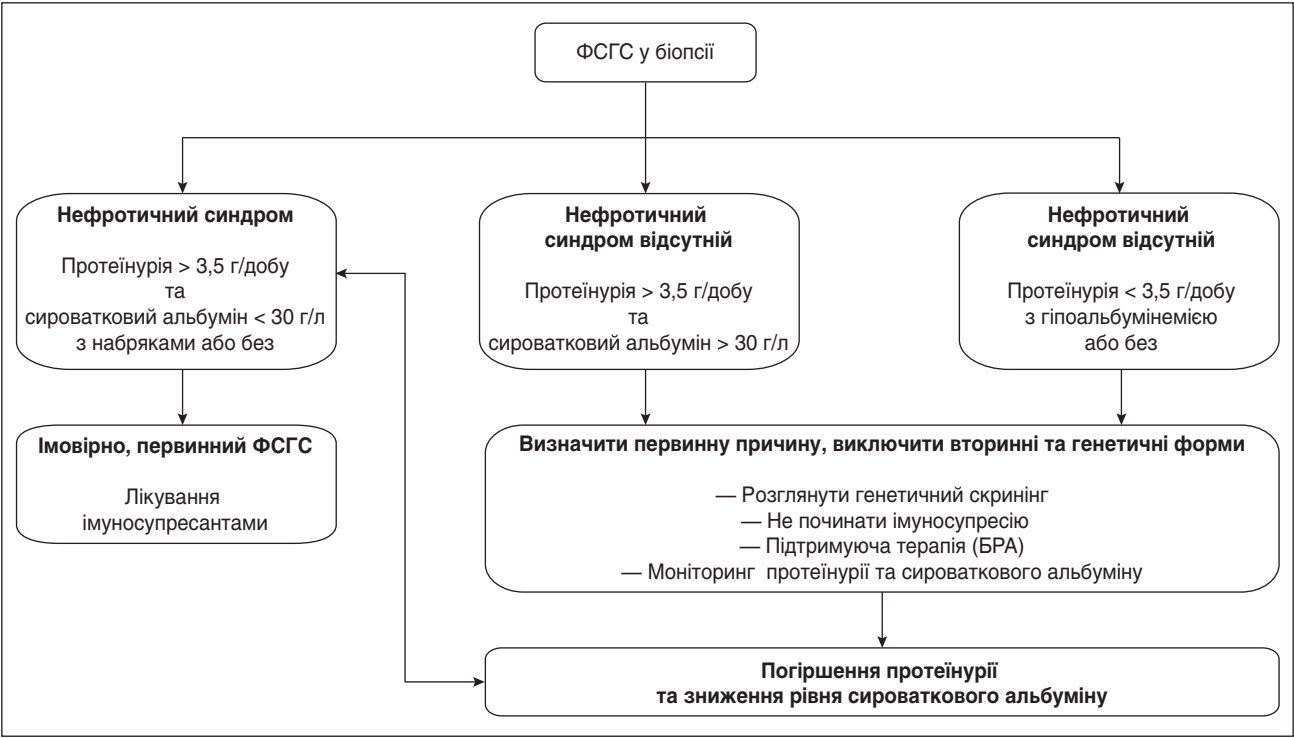


Рисунок 6

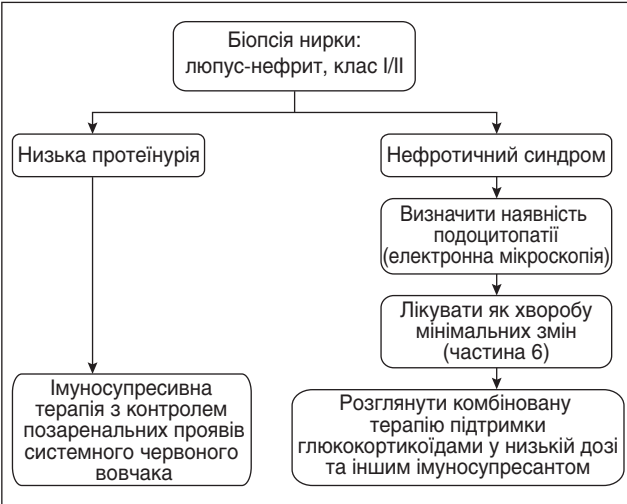


Рисунок 7

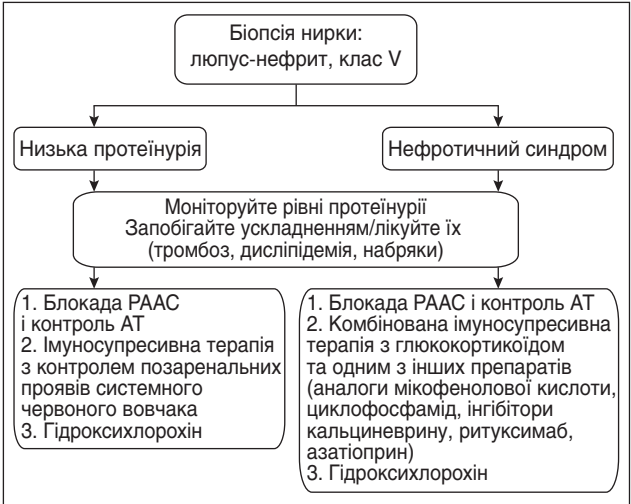


Рисунок 8

Рекомендація 9.3.1.1. Ми рекомендуємо підтримуючу терапію або ритуксимабом, або азатиоприном із низькими дозами глюкокортикоїдів після індукції ремісії (1C). Плазмаферез не показав ефективності в запобіганні настанню термінальної ХХН або смертності (дослідження Rexas). Призначення кортикостероїдів було однаково ефективним у повному та в 50% обсязі, але ризик інфекційних ускладнень у пацієнтів був на 30% нижчим при терапії більш низькими дозами [6].

Льупус-нефрит (ЛН)

Рекомендація 10.2.1.1. Ми рекомендуємо лікування всіх пацієнтів із ЛН гідроксихлорохіном або еквівалентним протималарійним препаратом, якщо немає протипоказань (1C) (рис. 7).

Рекомендація 10.2.3.1.1. Ми рекомендуємо початкове лікування кортикостероїдами в поєднанні з циклофосамідом у низькій дозі в/в або аналогами мікофенолової кислоти для пацієнтів з активним ЛН класу III та IV, із мембранозним компонентом (клас V) або без такого (1B).

Рекомендація 10.2.3.2.1. Ми рекомендуємо терапію підтримки аналогами мікофенолової кислоти після закінчення початкової терапії в таких пацієнтів (1B) (рис. 8). Оновлені рекомендації KDIGO будуть доступні на онлайн-платформі magicapp.org, де безліч сучасних рекомендацій уже наявні в загальному доступі.

Резюме рекомендацій із гломерулярних захворювань буде опубліковане в «Kidney International» у вересні 2021 р.



KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES

Journal:	Kidney International Supplements
Manuscript ID:	KIS-KDIGO-GD-21-0001.R1
Article Type:	KDIGO Glomerular Diseases Guideline
Date Submitted by the Author:	n/a

References

1. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H. et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern. Med.* 2019 Jul 1. 179(7). 942-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600. Erratum in: *JAMA Intern. Med.* 2019 Jul 1. 179(7). 1007. PMID: 30980653. PMID: PMC6583088.

2. Rauen et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1415463.

3. Rauen et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020. 98. 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>

4. Frevenza et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381. 36-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1814427.

5. Medjeral-Thomas N.R. et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Feb 7. 15(2). 209-218. doi: 10.2215/CJN.06180519. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Jul 1. 15(7). 1027. PMID: 31953303. PMID: PMC7015084.

6. Walsh et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 622-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1803537. ■

Переклад М.Д. Іванової, НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, науковий редактор перекладу проф. Д. Іванов ■

Vol. 10, No. 1, 2021

<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

107



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.2.2021.234330>

Всесвітній день нирки 2021: «Жити добре з хворобою нирок»

Всесвітній день нирки (World Kidney Day) — щорічна дата, що відзначається в усьому світі кожен другий четвер березня, вона покликана привернути увагу пацієнтів і лікарської спільноти до правил і принципів збереження здоров'я нирок і лікування захворювань нирок. У зверненні Міжнародного комітету Всесвітнього дня нирки зазначено, що діагноз захворювання нирок може стати величезною проблемою як для пацієнта, так і для оточуючих його людей. Діагностика й лікування даної патології, особливо на пізніх стадіях захворювання, серйозно впливають на якість життя. За оцінками ВООЗ, 850 млн осіб у всьому світі страждають від різних захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) — наднозологічне поняття, що об'єднує всіх пацієнтів, у яких зберігаються протягом 3 і більше місяців ознаки пошкодження нирок і/або зниження їх функції. ХХН викликає як мінімум 2,4 млн випадків смерті на рік. У даний час ХХН є шостою і найбільш швидко зростаючою причиною смерті. Крім того, ХХН є важливим фактором, що сприяє збільшенню рівня захворюваності й смертності від інших захворювань, особливо хвороб органів серцево-судинної системи.

Медико-соціальна значущість ХХН визначається її високою поширеністю: за різними оцінками, захворювання виявляється в 15 % населення. Поширеність ХХН у світі досить широко різниться. Захворювання виявляється з частотою від 6,8 % у Західній Європі (Іспанія) до 15,9 % у Східній Європі (Польща), у США — у діапазоні від 10 до 17 % у різних етнічних групах, у Японії — більше ніж у 20 % популяції. Число хворих, які отримують лікування діалізом, у всьому світі становить понад 2,5 млн осіб, і це число щорічно збільшується на 7–8 %. Сьогодні в Україні близько пів мільйона осіб

страждають від ХХН і потребують замісної ниркової терапії.

Керівний комітет Всесвітнього дня нирки оголосив 2021 рік «роком доброго життя із захворюванням нирок». Це було зроблене для підвищення рівня освіти й обізнаності про ефективне лікування симптомів і розширення прав і можливостей пацієнтів, з кінцевою метою заохочення до більш активної участі в житті. Хоча ефективні заходи щодо запобігання захворюванню нирок і його прогресуванню важливі, пацієнти із захворюванням, у тому числі ті, які залежать від діалізу й трансплантації, а також їх близькі повинні відчувати підтримку, особливо під час пандемій та інших складних періодів, що забезпечується спільними зусиллями нефрологічних спільнот.

Цьогорічна конференція, присвячена Дню нирки, стала ювілейною, уже 10 років ця подія відзначається в Україні. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2021» відбулася 1–3 квітня, вона проходила у форматі онлайн. Конференція організована Національним університетом охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрою нефрології і НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, Українською асоціацією нефрологів, Українською асоціацією дитячих нефрологів і нефрологічною клінікою проф. Д. Іванова.

У масштабному заході взяли участь лектори з різних країн світу: Великої Британії, Білорусії, Італії, Росії, Туреччини.

На початку конференції модератор події професор Д.Д. Іванов передав привітання й побажання плідної роботи учасникам заходу від академіка НАМН України, ректора НУОЗ України імені П.Л. Шупика, акаде-

міка НАМН Ю.В. Вороненка. Формат конференції передбачав тематичні лекції й майстер-класи, наведення клінічних випадків.

Конференція почалась із майстер-класу «Цукровий діабет 2-го типу, діабетична хвороба нирок і гіпертензія. Останні дослідження», що був проведений д.м.н. Л.К. Соколовою, керівником відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», д.м.н. Л.А. Міщенко, завідувачою відділом гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» та д.м.н., професором Д.Д. Івановим, зав. кафедри нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика. Була розглянута епідеміологія ХХН і зазначено, що рання стадія безсимптомної ХХН не діагностована в 70–90 % випадків. 43,5 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу мають ХХН, 17% — гіпертензію. Хоча існує безліч факторів ризику ХХН, основною причиною є діабет. ХХН спостерігається при гломерулонефриті (18 %), полікістозі нирок, інфекціях, вовчаку. Останні настанови рекомендують плановий скринінг на ХХН у пацієнтів із серцево-нирково-метаболічними захворюваннями. Регулярне тестування груп високого ризику (у тому числі хворих на цукровий діабет, гіпертензію і серцево-судинні захворювання) може виявити ранню ознаку пошкодження нирок. Первинна профілактика ХХН включає модифікацію способу життя: зменшення споживання солі, зниження ризику інфекції і правильне харчування в осіб з ожирінням і гіпертензією. Важливим є контроль глюкози, ліпідів та артеріального тиску (АТ). National Kidney Foundation був першим, хто запропонував спрощений спосіб стратифікації хворих на ХХН за стадіями на основі рШКФ. Тому дуже важливо вміти розраховувати цей показник.

Ведення хворих було розглянуте на прикладі пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ), ЦД 2-го типу, ішемічною хворобою серця, стенокардією, ХХН 2-ї стадії (рШКФ-ЕРІ 62 мл/хв/м²), АГ 2-ї стадії. Сучасні рекомендації з ведення таких хворих включають: ендокринологічні рекомендації ADA, кардіологічні рекомендації ESC/EASD і нефрологічні рекомендації KDIGO. Д.м.н. Л.К. Соколова підкреслила, що, за рекомендаціями ADA 2021 року, метою лікування є запобігання ускладненням та оптимізація якості життя. Метформін у терапії таких пацієнтів повинен бути присутнім завжди. Як другий цукрознижувачий препарат Л.К. Соколова запропонувала дапагліфлозин — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), який поряд з ефективним контролем глікемії дає нефропротекторний ефект, знижує систолічний артеріальний тиск (САТ), покращує мікро- і макроциркуляцію. Було розглянуто дослідження дапагліфлозину — DAPA-CKD. Важливо відзначити, що вплив дапагліфлозину на первинну кінцеву точку був практично однаковим незалежно від базових рівнів глікозильованого гемоглобіну (A1c). Інгібітори НЗКТГ-2 покращують результати перебігу серцевої недостатності завдяки зниженню перед- і постнавантаження, по-

кращанню енергетичного метаболізму міокарда й ремоделюванню серця.

Д.м.н. Л.А. Міщенко звернула увагу на стандартизоване вимірювання артеріального тиску. У пацієнтів із ЦД та АГ цільовий рівень САТ становить 130 мм рт.ст. і < 130 мм рт.ст., якщо переноситься, але не < 120 мм рт.ст. У людей похилого віку цільовий рівень САТ становить 130–139 мм рт.ст. Рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — < 80 мм рт.ст., але не < 70 мм рт.ст. Фармакотерапевтичне лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) включає: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), бета-блокатори, петльові діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, сакубітріл/валсартан. Результати дослідження DAPA-CKD показали, що лікування інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином на додаток до стандартної терапії СН зі зниженою ФВ порівняно тільки зі стандартними препаратами привело до значного зниження ризику не тільки для клінічної складової первинної кінцевої точки, але й для смерті та інших значущих вторинних результатів.

Професор Д.Д. Іванов підкреслив, що, незважаючи на те, що в первинній ланці системи охорони здоров'я ХХН зазвичай безсимптомна, її ізолюваний варіант — це скоріше виняток, ніж правило, оскільки ця патологія зазвичай супроводжується супутніми захворюваннями, такими як гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання. Ефективне своєчасне виявлення ХХН є важливим для запобігання прогресуванню до термінальної стадії та ускладненням з боку інших систем та органів, а також для збереження якості життя пацієнта. За рекомендаціями KDIGO-2020 з ведення пацієнтів з діабетом і ХХН, слід застосовувати комплексну терапію для зниження ризику прогресування захворювань нирок і ССЗ. Це модифікація способу життя, контроль глікемії за допомогою метформіну та інгібіторів НЗКТГ-2, застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів з альбумінурією та АГ. Інгібітори НЗКТГ-2 і блокатори ренін-ангіотензинової системи знижують гіперфільтрацію за допомогою взаємодоповнюючих механізмів.

Лекція «САКУТ-синдром і ХХН» була подана д.м.н. С.В. Кушніренко, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ.

Було зазначено, що однією з найважливіших проблем нефрології є рання діагностика спадкових нефропатій і структурного дизембріогенезу нирок. Ця проблема актуальна в різні вікові періоди, оскільки першим проявом своєчасно не виявлених у дитячому віці вроджених аномалій розвитку органів сечової системи в дорослих нерідко може бути зниження ниркових функцій. Уроджені аномалії нирок і сечових шляхів (САКУТ — congenital anomalies of kidney and urinary tract) являють собою широкий спектр дефектів морфогенезу нирок і/або сечових шляхів і зустрічаються в близько 40–50 % дітей із хронічною хворобою нирок у всьому світі. ХХН посідає важливе місце через значну поширеність у популяції, високу смертність

пацієнтів і значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування методів нирково-замісної терапії (НЗТ). Найчастіші причини ХХН — діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертонічна нефропатія, гостре пошкодження нирок, тубулоінтерстиціальне захворювання нирок, мультикістозна дегенерація нирок, ішемічна нефропатія.

Найчастішим ускладненням САКУТ-синдрому є інфекції сечових шляхів, які частіше маніфестно перебігають як один епізод, а потім мають рецидивуючий перебіг як інфекції нижніх сечових шляхів і тому потребують призначення уроантисептиків. Серед уроантисептиків в Україні найчастіше використовується ніфуратель (Макмірор). Його переваги полягають: 1) у дуже низькій токсичності і відповідно добрій переносимості; 2) відсутності пригнічувального впливу на нормальну кишкову і вагінальну лактофлору; 3) практично повній на сьогодні відсутності резистентності. Препарат з успіхом застосовують як у разі першого епізоду гострого циститу (тривалість прийому звичайно 5 днів), так і при рецидивуючому циститі (7 днів), а також для профілактики рецидивів циститу та загострень пієлонефриту (посткоїтально або щовечора перед сном упродовж 3–6 місяців).

Були розглянуті рекомендації KDIGO-2021. У рекомендаціях відзначається, що в осіб із високим АТ, ХХН і вираженою альбумінурією (G1-G4, A3) без діабету пропонується розпочинати терапію з інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (1B). Пропонується призначати зі старту блокатори РААС (ІАПФ або БРА) особам із високим АТ, ХХН і помірною альбумінурією (G1-G4, A2) без діабету (2C). Особам із високим АТ, ХХН і помірною і вираженою альбумінурією (G1-G4, A2-A3) із діабетом пропонується призначати зі старту ІАПФ або БРА (1B).

Із гіперкаліємією, пов'язаною з прийомом блокаторів РААС, часто можна впоратись уживанням заходів щодо зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшенням дози або припиненням прийому блокаторів РААС. Зміни АТ, вмісту креатиніну та калію слід визначати протягом 2–4 тижнів після початку або збільшення дози блокаторів РААС залежно від початкового рівня ШКФ і калію в сироватці крові.

За час пандемії з'явився новий термін: COVAN — коронавірус-асоційована нефропатія. Застосування противірусної і протизапальної терапії підвищує ризик нефротоксичності. Великі дози вітаміну С викликають ризик ішемії. Гіпоксія, синдром системної запальної відповіді сприяють кристалоутворенню й утворенню медикаментозно-індукованих конкрементів. Ренопротекцію обов'язково потрібно продовжувати.

Доповідь «3 IgA-нефропатією жити нормально. Часті питання лікаря-нефролога» була прочитана к.м.н., доцентом К.С. Комісаровим (Державна установа «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантації та гематології», м. Мінськ, Білорусь).

IgA-нефропатія є найчастішою формою гломерулонефриту в усьому світі. Етіологія і патогенез IgA-

нефропатії залишаються до кінця не вивченими. Як ініціюючий фактор розглядається продукція патогенного IgA з подальшим формуванням імунних комплексів, що мають підвищену спорідненість до мезангіальних клітин ниркових клубочків.

У 13–22 % пацієнтів через 10 років може настати термінальна стадія ХХН, 1–2 % починають нирково-замісну терапію через нефропатію. Рекомендується обмеження споживання натрію до 2400 мг, що дорівнює приблизно 6 г солі. Звертається увага на споживання Са, Mg, необхідна відмова від куріння. Дуже важлива помірна фізична активність. Не було доведено несприятливого ефекту вагітності на ниркову функцію, відсутнє більш швидке зниження ШКФ після пологів. Згідно з рекомендаціями KDIGO-2020, основним підходом у лікуванні цієї патології є максимальне використання блокади РААС. Використання глюкокортикоїдів (ГК) максимально вибіркове.

Доповідь професора І.Ю. Головач (Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна) була присвячена системному червоному вовчаку й люпус-нефриту.

Люпус-нефрит (ЛН) вважається одним із найбільш тяжких проявів системного червоного вовчака (СЧВ), що значно ускладнює перебіг захворювання й погіршує його прогноз щодо життя. Ірина Юріївна підкреслила, що ураження нирок при СЧВ залишається найбільш поширеним, тяжким і найбільш прогностично несприятливим вісцеритом. У переважній кількості пацієнтів розвиток ЛН спостерігається упродовж перших 5 років від початку захворювання. За оновленими у 2019 році рекомендаціями EULAR/ERA-EDTA лікування активних фаз люпус-нефриту включає початковий період інтенсивної імуносупресивної терапії з метою контролю активності захворювання з подальшим більш тривалим періодом, як правило, менш інтенсивної терапії для закріплення. Основна мета — досягнення повної відповіді на терапію з боку нирок. Дослідження белімумабу (BEAT-LUPUS, BLISS-LN) підтвердили його ефективність у лікуванні люпус-нефриту. Новий підхід до лікування СЧВ — подвійна блокада В-клітин із використанням ритуксимабу й белімумабу.

Нещодавно FDA схвалило воклоспорин — перший пероральний препарат для лікування ЛН — імуносупресант, механізм дії якого заснований на інгібуванні кальциневрину — білка, що активує Т-клітини. Підставою для схвалення воклоспорину стали результати двох досліджень — AURORA (дослідження 3-ї фази) і AURA-LV (дослідження 2-ї фази). Усього учасниками цих досліджень стали 533 пацієнти з вовчаковим нефритом, які були рандомізовані в групи воклоспорину або плацебо на додаток до стандартної терапії. Також було підкреслено, що при старті з більш високих доз ГК покращується ниркова реакція при ЛН. Були розібрані помилки в лікуванні ЛН.

Клінічний випадок недиагностованого первинного гіперпаратиреозу в пацієнтки з термінальним гідронефрозом на тлі сечокам'яної хвороби, обструктивного пієлонефриту був наведений к.м.н. О.І. Чуб, асистентом кафедри терапії, нефрології та ЗП-СМ ХМАПО.

Лікарка нагадала захворювання, що асоціюються з розвитком сечокам'яної хвороби: гіперпаратиреоз, метаболічний синдром, нефрокальциноз, полікістоз нирок, гастроінтестинальні захворювання (єюноілеальний обхідний анастомоз, резекція кишечника, хвороба Крона, мальабсорбція, кишкова гіпероксалурія після відведення сечі), високий рівень вітаміну D, саркоїдоз, нейрогенний сечовий міхур.

Дуже цікава доповідь «Ангіоедема: диференціальний діагноз, ведення і лікування» була подана нашою співвітчизницею, професором Аллою Наконечною (Angioedema: Differential Diagnosis, Management and Treatment — 1st April 2021, Alla Nakonechna, MD, PhD, Prof, University of Liverpool, Department of Allergy & Clinical Immunology, Royal Preston Hospital, Lancashire University Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom). Доповідь була прочитана українською мовою.

Ангіоедема, або ангіоневротичний набряк, — один із різновидів алергічних захворювань організму у відповідь на вторгнення алергенних речовин. Захворювання характеризується глибоким ураженням шкіри й набряком у ділянці шиї, голови, кінцівок рук, ніг, статевих органів, а також черевної порожнини. Може розвинути у будь-якому віці, у будь-який період часу в дітей і дорослих, які мають схильність до алергії. Були розглянуті типи набряку й диференціальна діагностика з іншою патологією.

Дефіцит СІ-інгібітору призводить до виникнення характерного клінічного синдрому — спадкового ангіоневротичного набряку. Основним клінічним проявом спадкового ангіоневротичного набряку є рецидивні набряки, які можуть загрожувати життю хворого при розвитку в життєво важливих локалізаціях. У Великій Британії пацієнти з ангіоедемою мають для екстреного застосування СІ-інгібітор ікатибант, також в екстрених випадках рекомендоване застосування амінокапронової кислоти.

Часто виникають питання про водне навантаження при захворюваннях нирок. Цій темі була присвячена доповідь «Гідратація при ХХН 1–5-ї стадії: як правильно і кому доцільно», зроблена к.м.н. М.Д. Івановою (Universita degli Studi Milano-Bicocca, м. Мілан, Італія).

Надмірна гідратація не має остаточних даних щодо терміну її дотримання, ефективності в збільшенні тривалості або підвищенні якості життя. Гідратація корисна при дефіциті рідини, наприклад, для літніх осіб і спортсменів. Надмірна гідратація ефективна при рецидивуючих циститах у пременопаузі, але в жінок, які випивають невелику кількість рідини. Збільшення вживання води на 2 л (насправді на 1,3 л) зменшує ризик кристалізації в сечі. Добре відома рекомендація про профілактичну надмірну гідратацію для осіб із сечокам'яною хворобою, для її профілактики рекомендується гідратація з метою отримання не менше за 2 л сечі. Ключовим є не збільшення вживання рідини на певний об'єм, а отримання заданої кількості сечі.

Були наведені результати рандомізованих досліджень, метою яких було визначення ефекту «коучин-

гу» зі збільшенням вживання води в дорослих із ХХН. Тривалість досліджень — до 12 місяців. За результатами досліджень, коректні рекомендації полягають у вживанні тієї кількості рідини, що забезпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 і нормоосмолярність сечі. Примусова гідратація нерідко є надмірною і не сприяє здоровому способу життя. Примусова гідратація стає примусовою надмірною гідратацією при зниженні функції нирок. Імовірно, переваги примусової гідратації втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Ефект примусової гідратації протягом 12 місяців може бути позитивним при ХХН 1-ї і 2-ї стадій із великим функціональним нирковим резервом. Посилене вживання води призводить до більш швидкого зниження рШКФ при ХХН 3–5-ї стадії. Імовірно, посилений режим пиття не рекомендується при ХХН 3–5-ї стадії.

Наступна лекція професора Д.Д. Іванова була присвячена ХХН.

Хронічна хвороба нирок — поширений у всьому світі патологічний стан, що становить значний тягар для всесвітньої системи охорони здоров'я із важкими соціоекономічними наслідками. ХХН визначається як порушення функції нирок протягом 3 і більше місяців із негативним впливом на здоров'я і загальний стан організму. Діагноз ХХН встановлюється за умови зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² щонайменше двічі за період 90 днів незалежно від наявності інших маркерів ушкодження нирок.

Після введення класифікатора для ХХН було запропоновано ще декілька нових термінів, що використовуються сьогодні в практиці:

— діабетична хвороба нирок = діабет + хронічна хвороба нирок (раніше — діабетична нефропатія; KDOQI, 2007/2012);

— гіпертензивна хвороба нирок, що є наслідком гіпертензії;

— ішемічна хвороба нирок, що є наслідком атеросклерозу.

Дмитро Дмитрович знову звернув увагу на розрахунок ШКФ. Для цього зручно завантажити мобільний додаток yourGFR із Play Market.

Згідно з керівництвом із клінічної практики для управління артеріальним тиском при хронічній хворобі нирок KDIGO-2021, рекомендовано споживання натрію < 2 г на день або < 5 г хлориду натрію на день у пацієнтів із високим АТ і ХХН. Пацієнтам із високим АТ і ХХН пропонується фізична активність середньої інтенсивності сукупною тривалістю не менше ніж 150 хвилин на тиждень.

У рекомендації 3.1.1 зазначено: «Ми пропонуємо дорослих із високим АТ і ХХН лікувати до цільового систолічного артеріального тиску (САТ) < 120 мм рт.ст., за переносимістю, із використанням стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску (2В)».

Препаратами вибору при ХХН є: ІАПФ, ПІР/БРА, вазодилатуючі бета-блокатори, селективні кальцієві блокатори, діуретики (трифас). Професор Д. Іванов підкреслив, що БРА/ІАПФ призначаються незалежно

від наявного підвищення АТ. ІАПФ або БРА слід призначати в найвищій затвердженій дозі, яка добре переноситься, для досягнення зазначених переваг, оскільки доведена користь була досягнута під час випробувань із застосуванням саме цих доз. Прийом препаратів перед сном перевершує показники покращення серцево-судинних наслідків і покращання функції нирок порівняно з ранковим прийомом.

За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень, призначення одного антигіпертензивного препарату перед сном значно зменшило серцево-судинні події.

Був розглянутий алгоритм лікування АГ у поєднанні з ХХН (ЄТК, 2018) і надані практичні рекомендації щодо харчування при хронічній хворобі нирок.

Тема другого дня конференції мала назву «Від ХХН до нирково-замісної терапії».

Досвідом застосування діалізу в пацієнтів із ХХН поділився к.м.н., доцент В.Ю. Шило (кафедра нефрології Московського державного університету медицини та стоматології ім. Євдокимова, м. Москва, Російська Федерація) у доповідях «Діаліз для пацієнта і лікаря» і «Якість життя для пацієнта із ХХН 5Д: що може зробити лікар». Доповідач звернув увагу на нові домени процедури діалізу, які можливо очікувати в майбутньому: це домашній діаліз, більш частий і більш тривалий; фокус на якість життя пацієнта, оцінка сприйняття лікування; лікування дуже літніх, коморбідних і ослаблених пацієнтів; індивідуальне лікування і цифровізація діалізу.

Досвідом використання Oxiris в інтенсивній терапії сепсису та COVID-19 поділився І.Л. Кучма (Клініка нефрології проф. Д. Іванова, кафедра нефрології та НЗТ НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна).

Доповідач звернув увагу на результати останніх досліджень, згідно з якими розлади, що демонстрували як сильну асоціацію з COVID-19, так і високий абсолютний ризик, включали: вірусну пневмонію, дихальну недостатність, гостре ураження нирок і сепсис. Гостра травма нирки, пов'язана з COVID-19 (COVID-19 associated acute kidney injury (AKI)), є частою, особливо при тяжких формах цього захворювання. Критично хворі пацієнти з AKI у 61,5 % випадків мали показання до гострої нирково-замісної терапії, а рання індикація (на основі «запального шторму» або кумулятивного водного балансу > 3 % ваги) була пов'язана з кращим виживанням. Ендотеліальна дисфункція, коагулопатія й додаткова активація, імовірно, є важливими механізмами для AKI у пацієнтів із COVID-19. Набір Oxiris був схвалений FDA для лікування пацієнтів з інфекцією COVID-19. Oxiris можна використовувати з системами PrisMax і PrismaFlex, і це єдиний фільтр, який одночасно виконує кілька процедур очищення крові, включаючи безперервну замісну ниркову терапію й видалення цитокінів і медіаторів запалення з крові. Був наведений досвід його застосування.

Лекцію «IgG4-асоційоване захворювання: акцент на нирки» прочитав проф. О.Б. Яременко (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

м. Київ, Україна). IgG4-асоційоване захворювання — це імуніопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Це захворювання було ретельно розглянуте.

Дуже важлива тема «COVID-19: найчастіші помилки» була розглянута д.м.н. С.О. Дубровим, президентом Асоціації анестезіологів України, професором кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Професор нагадав, що на сьогодні в Україні існують два нормативні документи, які регламентують надання допомоги пацієнтам з коронавірусною інфекцією: це стандарт (Наказ МОЗ України № 10 від 07.01.2021), який містить рекомендації з діагностики, відбирання матеріалу для дослідження, критерії госпіталізації тощо, і протокол (Наказ МОЗ України № 3094 від 31.12.2020), що безпосередньо регламентує дії з ведення й лікування хворих на COVID-19 (поширюється як на лікарів первинної ланки, так і на спеціалізовану допомогу).

Однією з важливих проблем ведення амбулаторних пацієнтів із COVID-19 є вирішення питання стосовно госпіталізації. Госпіталізація за клінічними критеріями показана хворим із підозрою на COVID-19 або з підтвердженим діагнозом у таких випадках:

- стан середньої тяжкості чи тяжкий (збільшення частоти дихальних рухів > 30 /хв, кровохаркання, $SpO_2 \leq 92$ %);
- порушення свідомості;
- пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості, які мають тяжку супутню патологію (тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, некомпенсований цукровий діабет, імуносупресивні стани, тяжка хронічна патологія дихальної і серцево-судинної систем, ниркова недостатність).

Професор нагадав про серйозну помилку лікарів, якою є масове призначення пацієнтам антибіотиків. За протоколом у разі підтвердження COVID-19 середнього ступеня тяжкості рекомендоване повноцінне харчування й регідратація (пероральна); симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болі; у разі утрудненого дихання рекомендоване положення лежачи на животі, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, і підвищити рівень кисню в крові (при цьому сатурація піднімається на 5–10 %). Лікування в таких випадках включає відмову від використання кортикостероїдів у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки.

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих із COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо).

Відповідаючи на часте запитання, чи потрібно перед вакцинацією визначати рівень IgG, професор підкреслив, що рутинне серологічне тестування не реко-

мендоване як перед, так і після щеплення вакциною проти COVID-19. Серологічне тестування може бути використане, якщо його результати становлять науковий інтерес.

Одним із важливих запитань щодо гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з COVID-19 є таке: чи вражає COVID безпосередньо нирки? Вірус зв'язується з рецептором ACE2, який є в нирках, і це може служити механізмом пошкодження нирок. За статистичними даними, із 3993 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у Нью-Йорку ГПН трапилось у 1835 (46 %). Серед пацієнтів із ГПН 19 % потребували діалізу, половина з них померла. Серед виписаних пацієнтів у 35 % не відновилася початкова функція нирок.

Професор звернув увагу на те, що повідомлені випадки ГПН надзвичайно мінливі, однак проаналізовані результати свідчать, що > 20 % госпіталізованих пацієнтів і > 50 % пацієнтів у реанімаційному відділенні мають ГПН.

Тему ураження нирок при COVID-19 продовжив професор Д.Д. Іванов.

Професор зазначив, що гостре ураження нирок (ГУН) є відомим ускладненням серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Показано, що із 1430 випадків ГУН + COVID-19 були тяжчі, ніж ГУН, яке не асоціюється з COVID, і такі пацієнти рідше мають внутрішньолікарняне відновлення функції нирок. За результатами досліджень не було виявлено, що підвищений ризик внутрішньолікарняної смерті пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ або використанням БРА.

Докази рандомізованих клінічних випробувань свідчать про зниження розвитку пневмоній при застосуванні інгібіторів АПФ, що не спостерігається при прийомі БРА, і значно менший ризик госпіталізації серед групи Medicare (HR 0,61; $p = 0,02$), для інгібіторів АПФ спостерігалось зниження на 40 % смертельних подій у пацієнтів Medicare.

Професор зауважив, коли обов'язково треба консультуватися з нефрологом: якщо в людини була ХХН до коронавірусної інфекції; коли креатинін зростає понад 50 % від останнього відомого або від нормального значення; коли з'являється сечовий синдром, зокрема альбумінурія (ускладнення COVID-19).

Серед помилок, які при лікуванні пацієнтів негативно впливають на нирки, професор виділив: необгрунтоване призначення антибіотиків, призначення кортикостероїдів (тільки за необхідності оксигенотерапії), надмірна інфузійна терапія, надмірне призначення антикоагулянтів, а також коли за основу беруть дані комп'ютерної томографії, а не загальний стан пацієнта. Професор звернув увагу на наслідки, які можна очікувати: це бактеріємія і токсичний вплив, що можуть викликати ГПН; зростання летальності за наявності ХХН; провокування ГУН у разі ХХН і СН і при поліпрагмазії.

Тема була продовжена й закріплена в лекції професора О.М. Коржа «COVID-19 і нирки: практичний досвід для лікаря та пацієнта».

Останній день конференції був присвячений дитячій нефрології.

Були проведені два майстер-класи:

— «Дитяча нефрологія: сучасні знання. Гормоно-резистентний нефротичний синдром. Інфекції сечової системи. Харчування» (проф. Д.Д. Іванов, м. Київ, Україна);

— «Тубулопатії в практиці дитячого нефролога» (д.м.н. С.В. Кушніренко, НУОЗУ імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна).

З оновленими рекомендаціями з контролю артеріального тиску в дітей із хронічною хворобою нирок ознайомила д.м.н. Л.І. Вакуленко (кафедра педіатрії 2 ДДМУ, м. Дніпро, Україна).

Досвідом роботи й методами генетичної експертизи поділилася у своїй доповіді «Генетика в практиці лікаря-педіатра» Є.В. Мусатова, медичний директор ТОВ «Центр генетики і репродуктивної медицини «ГЕНЕТИКО», м. Москва, Російська Федерація.

Також були наведені цікаві клінічні випадки:

— клінічний випадок туберозного склерозу з мультисистемним ураженням у практиці дитячого нефролога (Звенигородська Г.Ю., Дудник В.М., Гумінська Г.С., Степанкевич Т.П., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня»);

— клінічний випадок гіпервітамінозу D і нефрокальцинозу в дитини раннього віку (к.м.н. О.О. Добрик, д.м.н. Н.С. Лук'яненко, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна);

— природжені вади розвитку органів сечовивідної системи як вісцеральні прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини: клінічні приклади (д.м.н. Н.С. Лук'яненко, к.м.н. К.А. Кенс, к.м.н. О.О. Добрик, Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна);

— пароксизмальна гемоглобінурія в підлітковому віці: сучасні можливості діагностики й терапії на прикладі клінічного спостереження (д.м.н. Т.В. Будник, доцент кафедри фундаментальної медицини КНУ ім. Тараса Шевченка, м. Київ, Україна);

— випадок атипового гемолітико-уремічного синдрому в пацієнта 4 місяців (Р. Андруневич, м. Львів, Україна).

У цілому конференція була дуже насиченою і плідною, тому велику кількість сучасної наукової інформації неможливо вмістити в рамки одного огляду.

Після кожного виступу учасникам було запропоновано відповісти на тестові питання. Учасники отримали сертифікати НУОЗУ імені П.Л. Шупика з нарахуванням 10 балів за 1–2 квітня і УАН/УАДН — 10 балів за 3 квітня.

Матеріал надано організаторами конференції ■

Яременко О.Б. , Коляденко Д.І. 
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ураження нирок при IgG4-залежному захворюванні

For citation: *Роски. 2021;10(2):114-123. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234332*

Резюме. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імуніопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас зі щільними лімфо-плазмоцитарними інфільтраціями, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Для IgG4-33 характерним є широкий спектр клінічних проявів, оскільки хвороба може залучати практично будь-який орган. Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33. У статті наведено огляд літературних даних про клінічні прояви IgG4-залежного захворювання нирок (IgG4-33Н), особливості діагностики та сучасні підходи до лікування. Огляд наукових публікацій проводився в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за період 2012–2020 рр. Найпоширенішими формами ураження нирок при IgG4-33 є тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит. Хворіють частіше чоловіки старшого віку. На момент встановлення діагнозу у пацієнтів переважно вже наявні супутні екстрауренальні прояви IgG4-33 (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Клінічна картина зазвичай невиражена, хоча можуть мати місце нефротичний синдром і хронічна ниркова недостатність. Типовими проявами IgG4-33Н на комп'ютерній томографії є множинні вогнища низької щільності, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення нирок. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується низьким рівнем комплементу. Вчасне виявлення та лікування IgG4-33Н є надзвичайно важливим через збільшення захворюваності та смертності внаслідок розвитку хронічної хвороби нирок. Глюкокортикоїди (ГК) є препаратами першої лінії при IgG4-33. Попри хорошу відповідь на терапію ГК, навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до розвитку атрофії ниркової тканини. Використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20⁺ В-лімфоцитів).

Ключові слова: IgG4-залежне захворювання; нирки; тубулоінтерстиціальний нефрит; мембранозний гломерулонефрит; огляд

Вступ

IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імуніопосередкований стан, асоційований з утворенням фіброзно-запальних мас, що можуть виникати практично в будь-якому органі та імітувати злоякісні, інфекційні та запальні захворювання [1]. Уніфікована номенклатура IgG4-33 була прийнята лише у 2012 році [2]. Цього ж року були запропоновані діагностичні критерії IgG4-33 [3]. У 2015 році були розроблені міжнародні консенсусні рекомендації щодо ведення хворих на IgG4-33

[4]. У 2019 році на щорічному з'їзді Американського коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1].

IgG4-33 вважається рідкісним захворюванням, але його реальна епідеміологія досі не визначена. Доступні епідеміологічні дані базуються переважно на японських популяційних дослідженнях: за даними Uchida et al. (2012), річна поширеність IgG4-33 становить 0,28–1,08 випадку на 100 000 населення [5]. IgG4-33 зазвичай ура-

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

Для кореспонденції: Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (044) 540-96-91.

For correspondence: O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

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

жує осіб середнього та старшого віку з дебютом переважно у віці 50–70 років, хоча описані рідкісні випадки в дітей.

IgG4 — найменш поширений підклас IgG, що становить менше 5 % від загального IgG (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л). Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові донедавна відіграло основну роль у встановленні діагнозу IgG4-33, але дані останніх років свідчать про його низьку діагностичну цінність. Так, у 30 % хворих із IgG4-33 визначаються нормальні рівні IgG4 у сироватці крові. З іншого боку, підвищений рівень IgG4 може спостерігатися при багатьох інших захворюваннях: синдромі Шегрена, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, раку, хворобі Кастлемана, алергічних захворюваннях, еозинофільному гранулематозі з поліангітом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції (2 %) [6].

Патоморфологія, класифікація та клінічні прояви IgG4-33

Ключовими морфологічними ознаками IgG4-33 є: 1) щільний лімфоплазмочитарний інфільтрат з високим вмістом IgG4⁺-плазматичних клітин; 2) спіра-

леподібний фіброз; 3) флебіт з облітерацією просвіту судин. Інші гістопатологічні зміни представлені флебітом без облітерації просвіту судин і з підвищеним вмістом еозинофілів. Важливе значення має імуногістохімічне дослідження з кількісним визначенням IgG4⁺-плазматичних клітин [6].

Досі немає загальноприйнятої класифікації IgG4-33. Перелік нозологічних одиниць щорічно переглядається та доповнюється (табл. 1).

Початок IgG4-33 зазвичай є підгострим. У хворих часто відсутня будь-яка симптоматика, і захворювання діагностується випадково під час обстеження з приводу інших причин [7]. Можлива також спонтанна ремісія з багаторічною відсутністю активності захворювання [8]. Важливою ознакою захворювання є позитивна клінічна відповідь на терапію *ex juvantibus* глюкокортикоїдами (ГК) [6].

Хвороба була зареєстрована практично в кожній системі органів [8]. Приблизно у 40 % хворих захворювання дебютує з ураження одного органа в формі об'ємного утворення, що викликає специфічні прояви залежно від локалізації. Симптоми варіюють від

Таблиця 1. Номенклатура проявів IgG4-33 [2]

Уражений орган	Назва захворювання
Підшлункова залоза	IgG4-залежний панкреатит (автоімунний панкреатит 1-го типу)
Жовчні протоки, жовчний міхур і печінка	IgG4-залежний склерозивний холангіт IgG4-залежний холецистит IgG4-залежна гепатопатія
Щитоподібна залоза	IgG4-залежний тиреоїдит
Слинні та слізні залози	IgG4-залежний дакріоаденіт IgG4-залежний сіалоаденіт IgG4-залежний паротит IgG4-залежне захворювання підщелепних залоз
Орбіта	IgG4-залежне офтальмологічне захворювання IgG4-залежна запальна псевдопухлина орбіти IgG4-залежне панорбітальне запалення IgG4-залежний орбітальний міозит
Легені, середостіння, плевра, перикард	IgG4-залежне захворювання легень IgG4-залежний медіастиніт IgG4-залежний плеврит IgG4-залежний перикардит
Нирки	IgG4-залежне захворювання нирок IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит
Заочеревинний простір, артерії, брижа	IgG4-залежний ретроперитонеальний фіброз IgG4-залежний аортит/періаортит IgG4-залежний періартеріїт IgG4-залежний мезентерит
Шкіра	IgG4-залежне захворювання шкіри
Гіпофіз	IgG4-залежний гіпофізит
Мозкові оболонки	IgG4-залежний пахіменінгіт
Лімфатичні вузли	IgG4-залежна лімфаденопатія
Молочна залоза	IgG4-залежний мастит
Передміхурова залоза	IgG4-залежний простатит

набряку уражених органів (слинних і слізних залоз, лімфатичних вузлів) до обструкції (проток підшлункової залози, сечоводів), дисфункції органів (гіпофізарна недостатність внаслідок гіпофізиту, ниркова недостатність) і навіть невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит). У невеликої кількості хворих спостерігаються конституційні симптоми, зокрема лихоманка та схуднення [9].

Діагностика IgG4-33

Для діагностики IgG4-33 використовують діагностичні критерії Н. Umehara et al. (2012), що базуються на клінічних, імунологічних і гістопатологічних ознаках (табл. 2).

У 2019 році на щорічному з’їзді EULAR/ACR у Чикаго були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1]. Першим кроком у встановленні діагнозу IgG4-33 є ідентифікація клінічного/рентгенологічного ураження типового органа (підшлункова залоза, жовчні протоки, орбіти, слізні залози, великі слинні залози, заочеревинний простір, нирки, аорта, м’які оболонки мозку,

щитоподібна залоза). У пацієнтів без залучення принаймні одного з цих органів виключається ймовірність IgG4-33. Наступним кроком є перевірка відсутності у пацієнта критеріїв виключення (табл. 3). Завершальним етапом є виявлення достатньої кількості класифікаційних ознак для остаточного підтвердження IgG4-33 (табл. 4).

IgG4-залежне захворювання нирок (IgG4-33H)

Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33 [10]. Хворіють переважно чоловіки (73–87 %), середній вік — 65 років [11]. У пацієнтів часто наявні супутні позаниркові прояви (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Характерним є підвищення рівня загального сироваткового IgG, IgG4, IgE, креатиніну [10]. Зміни маркерів запального процесу, таких як ШОЕ і С-реактивний білок, не є характерними для цього захворювання і не корелюють з його активністю. Це важливо враховувати під час проведення диференціальної діагностики з АНЦА-асоційованими

Таблиця 2. Діагностичні критерії IgG4-33 [3]

Дослідження	Характерні ознаки	Діагноз IgG4-33
Клінічне (1)	Дифузне/локальне збільшення або пухлиноподібне утворення в одному чи кількох органах	Вірогідний: 1 + 2 + 3
Імунологічне (2)	Підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові (> 135 мг/дл)	Ймовірний: 1 + 3
Гістологічне (3)	Виражена лімфоцитарна і плазмоцитарна інфільтрація і фіброз. Інфільтрація IgG4+-плазматичними клітинами (індекс IgG4+/IgG > 40 % і > 10 IgG4+-плазматичних клітин у полі зору)	Можливий: 1 + 2

Таблиця 3. ACR/EULAR: класифікаційні критерії виключення IgG4-33

Клінічні	Лихоманка
	Відсутність відповіді на терапію ГК
Серологічні	Лейкопенія і тромбоцитопенія
	Периферична еозинофілія
	Позитивність за АНЦА, антитілами до дсДНК, Ro, La, SM, RNP, Jo-1, Scl-70
	Кріоглобулінемія
Рентгенологічні	Швидка рентгенологічна прогресія
	Аномалії довгих кісток, що відповідають хворобі Ердгейма — Честера
	Спленомегалія
	Ознаки злоякісного новоутворення або інфекції
Гістологічні	Первинне гранулематозне запалення
	Некротизивний васкуліт
	Інфільтрація злоякісними клітинами
	Виражена гістіоцитарна інфільтрація
	Виражена нейтрофільна інфільтрація
	Виражений некроз
Специфічні захворювання	Ознаки запальної міофібробластичної пухлини
	Хвороба Кастлемана, хвороба Крона, виразковий коліт, тиреоїдит Хашимото

васкулітами і мультицентричною хворобою Кастлемана [12]. Підвищений рівень IgG4 у сироватці крові спостерігається практично у всіх хворих з IgG4-33Н, тоді як у близько 30 % хворих з IgG4-33 без ураження нирок концентрація IgG4 залишається нормальною [11]. Рівень IgG4 різко знижується після успішної терапії ГК, але повторно підвищується приблизно у половини хворих на фоні підтримуючої терапії ГК без очевидних рецидивів захворювання [13].

Основним інструментальним методом обстеження при IgG4-33Н є комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням, що використовується для оцінки поширеності процесу та контролю за перебігом захворювання. Корисною є також позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з 18-фтордезоксиглюкозою, що дозволяє виявити активні запальні ураження, оцінити ступінь поширеності захворювання та реакцію на лікування, а також визначити точне місце для біопсії [6].

Розрізняють три основні форми IgG4-33Н [10]:

- 1) IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН);
- 2) IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит (МГН);
- 3) вторинний гідронефроз внаслідок стиснення сечоводів при IgG4-залежному ретроперитонеальному фіброзі.

ТІН є найпоширенішою формою ураження нирок при IgG4-33. У більшості випадків ТІН діагностують на фоні вже підтверджених екстрауренальних проявів IgG4-33 (у 39 % хворих наявний автоімунний панкреатит 1-го типу). Клінічно ураження нирок може прояв-

лятись порушенням функції нирок з легкою/помірною протеїнурією, в рідких випадках можлива гематурія [11]. На відміну від медикаментозно-індукованого ТІН IgG4-залежний ТІН переважно не супроводжується лейкоцитурією або появою лейкоцитарних циліндрів у сечі [13]. Нефротичний синдром не є характерним для IgG4-залежного ТІН, за його наявності слід запідозрити супутній МГН. У 60 % хворих із IgG4-залежним ТІН наявна гіпокомплементемія (зниження СН50, С3, С4), що не є характерним для IgG4-33 без ураження нирок. Повторне зниження рівня комплементу у хворих, у яких була гіпокомплементемія до початку терапії, асоціюється з можливим рецидивом IgG4-33Н. У 30 % пацієнтів можливе виявлення АНА в низьких титрах без специфічного спектра антитіл. Крім того, у 40 % хворих наявні периферична еозинофілія та підвищення сироваткового IgE [11].

Найпоширенішими проявами IgG4-залежного ТІН на КТ є множинні двосторонні вогнища низької щільності, переважно у кірковому шарі нирок, що спостерігаються у близько 40 % пацієнтів [10]. Розрізняють 4 основні КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН (рис. 1):

- 1) периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі (рис. 1А);
- 2) чіткі або малочіткі округлі вогнища (рис. 1Б);
- 3) клиноподібні вогнища (рис. 1В);
- 4) дифузні неоднорідні вогнища (рис. 1Г).

Іншим можливим проявом IgG4-залежного ТІН є потовщення ниркової миски (рис. 2А), що потребує диференціальної діагностики з піелонефритом, лім-

Таблиця 4. ACR/EULAR: класифікаційні критерії включення IgG4-33

Домен		Бали
Рівень IgG4	Вище за норму в < 2 разів	4
	Вище за норму в 2–5 разів	6
	Вище за норму в > 5 разів	11
Гістологічне та імуногістохімічне дослідження	Щільні лімфоплазмочитарні інфільтрати (ЩЛІ)	4
	ЩЛІ + облітеруючий флебіт	6
	ЩЛІ + спіралеподібний фіброз	13
Слізні та великі слинні залози	Ураження однієї групи залоз	6
	Ураження двох і більше груп залоз	14
Грудна клітка і грудна аорта	Перибронховаскулярне та септальне потовщення	4
	Паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці	10
Підшлункова залоза та біліарний тракт	Дифузне збільшення підшлункової залози (втрата часточкової будови)	8
	Дифузне збільшення підшлункової залози і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю	11
	Залучення підшлункової залози і біліарного тракту	19
Нирки	Гіпокомплементемія	6
	Потовщення ниркової миски або м'якотканинні утворення	8
	Двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі нирок	10
Заочеревинний простір	Дифузне потовщення стінки черевної аорти	4
	М'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій	8

Примітка: для встановлення діагнозу IgG4-33 необхідно ≥ 20 балів.

фоною, метастазами пухлин, емболічними ураженнями. У 20 % хворих спостерігається дифузне збільшення обох нирок (рис. 2В). Можливе також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення, що виходить за межі нирки та нагадує нирково-клітинну карциному (рис. 2Б) [10].

Для IgG4-залежного ТІН характерні класичні гістологічні ознаки IgG4-33, хоча облітеруючий флебіт

спостерігається порівняно рідко. Типовими ознаками є зональний ТІН з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, спіралеподібним фіброзом і атрофією каналців. Методом імуофлуоресцентної та електронної мікроскопії (ЕМ) виявляють відкладання депозитів імунних комплексів (ІК) у базальній мембрані (БМ) каналців (наведені переважно IgG, C3, C1q). Імуногістохімічне дослідження дозволяє виявити типові для

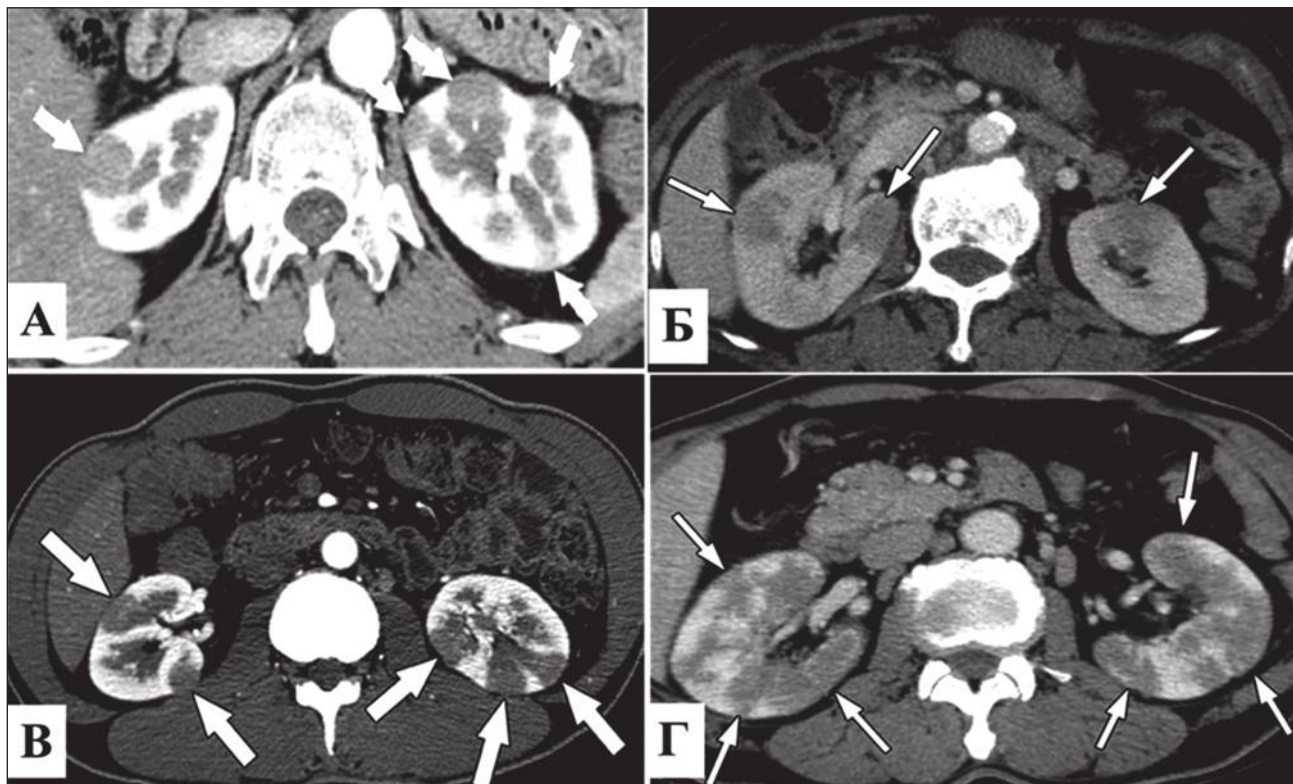


Рисунок 1. КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН: А — периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі; Б — чіткі або малочіткі округлі вогнища; В — клиноподібні вогнища; Г — дифузні неоднорідні вогнища [14]

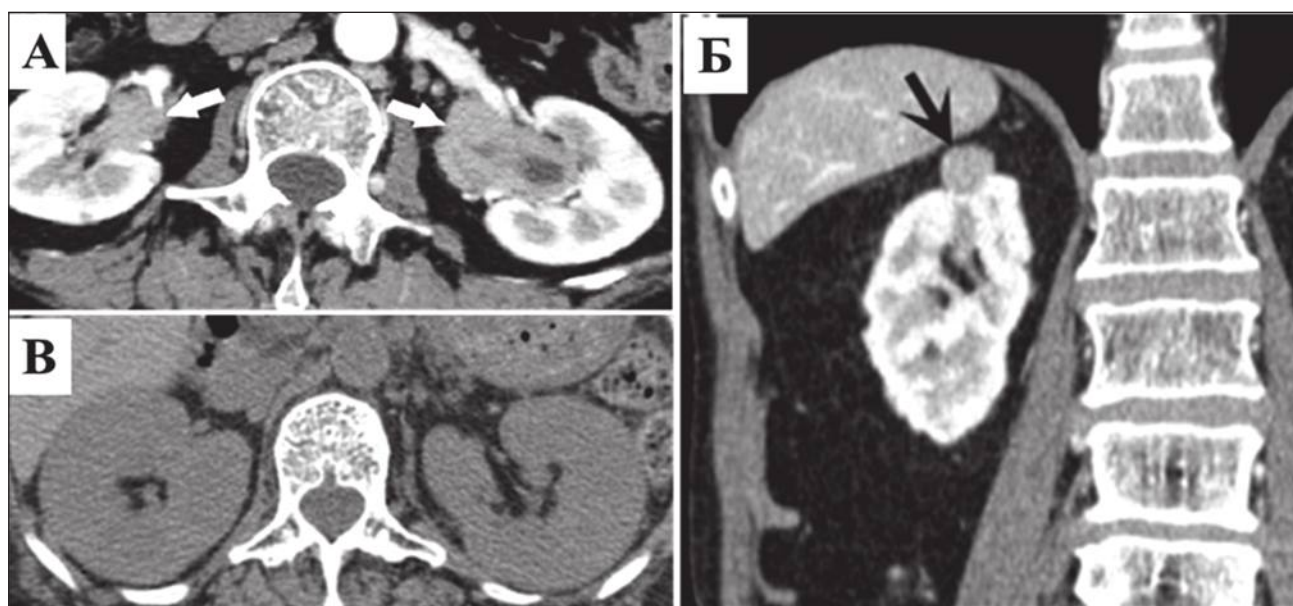


Рисунок 2. Інші КТ-ознаки IgG4-залежного ТІН: А — потовщення ниркової миски; Б — пухлиноподібне утворення у ділянці верхнього полюса нирки; В — дифузне збільшення нирок [12]

IgG4-33 зміни: співвідношення IgG4/IgG⁺ плазмоцитів > 40 %; кількість IgG4⁺-плазмоцитів > 10 в полі зору (п/з) [10].

Існує 2 види діагностичних критеріїв IgG-залежного ТІН, кожен з яких базується на гістологічних, візуалізаційних, серологічних і клінічних ознаках (табл. 5) [15].

Вторинний МГН є єдиним варіантом ураження клубочків нирок при IgG-33 і спостерігається приблизно у 7 % хворих з IgG4-33Н [10]. У 50 % пацієнтів наявний супутній ТІН (на відміну від ідіопатичного МГН). Вторинний МГН часто супроводжується нефротичним синдромом. При гістологічному дослідженні рідко спостерігаються лімфоплазмочитарна інфільтрація та спіралеподібний фіброз. При імунофлуоресцентному дослідженні та ЕМ виявляють субепітеліальні депозити мембранозного патерну (представлені переважно IgG4), при цьому відсутні депозити антитіл до рецепто-

ра секреторної фосфоліпази A2 (PLA2R), що важливо враховувати під час диференціальної діагностики первинного й IgG4-залежного МГН (табл. 6) [10].

Згідно з алгоритмом діагностики японських дослідників, наявність пошкодження нирок (зміни в загальному аналізі сечі, рентгенологічні прояви, зниження функції нирок) у поєднанні з підвищенням рівня загального сироваткового IgG/IgE або гіпокомплементацією є першим етапом, на якому слід запідозрити IgG4-33Н (рис. 3). Після виключення інших захворювань (системний червоний вовчак, системні васкуліти) необхідно підтвердити підвищення рівня IgG4 у сироватці крові. Наступним етапом є оцінка характерних рентгенологічних і гістологічних проявів. У пацієнтів з неможливістю проведення біопсії нирки діагноз IgG4-33Н базується на основі типових рентгенологічних проявів за умови гістологічно підтвердженого IgG4-залежного ураження інших органів [11].

Таблиця 5. Критерії IgG4-залежного ТІН [15]

Критерій	Критерії клініки Мейо	Критерії Японського товариства нефрологів
Гістологічний	> 10 IgG4+-плазмоцитів у п/з (обов'язковий критерій); депозити ІК в БМ каналців за даними імунофлуоресценції, імуногістохімії та/або ЕМ	Щільні лімфоплазмочитарні інфільтрації з > 10 IgG4+-плазмоцитів у п/з та/або співвідношення IgG4/IgG+ > 40 %; спіралеподібний фіброз
Візуалізаційний	Невеликі периферичні вузлики низької щільності у кірковому шарі, круглі/клиноподібні вогнища або дифузне неоднорідне ураження	Множинні вогнища низької щільності, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярний солітарний вузол, потовщення ниркової миски
Серологічний	Підвищення IgG4 або IgG	Підвищення IgG4 або IgG
Клінічні ознаки	–	Клінічні/лабораторні ознаки ураження нирок
Ураження інших органів	Ознаки IgG4-33 в інших органах	Ознаки IgG4-33 в інших органах
Визначений IgG4-залежний ТІН	Гістологічний критерій + ≥ 1 інший критерій	Гістологічний критерій + ≥ 2 інші критерії

Таблиця 6. Диференціальна діагностика первинного й IgG4-залежного МГН [16]

		Первинний МГН	IgG4-залежний МГН
Клінічні прояви		Часто без ураження інших систем органів	Полісистемне ураження (запалення слізних і слинних залоз, панкреатит)
Лабораторні тести	Функція нирок	Часто в нормі	Переважно порушена
	Сироватковий IgG4	Часто не підвищений	Часто підвищений
	Сироватковий IgE	Часто в нормі	Часто підвищений
	PLA2R	Часто позитивний	Негативний
Гістологічні ознаки	Підтипи IgG	Різноманітні	Переважно IgG4
	Зміни в інтерстиції	Без плазмодітної інфільтрації та часто без ураження інтерстицію	З плазмодітною інфільтрацією та часто з ураженням інтерстицію
Схема лікування	Початкова доза ГК	Переважно 1–2 мг/кг/добу	Переважно низькі і середні дози (не більше 30–40 мг/добу)
	Відміна ГК	Поступове зниження і відміна при нормалізації стану	Необхідна підтримуюча терапія

Ретроперитонеальний фіброз (РПФ) — хронічне запальне захворювання з вираженим фіброзом тканин заочеревинного простору. РПФ здебільшого виникає у чоловіків середнього віку та асоціюється з палінням. Клінічно у хворих з двобічним масивним розростанням щільної волокнистої сполучної тканини в ретроперитонеальній клітковині виникає двостороння обструкція сечоводів з розвитком больового синдрому й анурії (рис. 4А). IgG4-залежний аортит зазвичай має безсимптомний перебіг і може дебютувати розривом аневризми аорти. Характерною ознакою IgG4-залежного аортиту, за даними контрастної КТ, є кругове потовщення артеріальної стінки, що обумовлено запаленням і склерозом адвентиції (рис. 4Б), та накопичення 18-фтордезоксиглюкози за даними ПЕТ [6].

Особливості лікування IgG4-33Н

Тактика ведення хворих з IgG4-33Н загалом відображає принципи лікування IgG4-33 [4, 18–22]. Навіть субклінічне ураження нирок може призвести до тяжких необоротних ушкоджень протягом кількох місяців і тому потребує негайного лікування. У деяких випадках виникає потреба в терміновому хірургічному втручанні, зокрема при обструкції сечоводів [6].

ГК є препаратами першої лінії для індукції ремісії у всіх хворих з IgG4-33Н за відсутності протипоказань. Здебільшого для стартової терапії використовують преднізолон в дозі 0,6 мг/кг на добу. Відповідь на

терапію ГК зазвичай спостерігається протягом кількох тижнів: знижується рівень сироваткового креатиніну, підвищується концентрація комплементу та нормалізується рівень IgG4. Цікаво, що відповідь на терапію ГК не корелює з гістологічним патерном, оскільки, за даними клініки Мейо, навіть у пацієнтів з вираженим інтерстиційним фіброзом була хороша відповідь на лікування ГК [21]. У хворих з початковими проявами IgG4-залежного ТІН після успішного лікування ГК рентгенологічні зміни часто повністю зникають без рубцювання чи атрофії [12]. Однак у значній кількості пацієнтів навіть після успішного лікування може виникати вогнищева або дифузна атрофія кіркового шару нирок (рис. 5). Якщо на момент початку лікування швидкість клубочкової фільтрації становить < 60 мл/хв, функція нирок відновлюється лише частково (переважно в перший місяць, а потім утримується на одному рівні). Описані випадки розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, що потребувало замісної ниркової терапії [12]. У близько 30 % пацієнтів після припинення лікування ГК виникають рецидиви, тому японські дослідники рекомендують постійну підтримуючу терапію ГК [12]. Предикторами рецидивів є повторна поява гіпокомплементемії [12], протеїнурії, підвищених рівнів IgG4, IgE, циркулюючих еозинофілів [20–21].

Експертні думки залишаються невизначеними щодо питання, чи слід застосовувати імуносупресивні засоби в індукційній і підтримуючій терапії, окрім ГК.

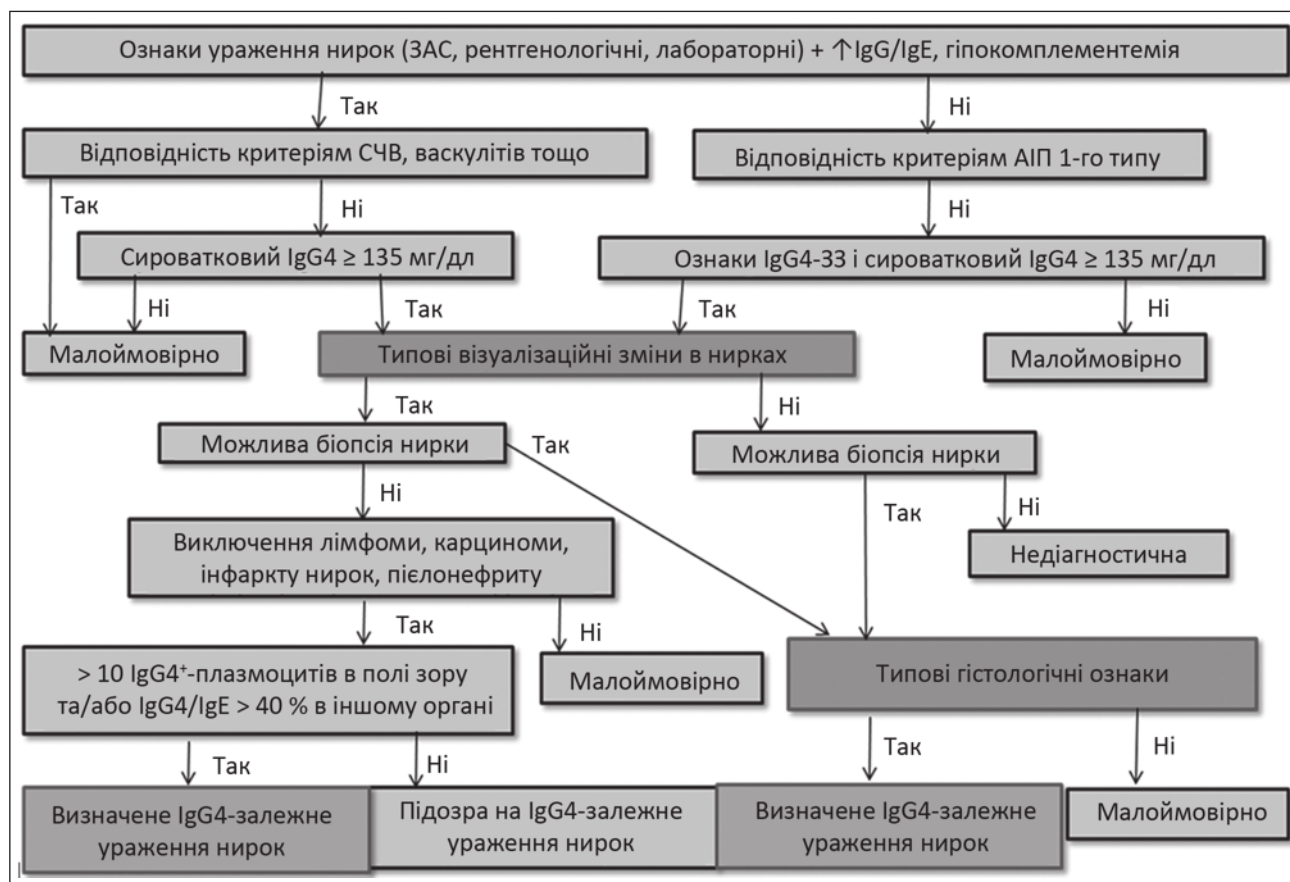


Рисунок 3. Діагностичний алгоритм IgG4-33Н [11]

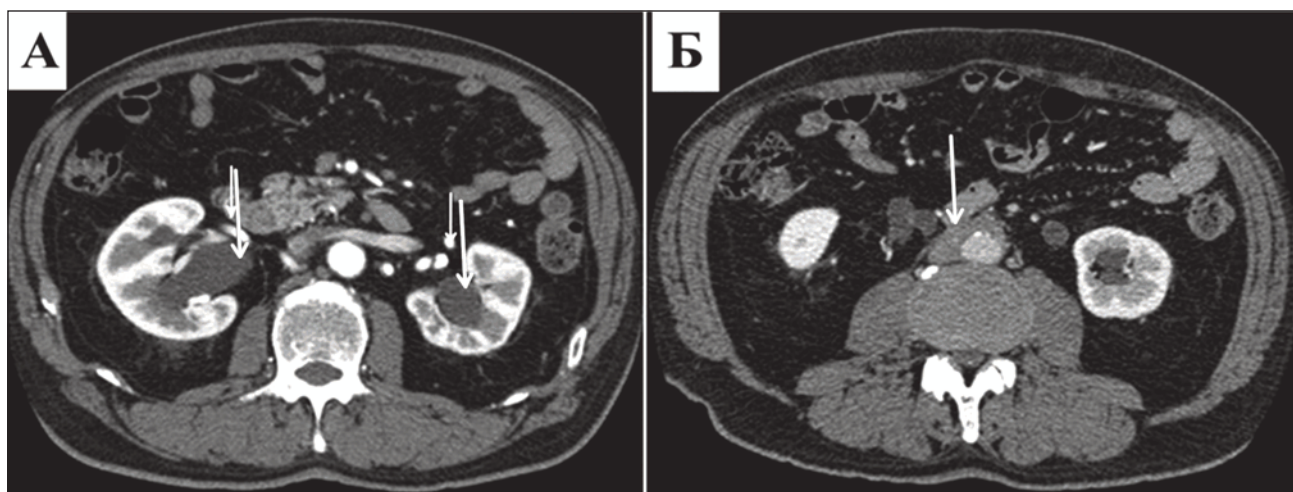


Рисунок 4. КТ-ознаки РПФ при IgG4-33: А — двосторонній гідронефроз; Б — м'якотканинне утворення навколо черевної аорти [17]

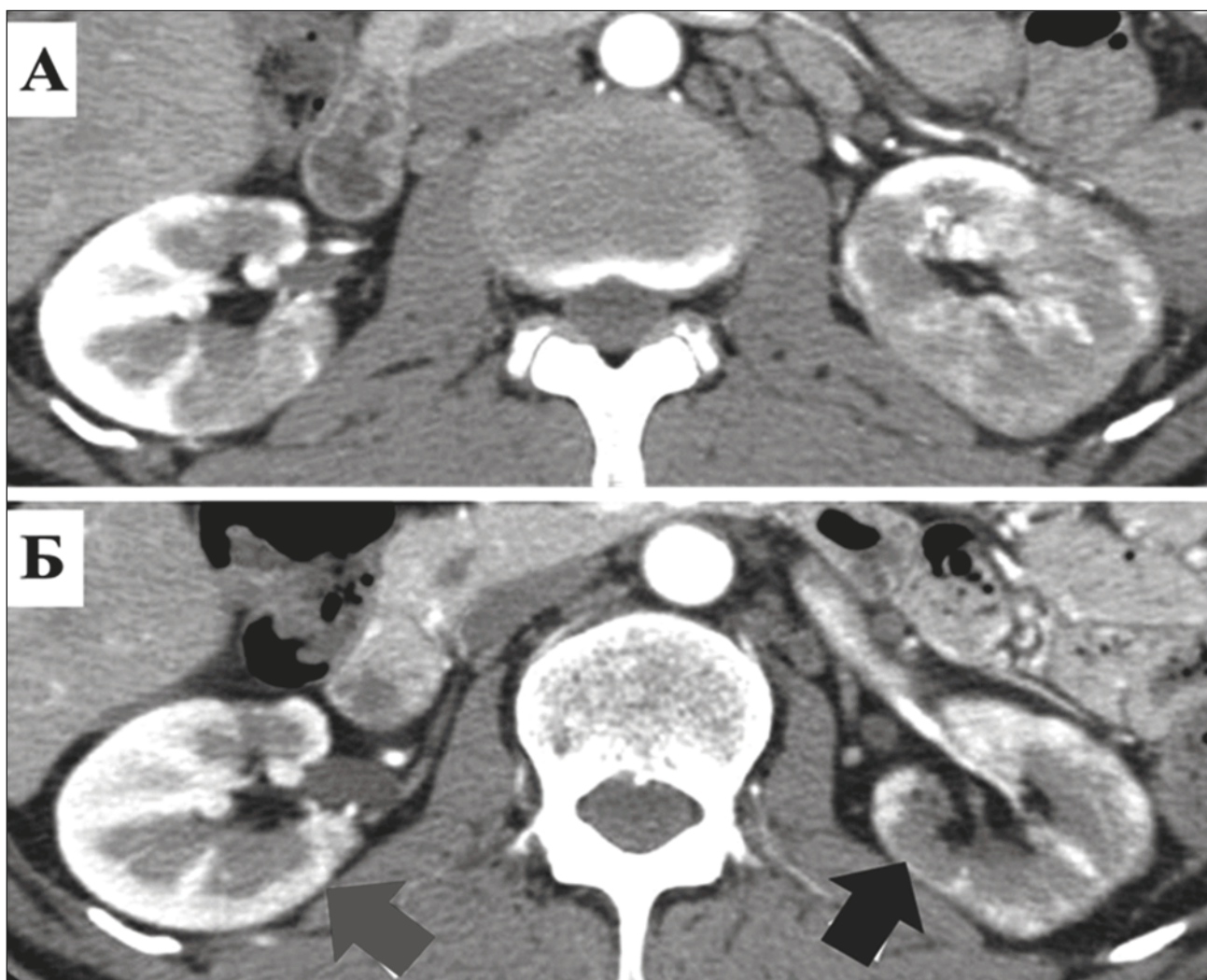


Рисунок 5. Зміна візуалізаційних проявів IgG4-33Н під час терапії ГК:
А — множинні вогнища низької щільності в обох нирках; Б — через 2 місяці після початку терапії ГК: повне зникнення вогнищ низької щільності без атрофії в лівій нирці (сіра стрілка), поява атрофічних рубців у правій нирці (чорна стрілка) [13]

Згідно з консенсусними рекомендаціями, використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. Серед цитостатиків для лікування IgG4-33 використовують азатіоприн, мікофенолату мофетил, метотрексат, 6-меркаптопурин, такролімус і циклофосфамід. Проте ефективність цих препаратів не була оцінена в проспективних дослідженнях [9].

У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н або при стероїдорезистентності можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20+ В-лімфоцитів; RTX) [20–23]. За даними M. Ebbo et al. (2017), клінічна відповідь була отримана у 93,5 % пацієнтів з IgG4-33 через місяць після початку терапії RTX. Наприкінці дослідження відміна ГК була досягнута у 51,5 % пацієнтів; середня підтримуюча доза ГК становила $9,6 \pm 9,3$ мг/добу. Проте протягом середнього періоду спостереження ($24,8 \pm 21,0$ міс.) у 41,9 % пацієнтів відбувся рецидив захворювання через 19 ± 11 міс. після припинення терапії RTX. Натомість підтримуюча терапія RTX вірогідно сприяла тривалішому безрецидивному періоду ($p = 0,02$) [24]. І хоча результати останніх досліджень є перспективними, досі відсутній консенсус щодо дозування та частоти застосування RTX при IgG4-33Н.

Висновки

Отже, ураження нирок є одним із найчастіших проявів IgG4-33. Клінічна картина на початку захворювання часто невиражена, тому важлива роль у встановленні діагнозу належить інструментальним методам дослідження. Зокрема, типовими КТ-ознаками IgG4-33Н є множинні двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення обох нирок, а також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується гіпокомплементемією, підвищенням сироваткового IgG4, IgE, периферичною еозинофілією. Для IgG4-33Н характерна хороша відповідь на терапію ГК, проте навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до виникнення тяжких необоротних ушкоджень ниркової тканини.

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

References

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):77–87. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061–3067. doi:10.1002/art.34593.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21–30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1688–1699. doi:10.1002/art.39132.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:358371. doi:10.1155/2012/358371.
- Yaremenko OB, Kolyadenko DI, Petelytska LB. IgG4-related disease: current status of the problem and description of the case report. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2019;(75):10–19. (in Ukrainian).
- Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Sk ra M, et al. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol Int*. 2018 Feb;38(2):303–309. doi:10.1007/s00296-017-3807-1.
- Sedhom R, Sedhom D, Strair R. IgG4-related disease: a mini-review. *J Rare Dis Res Treat*. 2017;2(2):18–23. doi:10.29245/2572-9411/2017/2.1089.
- Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-Related Disease: A Reminder for Practicing Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Nov;141(11):1476–1483. doi:10.5858/arpa.2017-0257-RA.
- Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Oct;11(10):599–609. doi:10.1038/nrneph.2015.95.
- Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Feb;85(2):251–257. doi:10.1038/ki.2013.393.
- Kawano M, Yamada K. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2016 Aug;36(3):283–290. doi:10.1055/s-0036-1584316.
- Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease--an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Mar;24(2):193–201. doi:10.1097/MNH.000000000000102.
- Oh JW, Rha SE, Choi MH, Oh SN, Youn SY, Choi JI. Immunoglobulin G4-related Disease of the Genitourinary System: Spectrum of Imaging Findings and Clinical-Pathologic Features. *Radiographics*. 2020 Sep-Oct;40(5):1265–1283. doi:10.1148/rg.2020200043.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: An updated review. *World J Nephrol*. 2018 Jan 6;7(1):29–40. doi:10.5527/wjn.v7.i1.29.
- Zhang NN, Wang YY, Kong LX, Zou WZ, Dong B. IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) with membranous nephropathy as its initial manifestation: report of one case and literature review. *BMC Nephrol*. 2019 Jul 16;20(1):263. doi:10.1186/s12882-019-1419-6.
- Fujimori N, Ito T, Igarashi H, et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 7;19(1):35–41. doi:10.3748/wjg.v19.i1.35.
- Eroglu E, Sipahioglu MH, Senel S, et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: A case report. *World J Clin Cases*. 2019 Aug 26;7(16):2309–2315. doi:10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
- Nada R, Ramachandran R, Kumar A, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis: A prospective analysis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jul;19(7):721–729. doi:10.1111/1756-185X.12675.
- Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease--A review. *Pathol Res Pract*. 2015 Oct;211(10):707–711. doi:10.1016/j.prp.2015.03.004.

21. Boffa JJ, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease. *Presse Med.* 2020 Apr;49(1):104017. doi:10.1016/j.lpm.2020.104017.

22. Mann S, Seidman MA, Barbour SJ, Levin A, Carruthers M, Chen LY. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can J Kidney Health Dis.* 2016 Jul 17;3:34. doi:10.1186/s40697-016-0126-5.

23. Teng F, Lu H, Zheng K, et al. Urinary System Manifestation of IgG4-Related Disease: Clinical, Laboratory, Radiological, and

Pathological Spectra of a Chinese Single-Centre Study. *J Immunol Res.* 2020 Jul 3;2020:5851842. doi:10.1155/2020/5851842.

24. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 2017 Sep 15;12(9):e0183844. doi:10.1371/journal.pone.0183844.

Отримано/Received 05.03.2021

Рецензовано/Revised 19.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2021 ■

Information about authors

O.B. Iaremenko, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

D.I. Koliadenko, PhD student, Assistant professor at the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: daria.koliadenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

O.B. Iaremenko, D.I. Koliadenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

IgG4-related kidney disease

Abstract. IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated fibro-inflammatory disease characterized by the formation of sclerotic tumor-like masses with dense lymphoplasmacytic infiltrates containing a significant number of IgG4-plasma cells. IgG4-RD is characterized by a wide range of clinical manifestations since the disease can involve almost any organ. Renal damage is observed in about 15 % of patients with IgG4-RD. The article presents a review of data about clinical manifestations of IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD), specific features of diagnosis, and modern treatment approaches. The review of scientific publications was conducted in the international electronic scientometric database PubMed using keywords “IgG4-related kidney disease”, “IgG4-RKD radiographic findings”, “IgG4-related tubulointerstitial nephritis”, “IgG4-related membranous glomerulonephritis” over the period 2012–2020. The most common renal lesions in IgG4-RD are tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis. They occur predominantly in older males. At the time of diagnosis, patients mostly already have

concomitant extrarenal manifestations of IgG4-RD (sialadenitis, pancreatitis, lymphadenopathy). The clinical picture is usually vague, although nephrotic syndrome and chronic renal failure may occur. Typical manifestations of IgG4-RKD on CT are multiple low-dense foci, thickening of the renal pelvis, diffuse kidney enlargement. Renal involvement in IgG4-RD is often accompanied by low levels of complement. Early detection and treatment of IgG4-RKD are extremely important due to the increase in morbidity and mortality due to the development of chronic kidney disease. Glucocorticoids (GC) are first-line drugs for IgG4-RD. Despite a good response to GC, even a slight delay in treatment can lead to the development of renal tissue atrophy. The use of immunosuppressive drugs is advisable in cases when the dose of GC cannot be reduced due to the constantly high activity of the disease. Rituximab (a CD20+ B-lymphocyte inhibitor) may be used in patients with a recurrent course of IgG4-RKD.

Keywords: IgG4-related disease; kidneys; tubulointerstitial nephritis; membranous glomerulonephritis; review

Яременко О.Б., Коляденко Д.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Поражение почек при IgG4-зависимом заболевании

Резюме. IgG4-зависимое заболевание (IgG4-ЗЗ) — это иммуноопосредованное фиброзно-воспалительное заболевание, характеризующееся образованием склеротических опухолевидных масс с плотными лимфоплазматическими инфильтратами, содержащими значительное количество IgG4-плазматических клеток. Для IgG4-ЗЗ характерен широкий спектр клинических проявлений, поскольку болезнь может вовлекать практически любой орган. Поражение почек наблюдается у около 15 % больных IgG4-ЗЗ. В статье представлен обзор литературных данных о клинических проявлениях IgG4-зависимого заболевания почек (IgG4-ЗЗП), особенностях диагностики и современных подходах к лечению. Обзор научных публикаций проводился в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за период 2012–2020 гг. Наиболее распространенными формами поражения почек при IgG4-ЗЗ являются тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит. Болеют чаще мужчины старшего возраста. На момент установления диагноза у пациентов преимущественно уже имеются сопутствующие экстраренальные

проявления IgG4-ЗЗ (салоаденит, панкреатит, лимфаденопатия). Клиническая картина, как правило, невыраженная, хотя могут иметь место нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность. Типичными проявлениями IgG4-ЗЗП на компьютерной томографии являются множественные очаги низкой плотности, утолщение почечной лоханки, диффузное увеличение почек. Заболевание почек при IgG4-ЗЗ часто сопровождается низким уровнем комплемента. Своевременное выявление и лечение IgG4-ЗЗП является чрезвычайно важным из-за увеличения заболеваемости и смертности в результате развития хронической болезни почек. Глюкокортикоиды (ГК) являются препаратами первой линии при IgG4-ЗЗ. Несмотря на хороший ответ на терапию ГК, даже незначительная задержка в лечении может привести к развитию атрофии почечной ткани. Использование иммуносупрессоров целесообразно в случаях, когда доза ГК не может быть снижена из-за постоянно высокой активности заболевания. У больных с рецидивирующим течением IgG4-ЗЗП возможно применение ритуксимаба (ингибитор CD20+ В-лимфоцитов).

Ключевые слова: IgG4-зависимое заболевание; почки; тубулоинтерстициальный нефрит; мембранозный гломерулонефрит; обзор

Зограб'ян Р.О. , Закордонець В.П. , Малик А.І., Полончук Н.М.

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

Методи елімінації анти-А/В антитіл під час підготовки до АВ0-несумісної трансплантації нирки

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):124-127. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234333

Резюме. Трансплантація нирки є золотим стандартом при лікуванні термінальної ниркової недостатності і може бути виконана за наявності трупного трансплантата або живого родинного донора. АВ0-несумісна трансплантація нирки може призвести до опосередкованого антитілами відторгнення. У статті розглянуті методи визначення анти-А/В антитіл. У світі існує низка методів елімінації анти-А/В антитіл для підготовки до АВ0-несумісної трансплантації нирки, кожен з яких має свої переваги та недоліки. Тому потрібні подальші дослідження в даному напрямку для визначення тактики вибору оптимального методу в кожному конкретному випадку. Особливу увагу приділено сучасним методам елімінації анти-А/В антитіл та протоколам ведення таких пацієнтів, їх порівнянню. Проаналізовано можливості використання методик в Україні.

Ключові слова: термінальна ниркова недостатність; анти-А/В антитіла; АВ0-сумісна трансплантація нирки; АВ0-несумісна трансплантація нирки

Трансплантація АВ0-несумісного органа може призвести до опосередкованого антитілами відторгнення. Важливим фактором виживання трансплантата є запобігання реакції «антиген — антитіло», що виникає між циркулюючими в крові реципієнта анти-А/В антитілами та чужими антигенами, що наявні на ендотеліальних клітинах судин трансплантата.

Точне визначення титру групових антитіл системи АВ0 дозволяє підібрати адекватний протокол підготовки пацієнта до АВ0-несумісної трансплантації [1, 2].

Антитіла системи АВ0 — аглютиніни α і β є нормальними (природними) у людини. Вони належать до повних антитіл, що добре реагують у сольовому середовищі. Існує метод визначення повних імунних антитіл системи АВ0 за допомогою реакції сольової аглютинації, рекомендований Наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 року. Для дослідження використовують сироватку реципієнта (не менше 1 мл), що розводять 0,9% розчином NaCl відповідно (1 : 4; 1 : 8; 1 : 16 і т.д. до 1 : 8000), і 3% стандартні еритроцити (А і В). Після 60 хв інкубації проводять оцінку результатів (візуально чи під мікроскопом) за найбільшим розведенням сироватки, в якій відмічається аглютинація стандартних еритроцитів. Недоліками

даного методу є те, що він потребує великої затрати часу (оскільки необхідно підготувати розведення сироватки і 1 годину інкубувати її з еритроцитами) і недостатньо наочний. Результати методу залежать від правильного забору матеріалу і дотримання максимальної точності при розведенні сироватки реципієнта [1]. Перевагою методу є його доступність: він не потребує закупки додаткового та дорогого обладнання.

Існує також мікротипуюча гелева технологія визначення титру анти-А/В антитіл, в якій використовується комбінація методів аглютинації та гель-фільтрації. Реакції проводять у пластикових діагностичних ID-картках, які містять спеціальний гель, до якого додають стандартні еритроцити і розведену сироватку реципієнта. Для визначення титру природних антитіл використовують 200–400 мкл сироватки крові. Готують її розведення. Далі в кожен мікропробірку додають 50 мкл 0,8% стандартних еритроцитів відповідної групи крові і 25 мкл одного з розведень сироватки. Інкують 20–25 хв при t 21–23° і далі центрифугують. Визначають титр досліджуваних антитіл за граничним розведенням, при якому виявляється аглютинація в товщі гелю [3].

Недоліки методу — затратний за вартістю.

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

Для кореспонденції: Зограб'ян Рубен Овасимович, доктор медичних наук, завідувач відділу трансплантації нирки та гемодіалізу, Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: 88rubenz@gmail.com

For correspondence: Ruben Zohrabyan, MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroyv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com

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

Переваги методу. Даний метод дозволяє точніше визначати титр досліджуваних антитіл, виявляє сенсibiliзацію на більш ранніх стадіях розвитку. Для дослідження використовують малу кількість сироватки, що є менш травматичним для пацієнта. Метод є найбільш наочним, оскільки виключає труднощі інтерпретації результатів за рахунок проведення візуальної оцінки реакції аглютинації в товщі колонки гелевої карти. Для проведення реакції потребується менше часу за рахунок скорочення часу інкубації. Результати можуть зберігатися тривалий час для порівняння з результатами подальших досліджень (тобто можлива архівація), що не є можливим в методиці визначення титру антитіл в сольовому розчині [3].

Основні методи елімінації анти-А/В антитіл

Після точного визначення титру групових антитіл наступною задачею є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня і підтримка даного рівня протягом принаймні раннього післяопераційного періоду. Для вирішення даного завдання застосовується низка методів терапевтичного аферезу.

Плазмаферез на сьогодні використовує більшість центрів для видалення анти-А/В антитіл при проведенні АВ0-несумісних трансплантацій. Процедура передбачає поділ крові реципієнта на клітинні елементи, які повертаються реципієнту, і плазму, що видаляється. Для заміщення вилученої плазми можна використовувати колоїдні розчини, наприклад людського альбуміну, кристалоїдні розчини, наприклад фізіологічний, а також свіжозаморожену плазму (СЗП), що не містить анти-А/В антитіл, тобто плазму тільки АВ(IV) групи крові. Перевагами методу є те, що плазмаферез давно і широко використовується практично всіма трансплантаційними центрами. За допомогою даного методу з крові потенційного реципієнта можуть бути видалені інші донорспецифічні антитіла, наприклад анти-HLA, та компоненти комплекменту, які також можуть нашкодити трансплантату [4].

У зв'язку з тим, що при проведенні плазмаферезу видаляються не тільки анти-А/В антитіла, а й інші білкові молекули, що містяться в плазмі, завдання адекватного поповнення даних втрат залишається невирішеним. При використанні донорської СЗП можливі алергічні реакції до анафілаксії, крім того, існує хоч і не високий, але цілком реальний ризик передачі інфекцій. Також відомі випадки помилкового використання для заміщення білкових втрат плазми тієї ж групи крові, що і в реципієнта, що зводить нанівець ефективність проведеної процедури і може навіть підвищити рівень анти-А/В антитіл.

Спроби відмови або мінімізації використання СЗП можуть призвести до ризику кровотеч або тромбозів, оскільки не відбувається адекватне поповнення факторів згортання крові. Крім того, при проведенні будь-яких екстракорпоральних процедур спостерігається зниження числа тромбоцитів, що є ще одним фактором ризику розвитку кровотечі [5–7].

Для вирішення проблем і зниження ризиків, які пов'язані з проведенням плазмаферезу, в Японії був розроблений метод видалення імуноглобулінів, який

отримав назву «каскадний плазмаферез» (в зарубіжній літературі — double-filtration plasmapheresis) [8, 9]. Даний метод дозволяє селективно видаляти частину плазми пацієнта, що містить імуноглобуліни. Насамперед, як і при плазмаферезі, кров пацієнта розділяється на формені елементи і плазму (перший етап), далі плазма проходить через спеціальний сепаратор (другий етап), де відокремлюються білки, що мають певну молекулярну масу (імуноглобуліни). Ця частина плазми видаляється, а формені елементи крові і плазма, що не містить імуноглобулінів, повертаються пацієнту.

Переваги методу. Оскільки плазмові фактори згортання крові, а також молекули альбуміну мають більшу порівняно з імуноглобулінами молекулярну вагу, процедура не супроводжується значною їх втратою, і, отже, об'єм СЗП й альбуміну, необхідний для заміщення, значно менше, ніж при плазмаферезі. У зв'язку з цим може оброблятися істотно більший об'єм плазми — до 10 літрів за один сеанс [10]. До недоліків методу можна віднести те, що проведення каскадного плазмаферезу дорожче та складніше порівняно зі звичайним плазмаферезом, оскільки потрібна установка додаткового фільтра і магістралей. Деякі автори відзначають, що при проведенні кількох сеансів каскадного плазмаферезу протягом невеликого проміжку часу в пацієнтів спостерігалось значиме зниження концентрації фактора XIII і фібриногену, що може потребувати інфузії СЗП або кріопреципітату [11, 12].

Higgins і співавт. вважають основною перешкодою до збільшення об'єму плазми, оброблюваної протягом однієї процедури, розвиток у пацієнтів гемодинамічних порушень [10]. Причиною таких порушень, найімовірніше, є втрати альбуміну і, внаслідок цього, порушення транспорту води в організмі пацієнта [13].

Імуноадсорбція з протеїном А (А-ІА) і Іg-імуноадсорбція (Іg-ІА) — методи терапевтичного аферезу, що призначені для селективного видалення з плазми пацієнта імуноглобулінів. Процедура видалення імуноглобулінів полягає в пропущенні плазми пацієнта через спеціальний фільтр, або, як прийнято говорити, сорбційну колонку. Сорбційна колонка становить собою матрикс (наприклад, сефароза, скляні або силіконові кульки), на якому розташовані молекули, здатні зв'язувати імуноглобуліни.

У колонці для А-ІА на матриксі іммобілізований протеїн А виділяється з клітинної стінки *Staphylococcus aureus*. При проходженні плазми пацієнта через колонку Fc-фрагмент ІgG ковалентно зв'язується з протеїном А, таким чином з плазми видаляються імуноглобуліни класу G. При цьому найбільш ефективно видаляються підкласи ІgG1, ІgG2 і ІgG4. Плазма, очищена від імуноглобулінів, повертається пацієнту. При проходженні через колонку для А-ІА одного об'єму циркулюючої плазми видаляється близько 90 % імуноглобулінів класу G і приблизно 55 % імуноглобулінів класів M і A. При цьому не спостерігається значне зниження рівня фібриногену [14, 15].

Колонка для Іg-імуноадсорбції на своєму матриксі містить поліклональні антитіла до імуноглобуліну людини. Механізм й ефективність елімінації імуноглобулінів такі ж, як і при проведенні А-ІА [16, 17].

A-IA і Ig-IA мають усі переваги каскадного плазмаферезу, при цьому втрати факторів згортання практично зведені до нуля. Потреби в заміщенні втрат білка, як правило, не виникає навіть у тому разі, коли проводяться кілька сеансів протягом короткого проміжку часу.

До недоліків даних методів порівняно з плазмаферезом і каскадним плазмаферезом можна віднести те, що вони мають обмежену здатність видаляти імуноглобуліни класу M і IgG3. На сьогодні не цілком ясна роль імуноглобулінів даних класів у розвитку антитілоопосередкованого відторгнення при ABO-несумісній трансплантації нирки [17]. Однак у 2007 році Tyden і співавт. повідомили про результати кількох ABO-несумісних трансплантацій нирки з використанням A-IA для передопераційної підготовки. В одного пацієнта з трьох у післяопераційному періоді розвинулося гостре антитілоопосередковане відторгнення, що автори пов'язують із недостатньою ефективністю процедур A-IA в передопераційному періоді [18].

Використання методів напівселективної імуноадсорбції пов'язане з додатковими витратами на придбання колонок і матеріалів. За оцінками Tyden і співавт. [18] і Schwenger і співавт. [19], дані витрати становлять 10 000–12 000 доларів США на одного пацієнта порівняно з плазмаферезом.

Перші повідомлення про експериментальне застосування антигенспецифічної імуноадсорбції з'явилися в 1970-х роках [20, 21]. У 1979 році Terman і співавт. повідомили про успішне лікування пацієнта із системним червоним вовчаком за допомогою специфічної імуноадсорбції антитіл до ДНК [22], а трохи пізніше Bensinger і співавт. опублікували результати першого дослідження застосування імуноадсорбції для видалення анти-A/B антитіл для підготовки пацієнтів до ABO-несумісної трансплантації кісткового мозку. Імуносорбентами були синтетичні A- або B-антигени, іммобілізовані на кремнієвому матриксі [23]. Надалі дана система стала реалізовуватися як комерційний продукт під назвою Synsorb/Biosorb® й активно застосовується у всьому світі для проведення несумісних за групою крові трансплантацій [24–27]. Однак на початку 1990-х років через частий прояв побічних ефектів (тромбоцитопенія, алергічні реакції, утруднення дихання, болі в грудях і спині, шлунково-кишкові кровотечі, раптові смерті) [25, 28] було зупинено виробництво даних імуносорбційних колонок.

У 2001 році стала доступною для клінічного використання нова система антигенспецифічної імуноадсорбції анти-A/B антитіл (Glycosorb ABO®, Glycorex Transplantation AB, Lund, Sweden). Імуносорбційна колонка становить собою іммобілізовані на сефарозному матриксі термінальні трисахариди антигену A або B [29]. Перша ABO-несумісна трансплантація з використанням системи Glycosorb була виконана у вересні 2001 року в Karolinska University Hospital, Стокгольм, Швеція [30].

До переваг даного методу видалення циркулюючих антигрупових антитіл слід віднести високу ефективність, відсутність потреби в компенсації втрат білка свіжозамороженою плазмою або альбуміном. Варто відзначити, що висока вартість і неможливість повторно-

го використання імуносорбційної колонки істотно обмежують застосування даної технології. У зв'язку з цим останнім часом дослідження спрямовані на створення колонок багаторазового застосування.

Таким чином, у світі існує низка методів елімінації анти-A/B антитіл для підготовки до ABO-несумісної трансплантації нирки, кожний з яких має свої переваги та недоліки. Тому потрібні подальші дослідження в даному напрямку для визначення тактики вибору оптимального методу в кожному конкретному випадку.

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

Фінансування: власні кошти авторів.

Особистий внесок авторів: Р.О. Зограб'ян — ідея, загальний аналіз, В.П. Загородонець — системний аналіз, А.І. Малик — збір матеріалу, написання статті, Н.М. Полончук — збір матеріалу, написання статті.

References

1. Ministry of Health of Ukraine; Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences; Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. *Vyznachennja grup krovi za systemoju ABO, rezus ta imunyh antytil: instrukcija [Determination of blood groups by system ABO, rhesus and immune antibodies: a guideline]*. Kyiv; 1999. 1–47 pp. (in Ukrainian).
2. Lapovets LJe, Lucyk BD. *Laboratorna imunologija [Laboratory immunology]*. Kyiv; 2004. 64–66 pp. (in Ukrainian).
3. Gautier SV, Porunova AK, Morozova VV, Tsurulnikova IE, Tsurulnikova OM. *Sposob titrovaniia gruppovykh antitel sistemy ABO [Method for titration of group antibodies of the ABO system]*. Patent RU2526820C1, 2013. (in Russian).
4. Pierson RN 3rd, Loyd JE, Goodwin A, et al. *Successful management of an ABO-mismatched lung allograft using antigen-specific immunoadsorption, complement inhibition, and immunomodulatory therapy. Transplantation. 2002 Jul 15;74(1):79–84. doi:10.1097/00007890-200207150-00014.*
5. Chimside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller AJ. *Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br J Haematol. 1981 Aug;48(4):627–634. doi:10.1111/j.1365-2141.1981.00627.x.*
6. Domen RE, Kennedy MS, Jones LL, Senhauser DA. *Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. Transfusion. 1984 Jul-Aug;24(4):336–339. doi:10.1046/j.1537-2995.1984.24484275577.x.*
7. Huestis DW. *Risks and safety practices in hemapheresis procedures. Arch Pathol Lab Med. 1989 Mar;113(3):273–278.*
8. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al. *Double filtration plasmapheresis. 1980. Ther Apher. 2000 Feb;4(1):29–33.*
9. Tanabe K. *Double-filtration plasmapheresis. Transplantation. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S30–32. doi:10.1097/01.tp.0000296103.34735.b8.*
10. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, et al. *Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. Ther Apher Dial. 2010 Aug 1;14(4):392–399. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00821.x.*

11. Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, Nakao A, Noiri E, Fujita T. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther Apher Dial*. 2007 Jun;11(3):165-170. doi:10.1111/j.1744-9987.2007.00433.x.
12. Lin SM, Yeh JH, Lee CC, Chiu HC. Clearance of fibrinogen and von Willebrand factor in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2003;18(2):67-70. doi:10.1002/jca.10052.
13. Yeh JH, Chen WH, Chiu HC. Hemodynamic study of serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2002;17(1):33-37. doi:10.1002/jca.10002.
14. Belák M, Borberg H, Jimenez C, Oette K. Technical and clinical experience with protein A immunoadsorption columns. *Transfus Sci*. 1994 Dec;15(4):419-422. doi:10.1016/0955-3886(94)90174-0.
15. Belák M, Widder RA, Brunner R, Borberg H, Haupt WF. Immunoadsorption with protein A sepharose or silica. *Lancet*. 1994 Mar 26;343(8900):792-793. doi:10.1016/s0140-6736(94)91868-6.
16. Rabitsch W, Knöbl P, Greinix H, et al. Removal of persisting isohaemagglutinins with Ig-Therasorb immunoadsorption after major ABO-incompatible non-myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Nov;18(11):2405-2408. doi:10.1093/ndt/gfg364.
17. Wahrmann M, Schiemann M, Marinova L, et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):2122-2129. doi:10.1093/ndt/gfr610.
18. Tydén G, Kumlien G, Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation*. 2007 Dec 27;84(12 Suppl):S27-9. doi:10.1097/01.tp.0000296102.94695.c0.
19. Schwenger V, Morath C. Immunoadsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2407-2413. doi:10.1093/ndt/gfq264.
20. Terman DS, Petty D, Harbeck R, Carr RI, Buffaloe G. Specific removal of DNA antibodies in vivo by extracorporeal circulation over DNA immobilized in collodion charcoal. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977 Jul;8(1):90-96. doi:10.1016/0090-1229(77)90095-2.
21. Terman DS, Tavel T, Petty D, Racic MR, Buffaloe G. Specific removal of antibody by extracorporeal circulation over antigen immobilized in collodion-charcoal. *Clin Exp Immunol*. 1977 Apr;28(1):180-188.
22. Terman DS, Buffaloe G, Mattioli C, et al. Extracorporeal immunoadsorption: initial experience in human systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1979 Oct 20;2(8147):824-827. doi:10.1016/s0140-6736(79)92177-9.
23. Bensinger WI, Baker DA, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Immunoadsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N Engl J Med*. 1981 Jan 15;304(3):160-162. doi:10.1056/NEJM198101153040308.
24. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4538-4542.
25. Bennett AD, McAlack RF, Raja R, Baquero A, Morris M. Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4543-4546.
26. Rydberg L, Nyberg G, Attman PO, Mjörnstedt L, Tufvesson G, Blohme I. Characterization of the anti-A antibody binding in an ABO-incompatible living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(8):1162-1165. doi:10.1093/ndt/9.8.1162.
27. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):193S-196S. doi:10.1016/j.transproceed.2004.01.070.
28. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, et al. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pre-transplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant Proc*. 2004 Sep;36(7):2175-2177. doi:10.1016/j.transproceed.2004.08.142.
29. Kumlien G, Ullström L, Losvall A, Persson LG, Tydén G. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion*. 2006 Sep;46(9):1568-1575. doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00927.x.
30. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003 Aug 27;76(4):730-731. doi:10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.

Отримано/Received 23.04.2021

Рецензовано/Revised 06.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2021 ■

Information about authors

Zograban R.O., MD, Head of the Kidney Transplantation and Dialysis Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>.

Zakordonetz V.P., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zakordonetv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1094-5054>.

Malyk A.I., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrimalyk@gmail.com

Polonchuk N.M., Medical Doctor, Kidney Transplantation Department, State Institution "A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliapolonchuk15@gmail.com

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

Information about funding. Authors' own funds.

Contribution of the authors: R.O. Zograban — concept, general analysis; V.P. Zakordonetz — systemic analysis, A.I. Malyk — collecting material, writing the article; N.M. Polonchuk — collecting material, writing the article.

R.O. Zograbian, V.P. Zakordonetz, A.I. Malyk, N.M. Polonchuk

State Institution "O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Methods of anti-A/B antibodies elimination in preparation for ABO incompatible kidney transplantation

Abstract. Kidney transplantation is considered the gold standard in the treatment of end-stage renal disease and can be performed if cadaveric or living related donor organ is available. ABO incompatible kidney transplantation can lead to antibody-mediated rejection. There are a number of methods in the world for the elimination of anti-A/B antibodies to prepare for ABO incompatible kidney transplantation, each of which has its advantages and disadvantages.

Therefore, further researches are needed in this direction to determine the optimal method in each case. Particular attention is paid to modern methods of anti-A/B antibodies elimination, protocols for managing such patients, and their comparison. The possibilities of using these methods in Ukraine are analyzed.

Keywords: end stage renal failure; anti-A/B antibodies; ABO compatible kidney transplantation; ABO incompatible kidney transplantation

Зограбян Р.О., Закордонец В.Ф., Малик А.И., Полончук Н.М.

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, Украина

Методы элиминации анти-А/В антител при подготовке к АВО-несовместимой трансплантации почки

Резюме. Трансплантация почки является золотым стандартом в лечении терминальной почечной недостаточности и может быть выполнена при наличии трупной трансплантации или живого родственного донора. АВО-несовместимая трансплантация почки может привести к опосредованному антителами отторжению. В статье рассмотрены методы определения анти-А/В антител. В мире существует целый ряд методов элиминации анти-А/В антител для подготовки к АВО-несовместимой трансплантации почки, каждый из которых имеет свои преимущества

и недостатки. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для определения тактики выбора оптимального метода в каждом конкретном случае. Особое внимание уделено современным методам элиминации анти-А/В антител и протоколам ведения таких пациентов, их сравнению. Проанализированы возможности использования методик в Украине.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность; анти-А/В антитела; АВО-совместимая трансплантация почки; АВО-несовместимая трансплантация почки