
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, № 4, 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, № 4, 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 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

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

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 24960-14900ПР.

Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 08.12.2021 р., протокол № 11

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,76.
Зам. 2021-kidneys-38. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «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)

Kirill Komissarov (Білорусь)

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, № 4, 2021

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 24960-14900PP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13/08/2021.

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 08/12/2021, Protocol № 11

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,76.

Order 2021-kidneys-38. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

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

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (Belarus)

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 Healthcare University of Ukraine, 2021

© Ivanov D.D., 2021

© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 185

Запрошені статті

Yusuf Erçin Sonmez
Циклоспоринова нефропатія,
її патогенез і лікування..... 186

Оригінальні статті

Бойко О., Родіонова В.
Зміни функції нирок у хворих на артеріальну
гіпертензію та хронічне обструктивне
захворювання легень за даними
ретроспективного аналізу медичної
документації..... 190

Безрук В.В., Іванов Д.Д.
Удосконалення медичних стандартів допомоги
дітям раннього та дошкільного віку з інфекціями
сечовидільної системи на етапі надання
первинної медичної допомоги..... 196

Настанови

Настанови KDIGO 2021 для клінічної практики
з управління гломерулярними хворобами 201

Огляд

Вороняк О.С., Зограб'ян Р.О.
Можливість використання стовбурових
клітин при трансплантації нирки:
клінічні дослідження (огляд літератури) 229

Денова Л.Д.
Уромодулін як потенційний кандидат-маркер
прогнозування перебігу хронічної хвороби
нирок..... 237

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 185

Guest Articles

Yusuf Erçin Sonmez
Cyclosporine A nephropathy,
its pathogenesis and management..... 186

Original Articles

O. Boiko, V. Rodionova
Changes in renal function in patients
with hypertension and chronic
obstructive pulmonary disease
according to retrospective analysis
of medical records 190

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov
Improving medical standards of care
to children of an early and preschool
age with urinary tract infections
at the primary care stage 196

Guidelines

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases 201

Review

A.S. Voroniak, R.O. Zograbyan
The opportunity of stem cells application
in kidney transplantation: clinical studies
(review)..... 229

L.D. Denova
Uromodulin as a potential candidate marker
for predicting the course of chronic kidney
disease..... 237



Шановні друзі і колеги!

Слоган цього номера: «Розвивайте свої таланти». І ось до нього притча.

Цар був косооким. При ньому знаходився майстерний художник. Проте монарх чомусь не злюбив його і шукав привід, щоб причепитися.

— Напиши мій портрет, але такий, щоб він був точнісінько схожий на мене, — наказав він якомусь художнику.

«Ось і прийшов мій кінець, — скрушно подумав митець. — Якщо я намалюю його косооким, він мене стратить. Якщо зобра-

жу його око зрячим, скаже: «Не схоже!» — і теж відрубає голову».

Загрозлива ситуація породжує винахідливість. Живописець намалював зайця, а поруч — царя з рушницею в руках, одне око, косо, прикрито, ніби цар цілиться. У такому вигляді й підніс портрет повелителю. Той оцінив кмітливість живописця, і його життя було врятовано.

Розвивайте свої таланти та будьте кмітливими за будь-яких обставин.

Так зробили і ми, і тепер у нефрологічній клініці професора Д. Іванова морфологічне дослідження нирки за допомогою нефробиопсії від взяття матеріалу до видачі результату триває лише одну добу.

З повагою, Дмитро Іванов ■



Yusuf Erçin Sonmez 
Istanbul, Turkey

Cyclosporine A nephropathy, its pathogenesis and management

For citation: Počki. 2021;10(4):186-189. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247892

Abstract. CsA, obtained from a fungus called *Tolypocladium inflatum* came into medical use in 1983. Organ transplants have shown great success after the use of Cyclosporine, especially in 3- and 5-year graft survival. However, nephrotoxicity seen in the early and late periods complicates its use. It is very important to distinguish especially early toxicity from rejection attacks; because the treatments of both processes are completely different. While vasoconstriction in the renal artery system is prominent in the early period, the underlying factor for late toxicity is the thickening of the arteriolar intima and the consequent decrease in tissue oxygenation. The article discusses the variants of toxicity caused by the use of cyclosporin A. Morphological changes with the use of cyclosporin A are shown in rat models. The results of our own observations on the use of prostaglandin, which demonstrated the effect of vasodilation, are also presented, which can probably be used for further studies in order to reduce the nephrotoxicity of cyclosporin A. In particular, we found that PGE2 significantly reduced vasoconstriction and reduced the toxic effect due to CsA. The limitations was the usage of these agents once, so we couldn't continue and only gave them intravenously. However, the results obtained were found to be significant.

Keywords: transplantation; cyclosporine A toxicity; renal arteriolar vasoconstriction; nephrotoxicity

CsA, is an effective immunosuppressive agent of fungal origin being widely used throughout the world since the beginning of the eighties. Prevention of the rejection attacks as well as graft versus host reactions, a low myelotoxicity and very seldom occurrence of bacterial and fungal infections during the treatment are its leading superior properties. But unfortunately, its potential nephrotoxicity during acute and chronic periods prevents its widespread and confident administration [1]. The damage formed by the use of CsA during the acute period is explained by its negative effect on renal circulation [2].

In experimental studies, it has been shown that the urinary excretion of thromboxane B₂, which is a strong vasoconstrictor, increases and the production of PGE₂, which is a vasodilator, decreases with the use of CsA [3–6]. In a study conducted in rats, narrowing of afferent arterioles was demonstrated by electron microscopy in kidney biopsies taken from rats given CsA [7]. Accordingly, the toxic effect of CsA is thought to arise as a result of its vasoconstriction effect [8, 9]. As a result of vasoconstriction, tissue perfusion is impaired at the microcirculation level and adversely affects kidney functions.

Since CsA is metabolized in the liver via the P450 cytochrome enzyme system, it interacts with many drugs that alter this enzyme system. Ketoconazole, cimetidine, erythromycin and corticosteroids increase blood levels of CsA by inhibiting P450 enzyme. Phenytoin, rifampicin, isoniazid, and trimethoprim decrease CsA levels by inducing P450 [10–12].

The nephrotoxic effect of CsA is enhanced when Amphotericin B is co-administered with aminoglycosides, melphalan and Co-trimoxazole [12].

Side effects related to CsA detected in clinical studies are as follows:

a) dose-dependent:

— renal dysfunction, impaired liver function, hypertension, hypertrichosis, tremor and gingival hyperplasia [12, 13];

b) dose-independent:

— paraesthesia, nausea, encephalopathy, hyperkalaemia, anaemia and susceptibility to infections [12, 13].

In addition, there is no difference between CsA and conventional immunosuppressive therapy in terms of the risk of developing lymphoma and non-lymphoma malignant diseases [13, 14].

CsA toxicity varies with dose, individual susceptibility and certain risk factors. CsA-related lesions:

- 1) 0–19 % acute renal failure with diffuse interstitial fibrosis;
- 2) 0–5 % peritubular capillary congestion;
- 3) 9–37 % tubular toxicity;
- 4) 5–30 % striped form interstitial fibrosis (interstitial areas of fibrosis in lines and atrophic tubules in these areas);
- 5) 5–27 % CsA-induced arteriopathy [13].

Acute renal failure with diffuse interstitial fibrosis can be seen at any time, although peritubular congestion and tubular toxicity are more common in the first months after transplantation. CsA-induced arteriopathy is usually seen 2 months after transplantation, and striped form interstitial fibrosis 6 months and later [13] (fig. 1).

A) Functional toxicity.

A slight decrease in renal function can be observed in almost all patients with daily administration of 10 mg/kg oral CsA after transplantation. The serum creatinine level is slightly increased. It returns to normal with decreasing the CsA dose [13]. Hypertension develops in half of the patients [15]. CsA is thought to exert a selective vasoconstriction on renal vessels, particularly on arterioles [13]. Its mechanism has been tried to be explained in four ways:

- 1) direct effect on renal vessels [13];
- 2) adrenergic system stimulation [16–18];
- 3) stimulation of the tubuloglomerular feedback mechanism [19, 20];

- 4) effects on renal prostaglandin synthesis [3, 13].

B) Tubular toxicity.

The findings are not different from those seen in functional nephrotoxicity. But the serum creatinine level is higher, it can be more than twice the normal [13, 15].

Giant mitochondria, isometric vacuolization and microcalcifications are remarkable histopathological findings. These are nonspecific, but rather characteristic lesions [13] (fig. 2).

The main etiological factor in the development of tubular toxicity is high CsA levels. This level is usually above 200 ng/ml [15].

C) Vascular-interstitial toxicity.

The patient has a slow but progressive deterioration in kidney function, resulting in hypertension. Initially, the glomerular filtration rate and renal plasma flow decrease. Then serum creatinine increases; proteinuria is mild or absent. With the discontinuation of CsA, some patients may have an improvement in renal function, but most do not. As a sign of vascular damage, some patients have increased plasma levels of endothelial-derived factor VIII and antithrombin [13, 15].

Renal vasoconstriction is shown as the main cause of CsA-induced nephrotoxicity (fig. 3). For this reason, the first thing that comes to mind for the prevention or treatment of renal toxicity is to reduce the dose of CsA or to replace it with another immunosuppressive. Although FK506-induced nephrotoxicity is observed, it is not as severe as CsA

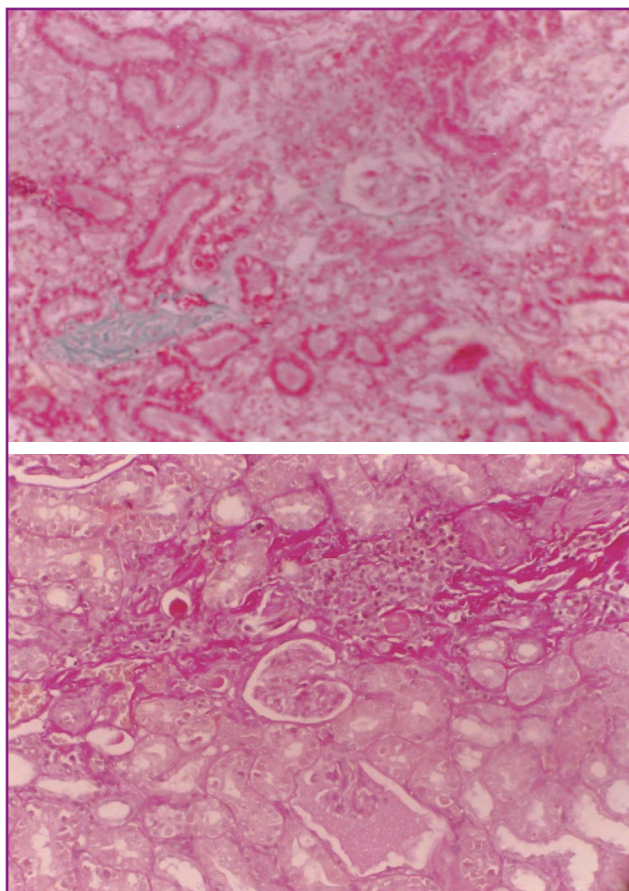


Figure 1. Fibrosis

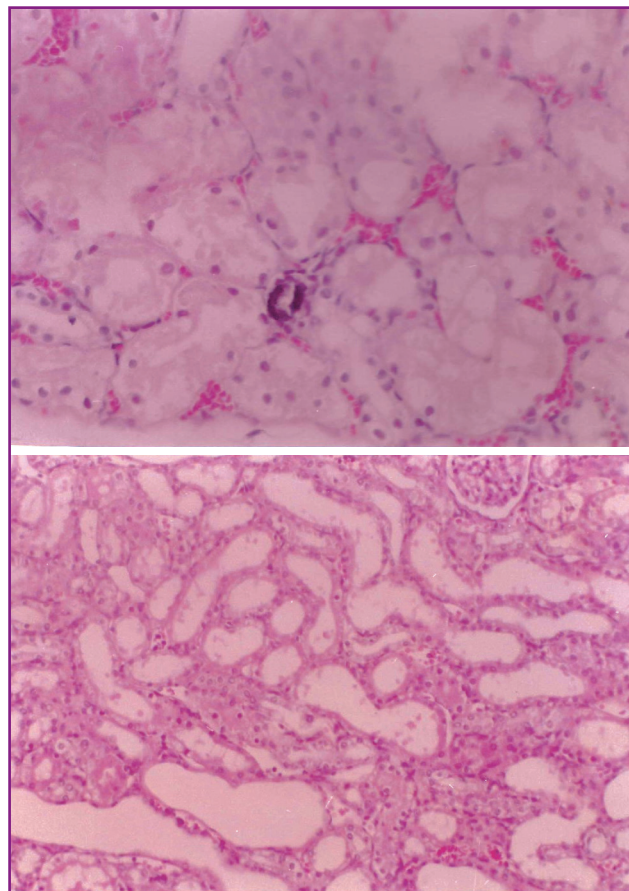


Figure 2. Tubular dilatation

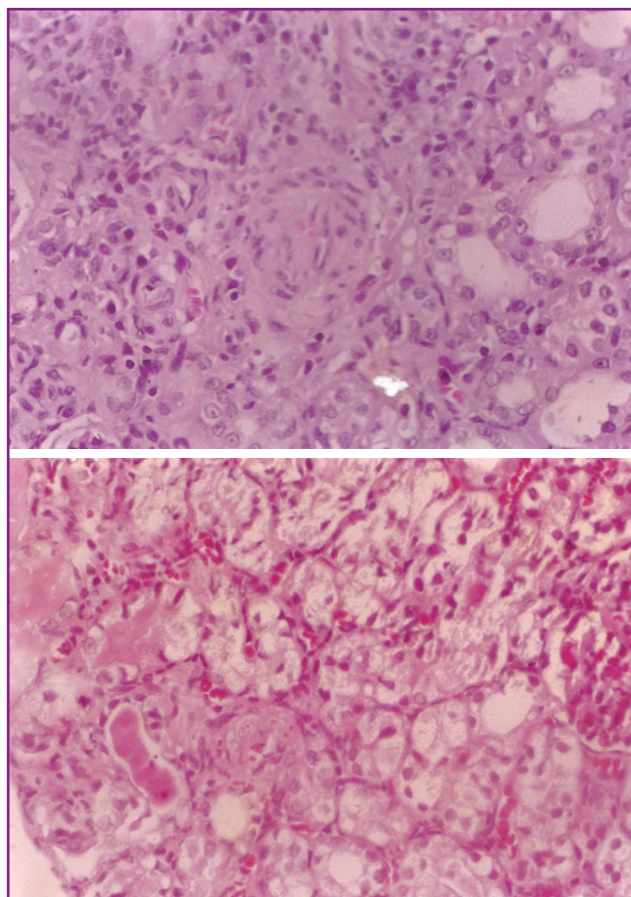


Figure 3. Arterial subintimal thickening

as is known. That's why Tacrolimus seems like an option. The newly introduced co-stimulator blockers are another option. However, the high risk of infection in these should not be ignored.

In a study we conducted on rats, we tried PGI₂ (prostaglandin) and PGE₂, which have vasodilator effects, in this context. In particular, we found that PGE₂ significantly reduced vasoconstriction and reduced the toxic effect due to CsA. Our problem here was that we only used these agents once, so we couldn't continue and only gave them intravenously. However, the results obtained were found to be significant.

References

1. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med.* 1984 Nov;101(5):667-682. doi:10.7326/0003-4819-101-5-667.
2. Kahan BD. Cyclosporine. In: Massry SG, Glasscock RS, editors. *Textbook of Nephrology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. 1487-1499 pp.
3. Kawaguchi A, Goldman MH, Shapiro R, Foegh ML, Ramwell PW, Lower RR. Increase in urinary thromboxane B₂ in rats caused by cyclosporine. *Transplantation.* 1985 Aug;40(2):214-216. doi:10.1097/00007890-198508000-00022.
4. Petric R, Freeman D, Wallace C, McDonald J, Stiller C, Keown P. Effect of cyclosporine on urinary prostanoid excretion, renal blood flow, and glomerulotubular function. *Transplantation.* 1988 May;45(5):883-889. doi:10.1097/00007890-198805000-00008.
5. Petric R, Freeman D, Wallace C, McDonald J, Stiller C, Keown P. Amelioration of experimental cyclosporine nephrotoxicity by calcium channel inhibition. *Transplantation.* 1992 Dec;54(6):1103-1106.
6. Stahl RA, Kudelka S. Chronic cyclosporine A treatment reduces prostaglandin E₂ formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidneys. *Clin Nephrol.* 1986;25(Suppl 1):78-82.
7. English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation.* 1987 Jul;44(1):135-141. doi:10.1097/00007890-198707000-00027.
8. Moss NG, Powell SL, Falk RJ. Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidneys in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985 Dec;82(23):8222-8226. doi:10.1073/pnas.82.23.8222.
9. Murray BM, Paller MS. Beneficial effects of renal denervation and prazosin on GFR and renal blood flow after cyclosporine in rats. *Clin Nephrol.* 1986;25(Suppl 1):37-39.
10. Dieperink H, Kemp E, Leyssac PP, et al. Ketoconazole and cyclosporine A: combined effects on rat renal function and on serum and tissue cyclosporine A concentration. *Clin Nephrol.* 1986;25(Suppl 1):137-143.
11. Henricsson S, Lindholm A, Aravoglou M. Cyclosporin metabolism in human liver microsomes and its inhibition by other drugs. *Pharmacol Toxicol.* 1990 Jan;66(1):49-52. doi:10.1111/j.1600-0773.1990.tb00701.x.
12. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F, Thiel G. Cyclosporine nephropathy. In: Tisher CC, Brenner BM, editors. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. 2nd ed. Vol II. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. 1555-1586 pp.
13. Hamilton DV, Evans DV, Thiru S. Toxicity of cyclosporin A in organ grafting. In: White DJG, editor. *Cyclosporin A*. Oxford: Elsevier Biomedical Press; 1982. 393-411 pp.
14. Winkelstein A. Immunosuppressive therapy. In: Stites DP, Terr AI, editors. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. Connecticut: Appleton and Lange; 1991. 775 p.
15. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Morphologic diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Diagn Pathol.* 1988 Feb;5(1):104-121.
16. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Diseases of immunity. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, editors. *Robbins pathologic basis of disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1989. 163-237 pp.
17. Garr MD, Paller MS. Cyclosporine augments renal but not systemic vascular reactivity. *Am J Physiol.* 1990 Jan;258(1 Pt 2):F211-217. doi:10.1152/ajprenal.1990.258.1.F211.
18. Owen M. Major histocompatibility complex. In: Roitt IV, Brostoff J, Male DK. *Immunology*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1989. 4.1-4.11 pp.
19. Mihatsch MJ, Morozumi K, Ryffel B, Thiel G. Old and new aspects of cyclosporine nephropathy. In: Leiman G, editor. *XIX international congress of the international academy of pathology*. 1992, October 18-23; Madrid, Spain. doi:10.1002/dc.2840080426.
20. Schachter M. Cyclosporine A and hypertension. *J Hypertens.* 1988 Jul;6(7):511-516. doi:10.1097/00004872-198807000-00001.

Received 25.09.2021

Revised 02.10.2021

Accepted 10.10.2021 ■

Information about authors

Yusuf Erçin Sonmez, Istanbul, Turkey; e-mail: yusufercinsonmez57@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8724-423X>

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

Yusuf Erçin Sonmez
Istanbul, Turkey

Циклоспоринова нефропатія, її патогенез і лікування

Резюме. Циклоспорин А, отриманий із гриба під назвою *Tolypocladium inflatum*, почав застосовуватися в медицині в 1983 році. З початком застосування циклоспорину продемонстровано підвищення 3- та 5-річного виживання трансплантата. Однак нефротоксичність, виявлена в ранній та пізній період, ускладнює його застосування. Дуже важливо відрізнити ранню токсичність від нападів відторгнення, що пов'язано з абсолютно різними методами лікування обох процесів. Хоча вазоконстрикція в системі ниркових артерій проявляється в ранньому періоді, основним фактором пізньої токсичності є потовщення артеріолярної інтими та, як наслідок, зменшення оксигенації тканин. У статті розглянуті варіанти токсичності, зумовлені використанням циклоспорину А. На моделях шу-

рів показані морфологічні зміни при використанні циклоспорину А. Також наведені результати власних спостережень щодо використання простагландину, який продемонстрував ефект вазодилатації, що, ймовірно, можна використовувати для подальших досліджень з метою зменшення нефротоксичності циклоспорину А. Зокрема, ми виявили, що PGE2 значно зменшує звуження судин і знижує токсичний ефект, обумовлений циклоспорином А. Обмеженням було одноразове використання цих засобів, тому ми не могли продовжувати дослідження та вводили їх тільки внутрішньовенно. Однак отримані результати виявилися обнадійливими.

Ключові слова: трансплантація; токсичність циклоспорину А; вазоконстрикція артеріол нирок; нефротоксичність

Yusuf Erçin Sonmez
Istanbul, Turkey

Циклоспориновая нефропатия, ее патогенез и лечение

Резюме. Циклоспорин А, полученный из гриба под названием *Tolypocladium inflatum*, стал использоваться в медицине в 1983 году. С началом применения циклоспорина продемонстрировано повышение 3- и 5-летней выживаемости трансплантата. Однако нефротоксичность, наблюдаемая в раннем и позднем периодах, затрудняет его использование. Очень важно отличать раннюю токсичность от приступов отторжения, что связано с совершенно разными методами лечения обоих процессов. Хотя вазоконстрикция в системе почечных артерий проявляется в раннем периоде, основным фактором поздней токсичности является утолщение интимы артериол и, как следствие, снижение оксигенации тканей. В статье рассмотрены варианты токсичности, обусловленные использованием циклоспорина А. На моделях крыс показаны морфологические изменения

при использовании циклоспорина А. Также приведены результаты собственных наблюдений по использованию простагландина, который продемонстрировал эффект вазодилатации, что, вероятно, можно применять для дальнейших исследований с целью уменьшения нефротоксичности циклоспорина А. В частности, мы обнаружили, что PGE2 значительно уменьшает сужение сосудов и снижает токсический эффект, вызванный циклоспорином А. Ограничением было однократное использование этих препаратов, поэтому мы не могли продолжать исследование и вводили их только внутривенно. Однако полученные результаты оказались обнадеживающими.

Ключевые слова: трансплантация; токсичность, обусловленная циклоспорином А; вазоконстрикция почечных артериол; нефротоксичность

УДК 616.12-008.331.1:616.24-007.272-036.17-06:616.61-008.6-036-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247893>

Бойко О., Родіонова В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Зміни функції нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень за даними ретроспективного аналізу медичної документації

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):190-195. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247893

Резюме. Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) визначає як соціальну, так і економічну складову впливу на здоров'я населення із тенденцією до істотного зростання цієї патології. Іншою поширеною недугою, якій можна запобігти і яка піддається лікуванню, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Наявність частоті коморбідності цих захворювань передбачає формування взаємозв'язків та взаємовпливу між ними на підставі існування загальних патогенетичних механізмів, а саме: хронічного запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції. Артеріальна гіпертензія є як причиною, так і наслідком хронічної хвороби нирок (ХХН) та сприяє її прогресуванню. Пацієнти з ХОЗЛ мають більш високий ризик супутніх захворювань. **Мета:** вивчити зміни функції нирок та частоту розвитку ХХН у хворих на АГ та ХОЗЛ на підставі ретроспективного аналізу історій хвороби та медичних карт амбулаторних хворих. **Матеріали та методи.** За критеріями включення та виключення з дослідження були обрані 188 хворих, яких відповідно до клінічного діагнозу було розподілено на три групи: 1-шу групу становили 64 хворі на артеріальну гіпертензію, 2-гу групу — 58 хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень, 3-тю групу — 66 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Середній вік хворих на АГ становив 61,0 (57,0; 72,0) року, хворих на АГ та ХОЗЛ — 62,3 (11,5), хворих на ХОЗЛ — 58,5 (55,0; 62,00). Вивчали об'єктивні клінічні дані, результати лабораторного дослідження крові та сечі на підставі аналізу історій хвороби та медичних карт амбулаторних хворих. Обробка отриманих результатів дослідження проводилася із використанням біостатистичних методів (Statistica v. 6.1). **Результати.** У пацієнтів не було відзначено вірогідної різниці в частоті анемії, однак відзначалася тенденція до зростання частоти анемії в пацієнтів із гіпертензією — 14,1 %, а в пацієнтів із поєднаною гіпертензією та ХОЗЛ — 8,6 %. Найменша частота розвитку анемії спостерігалася у пацієнтів із ХОЗЛ і становила 7,6 %. Рівень загального холестерину у відповідних групах дорівнював 4,8 (4,2; 5,3), 4,7 (4,0; 5,4) та 5,3 (4,5; 5,9) ммоль/л. Найбільші значення загального холестерину крові визначалися у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень. Найвищі показники креатиніну в крові були визначені в пацієнтів з АГ і ХОЗЛ, а найнижчі — у хворих на ХОЗЛ. Отже, у пацієнтів із гіпертензією відзначали найнижчу швидкість клубочкової фільтрації, а в осіб із ХОЗЛ — найвищу. **Висновки.** Наявність ХОЗЛ має обтяжуючий вплив на перебіг АГ з ураженням ниркової функції в пацієнтів з АГ, призводить до зростання рівня креатиніну крові зі статистичною значущістю. Крім того, у групі пацієнтів з АГ та коморбідною патологією зареєстровано вищу частоту анемії, ніж у групі хворих на ХОЗЛ. Фільтраційна функція нирок, що визначалася за рівнем ШКФ, виявилася найнижчою при АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; хронічне обструктивне захворювання легень; функція нирок

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Родіонова Вікторія Всеволодівна, доктор медичних наук, професор кафедри професійних хвороб, клінічної імунології і клінічної фармакології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v.rodionova@i.ua

For correspondence: Rodionova Victoria, MD, PhD, Professor of the Department of occupational diseases, clinical immunology and clinical pharmacology, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v.rodionova@i.ua

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

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) визначає як соціальну, так і економічну складову впливу на здоров'я населення із тенденцією до істотного зростання цієї патології [1]. Основними причинами виникнення та поширення АГ і її ускладнень залишаються класичні чинники ризику: надмірна маса тіла та нераціональне харчування, зловживання алкоголем, тютюнокуріння, недостатня фізична активність, нераціональне приймання антигіпертензивних препаратів внаслідок недостатньої обізнаності пацієнтів, а також національний економічний стан [2, 3].

Іншою поширеною недугою зі значним впливом на стан здоров'я населення є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке характеризується персистуючими респіраторними симптомами й обмеженням повітряного потоку, що виникають внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, як правило, викликаних значним впливом шкідливих часток і газів.

Дослідження та клінічні спостереження кількох останніх десятиліть висувають на перше місце концепцію коморбідності захворювань, можна навіть стверджувати, що ми живемо в епоху коморбідності [2]. При збільшенні строку життя ймовірність розвитку поєднаних захворювань підвищується, що можна пояснити віковими змінами, негативним впливом оточуючого середовища та умов життя.

Поняття коморбідності передбачає формування взаємозв'язків та взаємовпливу між існуючими захворюваннями, а також наявність загальних патогенетичних механізмів, а саме: хронічного запалення, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції.

Артеріальна гіпертензія є як причиною, так і наслідком хронічної хвороби нирок (ХХН) та сприяє її прогресуванню [4]. Водночас зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) збільшується частота та тяжкість артеріальної гіпертензії [5]. Крім того, АГ та ХХН є незалежними факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Коли обидва вони існують разом, ризики захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань значно зростають [4]. Важливо, що з терапевтичної точки зору зниження артеріального тиску може уповільнити зниження ШКФ, затримати прогресування ХХН та зменшити частоту ССЗ у цих пацієнтів [4, 6].

Хронічна обструктивна хвороба легень є запальним захворюванням із системними проявами, і обструкція дихальних шляхів не є повністю оборотною, але їй можна запобігти й лікувати. Пацієнти з ХОЗЛ мають більш високий ризик супутніх захворювань, включаючи рак і туберкульоз легенів, ішемічну хворобу серця (ІХС), деменцію тощо [7]. Ці супутні захворювання можуть сприяти прогресуванню системного запалення в пацієнтів із ХОЗЛ.

П. Мунтнер, А. Андерсон та співавт. (2010) вважають, що пацієнти з ХОЗЛ і хронічним захворюванням нирок мають загальні фактори ризику, включаючи діабет і гіпертонію [6]. А. Шейн, М. Рахман та співавт.

(2017) доводять, що пацієнти з ХОЗЛ схильні до атеросклеротичного ураження судин через загальні запальні реакції, які також можуть впливати на ниркову судинну мережу, викликаючи захворювання дрібних або великих судин, і призводити до розвитку ХХН [7]. З огляду на відносно нечисленні дані щодо впливу коморбідних захворювань на стан функції нирок визначена мета роботи.

Мета дослідження: вивчити зміни функції нирок та частоту розвитку ХХН у хворих на АГ та ХОЗЛ на підставі ретроспективного аналізу історій хвороби та медичних карт амбулаторних хворих.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз 436 історій хвороби, стаціонарних та амбулаторних карт пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією, ізольованим хронічним обструктивним захворюванням легень та з коморбідною патологією АГ та ХОЗЛ у відділенні терапії, міського центру нефрології та міського центру з лікування професійних захворювань (м. Дніпро). Критеріями включення в дослідження були інформована згода хворого на збір та обробку персональних даних; артеріальна гіпертензія II стадії 1–3-го ступеня (згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. та рекомендаціями ESH/ESC (2018) з лікування АГ), хронічне обструктивне захворювання легень А–С клінічних груп, стабільна фаза (згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. та рекомендаціями GOLD 2018). Критерії виключення хворих з одномоментного дослідження: вік ≥ 80 років, інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, вроджені та набуті захворювання нирок (полікістоз, аномалії розвитку, гломерулонефрит, пієлонефрит), цукровий діабет, онкологічні захворювання, порушення ритму та провідності серця, які потребують медикаментозної корекції.

За критеріями включення та виключення з дослідження були обрані 188 хворих, які за клінічним діагнозом були розділені на три групи: 1-шу групу становили 64 хворі на артеріальну гіпертензію, 2-гу групу — 58 хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень, 3-тю групу — 66 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Середній вік хворих на АГ становив 61,0 (57,0; 72,0) року (дані віку пацієнтів мали розподіл, відмінний від нормального), хворих на АГ та ХОЗЛ — 62,3 (11,5) (дані віку пацієнтів мали нормальний розподіл), середній вік хворих на ХОЗЛ — 58,5 (55,0; 62,00) року (дані віку пацієнтів мали розподіл, відмінний від нормального). Тривалість захворювання на АГ у групі хворих на АГ становила 12,2 (3,1) року, у групі хворих на АГ та ХОЗЛ — 11,8 (2,1) року ($p \geq 0,05$). Середня тривалість захворювання на ХОЗЛ у групі АГ та ХОЗЛ становила 15,8 (2,5) року, а в групі хворих на ХОЗЛ — 16,6 (1,9) року ($p \geq 0,05$).

У групі АГ було 56 хворих з артеріальною гіпертензією II стадії, із яких 15 хворих — з АГ 1-го ступеня, 26 пацієнтів — 2-го, а 15 — 3-го ступеня. У групі АГ та

ХОЗЛ було 66 хворих, із яких 16 хворих мали АГ II стадії 1-го ступеня, 37 хворих — АГ II стадії 2-го ступеня, а 13 хворих — АГ II стадії 3-го ступеня. Також було 17 хворих на ХОЗЛ клінічної групи А, 27 хворих — В, 20 хворих — С та 2 хворі — D.

Групу ХОЗЛ становили 66 хворих, із яких 19 були віднесені до клінічної групи А, 25 хворих — В, 19 хворих — С та 3 хворі — до групи D.

У всіх хворих вивчали об’єктивні клінічні дані, результати лабораторного дослідження: загального та біохімічного аналізу крові та сечі за даними аналізу медичної документації.

Обробка отриманих результатів дослідження проводилася із використанням біостатистичних методів (Statistica v. 6.1, Statsoft Inc., США, ліцензійний номер AGAR909E415822FA) та включала описові та аналітичні статистичні методи. Залежно від характеру розподілу використовувалися параметричні та непараметричні методи з визначенням кількості спостережень (n). При нормальному розподілі якісних та кількісних ознак середні величини подавали у вигляді середньої арифметичної (M) та середньоквадратичного стандартного відхилення (SD) — M (SD), у випадку розподілу кількісних ознак, відмінного від нормального, середні величини подавали у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (1-й та 3-й квартилі Q₁–Q₃ або 25–75% процентилі): Me (25%; 75%). Висновки щодо наявності статистичної значущості (вірогідності) результатів робили на підставі оцінки розрахованого статистичного критерію (його критичного значення) і/або його рівня статистичної значущості p: p < 0,05 — статистично значуще, p > 0,05 — статистично незначуще [8, 9].

Результати

Всі пацієнти, дані яких були обрані для ретроспективного дослідження, знаходилися на стаціонарному лікуванні відповідно до встановленого діагнозу.

Дані загального та біохімічного аналізу крові з узагальненими результатами проведених лабораторних досліджень подані в табл. 1.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 02.11.2015 № 709 «Залізодефіцитна анемія» [10] було проведено визначення наявності анемії. Результати подані на рис. 1.

Вірогідної значущості між частотою анемії у групах хворих виявлено не було, але визначена тенденція до збільшення хворих з анемією при артеріальній гіпер-

тензії — 14,1 % та при коморбідності АГ та ХОЗЛ — 8,6 %. Найменша частота анемії реєструвалась у хворих на ХОЗЛ і становила 7,6 %.

Рівень загального холестерину у відповідних групах статистично не відрізнявся та дорівнював 4,8 (4,2; 5,3) ммоль/л, 4,7 (4,0; 5,4) ммоль/л та 5,3 (4,5; 5,9) ммоль/л (табл. 1). При цьому найбільші значення загального холестерину крові визначалися у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень.

Про функціональний стан нирок судили за сукупністю показників. Так, було виявлено, що рівень загального білку крові у хворих групи АГ становив 82,0 (71,3; 102,8) г/л, у групі АГ та ХОЗЛ — 72,6 (6,1) г/л, у групі ХОЗЛ — 74,0 (70,7; 77,4) г/л (p ≥ 0,05). Рівень сечовини у групах статистично не відрізнявся та становив 6,5 (2,1) ммоль/л, 5,4 (4,7; 6,7) ммоль/л та 5,2 (4,5; 6,4) ммоль/л (p ≥ 0,05). Натомість була виявлена вірогідна статистична різниця при дослідженні рівнів креатиніну крові у групах, при цьому найвищий рівень було визначено у хворих на АГ та ХОЗЛ, а найменший — у хворих на ХОЗЛ: у групі АГ креатинін становив 82,0 (71,3; 102,8) мкмоль/л, у групі АГ та ХОЗЛ — 92,7 (80,0; 112,4) мкмоль/л, а у групі ХОЗЛ — 78,6 (74,9; 94,1) мкмоль/л (p = 0,008) (табл. 2).

Також усім хворим була розрахована ШКФ, отримані результати мали вірогідну статистичну різницю у групах: у групі АГ — 71,0 (56,0; 82,0) мл/хв, у групі АГ та ХОЗЛ — 78,5 (55,0; 87,0) мл/хв, ХОЗЛ — 79,5 (70,0; 95,0) мл/хв (p = 0,02) (табл. 2). Привертає увагу той факт, що найбільшу швидкість клубочкової фільтрації

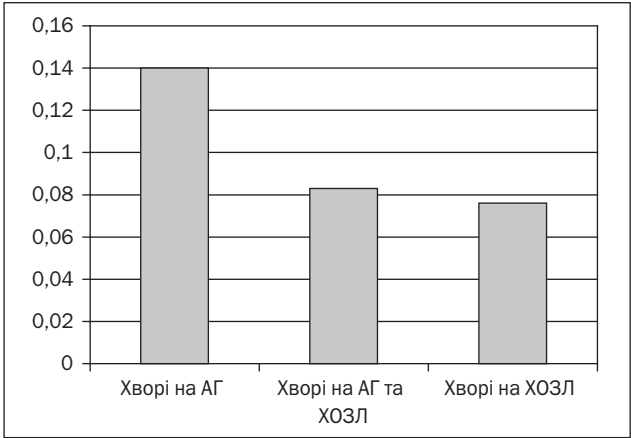


Рисунок 1. Частота анемії у хворих за даними ретроспективного дослідження (p = 0,09)

Таблиця 1. Лабораторні показники крові хворих, Me (25%; 75%)

Показник	Хворі на АГ, n = 64	Хворі на АГ та ХОЗЛ, n = 58	Хворі на ХОЗЛ, n = 66	p
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,6 (4,2; 5,0)	4,8 (4,3; 5,2)	4,7 (4,3; 5,1)	≥ 0,05
Гемоглобін, г/л	143,0 (128,0; 151,0)	145,5 (136,0; 151,0)	143,5 (134,0; 151,0)	
Гематокрит, %	40,3 (37,4; 42,7)	42,6 (39,5; 46,9)	40,0 (38,1; 43,6)	
Холестерин загальний, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,3)	4,7 (4,0; 5,4)	5,3 (4,5; 5,9)	

мали хворі на ізолюване ХОЗЛ, а найменшу — хворі на ізолювану артеріальну гіпертензію.

При більш детальному дослідженні та проведенні попарного аналізу між рівнем креатиніну крові у групах було виявлено, що статистично вірогідна різниця значень була виявлена між групами АГ та АГ і ХОЗЛ ($p = 0,03$) та між групами АГ та ХОЗЛ ($p = 0,002$).

При проведенні попарного аналізу між показником ШКФ у групах була виявлена статистично вірогідна різниця значень між групами АГ та ХОЗЛ ($p = 0,04$).

Таким чином, найбільший рівень креатиніну крові був визначений у хворих з АГ та ХОЗЛ, а найменший — у хворих з ХОЗЛ. Відповідно, найменшу ШКФ мали хворі на АГ та найбільшу — хворі на ХОЗЛ.

Розподіл по групах за функціональним станом нирок залежно від ШКФ поданий на рис. 2.

Виявлено, що в групі АГ у 31,2 % пацієнтів було зниження ШКФ менше за 60 мл/хв, у групі АГ та ХОЗЛ — у 34 % випадків, а у хворих із ХОЗЛ — у 13,6 % випадків. Ці зміни свідчать про ушкодження нирок із розвитком хронічної хвороби нирок у хворих з АГ та ХОЗЛ, незважаючи на відсутність попередньої хвороби нирок за критеріями виключення з дослідження.

Обговорення

Результати, отримані в проведеному дослідженні, погоджуються з результатами досліджень Yoshizawa та співавт. щодо поширеності ХХН у пацієнтів із ХОЗЛ, проведених у різних популяціях [11–14]. Більшість цих досліджень є одноцентровими з невеликим розміром вибірки. Однак нещодавній метааналіз, проведений Гаддамом і колегами, показав підвищену поширеність ХХН у пацієнтів із ХОЗЛ навіть після поправки на супутні параметри, включаючи вік, стать, ІМТ і статус

куріння, що припускає незалежний зв'язок ХХН із ХОЗЛ [15]. Загальна поширеність ХХН у досліджуваній популяції становила 7,1 %. Цей результат узгоджується з даними дослідження інших популяцій ХОЗЛ, у яких поширеність ХХН становить 4–8 % [12–14]. Припускають, що саме системне запалення може бути однією із сполучних ланок між цими двома станами [15].

Висновки

Таким чином, за результатами ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів з ізолюваними АГ та ХОЗЛ, а також коморбідними АГ та ХОЗЛ було визначено, що наявність ХОЗЛ має обтяжуючий вплив на ниркову функцію пацієнтів з АГ та призводить до збільшення рівня креатиніну крові зі статистичною значущістю. Також у групі пацієнтів з АГ та коморбідною патологією було зареєстровано більшу частоту зустрічальності анемії, ніж у групі хворих на ХОЗЛ. У свою чергу, фільтраційна функція нирок, що визначалась за ШКФ, найнижчою виявилась саме у хворих з АГ.

Не можна не звернути увагу на той факт, що, незважаючи на те, що хворі на ХОЗЛ не мали цукрового діабету та захворювань нирок, мало місце зниження фільтраційної функції нирок. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення питання пошкодження нирок у хворих на ХОЗЛ, пошуку патогенетичних ланок цього процесу.

Отримані результати ретроспективного дослідження підтверджують гіпотезу про пошкодження функції нирок у хворих на ХОЗЛ та обтяжуючий вплив на ниркову функцію у хворих із коморбідністю АГ та ХОЗЛ.

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

Таблиця 2. Показники функціонального стану нирок у хворих на АГ та ХОЗЛ, М (SD); Ме (25%; 75%)

Показники	Хворі на АГ	Хворі на АГ та ХОЗЛ	Хворі на ХОЗЛ	p
Загальний білок крові, г/л	82,0 (71,3; 102,8)	72,6 (6,1)	74,0 (70,7; 77,4)	$\geq 0,05$
Сечовина, ммоль/л	6,5 (2,1)	5,4 (4,7; 6,7)	5,2 (4,5; 6,4)	$\geq 0,05$
Креатинін, мкмоль/л	82,0 (71,3; 102,8)	92,7 (80,0; 112,4)	78,6 (74,9; 94,1)	0,008
ШКФ, мл/хв	71,0 (56,0; 82,0)	78,5 (55,0; 87,0)	79,5 (70,0; 95,0)	0,02

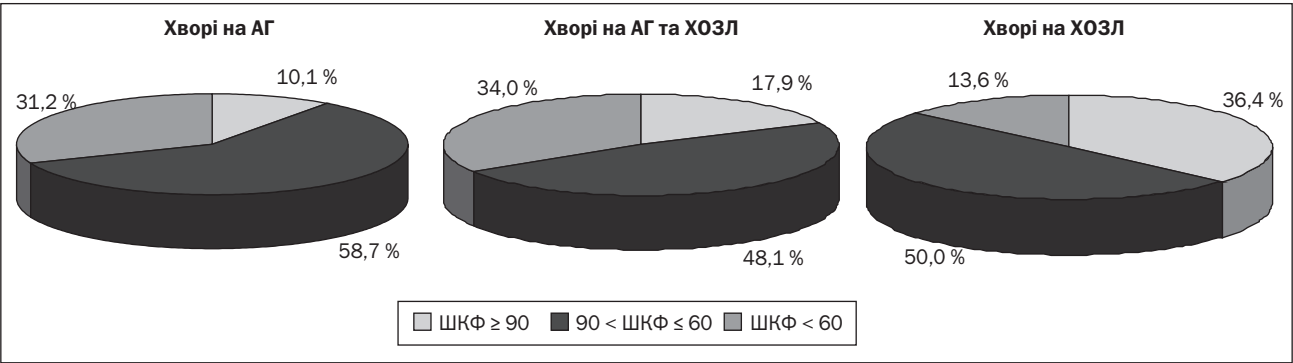


Рисунок 2. Розподіл хворих у групах за ШКФ (мл/хв)

References

1. Poulter NR, Castillo R, Charchar FJ, et al. Are the American Heart Association/American College of Cardiology High Blood Pressure Guidelines Fit for Global Purpose?: Thoughts From the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2018 Aug;72(2):260-262. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11452.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
3. Karel NV, Yarema NI, Reha NI, Yastremska SO. Frequency of arterial hypertension occurrence in patients of district institutional polyclinic. *Nursing*. 2019;(2):3-7. doi:10.11603/2411-1597.2019.2.10171. (in Ukrainian).
4. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):365-379. doi:10.1007/s40265-019-1064-1.
5. Rodionova VV, Boiko OO. Aggravating effect of arterial hypertension on the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with comorbid pathology. *Wiad Lek*. 2021;74(4):973-976. doi:10.36740/WLek.202104130.
6. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):441-451. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
7. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2812-2823. doi:10.1681/ASN.2017020148.
8. Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors and Reviewers. Philadelphia PA: American College of Physicians; 1997. 367 p.
9. Chen CY, Liao KM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 May 11;6:25855. doi:10.1038/srep25855.
10. Ministry of Health of Ukraine. Order on November 11, 2015 № 709. On Adoption and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care for Iron Deficiency Anemia. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>. Accessed: November 11, 2015. (in Ukrainian).
11. Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul 6;10:1283-1289. doi:10.2147/COPD.S80673.
12. Chen CY, Liao KM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci Rep*. 2016 May 11;6:25855. doi:10.1038/srep25855.
13. Baty F, Putora PM, Isenring B, Blum T, Brutsche M. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63285. doi:10.1371/journal.pone.0063285.
14. Trudzinski FC, Alqudrah M, Omlor A, et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019 Jul 12;20(1):151. doi:10.1186/s12931-019-1107-x.
15. Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016 Nov 24;16(1):158. doi:10.1186/s12890-016-0315-0.

Отримано/Received 21.09.2021

Рецензовано/Revised 01.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.10.2021 ■

Information about authors

Boiko Olha, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Rodionova Victoria, MD, PhD, Professor of the Department of occupational diseases, clinical immunology and clinical pharmacology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v.rodionova@i.ua

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.

O. Boiko, V. Rodionova

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Changes in renal function in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis of medical records

Abstract. Background. Hypertension determines both the social and economic component of the impact on the health of the population with a tendency to a significant increase in this pathology rate. Another common disease that can be prevented and treated is a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The concept of comorbidity implies the formation of relationships and interactions due to the common pathogenetic mechanisms, namely chronic inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Hypertension is both a cause and a consequence of chronic kidney disease (CKD) and contributes to its progression. Patients with COPD have a higher risk of comorbidities. **Aim.** To study the dynamics of renal function and frequency of CKD development in patients with hypertension and COPD based on the retrospective analysis of case reports and outpatient medical

records. **Materials and methods.** According to the criteria of inclusion and exclusion from the study, 188 patients were selected, which were divided into three groups by the clinical diagnosis: group 1 consisted of 64 patients with hypertension, group 2 — 58 patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, and group 3 — 66 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The average age of patients with hypertension was 61.0 (57.0; 72.0) years, patients with hypertension and COPD — 62.3 (11.5), the average age of patients with COPD — 58.5 (55.0; 62.00). The physical examination, the laboratory tests of blood and urine were analyzed in all patients by studying the case reports and outpatient medical records. The obtained results were processed using biostatistical methods (Statistica v.6.1). **Results.** Important significance between the frequency of anemia in

patients was not found, but there was a tendency to increase in anemia frequency in hypertensive patients — 14.1 % and in the comorbidity of hypertension and COPD — 8.6 %. The lowest incidence of anemia was recorded in patients with COPD and was 7.6 %. The level of total cholesterol in the respective groups did not differ statistically and was equal to 4.8 (4.2; 5.3), 4.7 (4.0; 5.4), and 5.3 (4.5; 5.9) mmol/l. The highest values of total blood cholesterol were determined in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. The highest level of blood creatinine was determined in patients with hypertension and COPD, and the lowest — in patients with COPD. Thus, the

patients with hypertension had the lowest GFR and the patients with COPD had the highest one. **Conclusions.** COPD has a tightening effect on the renal function of patients with hypertension and leads to an increase in blood creatinine levels with statistical significance. Also, in the group of patients with hypertension and comorbid pathology, a higher incidence of anemia was registered than in the group of patients with COPD. But, in turn, the filtration function of the kidneys, which was determined by GFR, was the lowest in hypertension.

Keywords: arterial hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; kidney function

Бойко О., Родионова В.

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Изменения функции почек у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких по данным ретроспективного анализа медицинской документации

Резюме. Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) определяет как социальную, так и экономическую составляющую влияния на здоровье населения с тенденцией к существенному росту этой патологии. Другой распространенной болезнью, которую можно предотвратить и которая поддается лечению, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наличие частой коморбидности этих заболеваний предусматривает формирование взаимосвязей и взаимовлияния между ними на основании существования общих патогенетических механизмов, а именно: хронического воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Артериальная гипертензия является как причиной, так и следствием хронической болезни почек (ХБП) и способствует ее прогрессированию. Пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск сопутствующих заболеваний. **Цель:** изучить изменения функции почек и частоту развития ХБП у больных АГ и ХОБЛ на основании ретроспективного анализа историй болезни и медицинских карт амбулаторных больных. **Материалы и методы.** По критериям включения и исключения из исследования были выбраны 188 больных, в соответствии с клиническим диагнозом они были разделены на три группы: 1-ю группу составили 64 больных артериальной гипертензией, 2-ю группу — 58 больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких, 3-ю группу — 66 больных хронической обструктивной болезнью легких. Средний возраст больных АГ составил 61,0 (57,0; 72,0) года, больных АГ и ХОБЛ — 62,3 (51,5; 72,0), больных ХОБЛ — 58,5 (55,0; 62,00). Изучали объективные клинические данные, ре-

зультаты лабораторного исследования крови и мочи на основании анализа историй болезни и медицинских карт амбулаторных больных. Обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием биостатистических методов (Statistica v. 6.1). **Результаты.** У пациентов не было отмечено достоверной разницы в частоте анемии, однако отмечалась тенденция к росту частоты анемии у пациентов с гипертензией — 14,1%, а у пациентов с сочетанной гипертензией и ХОБЛ — 8,6 %. Наименьшая частота развития анемии наблюдалась у пациентов с ХОБЛ и составила 7,6 %. Уровень общего холестерина в соответствующих группах равен 4,8 (4,2; 5,3), 4,7 (4,0; 5,4) и 5,3 (4,5; 5,9) ммоль/л. Наибольшие значения общего холестерина крови определялись у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Самые высокие показатели креатинина в крови были определены у пациентов с АГ и ХОБЛ, а самые низкие — у больных ХОБЛ. Так, у пациентов с гипертензией отмечали низкую скорость клубочковой фильтрации, а у лиц с ХОБЛ — самую высокую. **Выводы.** Наличие ХОБЛ отягощает течение АГ с поражением почек у пациентов с АГ, приводит к росту уровня креатинина крови со статистической значимостью. Кроме того, в группе пациентов с АГ и коморбидной патологией зарегистрирована более высокая частота анемии, чем в группе больных ХОБЛ. Фильтрационная функция почек, которая определялась по уровню СКФ, оказалась самой низкой при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких; функция почек

Безрук В.В.¹ , Іванов Д.Д.² ¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Удосконалення медичних стандартів допомоги дітям раннього та дошкільного віку з інфекціями сечовидільної системи на етапі надання первинної медичної допомоги

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):196-200. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247894

Резюме. Своєчасна діагностика, прогностична цінність клінічних ознак та подальша тактика ведення пацієнтів раннього віку з інфекціями сечовидільної системи на амбулаторному етапі є важливими складовими інтегрованого ведення пацієнта дитячого віку. У статті висвітлені новітні підходи щодо клінічного алгоритму діагностики інфекцій сечовидільної системи в дітей. Алгоритм діагностично-лікувальних заходів щодо надання допомоги дітям до 5 років з інфекціями сечовидільної системи, зокрема на етапі надання первинної медичної допомоги, включає: діагностику інфекції сечової системи в дітей раннього віку за допомогою *The Diagnosis of Urinary Tract Infection in Young children*, оцінку пацієнта за *Gorelick Scale score* та *UTIscale*, методи візуалізації з обов'язковим проведенням УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого — дівчаткам, призначення антибіотикотерапії з урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів, моніторинг антибіотикорезистентності із застосуванням електронних засобів та імплементацію в мікробіологічних лабораторіях настанови Європейської комісії з питань визначення чутливості до антибіотиків, а також запровадження рецептурного продажу антибіотиків.

Ключові слова: інфекція сечовидільної системи; діти

Інфекція сечовидільної системи (ИСС) є однією з найбільш поширених бактеріальних інфекцій у світовій дитячій популяції. Особливі труднощі на діагностично-меду етапі надання медичної допомоги виникають серед пацієнтів вікової групи від 0 до 5 років [1–5].

За даними моніторингу вітчизняних статистичних джерел, впродовж 1991–2017 рр. захворюваність населення України на хвороби сечостатевої системи мала негативну тенденцію до зростання — з 2559,9 випадку на 100 тис. населення до 4064,0 випадку на 100 тис. населення, тобто на 58,8 %. Особливе занепокоєння викликає зростання у 2 рази захворюваності дитячого населення на хвороби сечостатевої системи та її поширеності серед дітей на 83,2 %, що є несприятливим у прогностичному плані [6, 7].

Згідно з даними міжнародних джерел, протягом першого року життя захворюваність на ИСС становить приблизно 0,7 % у дівчаток і 2,7 % у необрізаних хлопчиків [8, 9]. У неонатальному періоді ИСС частіше зустрічається у недоношених дітей, ніж у доношених [10]. У дітей з лихоманкою в перші два місяці життя ИСС становить близько 5 % у дівчаток і 20 % у необрізаних хлопчиків [8, 9]. Протягом перших 6 місяців у необрізаних хлопчиків ризик розвитку ИСС зростає в 10–12 разів [3, 8, 11]. На другому році життя ИСС у дівчаток зустрічається набагато частіше, ніж у хлопчиків [10, 12]. Підраховано, що приблизно 7,8 % дівчаток і 1,7 % хлопчиків віком до 7 років матимуть ИСС, а до 16 років ИСС вже матимуть 11,3 % дівчаток і 3,6 % хлопчиків [1, 13], при цьому частота рецидивів може становити

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Безрук В.В., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: vladimirbezruk@gmail.com

For correspondence: Volodymyr V. Bezruk, MD, PhD, Associated Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: vladimirbezruk@gmail.com

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

ти від 30 до 50 % [2, 13], реінфекція сечової системи без аномалії розвитку особливо поширена серед дівчаток [14, 15].

Вибір тематики статті зумовлений необхідністю забезпечення інтегрованою й орієнтованою на пацієнта медичною допомогою в державі, що за стратегією ВООЗ має відповідати потребам і бути безпечною, ефективною, своєчасною і належної якості. Особливої актуальності в Україні набуває питання надання медичної допомоги дитячому населенню на засадах доказової та персоніфікованої медицини, впровадження інновацій у педіатричну нефрологічну практику, проведення заходів із запобігання та стримування антибіотикорезистентності при інфекційно-запальних захворюваннях сечовидільної системи.

Актуальність визначається також комплексним підходом та тісною співпрацею науковців у галузях соціальної медицини, педіатрії, нефрології та мікробіології [16–32] щодо необхідності вдосконалення алгоритму діагностично-лікувальних заходів, зокрема у первинній медичній допомозі, які допоможуть лікарю ефективно діяти в певних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних і помилкових дій. В огляді ми зупинимося на результатах деяких із них, які, на нашу думку, є цікавими, а висновки та рекомендації, за результатами цих досліджень, слід адаптувати та використовувати в дослідженнях вітчизняних науковців, практичній діяльності лікарів загальної практики — сімейних лікарів, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів-нефрологів дитячих, лікарів, які провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з нефрологічною патологією, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

Науковцями під керівництвом Christopher C. Butler (FRCGP, professor of primary care, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford) було проведене проспективне дослідження щодо поширеності, діагностики, лікування та одужання дітей із ICC на рівні первинної ланки надання медичної допомоги в міських та сільських районах Англії та Уельсу. Проведений аналіз 7163 випадків звернень за медичною допомогою дітей віком до 5 років з приводу гострого захворювання на рівні первинної медичної допомоги [18].

За результатами дослідження зазначено, що 339 із 6079 (5,6 %) осіб з гострим перебігом хвороби, які звернулись за медичною допомогою на рівні первинної медичної допомоги, відповідали мікробіологічним критеріям ICC, у 576 із 7101 (8,1 %) обстеженого ICC діагностувалася за клінічними ознаками, із них у 107 (31,7 %) випадках ICC була підтверджена лабораторно.

Дітям, в яких була лабораторно діагностована ICC, частіше призначали антибіотики при наявності клінічних критеріїв ICC, ніж у випадках, коли клінічних ознак ICC не було (86,0 проти 30,3 %; $p < 0,001$).

Слід зазначити, що із 231 випадку, коли в пацієнта була діагностована ICC під час звернення за допомогою, 70 дітей (30,3 %) отримували антибіотики, призначені з інших причин, і найчастіше призначався амоксицилін (46 дітей (82,1 %)), що має доволі високий рівень антибіотикорезистентності. Позитивна клінічна динаміка від уперше призначеного антибіотика була вищою серед дітей з підозрою на ICC, ніж у дітей із ICC, які вже отримували антибіотики, призначені з інших причин (77,1 проти 26,0 %; $p < 0,001$). Водночас 176 (52,1 %) дітей з підтвердженою ICC не отримували жодного стартового антибіотика.

Призначення обґрунтованої антибіотикотерапії дітям із ICC під час першої консультації вірогідно покращувало клінічний стан порівняно з пацієнтами із ICC, яким не призначили належних антибіотиків або які взагалі їх не отримували ($p = 0,005$).

Дослідницька група у складі Hanne A. Boon, Thomas Struyf, Andreas Gillemot (EPI-Centre, Academic Centre for Primary Care, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium), Ann Van den Bruel, Jan Y. Verbakel (EPI-Centre, Academic Centre for Primary Care, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom) та Dominique M.A. Bullens (Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; Clinical Division of Pediatrics, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven, Belgium) провела систематичний огляд та метааналіз щодо оцінки клінічних особливостей та діагностичної цінності досліджень серед дітей з інфекцією сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах. До огляду та метааналізу увійшло 35 досліджень (78 427 пацієнтів) середньої та високої якості, що надали інформацію про 58 клінічних ознак та 6 правил прогнозування [32].

Згідно з результатами метааналізу, наявність у хлопчиків обрізаної крайньої плоти (обрізання) ($LR^- 0,24$; 95% ДІ 0,08–0,72), наявність клінічних ознак стридору ($LR^- 0,20$; 95% ДІ 0,05–0,81) та наявність пелюшкового висипу (дерматиту) ($LR^- 0,13$; 95% ДІ 0,02–0,92) значно знижували ймовірність ICC у дітей.

Виявлення джерела інфекції як причини лихоманки в дітей ($LR^- 0,35$; 95% ДІ 0,22–0,55) знижувало ймовірність ICC, однак це не було корисним для їх виключення (LR^- не був $\leq 0,25$).

Встановлено низку клініко-лабораторних ознак, які можуть вказувати на високу ймовірність наявності ICC у дитини: клінічні ознаки, такі як підвищена надлобкова ($LR^+ 7,94$; 95% ДІ 3,18–19,86) та поперекова чутливість при клінічному обстеженні ($LR^+ 16,63$, 95% ДІ 3,30–83,86), є корисними в алгоритмі діагностики ICC. Наявність дизурії ($LR^+ 3,28$; 95% ДІ 2,22–4,86) та її частота ($LR^+ 2,21$; 95% ДІ 1,78–2,75) помірно збільшують ймовірність наявності ICC (тобто $LR^+ 2-4$), так само як і інші клінічні ознаки: темніша сеча, мокре ліжко, якщо раніше воно було сухим, наявність аномалії сечостатевої системи та попередньо перенесена ICC у пацієнта.

Такі лабораторні ознаки, як каламутна сеча (LR^+ 4,55; 95% ДІ 3,73–5,56) та сеча з неприємним запахом (LR^+ 4,13; 95% ДІ 2,27–7,49), є «червоними прапорцями» в алгоритмі діагностики ІСС; щодо гематурії, дослідникам не вдалося зробити чітких висновків через неоднорідність вибірки дослідження, хоча специфічність цієї лабораторної ознаки виявилася високою: в дослідженні з низькою поширеністю LR^+ становив 6,27 (95% ДІ 1,47–26,71), внаслідок чого дослідники вважають, що гематурію можна також вважати «червоним прапорцем» в лабораторному алгоритмі діагностики ІСС.

Підвищення температури тіла, за даними метаболізму, не асоціюється з ІСС (0,61; 95% ДІ 0,47–0,73), крім того, інформація про тривалість лихоманки > 24, 48 чи 72 години або 5 днів не була корисною для підтвердження наявності ІСС у дитини. Також не мають діагностичного значення для діагностичного алгоритму ІСС такі клінічні ознаки, як біль у животі, блювання, наявність діареї, нераціональне вигодовування та погана прибавка у масі тіла дитини.

Оцінка дослідниками діагностичної точності правил передбачення ІСС виявила, що діагностика ІСС у дітей раннього віку за допомогою The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY) є корисною для виключення ІСС (LR^- 0,05; 95% ДІ 0–0,82) у дітей віком до 5 років. У дівчаток віком < 2 років із незрозумілою лихоманкою оцінка за шкалою Gorelick Scale score була корисною для виключення ІСС, коли були присутні < 2 з 5 ознак (LR^- 0,11; 95% ДІ 0,01–0,81). Оцінка UTIcalc (<https://uticalc.pitt.edu>) показала, що ймовірність ІСС знизилась до < 2 % у всіх обрізаних хлопчиків, за винятком немовлят неафроамериканського походження з незрозумілою лихоманкою. Для дівчаток та обрізаних хлопчиків ймовірність ІСС знизилась до < 2 %, якщо не було жодної з таких ознак: температура $\geq 39^\circ\text{C}$, відсутність причини лихоманки, неафроамериканське походження (LR^- 0,05; 95% ДІ 0–0,79).

З огляду на досвід і рекомендації вітчизняних науковців та викладені вище результати закордонних досліджень ми акцентуємо вашу увагу на таких позиціях алгоритму діагностично-лікувальних заходів щодо надання допомоги дітям до 5 років з інфекціями сечовидільної системи, зокрема на етапі надання первинної медичної допомоги:

- інфекції сечової системи — група захворювань органів сечовидільної системи без уточнення топічного рівня ураження мікробно-запального характеру, займає провідне місце серед інфекційної патології в дитячій популяції;

- ІСС вважається гострою за тривалості її перебігу до 3 міс.;

- загальні епідеміологічні особливості ІСС: кількість пацієнтів жіночої статі переважає у всіх вікових групах дітей у 1,6–2,7 рази; серед дітей раннього віку частота виділення уропатогенів із сечі вища серед хлопчиків (до 44,9 %), в інших вікових групах дітей частіше виділяється від пацієнтів жіночої статі (20,0–27,7 %); домінуючими уропатогенами є представники родини

Enterobacteriaceae — *E.coli* (46,8–81,5 %) залежно від статі;

- підвищення температури тіла не асоціюється з ІСС, виявлення джерела інфекції як причини лихоманки знижує ймовірність ІСС у дітей;

- наявна підвищена надлобкова та поперекова чутливість при клінічному обстеженні дитини є корисною ознакою в алгоритмі діагностики ІСС;

- наявність дизуричних розладів та збільшення частоти сечовипускань, зміна кольору сечі помітно збільшують ймовірність наявності ІСС;

- каламутна сеча та сеча з неприємним запахом є «червоними прапорцями» в алгоритмі лабораторної діагностики ІСС;

- наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСС: позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*) з чутливістю 45–60 % і специфічністю 85–98 %;

- діагностика ІСС у дітей раннього віку за допомогою The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children є корисною для виключення ІСС;

- оцінка пацієнта за Gorelick Scale score та оцінка за допомогою UTIcalc (<https://uticalc.pitt.edu>) є корисним інструментом для виключення ІСС у дітей віком до 5 років;

- методи візуалізації при ІСС включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого — дівчаткам;

- при рецидиві ІСС у дітей до 5 років з 3-го епізоду інфекції показано проведення мікційної цистограми навіть за відсутності патологічних змін за даними УЗД сечової системи, у хлопчиків до 1 року — з 2-го епізоду;

- призначення антибіотикотерапії дітям слід проводити з урахуванням даних регіонального моніторингу щодо антибіотикорезистентності основних груп уропатогенів; призначення обґрунтованої антибіотикотерапії дітям із ІСС під час першої консультації вірогідно покращує клінічний стан порівняно з пацієнтами з ІСС, яким не призначили належних антибіотиків або які взагалі їх не отримували;

- при неускладненій інфекції сечової системи у дітей доцільно уникати застосування антибіотиків широкого спектра дії та використовувати альтернативні підходи — призначати антибактеріальні препарати рослинного походження або урологічні вакцини;

- основні шляхи зниження антибіотикорезистентності патогенної та умовно-патогенної флори у пацієнтів нефрологічного профілю: моніторинг антибіотикорезистентності із застосуванням електронних систем — невід'ємна складова системи інфекційного контролю; імплементація в мікробіологічних лабораторіях вітчизняних закладів охорони здоров'я настанови Європейської комісії з питань визначення чутливості до антибіотиків; запровадження рецептурного продажу антибіотиків.

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

References

- Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Urinary Tract Infection-Child. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):362-371. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.028.
- Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017 Nov;37(4):273-279. doi:10.1080/20469047.2017.1382046.
- Balighian E, Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev*. 2018 Jan;39(1):3-12. doi:10.1542/pir.2017-0007.
- Clark CJ, Kennedy WA 2nd, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010 May;37(2):229-241. doi:10.1016/j.ucl.2010.03.009.
- Budnik TV. Topical issues of urinary tract infection in infants. *Zdorov'e rebenka*. 2020;15(1):49-59. doi:10.22141/2224-0551.15.1.2020.196758. (in Ukrainian).
- Diachuk MD, Gruzjeva TS. Population morbidity monitoring as a basis for the development of treatment and preventive measures. *One Health and Nutrition Problems of Ukraine*. 2019;(50):67-74. doi:10.33273/2663-9726-2019-50-1-67-74. (in Ukrainian).
- Bezruk VV. Medyko-social'ne obg'runtuvannja optymizovanoi' modeli nadannja specializovanoi' nefrologichnoi' dopomogy ditjam z infekcijnjo-zapal'nymy zahvorjuvannjamy sechovydil'noi' systemy na regional'nomu rivni. *Diss. dokt. med. nauk [Medical and social substantiation of an optimized model for the provision of specialized nephrological care to children with infectious and inflammatory diseases of the urinary system at the regional level. Dr. med. sci. diss.]*. Kyiv; 2021. 44 p. (in Ukrainian).
- Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2006 Jun;53(3):379-400. vi. doi:10.1016/j.pcl.2006.02.011.
- Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S2-10. doi:10.1016/j.jpeds.2015.05.003.
- Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol Spectr*. 2016 Oct;4(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016.
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 2014 Jun;19(6):315-325. doi:10.1093/pch/19.6.315.
- Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. *Prim Care*. 2015 Mar;42(1):33-41. doi:10.1016/j.pop.2014.09.007.
- Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician*. 2010 Nov 15;82(10):1252-1256.
- Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ*. 1999 Oct 30;319(7218):1173-1175. doi:10.1136/bmj.319.7218.1173.
- Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician*. 2005 Dec 15;72(12):2483-2488.
- Voronenko JuV, Shekera OG, Ivanov DD, editors. *Aktual'ni pytannja nefrologii' v praktyci simejnogo likarja: navchal'nyj posibnyk [Current issues of nephrology in the practice of family medicine: a textbook]*. Kyiv: Publisher Zaslavsky OYu; 2015. (in Ukrainian).
- Budnik TV, Mordovets YeM. The results of the study of microbiologic pattern of the urinary tract infection in children from Kyiv and Kyiv region. *Počki*. 2016;(16):21-25. doi:10.22141/2307-1257.2.16.2016.72744. (in Ukrainian).
- Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):523-529. doi:10.1542/peds.2013-4222.
- Velasco R, Benito H, Mozun R, et al. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr*. 2015 Jan;104(1):e39-44. doi:10.1111/apa.12789.
- Butler CC, O'Brien K, Pickles T, et al. Childhood urinary tract infection in primary care: a prospective observational study of prevalence, diagnosis, treatment, and recovery. *Br J Gen Pract*. 2015 Apr;65(633):e217-23. doi:10.3399/bjgp15X684361.
- Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. *BMC Med*. 2016 Oct 6;14(1):131. doi:10.1186/s12916-016-0679-2.
- Díaz MG, García RP, Gamero DB, et al. Lack of Accuracy of Biomarkers and Physical Examination to Detect Bacterial Infection in Febrile Infants. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Oct;32(10):664-668. doi:10.1097/PEC.0000000000000401.
- Hay AD, Birnie K, Busby J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract Infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess*. 2016 Jul;20(51):1-294. doi:10.3310/hta20510.
- Duong HP, Wissing KM, Tram N, Mascart G, Lepage P, Ismaili K. Accuracy of Automated Flow Cytometry-Based Leukocyte Counts To Rule Out Urinary Tract Infection in Febrile Children: a Prospective Cross-Sectional Study. *J Clin Microbiol*. 2016 Dec;54(12):2975-2981. doi:10.1128/JCM.01382-16.
- Chaudhari PP, Monuteaux MC, Shah P, Bachur RG. The Importance of Urine Concentration on the Diagnostic Performance of the Urinalysis for Pediatric Urinary Tract Infection. *Ann Emerg Med*. 2017 Jul;70(1):63-71. e8. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.11.042.
- Felt JR, Yurkovich C, Garshott DM, et al. The utility of real-time quantitative polymerase chain reaction genotype detection in the diagnosis of urinary tract infections in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Sep;56(10):912-919. doi:10.1177/0009922817706144.
- Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr*. 2018 Jun 1;172(6):550-556. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0217.
- Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Microscopic Bacteriuria Detected by Automated Urinalysis for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. *J Pediatr*. 2018 Nov;202:238-244.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.007.
- Mitiku E, Amsalu A, Tadesse BT. Pediatric Urinary Tract Infection as a Cause of Outpatient Clinic Visits in Southern Ethiopia: A Cross Sectional Study. *Ethiop J Health Sci*. 2018 Mar;28(2):187-196. doi:10.4314/ejhs.v28i2.10.
- Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, et al. Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infections in Febrile Infants 60 Days and Younger. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2):e20173068. doi:10.1542/peds.2017-3068.
- Shaikh N, Shope MF, Kurs-Lasky M. Urine Specific Gravity and the Accuracy of Urinalysis. *Pediatrics*. 2019 Nov;144(5):e20190467. doi:10.1542/peds.2019-0467.
- Boon HA, Van den Bruel A, Struyf T, Gillemot A, Bullens D, Verbakel JY. Clinical features for the diagnosis of pediatric urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2021 Sep-Oct;19(5):437-446. doi:10.1370/afm.2684.

Отримано/Received 28.09.2021

Рецензовано/Revised 10.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.10.2021 ■

Information about authors

Volodymyr V. Bezruk, MD, PhD, Associated Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

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.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Improving medical standards of care to children of an early and preschool age with urinary tract infections at the primary care stage

Abstract. Timely diagnosis, prognostic value of clinical signs and further treatment of patients of an early age with urinary tract infections (UTI) during outpatient stage are important constituents of an integrated management of patients in childhood. The article deals with new approaches concerning clinical algorithm in diagnosis of urinary tract infections in children. The algorithm of diagnostic and therapeutic measures for providing care to children under 5 years of age with urinary tract infections, in particular at the stage of primary care, includes: diagnosis of urinary tract infection in young children using The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children, patient's examination

by Gorelick Scale and UTIcalc, imaging methods with mandatory ultrasound of the kidneys and bladder, micturating cystogram after the first episode of infection in boys and the second — in girls, the prescription of antibiotic therapy based on data from regional monitoring of antibiotic resistance of the main groups of uropathogens, monitoring antibiotic resistance using electronic means and the implementation in microbiological laboratories of the guidelines of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, as well as introduction of the prescription sale of antibiotics.

Keywords: urinary tract infection; children

Безрук В.В.¹, Иванов Д.Д.²

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

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

Совершенствование медицинских стандартов помощи детям раннего и дошкольного возраста с инфекциями мочевыделительной системы на этапе оказания первичной медицинской помощи

Резюме. Своевременная диагностика, прогностическая ценность клинических признаков и дальнейшая тактика ведения пациентов раннего возраста с инфекциями мочеполовой системы на амбулаторном этапе являются важными составляющими интегрированного ведения пациента детского возраста. В статье освещены новые подходы к клиническому алгоритму диагностики инфекции мочевыделительной системы у детей. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий по оказанию помощи детям до 5 лет с инфекциями мочеполовой системы, в частности на этапе оказания первичной медицинской помощи, включает: диагностику инфекции мочевой системы у детей раннего возраста с помощью The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children, оценку пациента при

помощи Gorelick Scale score и UTIcalc, методы визуализации с обязательным проведением УЗИ почек и мочевого пузыря, проведение микционной цистограммы после первого эпизода инфекции мальчикам и второго — девочкам, назначение антибиотикотерапии с учетом данных регионального мониторинга антибиотикорезистентности основных групп уропатогенов, мониторинг антибиотикорезистентности с использованием электронных баз данных и имплементацию в микробиологические лаборатории руководства Европейской комиссии по вопросам определения чувствительности к антибиотикам, а также введение рецептурной продажи антибиотиков.

Ключевые слова: инфекция мочевыделительной системы; дети

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247896>

Настанови KDIGO 2021
для клінічної практики
з управління гломерулярними хворобами
Короткий зміст рекомендацій та практичних питань

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases
Summary of recommendation statements and practice points

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021. 100(4S). S1-S276

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, ймовірно, потребує обговорення і визначення до використання

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1. Strong (We recommend)	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not	Most patients should receive the recommended course of action	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure
Level 2. Weak (We suggest)	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined

Рівень рекомендації	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевнені, що істинний ефект рекомендації близький до очікуваного
B	Помірний	Істинний ефект рекомендації, ймовірно, 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

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
D	Very low	The estimate of the effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect

Глава 1. Загальні принципи лікування
гломерулярної хвороби

1.1. Біопсія нирок

Практичний пункт 1.1.1. Біопсія нирки є золотим стандартом для діагностичної оцінки гломерулярних захворювань. Разом із тим за деяких обставин лікування може відбуватися без підтвердження діагнозу біопсією нирки (рис. 2).

Практичний пункт 1.1.2. Оцінка ниркової тканини повинна відповідати стандартам адекватності біопсії (рис. 3).

Практичний пункт 1.1.3. Повторну біопсію нирки слід проводити, якщо набута інформація потенційно змінить терапевтичний план або сприятиме оцінці прогнозу.

1.2. Оцінка функції нирок

Пункт 1.2.1. Досліджуйте добову порцію сечі для визначення загальної екскреції білка в пацієнтів із клубочковою хворобою, для яких необхідна ініціація або посилення імуносупресії або у яких змінився клінічний стан.

Chapter 1. General principles for the
management of glomerular disease

1.1. Kidney biopsy

Practice Point 1.1.1. The kidney biopsy is the gold standard for the diagnostic evaluation of glomerular diseases.

However, under some circumstances, treatment may proceed without a kidney biopsy confirmation of diagnosis (Figure 2).

Practice Point 1.1.2. The evaluation of kidney tissue should meet standards of biopsy adequacy (Figure 3).

Practice Point 1.1.3. Repeat kidney biopsy should be performed if the information will potentially alter the therapeutic plan or contribute to the estimation of prognosis.

1.2. Assessment of kidney function

Practice Point 1.2.1. Obtain 24-hour urine collection to determine total protein excretion in patients with glomerular disease for whom initiation or intensification of immunosuppression is necessary, or who have a change in clinical status.

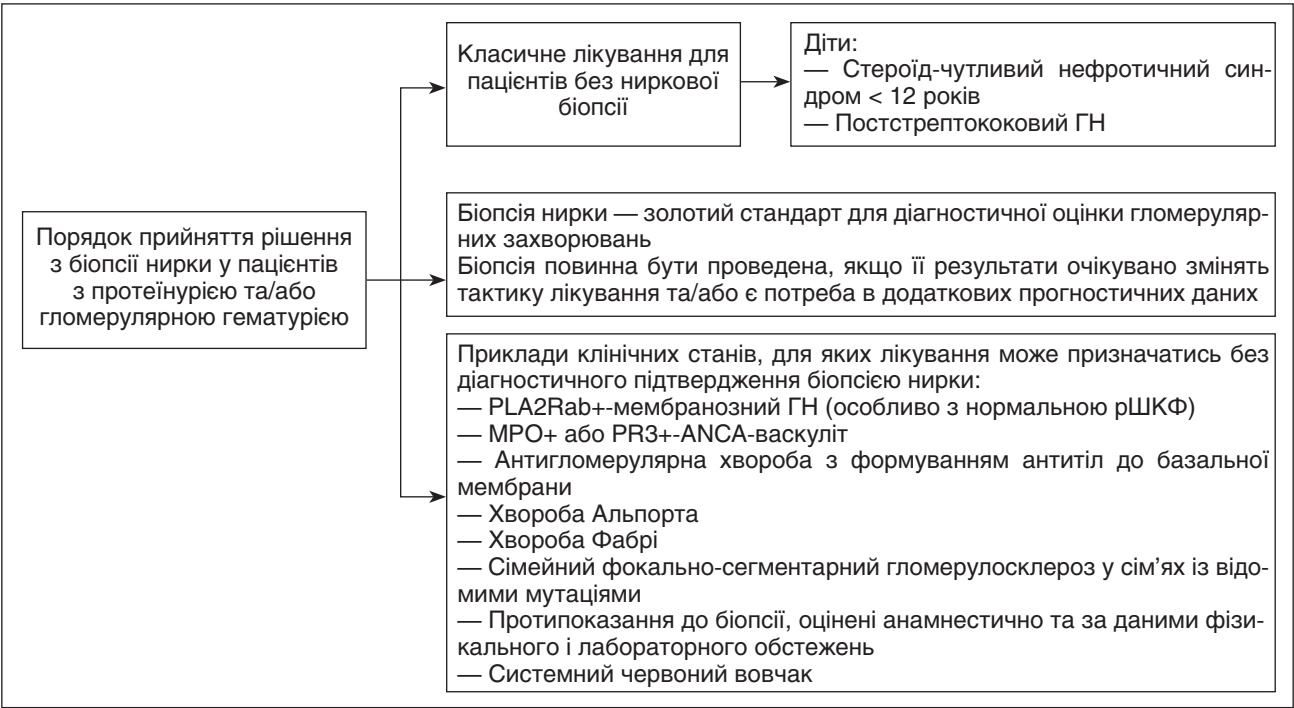


Рисунок 2. Міркування щодо біопсії нирки в пацієнтів із протеїнурією та/або гломерулярною гематурією. ANCA — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ГН — гломерулонефрит; MPO — мієлопероксидаза; PLA2Rab+ — антитіла до M-типу рецептора до фосфоліпази A2 позитивні; PR3 — протеїназа 3

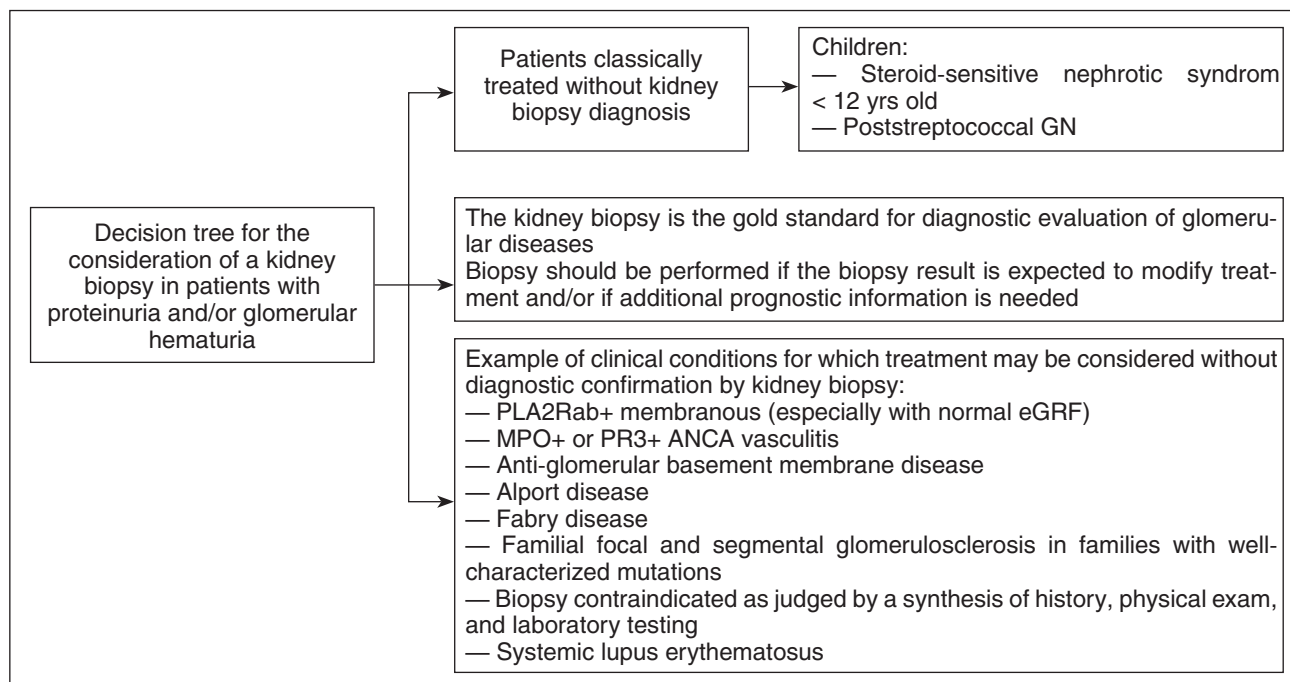


Figure 2. Considerations for a kidney biopsy in patients with proteinuria and/or glomerular hematuria.
 ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibody; eGFR — estimated glomerular filtration rate; GN — glomerulonephritis; MPO — myeloperoxidase; PLA2Rab+ — M-type phospholipase A2 receptor antibody positive; PR3 — proteinase 3

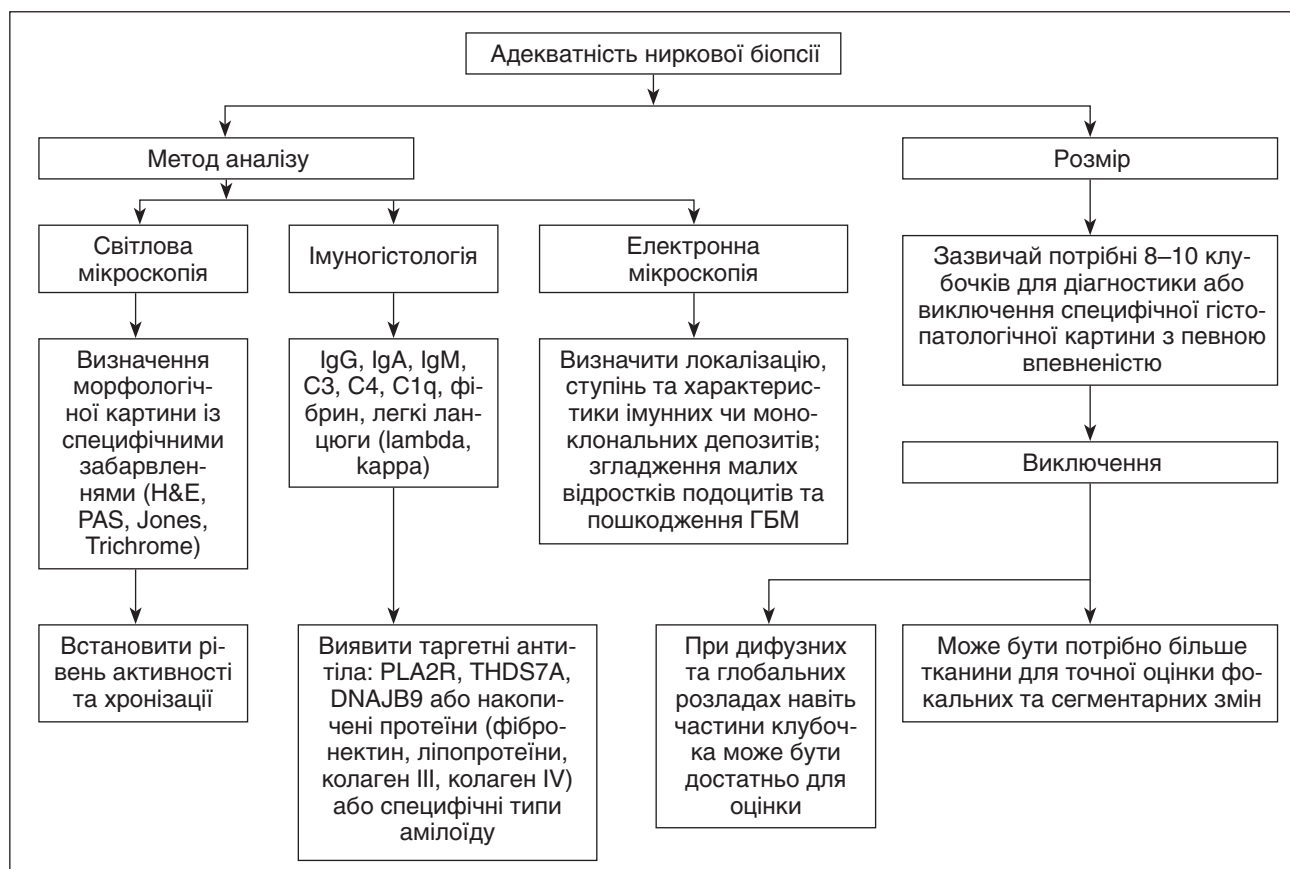


Рисунок 3. Оцінка тканини нирки. ГБМ — гломерулярна базальна мембрана; DNAJB9 — DnaJ-гомолог субродини В член 9; ГН — гломерулонефрит; IgA — імуноглобулін А; IgG — імуноглобулін G; IgM — імуноглобулін М; LECT2 — лейкоцит-деривований хемотаксин-2; PLA2R — М-тип рецептора до фосфоліпази А2; THDS7A — домен тромбоспондину I типу, що містить 7A

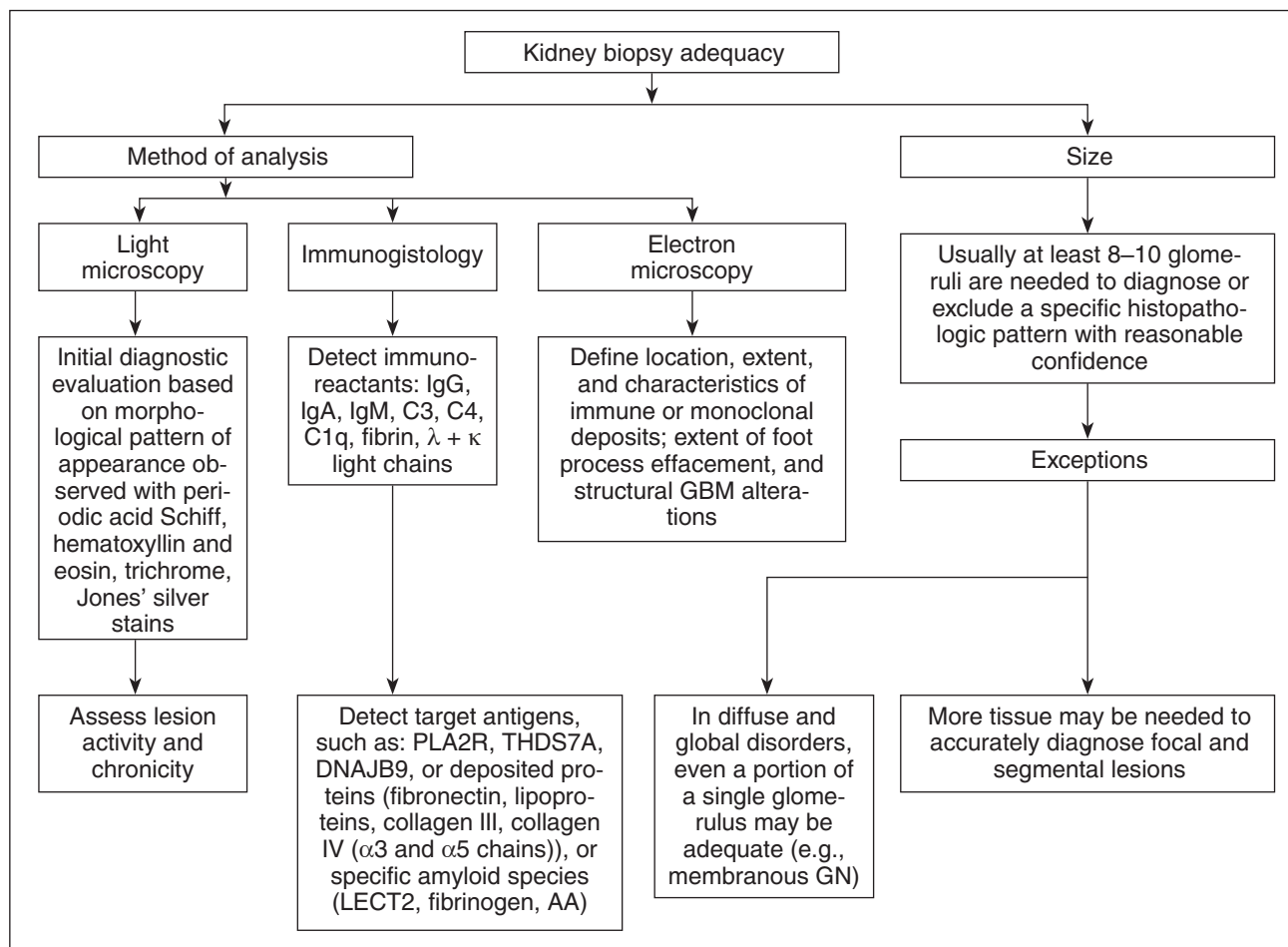


Figure 3. Evaluation of kidney tissue. AA — amyloid A; GBM — glomerular basement membrane; DNAJB9 — DnaJ homolog subfamily B member 9; GN — glomerulonephritis; IgA — immunoglobulin A; IgG — immunoglobulin G; IgM — immunoglobulin M; LECT2 — leukocyte cell-derived chemotaxin-2; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor; THDS7A — thrombospondin type-I domain-containing 7A

Практичний пункт 1.2.2. Для педіатричної практики 24-годинний збір сечі не є ідеальним, оскільки він може бути неточним і збирати його складно. Натомість оцінюйте співвідношення білок/креатинін (СБК) ранкової сечі.

Практичний пункт 1.2.3. Випадкові порції сечі для оцінки СБК не є ідеальними, оскільки протягом дня існують зміни як у виділенні білка, так і креатиніну.

Практичний пункт 1.2.4. Перші ранкові зразки сечі можуть бути нижчими за добову екскрецію білка у випадках ортостатичної протеїнурії.

Практичний пункт 1.2.5. Якщо це можливо, розумним компромісом є збір «передбачуваного» 24-годинного зразка сечі та вимірювання СБК в аліквоті (аліквота — кількість гомогенного матеріалу, взята так, що її можна вважати за характерну для всього зразка, тобто має непохитно малу похибку проби. — Прим. перекл.).

Практичний пункт 1.2.6. Немає необхідності одночасно та регулярно визначати кількісну екскрецію натрію під час кожного збору сечі, якщо немає підстав підозрювати недотримання рекомендацій щодо дієтичного обмеження натрію (рис. 5, пп. 1.4.2. і 1.5.9).

Практичний пункт 1.2.7. Проводьте оцінку протеїнурії кількісно при гломерулярній хворобі, оскільки вона має

Practice Point 1.2.2. For pediatrics, 24-hour urine collection is not ideal as it may not be accurate and is cumbersome to collect. Instead, monitor first morning protein/creatinine ratio (PCR).

Practice Point 1.2.3. Random spot urine collections for PCR are not ideal as there is variation over time in both protein and creatinine excretion.

Practice Point 1.2.4. First morning urine collections may underestimate 24-hour protein excretion in orthostatic proteinuria.

Practice Point 1.2.5. When feasible, a reasonable compromise is to collect an intended 24-hour urine sample and measure PCR in an aliquot of the collection.

Practice Point 1.2.6. There is no need to simultaneously and routinely quantify sodium excretion on each timed urinary collection, unless there is reason to suspect a failure to adhere to suggestions regarding dietary sodium restriction (Figure 5 and PP 1.4.2, 1.5.9).

Practice Point 1.2.7. Quantify proteinuria in glomerular disease, as it has disease-specific relevance for prognosis and treatment decision-making. Qualitative

Пряме вимірювання функції нирки	Непряме вимірювання функції нирки: рівняння	Обмеження
— Кліренс креатиніну - креатинін сечі/24 год	рШКФ	— Немає валідної специфічної оцінки ниркової функції для гломерулярних захворювань та/або нефротичного синдрому — Етнічна приналежність часто має непевний вплив — У формулах, що ґрунтуються на креатиніні, гіпоальбумінемія може призводити до переоцінки істинної ШКФ через підвищену секрецію креатиніну канальцями ⁸ — Глюкокортикоїди можуть підвищувати рівень сироваткового цистатину С, що спричинює потенційну недооцінку рШКФ ⁹ — Низька м'язова маса дає переоцінку рШКФ при використанні формул, що ґрунтуються на креатиніні ¹⁰ — ГУН заплутує всі оцінки, що є дійсними лише у стабільному стані
— Обчислення ШКФ* - Кліренс інуліну (золотий стандарт) - Радіоізотопний кліренс плазми (¹²⁵ Iothalamate, ^{99m} Tc-DTPA, ⁵¹ Cr-EDTA) ¹ - Нерадіоізотопний кліренс плазми (Iohexol) ²	Дорослі — Cockcroft-Gault³ (140 – вік)(вага, кг) × 0,85, якщо жінка/сироватковий креатинін (мг/дл) × 72 — Модифікація дієти при захворюванні нирок⁴ (рівняння MDRD; не дійсне для рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) - СКД-EPI креатинінове рівняння (надається перевага) — дійсне для рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) - СКД-EPI цистатинове рівняння⁵ (надається перевага) — дійсне для рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) - Рівняння повного вікового спектра (FAS)⁷ (надається перевага) — дійсне для рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) Діти — Рівняння Шварца та його модифікації⁶ — Формули повного вікового спектра (FAS)⁷	

Рисунок 5. Оцінка функції нирки при гломерулярному захворюванні. * — мл/хв/1,73 м². Коефіцієнт корекції у рівняннях обчислення ШКФ неоднозначний, і дискусії з цієї теми продовжуються [20]. Будь ласка, зверніться до керівництв KDIGO CKD guideline для подальшої інформації [18]. ¹ — Perrone et al. [13]; ² — Gaspari et al. [12]; ³ — Cockcroft and Gault. [11]; ⁴ — Stevens et al. [16]; ⁵ — Stevens et al. [17]; ⁶ — Schwartz et al. [15]; ⁷ — Pottel et al. [14]; ⁸ — Branten et al. [19]; ⁹ — Zhai et al. [21]; ¹⁰ — Levey et al. [22]. ГУН — гостре ураження нирок; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ⁵¹Cr-EDTA — chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73 м²; ^{99m}Tc-DTPA — technetium-diethylenetriamine pentaacetic acid

Direct measures of kidney function	Indirect measures of kidney function: estimating equations	Limitations
— Creatinine clearance - 24 h urine creatinine	eGFR	— No estimate of kidney function has been specifically validated for glomerular diseases and/or nephrotic syndrome — Ethnicity is often a confounding influence — In creatinine-based formulas, hypoalbuminemia may lead to overestimation of true GFR due to increased tubular creatinine secretion ⁸ — Glucocorticoids may increase serum cystatin C, potentially underestimating eGFR ⁹ — Low muscle mass overestimates eGFR using creatinine-based formulae ¹⁰ — AKI confounds all estimates, which are valid only in steady-state
— Measured GFR* - Inulin clearance (gold standards) - Radioisotopic plasma clearance ¹ : ¹²⁵ Iothalamate; ^{99m} Tc-DTPA; ⁵¹ Cr-EDTA - Non-radioisotopic plasma clearance: Iohexol ²	Adults — Cockcroft-Gault³ (140 – age)(wt (kg)) × 0.85, if female/serum creatinine (mg/dl) × 72 — Modification of diet in renal disease (MDRD) equations⁴ (not valid for eGFR > 60 ml/min/1.73 m²) - CKD-EPI creatinine equation (preferred): valid with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² - CKD-EPI-cystatin C equations⁵ (valid for eGFR > 60 ml/min/1.73 m²) - Full Age Spectrum (FAS) equation⁷: valid even in eGFR > 60 ml/min/1.73 m² Children — Schwartz equation and its modifications⁶ — Full-age spectrum (FAS) formulae⁷	

Figure 5. Assessment of kidney function in glomerular disease. * — In ml/min per 1.73 m². The correction coefficient for race in GFR estimating equations is controversial, and discussions about this topic are ongoing [20]. Please refer to the KDIGO CKD guideline for more information [18]. ¹ — Perrone et al. [13]; ² — Gaspari et al. [12]; ³ — Cockcroft and Gault. [11]; ⁴ — Stevens et al. [16]; ⁵ — Stevens et al. [17]; ⁶ — Schwartz et al. [15]; ⁷ — Pottel et al. [14]; ⁸ — Branten et al. [19]; ⁹ — Zhai et al. [21]; ¹⁰ — Levey et al. [22]. AKI — acute kidney injury; CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ⁵¹Cr-EDTA — chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid; eGFR — estimated glomerular filtration rate in ml/min per 1.73 m²; ^{99m}Tc-DTPA — technetium-diethylenetriamine pentaacetic acid

специфічне значення для прогнозу та прийняття рішень щодо лікування. В окремих випадках може бути корисною якісна оцінка протеїнурії.

Практичний пункт 1.2.8. У дітей оцінюйте протеїну- рію кількісно, але цілі лікування не повинні відрізняти- ся залежно від етіології захворювання. СБК < 200 мг/г (< 20 мг/ммоль) або < 8 мг/м²/годину в цілодобовій сечі має стати метою для будь-якої дитини з гломерулярною хворо- бою. Прийняття вихідного рівня вище за вказаний повин- но розглядатися лише за наявності даних біопсії нирок, що свідчить про рубцювання нирок.

Практичний пункт 1.2.9. CKD-EPI для рШКФ вважа- ється кращим у дорослих пацієнтів з гломерулярною хво- робою, а модифіковане рівняння Шварца —у дітей. Рів- няння (FAS) може використовуватися як для дорослих, так і для дітей.

1.3. Оцінка гематурії

Практичний пункт 1.3.1. Рутинна оцінка осаду сечі на морфологію еритроцитів та наявність еритроцитів та/або акантоцитів показана при всіх формах захворювання клу- бочків.

Практичний пункт 1.3.2. Моніторинг гематурії (розмір та персистенція) може мати прогностичне значення при

assessment of proteinuria may be useful in selected in- stances.

Practice Point 1.2.8. In children, quantify pro- teinuria, but goals of treatment should not be diffe- rent between disease etiologies. A PCR of < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) or < 8 mg/m²/hour in a 24-hour urine should be the goal for any child with glomerular disease. Acceptance of a baseline higher than this should come only with kidney biopsy evidence of kidney scarring.

Practice Point 1.2.9. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) estimated glomerular filtration rate (eGFR) creatinine equation is preferred in adult patients with glomerular disease, and the modified Schwartz equation is preferred in children. The Full Age Spectrum (FAS) equation may be used in both adults and children.

1.3. Evaluation of hematuria

Practice Point 1.3.1. Routine evaluation of urine sediment for erythrocyte morphology and the presence of red cell casts and/or acanthocytes is indicated in all forms of glomerular disease.

Practice Point 1.3.2. Monitoring of hematuria (magnitude and persistence) may have prognostic value

Практичний пункт 1.4.1. Використання петльових діуретиків як терапії першої лінії набряків при нефротичному синдромі	— Надається перевага дозуванню двічі на день порівняно з одноразовим; щоденне дозування може бути прийнятним для зниженої ШКФ — Підвищити дозу петльових діуретиків, щоб викликати клінічно значущий діурез або до досягнення максимально ефективної дози — Змініть діуретик на петльовий пролонгованої дії (бутенамід, торсемід/ торасемід), якщо маєте сумніви щодо ефективності лікування фуросемідом або пероральної біодоступності препарату
Практичний пункт 1.4.2. Обмежити харчове вживання солі	Обмежити харчове вживання солі до < 2,0 г/день (< 90 ммоль/день)
Практичний пункт 1.4.3. Використовуйте петльові діуретики з діуретиками з іншим механізмом дії як синергетичне лікування стійких набряків при нефротичному синдромі	— Всі тіазидоподібні діуретики у високих дозах високоефективні. Немає того, якому надається перевага — Тіазидні діуретики, призначені з пероральним або в/в петльовим діуре- тиком, матимуть вплив на дистальну реабсорбцію натрію та покращать відповідь — Амілорид може забезпечити покращення при набряках/гіпертензії і протистояти гіпокаліємії від петльових або тіазидних діуретиків — Ацеталозамід може бути корисним при метаболічному алкалозі від ді- урезу — Спіронолактон може забезпечити покращення при набряках/гіпертензії і протистояти гіпокаліємії від петльових або тіазидних діуретиків
Практичний пункт 1.4.4. Спостерігайте за несприятливими ефектами діуретиків	— Гіпонатріємія при використанні тіазидних діуретиків — Гіпокаліємія при використанні тіазидних та петльових діуретиків — Порушення ШКФ — Спустошення об'єму, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку — Гіперкаліємія при використанні спіронолактону та еплеренону, особли- во при блокаді PAC
Практичний пункт 1.4.5. Стратегії для пацієнтів, резистентних до діуретиків	— Амілорид — Ацеталозамід — В/в петльові діуретики (болюс або інфузія) — В/в петльові діуретики у комбінації з в/в альбуміном — Ультрафільтрація — Гемодіаліз — Амілорид може знизити втрату калію та покращити діурез. Ацетазола- мід може допомогти у лікуванні метаболічного алкалозу, але є слабким діуретиком

Рисунок 7. Управління набряками при НС. ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; в/в — внутрішньовенно; НС — нефротичний синдром; PAC — ренін-ангіотензинова система

багатьох формах клубочкової хвороби. Це особливо стосується імуноглобулін-А-нефропатії (IgAN) та васкуліту (IgAV; розділ 2).

1.4. Лікування ускладнень клубочкової хвороби (рис. 7)

1.5. Лікування гіпертензії та зниження протеїнурії при захворюваннях клубочків (рис. 8)

in many forms of glomerular disease. This is particularly applicable to immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and vasculitis (IgAV; Chapter 2).

1.4. Management of complications of glomerular disease (Figure 7)

1.5. Management of hypertension and proteinuria reduction in glomerular disease (Figure 8)

Practice Point 1.4.1. Use loop diuretics as first-line therapy for treatment of edema in the nephrotic syndrome	— Twice daily dosing preferred over once daily dosing; daily dosing may be acceptable for reduced GFR — Increase dose of loop diuretic to cause clinically significant diuresis or until maximally effective dose has been reached — Switch to longer acting loop diuretic such as bumetanide or torsemide/torazemide if concerned about treatment failure with furosemide, or if concerned about oral drug bioavailability
Practice Point 1.4.2. Restrict dietary sodium intake	— Restrict dietary sodium to < 2.0 g/d (< 90 mmol/d)
Practice Point 1.4.3. Use loop diuretics with other mechanistically different diuretics as synergistic treatment of resistant edema in the nephrotic syndrome	— All thiazide-like diuretics in high doses are equally effective. None is preferred — Thiazide diuretics, administered with an oral or i.v. loop diuretic, will impair distal sodium reabsorption and improve diuretic response — Amiloride may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics — Acetazolamide may be helpful for the metabolic alkalosis of diuresis — Spironolactone may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics
Practice Point 1.4.4. Monitor for adverse effect of diuretics	— Hyponatremia with thiazide diuretics — Hypokalemia with thiazide and loop diuretics — Impaired GFR — Volume depletion, especially in pediatric/elderly patients — Hyperkalemia with spironolactone and eplerenone especially if combined with RAS blockade
Practice Point 1.4.5. Strategies for diuretic-resistant patient	— Amiloride — Acetazolamide — I.v. loop diuretics (bolus or infusion) alone — I.v. loop diuretics in combination with i.v. albumin — Ultrafiltration — Hemodialysis — Amiloride may reduce potassium loss and improve diuresis. Acetazolamide may help to treat metabolic alkalosis but is a weak diuretic

Figure 7. Edema management in NS. GFR — glomerular filtration rate; i.v. — intravenous; NS — nephrotic syndrome; RAS — renin-angiotensin system

Практичний пункт 1.5.1. Використовуйте іАПФ або БРА до максимально дозволених/переносимих доз як терапію першої лінії при лікуванні пацієнтів з гіпертензією та протеїнурією	— Не припиняйте прийом іАПФ або БРА при помірному і стабільному збільшенні сироваткового креатиніну (до 30 %) — Припиніть прийом іАПФ або БРА, якщо функція нирки прогресивно погіршується та/або є рефракторна гіперкаліємія — Комбінації іАПФ і БРА можуть використовуватись у молодих дорослих без діабету та кардіоваскулярних захворювань, але переваги та безпека непевні - Застереження: не починайте прийом іАПФ/БРА у пацієнтів з гострим початком НС. Ці препарати можуть викликати ГУН, особливо у пацієнтів з ХМЗ
Практичний пункт 1.5.2. Цільовий САТ у більшості дорослих пацієнтів < 120 мм рт.ст., використовуйте стандартні виміри АТ під час візиту. Цільовий 24-годинний АТ у дітей ≤ 50-го перцентилі для віку, статі і росту, амбулаторне вимірювання	— Зверніться до керівництва KDIGO з АТ (https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/) — Формально САТ < 120 мм рт.ст. не буде валідований для ГН. На практиці ми намагаємось досягнути САТ 120–130 мм рт.ст. у більшості пацієнтів із гломерулярними захворюваннями

1	2
Практичний пункт 1.5.3. Титруйте іАПФ або БРА до максимально дозволених/переносимих доз як терапію першої лінії при лікуванні пацієнтів з ГН та протеїнурією	— Показано для персистуючої протеїнурії без огляду на лікування первинного ГН імуносупресією (показано) — Уникайте використання іАПФ або БРА, якщо функція нирки швидко змінюється
Практичний пункт 1.5.4. Цільове значення протеїнурії варіабельне і залежить від первинного захворювання; типово це < 1 г/день	— Може бути доцільним віддалення початку прийому іАПФ або БРА для пацієнтів з подоцитопатією без гіпертензії (ХМЗ, СЧНС, первинний ФСГС), оскільки очікується швидка відповідь на імуносупресію — Цільова протеїнурія є специфічною до захворювання у дорослих з ГН
Практичний пункт 1.5.5. Моніторуйте часто лабораторні показники при призначенні іАПФ або БРА	— Титування іАПФ або БРА може призвести до ГУН або гіперкаліємії
Практичний пункт 1.5.6. Радьте пацієнтам дотримуватись прийому іАПФ або БРА та діуретиків при ризику затримки об'єму	— Підвищений ризик ГУН та гіперкаліємії — Давайте поради відповідно до рівня освіти пацієнта делікатно — Розгляньте можливість транзитного припинення прийому іРАС протягом хвороби
Практичний пункт 1.5.7. Використовуйте калійзвільнюючі діуретики та/або калійзв'язуючі препарати для зниження рівнів калію до норми, для використання блокаторів РАС для контролю АТ і зниження протеїнурії Лікуйте метаболічний ацидоз (сироватковий бікарбонат < 22 ммоль/л)	— Петльові діуретики — Тіазидні діуретики — Патиромер — Натрію цирконію циклосилікат (10 г натрію цирконію циклосилікату містять 800 мг натрію) — Пероральний натрію бікарбонат
Практичний пункт 1.5.8. Задійте модифікацію способу життя у всіх пацієнтів для покращення контролю гіпертензії та протеїнурії	— Обмежити вживання солі до < 2,0 г/день (< 90 ммоль/день) — Нормалізувати вагу — Регулярні фізичні вправи — Припинити куріння
Практичний пункт 1.5.9. Посильте дієтичне обмеження вживання солі у пацієнтів, яким не вдається досягнути зниження протеїнурії і які знаходяться на максимально переносимій медикаментозній терапії	Обмежити вживання солі до < 2,0 г/день (< 90 ммоль/день). Розгляньте використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у рефракторних випадках (моніторинг гіперкаліємії)

Рисунок 8. Управління гіпертензією та протеїнурією при гломерулярних захворюваннях.
іАПФ — інгібітори АПФ; **БРА** — блокатори рецепторів до ангіотензину; **АТ** — артеріальний тиск;
САТ — систолічний артеріальний тиск; **ФСГС** — фокальний сегментарний гломерулосклероз;
ГН — гломерулонефрит; **KDIGO** — *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; **ХМЗ** — хвороба мінімальних змін; **НС** — нефротичний синдром; **РАС** — ренін-ангіотензинова система;
іРАС — інгібітори РАС; **СЧНС** — стероїдчутливий нефротичний синдром

Practice Point 1.5.1. Use an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed dose as first-line therapy in treating patients with both hypertension and proteinuria	— Do not stop ACEi or ARB with modest and stable increase in serum creatinine (up to 30 %) — top ACEi or ARB if kidney function continues to worsen, and/or refractory hyperkalemia — Combinations of ACEi and ARB may be used in young adults without diabetes or cardiovascular disease, but benefits and safety are uncertain Caveat: do not start ACEi/ARB in patients who present with abrupt onset of NS. These drugs can cause AKI especially in patients with MCD
Practice Point 1.5.2 Target systolic blood pressure in most adult patients is < 120 mm Hg using standardized office BP measurement. Target 24 h mean arterial pressure in children is ≤ 50 th percentile for age, sex, and height by ambulatory blood pressure monitoring	— Refer to KDIGO BP Guideline (https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/) — Formally speaking, SBP < 120 mm Hg has not been validated in GN. In practicality we are able to achieve an SBP of 120–130 mm Hg in most patients with glomerular disease

Продовження

1	2
Practice Point 1.5.3. Uptitrate an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed daily dose as first-line therapy in treating patients with GN and proteinuria alone	— Indicated for persistent proteinuria despite treatment of primary GN with immunosuppression (where indicated) — Avoid use of an ACEi or ARB if kidney function is rapidly changing
Practice Point 1.5.4. Proteinuria goal is variable depending on primary disease process; typically, < 1 g/d	— It may be reasonable to delay initiation of ACEi or ARB for patients without hypertension with podocytopathy (MCD, SSNS, or primary FSGS) expected to be rapidly responsive to immunosuppression — Proteinuria goal is disease-specific in adults with GN
Practice Point 1.5.5. Monitor labs frequently if on ACEi or ARB	— Titration of ACEi or ARB may cause acute kidney injury or hyperkalemia
Practice Point 1.5.6. Counsel patient to hold ACEi or ARB and diuretics when at risk for volume depletion	— Increased risk for acute kidney injury and hyperkalemia — Counsel patients according to level of education in a culturally sensitive manner — Consider transiently stopping RASi during sick days
Practice Point 1.5.7. Use potassium-wasting diuretics and/or potassium-binding agents to reduce serum potassium to normal, in order to use RAS blocking medications for BP control and proteinuria reduction. Treat metabolic acidosis (serum bicarbonate < 22 mmol/l)	— Loop diuretic — Thiazide diuretic — Patiomer — Sodium zirconium cyclosilicate (each 10 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 800 mg of sodium) — Supplement with oral sodium bicarbonate
Practice Point 1.5.8. Employ modifications in all GN patients as synergistic means for improving control of hypertension and proteinuria	— Restrict dietary sodium to < 2.0 g/d (< 90 mmol/d) — Normalize weight — Exercise regularly — Stop smoking
Practice Point 1.5.9. Intensify dietary sodium restriction in those patients who fail to achieve proteinuria reduction, and who are on maximally tolerated medical therapy	— Restrict dietary sodium to < 2.0 g/d (< 90 mmol/d). Consider using mineralocorticoid receptor antagonists in refractory cases (monitor for hyperkalemia)

Figure 8. Management of hypertension and proteinuria in glomerular disease. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; BP — blood pressure; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; GN — glomerulonephritis; KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MCD — minimal change disease; NS — nephrotic syndrome; RAS — renin-angiotensin system; RASi — renin-angiotensin system inhibitors; SBP — systolic blood pressure; SSNS — steroid-sensitive nephrotic syndrome

1.6. Лікування гіперліпідемії при захворюваннях клубочків (рис. 10)

1.6. Management of hyperlipidemia in glomerular disease (Figure 10)

Практичний пункт 1.6.1. Лікування гіперліпідемії може бути розглянуте у пацієнтів з нефротичним синдромом, особливо у пацієнтів із кардіоваскулярними ризиками, включаючи гіпертензію та діабет	Бракує якісних даних для формування керівництв щодо лікування таких пацієнтів
Практичний пункт 1.6.2. Використовуйте модифікації стилю життя у всіх пацієнтів із персистоючою гіперліпідемією та гломерулярними захворюваннями: — дієта для здоров'я серця; — фізична активність; — зниження ваги; — припинення куріння	— Недостатньо вивчено як первинний засіб зниження рівня ліпідів при нефротичному синдромі — Може бути використана як первинна терапія у пацієнтів низької групи ризику зі слабкою/помірною гіперліпідемією — Додатково до фармакологічного лікування гіперліпідемії — Розгляньте як терапію першої лінії у дітей — Розгляньте рослинну дієту — Уникайте червоного м'яса
Практичний пункт 1.6.3. Розгляньте призначення статину як препарату першої лінії у пацієнтів із персистоючою гіперліпідемією та гломерулярними захворюваннями: — Оцініть ризики АКЗ, базуючись на рівнях ЛПНЩ, Апо В, тригліцеридів та ЛП(а), віковій групі та «посилювачах ризиків» АЗК	— Знижена рШКФ (< 60 мл/хв/1,73 м² не на діалізі) та альбумінурія (САК > 30 мг/г) є незалежними ризиками АКЗ — Посилювачі ризиків АКЗ включають хронічні запальні стани, такі як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, історія прееклампсії, рання менопауза, східноазійське коріння, ХХН, ВІЛ/СНІД (точність цих ризиків недостатньо вивчена у дорослих із хронічними запальними станами та ВІЛ)

1	2
— Дозуйте статини, керуючись ризиками АЗК — Прийом статинів може бути початий у дітей віком > 8 років з сімейним анамнезом, значно підвищеним рівнем ЛПНЩ або ЛП(а), у контексті інформованого спільного прийняття рішення та консультації з пацієнтом і родиною	— Оцінка дотримання змін у способі життя та ефектів ЛПНЩ-знижуючої терапії повинна виконуватись шляхом вимірювання ліпідів натще та оцінки індикаторів надійності через 4–12 тижнів від початку прийому статинів/урегулювання дози або терапії запальних захворювань/антиретровірусної терапії, кожні 3–12 місяців після, базуючись на потребі оцінки дотримання та безпеки
Практичний пункт 1.6.4. Розгляньте початок нестатинової терапії у пацієнтів, які не можуть переносити статини, або тих, які мають високий ризик АЗК і не можуть досягнути цільових значень ЛПНЩ або тригліцеридів, незважаючи на максимально переносиму дозу статинів: — секвестранти жовчних кислот; — фіbrates; — нікотинова кислота; — езетиміб; — інгібітори PCSK9; — ліпідний аферез	— Секвестранти жовчних кислот мають великий відсоток побічних гастроінтестинальних ефектів, що обмежує їх використання — Секвестранти жовчних кислот і фіbrates у малих дослідженнях показали зниження рівня сироваткового холестерину при нефротичному синдромі — Фіbrates підвищують рівень сироваткового креатиніну через пряму дію на нирку — Езетиміб має обмежені судинні та клінічні переваги, але використовується у пацієнтів із непереносимістю статинів як терапія спасіння — Нікотинова кислота і езетиміб не були вивчені у пацієнтів із нефротичним синдромом — Інгібітори PCSK9 можуть мати переваги при нефротичному синдромі; дослідження тривають

Рисунок 10. Управління гіперліпідемією при гломерулярних захворюваннях. САК — співвідношення альбумін/креатинін; СНІД — синдром набутого імунodefіциту; Апо — аполіпопротеїн; АЗК — атеросклеротичні кардіоваскулярні захворювання; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЛП — ліпопротеїн; PCSK9 — пропротеїнконвертаза субтилізин/кексин типу 9

Practice Point 1.6.1. Treatment of hyperlipidemia may be considered in patients with the nephrotic syndrome, particularly for patients with other cardiovascular risk factors, including hypertension and diabetes	High quality data are lacking to guide treatment in these patients
Practice Point 1.6.2. Use lifestyle modifications in all patients with persistent hyperlipidemia and glomerular disease: — Heart-healthy diet — Increased physical activity — Weight reduction — Smoking cessation	— Not well studied as primary means of reducing lipid in nephrotic syndrome — Can be used as primary therapy in low risk individuals with mild to moderate hyperlipidemia — Additive to pharmacologic treatment of hyperlipidemia — Considered first-line treatment of hyperlipidemia in children — Consider a plant-based diet — Avoid red meat
Practice Point 1.6.3. Consider starting a statin drug as first-line therapy for persistent hyperlipidemia in patients with glomerular disease: — Assess ASCVD risk based on LDL-C, Apo B, triglyceride and Lp (a) levels, age group, and ASCVD risk enhancers — Align statin dosage intensity to ASCVD risk — Statins can be initiated in children aged > 8 years with concerning family history, extremely elevated LDL-C or Lp(a), in the context of informed shared decision-making and counselling with patients and family	— Reduced eGFR (< 60 ml/min/1.73 m² not on dialysis) and albuminuria (ACR > 30 mg/g) are independently associated with an elevated risk of ASCVD — ASCVD risk enhancer include chronic inflammatory conditions such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, history of preeclampsia, early menopause, South Asian ancestry, chronic kidney disease and human immunodeficiency virus/AIDS (accuracy of ASCVD risk estimators have not been well validated for adults with chronic inflammatory disorders or humane immunodeficiency virus) — Adherence to changes in lifestyle and effect of LDL-C lowering medication should be assessed by measurement of fasting lipids and appropriate safety indicators 4–12 weeks after statin initiation/dose adjustment or inflammatory disease-modifying therapy/antiretroviral therapy, and every 3–12 months thereafter based on need to assess adherence or safety

Продовження

1	2
Practice Point 1.6.4. Consider initiation of non-statin therapy in those individuals who cannot tolerate a statin, or who are at high ASCVD risk and fail to achieve LDL-C or triglyceride goals despite maximally tolerated statin dose: — Bile acid sequestrants — Fibrates — Nicotinic acid — Ezetimibe — PCSK9 inhibitor — Lipid apheresis	— Bile acid sequestrants have a high rate of gastrointestinal side effects limiting their use — Bile acid sequestrants and fibrates have been shown in small studies to reduce serum cholesterol in nephrotic syndrome — Fibrates will increase serum creatinine level due to direct action on the kidney — Ezetimibe has limited vascular and clinical benefits, but is used in statin-intolerant patients as salvage therapy — Nicotinic acid and ezetimibe have not been studied in patients with nephrotic syndrome — PCSK9 inhibitors may be beneficial in nephrotic syndrome; trials ongoing

Figure 10. Management of hyperlipidemia in glomerular disease. ACR — albumin-creatinine ratio; AIDS — acquired immunodeficiency syndrome; Apo — apolipoprotein; ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR — estimated glomerular filtration rate; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; Lp — lipoprotein; PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

1.7. Гіперкоагуляція і тромбоз

Практичний пункт 1.7.1. Повна антикоагулянтна терапія показана пацієнтам з тромбоемболічними явищами, що виникають у контексті нефротичного синдрому. Пацієнтам із нефротичним синдромом слід застосовувати профілактичну антикоагулянтну терапію, коли ризик тромбоемболії перевищує оцінювані специфічні для пацієнта ризики серйозної кровотечі, спричиненої антикоагулянтами (рис. 11).

1.7. Hypercoagulability and thrombosis

Practice Point 1.7.1. Full anticoagulation is indicated for patients with thromboembolic events occurring in the context of nephrotic syndrome. Prophylactic anticoagulation should be employed in patients with nephrotic syndrome when the risk of thromboembolism exceeds the estimated patient-specific risks of an anticoagulation-induced serious bleeding event (Figure 11).

Для тромбоемболічних подій потрібна повна доза антикоагулянтів протягом 6–12 місяців та/або на час продовження нефротичного синдрому Венозний тромбоз Артеріальний тромбоз Легенева емболія Неклапанна фібриляція передсердь	Профілактична антикоагуляція в повній дозі повинна бути розглянута, якщо*: Сироватковий альбумін < 20–25 г/л та одне з наступних: — Протеїнурія > 10 г/день — Індекс маси тіла > 35 кг/м² — Генетична схильність до тромбоемболії — Серцева недостатність класу III або IV (New York Heart Association) — Недавня ортопедична або абдомінальна хірургія — Тривала іммобілізація	Відносні або абсолютні протипоказання для профілактичної антикоагуляції — Здатність пацієнта дотримуватись — Геморагічний діатез — Ураження ЦНС зі схильністю до кровотеч — Генетичні мутації, що впливають на метаболізм/ефект варфарину — Слабкість (падіння) — Попередня гастроінтестинальна кровотеча
---	--	--

Рисунок 11. Антикоагуляція у НС. * — мембранозний ГН має особливо високий ризик тромбоемболії. НС — нефротичний синдром

For thromboembolic events, full-dose anticoagulation is required for 6–12 months and/or for the duration of the nephrotic syndrome Venous thrombosis Arterial thrombosis Pulmonary embolus Nonvalvular atrial fibrillation	Prophylactic full-dose anticoagulation should be considered if*: Serum albumin < 20–25 g/l and any of the following: — Proteinuria > 10 g/d — Body mass index > 35 kg/m² — Genetic disposition for thromboembolism — Heart failure New York Heart Association class III or IV — Recent orthopedic or abdominal surgery — Prolonged immobilization	Relative or absolute contraindications to prophylactic anticoagulation: — Patient preference/ability to adhere — Bleeding diathesis — Central nervous system lesion prone to hemorrhage — Genetic mutations influencing warfarin metabolism/efficacy — Frailty (falls) — Prior gastrointestinal bleed
---	--	--

Figure 11. Anticoagulation in NS. * — membranous GN carries a particularly high risk of thromboembolic events. NS — nephrotic syndrome

Практичний пункт 1.7.2. Можливе дозування антикоагулянтів у пацієнтів із нефротичним синдромом (рис. 12, 13)

Practice Point 1.7.2. Anticoagulant dosing considerations in patients with nephrotic syndrome (Figure 12, 13)

1.8. Ризики інфекцій

Практичний пункт 1.8.1. Використовуйте пневмококову вакцину у пацієнтів із захворюваннями клубочків та нефротичним синдромом, а також у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Пацієнти та особи, які контактують з домогосподарствами, повинні отримати вакцину проти грипу. Пацієнти повинні отримати щеплення від оперізувального герпесу (Shingrix).

Практичний пункт 1.8.2. Обстежуйте на туберкульоз (ТБ), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), вірус

1.8. Risks of infection

Practice Point 1.8.1. Use pneumococcal vaccine in patients with glomerular disease and nephrotic syndrome, as well as patients with chronic kidney disease (CKD). Patients and household contacts should receive the influenza vaccine. Patients should receive herpes zoster vaccination (Shingrix).

Practice Point 1.8.2. Screen for tuberculosis (TB), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV),

Профілактична антикоагуляція протягом транзиторних подій високого ступеня ризику

- Антикоагулянти в низькій дозі (нефракціонований гепарин 5000 ОД підшкірно двічі на день)
- Антикоагулянти низької молекулярної маси: може бути рекомендоване зниження дози при кліренсі креатиніну < 30 мл/хв (не регулюється площею поверхні тіла); уникайте при гострій нирковій недостатності

Повна антикоагуляція варфарином для тромбоемболічних подій

- Гепарин внутрішньовенно із переходом до варфарину
- Може бути потрібна більш висока порівняно зі звичайною доза гепарину при нефротичному синдромі через втрату антитромбіну III із сечею
- Тривалий досвід застосування варфарину робить його антикоагулянтом вибору до появи нових даних фармакокінетичних досліджень
- Потрібно часто моніторувати коагулограму, оскільки зв'язування варфарину з білками може спричинити флуктуації рівня сироваткового альбуміну
- Очікуване міжнародне нормалізоване відношення (International Normalized Ratio) становить 2–3
- Ці рекомендації не підтримуються рандомізованими контрольованими дослідженнями
- Звертайте увагу на взаємодію варфарину з іншими препаратами

Інгібітори фактора Ха (Xa): не вивчені системно у пацієнтів із нефротичним синдромом

- Дозування у загальній популяції визначається згідно з рівнем сироваткового креатиніну, кліренсом креатиніну (за формулою Cockcroft-Gault), віком та масою тіла. Кліренс інгібіторів Ха варіює:
 - апіксабан — 27 %;
 - едоксабан — 50 %;
 - ривароксабан — 66 %.
- Ефекти гіпоальбумінемії на дозування препаратів не були вивчені, ці препарати мають сильний зв'язок з альбуміном, що, ймовірно, впливає на їх період напіввиведення
- Зв'язування з білками:
 - апіксабан — 92–94 %;
 - едоксабан — 55 %;
 - ривароксабан — 92–95 %.
- Незважаючи на малу кількість відомих сприятливих наслідків, фармакокінетичні властивості цих препаратів потребують додаткових досліджень з приводу надійності та ефективності, перш ніж ми зможемо широко рекомендувати їх застосування в нефротичних пацієнтах

Прямі інгібітори тромбіну (ПІТ): не вивчені системно у пацієнтів з нефротичним синдромом

- Дозування у загальній популяції підбирається відповідно до кліренсу креатиніну для дабігатрану. Налаштування не потрібні для аргатробану. Кліренс ПІТ із сечею:
 - Аргатробан — 22 % (6 % — метаболіти; 16 % — незмінений препарат);
 - дабігатран етексилат — 7 %.
- Ефекти гіпоальбумінемії при дозуванні препаратів не були вивчені, ці препарати помірно зв'язуються з альбуміном, що, ймовірно, впливає на їх період напіввиведення
- Зв'язування з білками:
 - аргатробан — 54 %;
 - дабігатран етексилат — 35 %.
- Незважаючи на покращення надійності у загальній популяції, фармакокінетичні властивості цих препаратів потребують додаткових досліджень з приводу надійності та ефективності, перш ніж ми зможемо їх широко рекомендувати до застосування в нефротичних пацієнтах

Рисунок 12. Пропозиції щодо дозування антикоагулянтів у пацієнтів з НС. НС — нефротичний синдром

Prophylactic anticoagulation during transient high-risk events

- Low-dose anticoagulation (e.g., unfractionated heparin 5000 U subcutaneous twice per day)
- Low-molecular-weight heparin: dose reduction may be advised with creatinine clearance < 30 ml/min (unadjusted for body surface area); avoid in kidney failure

Full warfarin anticoagulation for thromboembolic events

- Intravenous heparin followed by bridging to warfarin is preferred
- Higher than usual heparin dosing may be required in nephrotic syndrome due to antithrombin III urinary loss
- Long-term experience with warfarin makes it the anticoagulant of choice until pharmacokinetic studies are performed with newer agents
- International normalized ratio should be monitored frequently, since warfarin-protein binding may fluctuate with changing serum albumin
- Target international normalized ratio is 2–3
- These recommendations are not supported by randomized controlled trials
- Be watchful of interactions of warfarin with other medications

Factor Xa inhibitors (Xai): not systematically studied in patients with nephrotic syndrome

- Dosing in the general population is adjusted according to serum creatinine, creatinine clearance (estimated by Cockcroft-Gault equation), age, and weight. Urinary clearance of the Xa inhibitors varies:
 - apixaban — 27 %;
 - edoxaban — 50 %;
 - rivaroxaban — 66 %
- The effects of hypoalbuminemia on drug dosing have not been studied, and these drugs are heavily albumin-bound, which is likely to substantially affect their half-lives
- Protein binding:
 - apixaban — 92–94 %;
 - edoxaban — 55 %;
 - rivaroxaban — 92–95 %
- Despite a few favorable case reports, the pharmacokinetic properties of these drugs require additional study for both safety and before they can be generally recommended in nephrotic patients

Direct thrombin inhibitors (DTI): not systematically studied in patients with nephrotic syndrome

- Dosing in the general population is adjusted according to creatinine clearance for dabigatran. No adjustment is required for argatroban. The urinary clearance of the DTI varies:
 - argatroban — 22 % (6 % metabolites; 16 % unchanged drug)
 - dabigatran etexilate — 7 %
- The effects of hypoalbuminemia on drug dosing have not been studied, and these drugs are modestly albumin-bound which is likely to affect their half-lives
 - argatroban — 54 %;
 - dabigatran etexilate — 35 %
- Despite improved safety in the general population, the pharmacokinetic properties of these drugs require additional study for both safety and efficacy they can be recommended in nephrotic patients

Figure 12. Anticoagulant dosing considerations in patients with NS. NS — nephrotic syndrome

імунодефіциту людини (ВІЛ) та сифіліс пацієнтів з відповідною клінікою (розділ 7).

Практичний пункт 1.8.3. Суперінфекцію *Strongyloides* слід розглянути у пацієнтів, які отримують імуносупресію, які колись проживали в ендемічних тропічних середовищах і мають еозінофілію та підвищений рівень імуноглобуліну Е (IgE) у сироватці крові.

Практичний пункт 1.8.4. Профілактичне застосування триметоприму сульфаметоксазолу слід розглянути у пацієнтів, які отримують високі дози преднізону або інші імуносупресивні засоби (ритуксімаб, циклофосфамід).

1.9. Оцінка результатів

Практичний пункт 1.9.1. Цілі зниження протеїнурії під час лікування варіюють залежно від різних специфічних причин клубочкової хвороби.

Практичний пункт 1.9.2. Зниження ШКФ на ≥ 40 % від вихідного рівня протягом 2–3-річного періоду було

and syphilis in clinically appropriate patients (Chapter 7).

Practice Point 1.8.3. *Strongyloides* superinfection should be considered in patients receiving immunosuppression who once resided in endemic tropical environments and who have eosinophilia and elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels.

Practice Point 1.8.4. Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) should be considered in patients receiving high-dose prednisone or other immunosuppressive agents (rituximab, cyclophosphamide).

1.9. Outcome measures

Practice Point 1.9.1. Goals for proteinuria reduction with treatment vary among the various specific causes of glomerular disease.

Practice Point 1.9.2. A ≥ 40 % decline in eGFR from baseline over a 2–3-year period has been sug-

запропоноване як сурогатний критерій ниркової недостатності.

gested as a surrogate outcome measure for kidney failure.

1.10. Вплив віку, статі, етнічної приналежності та генетичного походження

[Немає рекомендацій або практичних рекомендацій]

1.10. Impact of age, sex, ethnicity, and genetic background

[No recommendations or practice points]

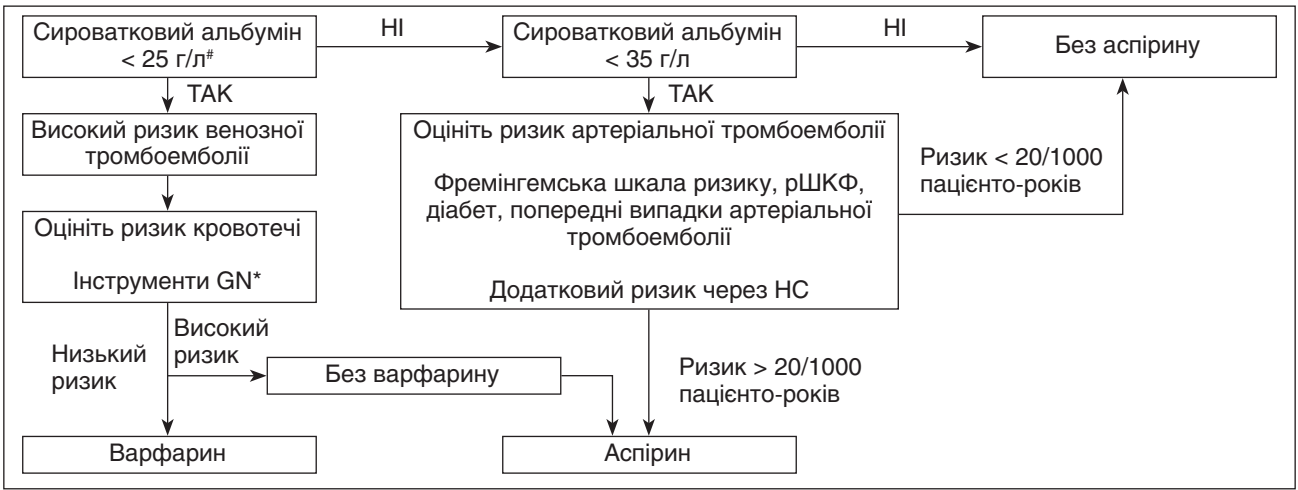


Рисунок 13. Профілактична антикоагулянтна терапія у дорослих з ГН/нефротичним синдромом. За Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Kidney International. Vol. 89, issue 5. P. 981-983. Copyright© 2016, with permission from the International Society of Nephrology [44]

Примітка: цей алгоритм було розроблено для пацієнтів з мембранозною нефропатією. Його цінність для пацієнтів з НС або іншими захворюваннями невідома. У педіатричних пацієнтів з ГН розгляньте консультацію гематолога для оцінки можливості венозної тромбоемболії (ВТЕ) та ризику кровотечі. Фремінгемська шкала ризику недоступна для педіатричних пацієнтів. # — рівень альбуміну 25 г/л або 32 г/л (2,5 г/дл або 3,2 г/дл) вимірюється за допомогою бромокрезолу зеленого (BCG). При використанні бромокрезолу фіолетового (BCP) або імунних досліджень із визначення рівнів сироваткового альбуміну потрібно використовувати показники 20 г/л або 30 г/л (2 г/дл або 3 г/дл). *Перейдіть на <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>

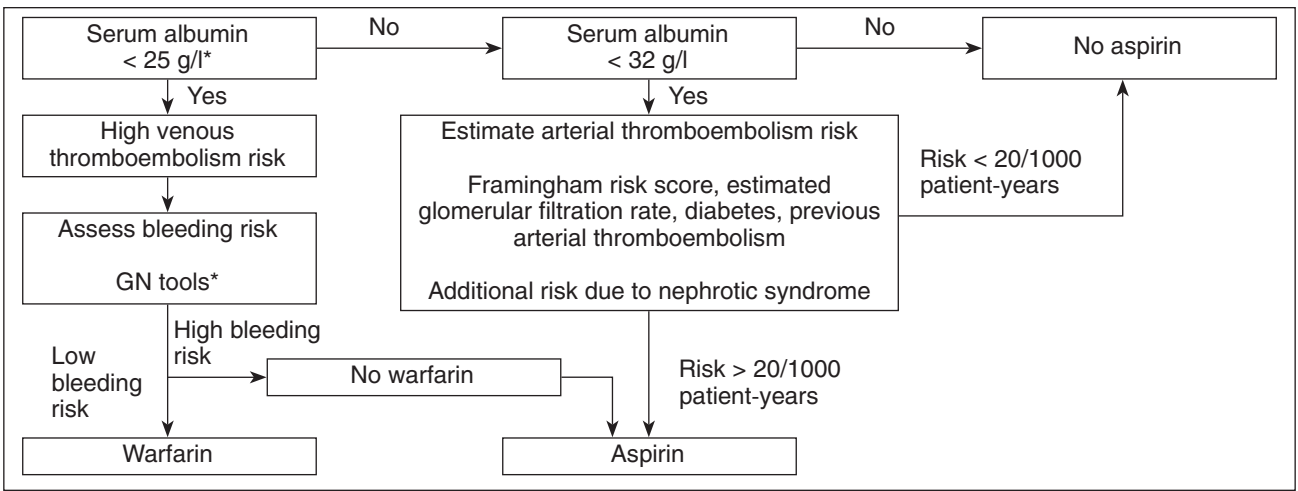


Figure 13. Prophylactic anticoagulation in adults with GN/nephrotic syndrome. Reproduced from: Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Kidney International. Vol. 89, Is. 5. P. 981-983. Copyright 2016, with permission from the International Society of Nephrology [44].

Note: this algorithm was developed for patients with membranous nephropathy. Its value is unknown for patients with nephrotic syndrome (NS) due to other underlying diseases. In pediatric patients with glomerulonephritis (GN), consider formal hematology consultation for evaluation of venous thromboembolism (VTE) and bleeding risk. Framingham Risk Score is not available for pediatric patients. # — albumin value of 25 or 32 g/l (2.5 or 3.2 g/dl) is measured using bromocresol green (BCG). A value of 20 or 30 g/l (2 or 3 g/dl) should be used when bromocresol purple (BCP) or immunoassays for serum albumin levels are used. * — please go to <https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>

1.11. Геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка
[Немає рекомендацій чи практичних рекомендацій]

1.12. Застосування глюкокортикоїдів та імуносупресивної терапії
[Будь ласка, зверніться до окремих розділів для отримання додаткової інформації.]

1.13. Фармакологічні аспекти імуносупресії (рис. 15)

1.11. Genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics
[No recommendations or practice points]

1.12. Use of glucocorticoids and immunosuppressive therapy
[Please refer to individual chapters for further information.]

1.13. Pharmacologic aspects of immunosuppression (Figure 15)

Практичний пункт 1.13.1. Оберіть режим лікування гломерулонефриту, що дозволить відвернути негайну морбідність первинного прогресування захворювання	— Інтенсивність терапії індукції ґрунтується на тяжкості представлених симптомів та типі гломерулонефриту — Потрібно враховувати рівні ШКФ для визначення безпечної дози
Практичний пункт 1.13.2. Оберіть режим лікування гломерулонефриту, що дозволить запобігти прогресуванню захворювання	— Повна клінічна ремісія може бути неможливою при всіх формах хронічного гломерулонефриту — Може виникнути потреба у тривалій імуносупресії або множинних циклах імуносупресії для запобігання або віддалення прогресування хронічної хвороби нирок та настання її термінальної стадії — Зниження рівня протеїнурії є сурогатною кінцевою точкою у лікуванні гломерулонефриту
Практичний пункт 1.13.3. Оберіть режим лікування гломерулонефриту, що дозволить мінімізувати руйнівні побічні ефекти імуносупресії	— Розкрийте індивідуальні побічні ефекти лікування (негайні та віддалені у часі) — Врахуйте точку зору пацієнта у спільному прийнятті рішення — Проведіть скринінг латентних інфекцій, за яких потрібно розпочати відповідні протоколи імуносупресії — Моніторуйте терапевтичні рівні препаратів, коли є клінічні показання до цього — Призначте профілактику специфічних ефектів імуносупресивних препаратів — Розгляньте стан вакцинації та оновіть за необхідності — Запропонуйте збереження фертильності за необхідності — Проводьте моніторинг на предмет розвитку злоякісних новоутворень чи інфекцій — Тривала імуносупресія чи множинні цикли імуносупресії з часом асоційовані з токсичним навантаженням препаратом

Рисунок 15. Мінімізація небажаних ефектів імуносупресії. ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

Practice Point 1.13.1. Choose a glomerulonephritis treatment regimen that averts the immediate morbidity of the primary disease process	— Intensity of induction therapy is predicated on the severity of presenting symptoms and type of glomerulonephritis — The level of GFR needs to be taken onto account for determining safe dosage
Practice Point 1.13.2. Choose a glomerulonephritis treatment regimen that prevents disease progression	— Complete clinical remission may not be possible in all forms of chronic glomerulonephritis — Prolonged immunosuppression or multiple rounds of immunosuppression may be required to prevent or delay chronic kidney disease progression or the development of kidney failure — Proteinuria reduction is a surrogate endpoint in the treatment of glomerulonephritis
Practice Point 1.13.3. Choose a glomerulonephritis treatment regimen that minimizes harmful side effects from immunosuppression	— Disclose individual drug side effects (both short- and long-term) — Consider the patient's point of view in shared decision-making — Screen for latent infections, where appropriate, prior to initiation of certain immunosuppression protocols — Monitor therapeutic drug levels where clinically indicated — Prescribe prophylaxis for specific immunosuppressive drug side effects — Review vaccination status and update as required — Offer fertility preservation, where indicated — Monitor for development of cancers or infections — Prolonged immunosuppression or multiple rounds of immunosuppression is associated with more toxic drug exposure over time

Figure 15. Minimization of immunosuppression-related adverse effects. GFR — glomerular filtration rate

1.14. Дотримання дієти при захворюваннях клубочків (рис. 16)

1.14. Dietary management in glomerular disease (Figure 16)

Практичний пункт 1.14.1. Обмежте харчове вживання солі для зниження набряків, контролю артеріального тиску та протеїнурії	— Обмежити вживання солі до < 2,0 г/день (< 90 ммоль/день)
Практичний пункт 1.14.2. Обмежте харчове вживання білка з огляду на рівні протеїнурії	— Протеїнурія нефротичного діапазону: 0,8–1 г/кг/день прийому білка* — Додайте 1 г на 1 г втрати білка (до 5 г/день) — Безпечність обмеження білка при ГН не була встановлена для дітей — Можливо надавати перевагу рослинній дієті
Практичний пункт 1.14.3. Обмежте харчове вживання білка з огляду на функції нирки	— рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² з протеїнурією нефротичного діапазону — Обмежте або встановіть цільове значення до 0,8 г/кг/день — Уникайте рівня < 0,6 г/кг/день з огляду на безпеку та ризик недоїдання — Акцент на рослинні джерела білка доречний
Практичний пункт 1.14.4. Обмежте вживання калорій для досягнення нормального індексу маси тіла та обмеження центрального накопичення жирової тканини для зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок, розвитку ниркової недостатності, кардіоваскулярних подій та смертності	— Цільовий рівень кілокалорій 35 ккал/кг/день — рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²: 30–35 ккал/кг/день
Практичний пункт 1.14.5. Обмежте харчове вживання жирів у пацієнтів з підвищеним рівнем холестерину для запобігання кардіоваскулярним ускладненням	— Здорова дієта для серця — Харчове вживання жирів < 30 % від загальної кількості кілокалорій — Моно- або поліненасичені жири 7–10 % від загальної кількості кілокалорій

Рисунок 16. Пропозиції щодо дієти при гломерулярних захворюваннях.
* — ідеальна маса тіла. ГН — гломерулонефрит

Practice Point 1.14.1. Restrict dietary sodium to reduce edema, control blood pressure, and control proteinuria	— Dietary sodium < 2.0 g/d (< 90 mmol/d)
Practice Point 1.14.2. Restrict dietary protein based on degree of proteinuria	— Nephrotic-range proteinuria: 0.8–1 g/kg/d protein intake* — Add 1 g per g of protein losses (up to 5 g/d) — The safety of protein restriction in GN has not been established in children — Plant-based diets may be preferred
Practice Point 1.14.3. Restrict dietary protein based on kidney function	— Estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² with nephrotic-range proteinuria — Limit or target intake to 0.8 g/kg/d — Avoid < 0.6 g/kg/d due to safety concerns and risk of malnutrition — Emphasis on vegetable (plant) sources of protein is appropriate
Practice Point 1.14.4. Restrict caloric intake to achieve normal body mass index and limit central adiposity in order to reduce chronic kidney disease progression, development of kidney failure, cardiovascular events, and mortality	— Target caloric intake 35 kcal/kg/d — Estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m²: 30–35 kcal/kg/d
Practice Point 1.14.5. Restrict dietary fats in patients with elevated serum cholesterol to prevent cardiovascular complications	— Heart-healthy diet — Dietary fat < 30 % of total calories — Mono- or polyunsaturated fat 7–10 % of total calories

Figure 16. Dietary suggestions in glomerular disease.
* — ideal body weight. GN — glomerulonephritis

1.15. Вагітність і репродуктивне здоров'я у жінок із захворюваннями клубочків

Практичний пункт 1.15.1. Догляд за вагітною пацієнткою із захворюванням клубочків потребує координації між нефрологією та акушерством, і в ідеалі таке планування слід розглянути до вагітності.

1.16. Витрати на лікування та супутні питання

Практичний пункт 1.16.1. Пацієнтам із захворюваннями клубочків слід запропонувати участь у реєстрі захворювань та клінічних випробуваннях, якщо це можливо.

1.17. Цілі лікування клубочкових захворювань

[Немає рекомендацій чи практичних рекомендацій]

1.18. Посттрансплантаційний ГН

[Будь ласка, зверніться до окремих розділів для отримання додаткової інформації.]

Глава 2. Імуноглобулін-А-нефропатія (IgAN)/імуноглобулін-А-васкуліт (IgAV)

Імуноглобулін-А-нефропатія

2.1. Діагноз

Практичний пункт 2.1.1. Рекомендації щодо діагностики імуноглобулін-А-нефропатії (IgAN):

- IgAN можна діагностувати лише за допомогою біопсії нирки.
- Визначайте за шкалою MEST-C (мезангіальна (M) та ендокapілярна (E) гіперклітинність, сегментарний склероз (S), інтерстиціальний фіброз/тубулярна атрофія (T) та півмісяці (C)) відповідно до переглянутої Оксфордської класифікації.
- Немає вірогідних діагностичних біомаркерів сироватки або сечі для IgAN.
- Оцінюйте всіх пацієнтів із IgAN щодо вторинних причин розвитку хвороби.

2.2. Прогноз

Практичний пункт 2.2.1. Рекомендації щодо визначення прогнозу первинної IgAN:

- Клінічні та гістологічні дані під час біопсії можуть бути використані для стратифікації ризику пацієнтів.
- Міжнародний інструмент прогнозування IgAN є цінним ресурсом для кількісної оцінки ризику прогресування та інформування пацієнтів для спільного прийняття рішень.
- Обчислюйте за QxMD
- Міжнародний інструмент оцінки прогнозу IgAN включає клінічну інформацію на момент біопсії і не може використовуватися для визначення ймовірного впливу будь-якої конкретної схеми лікування.
- Немає підтверджених прогностичних біомаркерів сироватки або сечі для IgAN, крім рШКФ та протеїнурії.

2.3. Лікування

Практичний пункт 2.3.1. Рекомендації щодо лікування всіх пацієнтів з IgAN, які не мають варіантної форми первинного IgAN:

- Основною метою менеджменту має бути оптимізована підтримуюча допомога.

1.15. Pregnancy and reproductive health in women with glomerular disease

Practice Point 1.15.1. Care for the pregnant patient with glomerular disease needs coordination between nephrology and obstetrics, and ideally, such planning should be considered before pregnancy.

1.16. Treatment costs and related issues

Practice Point 1.16.1. Patients with glomerular disease should be offered participation in a disease registry and clinical trials, whenever available.

1.17. Goals of glomerular disease treatment

[No recommendations or practice points]

1.18. Post-transplantation GN

[Please refer to individual chapters for further information.]

Chapter 2. Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)/immunoglobulin A vasculitis (IgAV)

Immunoglobulin A nephropathy

2.1. Diagnosis

Practice Point 2.1.1. Considerations for the diagnosis of immunoglobulin A nephropathy (IgAN):

- IgAN can only be diagnosed with a kidney biopsy.
- Determine the MEST-C score (mesangial (M) and endocapillary (E) hypercellularity, segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T), and crescents (C)) according to the revised Oxford Classification.
- There are no validated diagnostic serum or urine biomarkers for IgAN.
- Assess all patients with IgAN for secondary causes.

2.2. Prognosis

Practice Point 2.2.1. Considerations for the prognostication of primary IgAN:

- Clinical and histologic data at the time of biopsy can be used to risk stratify patients.
- The International IgAN Prediction Tool is a valuable resource to quantify risk of progression and inform shared decision-making with patients.
- Calculate by QxMD
- The International IgAN Prediction Tool incorporates clinical information at the time of biopsy and cannot be used to determine the likely impact of any particular treatment regimen.
- There are no validated prognostic serum or urine biomarkers for IgAN other than eGFR and proteinuria.

2.3. Treatment

Practice Point 2.3.1. Considerations for treatment of all patients with IgAN who do not have a variant form of primary IgAN:

- The primary focus of management should be optimized supportive care.

- Оцінюйте серцево-судинні ризики та за необхідності розпочинайте відповідні втручання.
 - Давайте поради щодо способу життя, включаючи інформацію про обмеження натрію в їжі, відмову від куріння, контроль ваги та фізичні вправи, якщо це необхідно.
 - За винятком дієтичного обмеження натрію, жодне специфічне дієтичне втручання не може змінити результати при IgAN.
 - Варіанти IgAN: відкладення IgA із хворобою мінімальних змін (ХМЗ), IgAN з гострим ураженням нирок (ГУН) та IgAN із швидко прогресуючим гломерулонефритом (ШПГН) можуть потребувати специфічного негайного лікування.
- Практичний пункт 2.3.2. Алгоритм первинної оцінки й ведення пацієнта з IgAN (рис. 21).

- Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary.
 - Give lifestyle advice, including information on dietary sodium restriction, smoking cessation, weight control, and exercise, as appropriate.
 - Other than dietary sodium restriction, no specific dietary intervention has been shown to alter outcomes in IgAN.
 - Variant forms of IgAN: IgA deposition with minimal change disease (MCD), IgAN with acute kidney injury (AKI), and IgAN with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) may require specific immediate treatment.
- Practice Point 2.3.2. Algorithm for the initial assessment and management of the patient with IgAN (Figure 21)

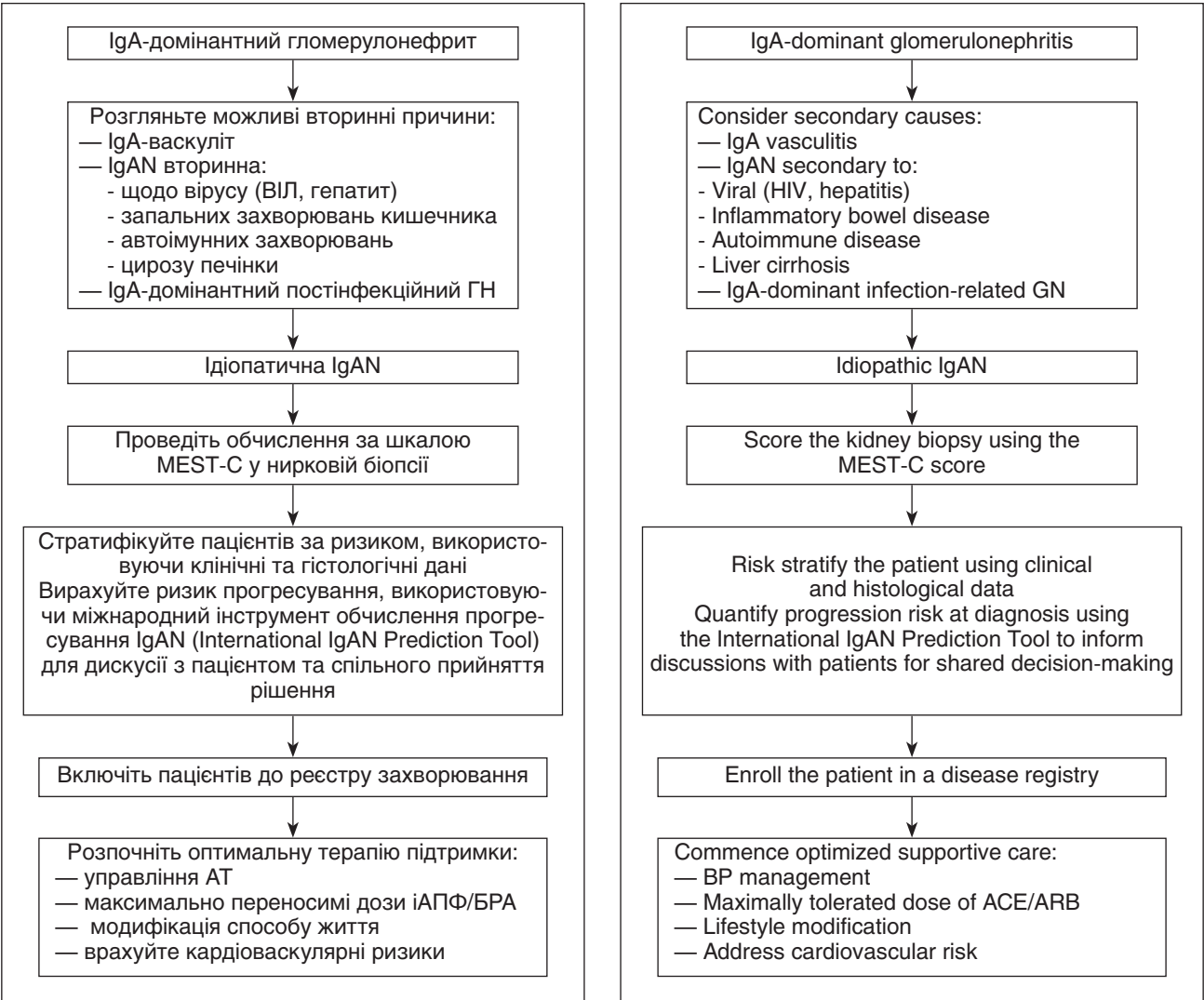


Рисунок 21. Початкова оцінка та ведення пацієнтів з IgAN. іАПФ — інгібітори АПФ; БРА — блокатори рецепторів до ангіотензину; АТ — артеріальний тиск; ГН — гломерулонефрит; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; IgAN — імуноглобулін-А-нефропатія; MEST-C — мезангіальна (М) та ендокapілярна (Е) гіперклетинність, сегментарний склероз (S), інтерстиційний фіброз/атрофія каналців (тубулярна) (Т), півмісяці (С)

Figure 21. Initial assessment and management of the patient with IgAN. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; BP — blood pressure; GN — glomerulonephritis; HIV — human immunodeficiency virus; IgAN — immunoglobulin A nephropathy; MEST-C — mesangial (M) and endocapillary (E) hypercellularity, segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T), and crescents (C)

Рекомендація 2.3.1. Ми рекомендуємо всім пацієнтам контролювати артеріальний тиск, як описано в главі 1. Якщо у пацієнта протеїнурія $> 0,5$ г/добу, ми рекомендуємо, щоб початкова терапія була або інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатором до рецепторів ангіотензину II (БРА) (1B).

Рекомендація 2.3.2. Ми рекомендуємо всім пацієнтам з протеїнурією $> 0,5$ г/добу, незалежно від того, чи є у них гіпертензія, лікуватися ІАПФ або БРА (1B).

2.3.1. Пацієнти з IgAN, які мають високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію

Практичний пункт 2.3.1.1. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з IgAN, які мають високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію.

— Високий ризик прогресування IgAN в даний час визначається як протеїнурія $> 0,75$ – 1 г/добу, незважаючи на ≥ 90 днів оптимізованого підтримуючого лікування.

— Імуносупресивні препарати слід розглядати лише у пацієнтів з IgAN, у яких зберігається високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію (пацієнти, які увійшли лише в одне велике рандомізоване контрольоване дослідження, що припускає користь від імуносупресії при середній протеїнурії $2,4$ г/добу).

— З огляду на поточну невизначеність щодо безпеки та ефективності існуючих імуносупресивних методів лікування, всім пацієнтам, які зберігають високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, слід запропонувати можливість взяти участь у клінічному дослідженні.

— У всіх пацієнтів, у яких розглядається імуносупресія, слід детально обговорити ризики та переваги кожного препарату з усвідомленням того, що побічні ефекти лікування є більш імовірними у пацієнтів із рШКФ < 50 мл/хв на $1,73$ м².

— Існує недостатньо доказів на підтримку використання оцінки MEST-C за Оксфордською класифікацією для визначення того, чи слід починати імуносупресію при IgAN.

— Існує недостатньо доказів, щоб приймати рішення про лікування на основі наявності та кількості півмісяців у біопатії нирки.

— Міжнародний інструмент прогнозування IgAN не можна використовувати для визначення ймовірного впливу будь-якої конкретної схеми лікування.

— Слід проводити динамічну оцінку ризику пацієнта з часом, оскільки рішення щодо імуносупресії можуть змінитися.

Практичний пункт 2.3.1.2. Зниження протеїнурії до рівня менше 1 г/добу є сурогатним маркером покращення результатів роботи нирок за IgAN, а зниження до рівня менше 1 г/добу є розумною метою лікування.

Рекомендація 2.3.1.1. Ми пропонуємо пацієнтам, у яких зберігається високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, розглянути можливість 6-місячного курсу глюкокортикоїдної терапії. Необхідно обговорити важливий ризик токсичності, що виникає при лікуванні пацієнтів, особливо тих, у кого рШКФ < 50 мл/хв на $1,73$ м² (2B).

Recommendation 2.3.1. We recommend that all patients have their blood pressure managed, as described in Chapter 1. If the patient has proteinuria > 0.5 g/d, we recommend that initial therapy be with either an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blocker (ARB) (1B).

Recommendation 2.3.2. We recommend that all patients with proteinuria > 0.5 g/d, irrespective of whether they have hypertension, be treated with either an ACEi or ARB (1B).

2.3.1. Patients with IgAN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care

Practice Point 2.3.1.1. Considerations for treatment of patients with IgAN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care.

— High risk of progression in IgAN is currently defined as proteinuria > 0.75 – 1 g/d despite ≥ 90 days of optimized supportive care.

— Immunosuppressive drugs should be considered only in patients with IgAN who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care (The patients enrolled in the only large randomized controlled trial [RCT] suggesting benefit of immunosuppression had an average of 2.4 g/d of proteinuria).

— In view of the current uncertainty over the safety and efficacy of existing immunosuppressive treatment choices, all patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care should be offered the opportunity to take part in a clinical trial.

— In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient recognizing that adverse treatment effects are more likely in patients with an eGFR < 50 ml/min per 1.73 m².

— There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in IgAN.

— There is insufficient evidence to base treatment decisions on the presence and number of crescents in the kidney biopsy.

— The International IgAN Prediction Tool cannot be used to determine the likely impact of any particular treatment regimen.

— Dynamic assessment of patient risk over time should be performed, as decisions regarding immunosuppression may change.

Practice Point 2.3.1.2. Proteinuria reduction to under 1 g/d is a surrogate marker of improved kidney outcome in IgAN, and reduction to under 1 g/d is a reasonable treatment target.

Recommendation 2.3.1.1. We suggest that patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care be considered for a 6-month course of glucocorticoid therapy. The important risk of treatment-emergent toxicity must be discussed with patients, particularly those who have an eGFR < 50 ml/min per 1.73 m² (2B).

Практичний пункт 2.3.1.3. Використання глюкокортикоїдів при IgAN:

— Клінічна користь глюкокортикоїдів при IgAN не встановлена, тому їх слід призначати з особливою обережністю або повністю уникати в ситуаціях, наведених на рис. 23.

pШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² *
Діабет
Надмірна маса тіла (ІМТ > 30 кг/м ²) [†]
Латентні інфекції (вірусний гепатит, туберкульоз тощо)
Вторинні захворювання (наприклад, цироз)
Активна пептична виразка
Неконтрольоване психічне захворювання
Тяжкий остеопороз

Рисунок 23. Ситуації, коли потрібно уникати застосування глюкокортикоїдів або призначати з обережністю.

* — дослідження «Терапевтична оцінка стероїдів при IgA-нефропатії глобально» (The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) [109]) включало пацієнтів із рШКФ 20–30 мл/хв/1,73 м², але лише 26 пацієнтів мали такий діапазон ниркової функції. Заздалегідь визначена субгрупа була проаналізована на ознаки ефективності та токсичності, що було недостатньо потужним для відокремлення від групи пацієнтів із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². [†] — високий ІМТ (індекс маси тіла) у дослідженні TESTING не був специфічним критерієм виключення, але середній ІМТ становив < 24 кг/м².

— Існує недостатньо доказів, які б підтверджували використання оцінки MEST-C за Оксфордською класифікацією для визначення того, коли слід починати будь-яку терапію глюкокортикоїдами.

— Немає даних, які б підтверджували ефективність або знижену токсичність схем прийому глюкокортикоїдів через день або протоколів із зниженням дози.

— У разі необхідності лікування глюкокортикоїдом (еквівалент преднізолону ≥ 0,5 мг/кг/добу) слід брати до уваги необхідність профілактики пневмоцистної пневмонії разом із гастропротекцією та захистом кісток відповідно до місцевих рекомендацій.

Практичний пункт 2.3.1.4. Ведення пацієнтів з IgAN, які зберігають високий ризик прогресування після максимального підтримуючого лікування (рис. 24).

Практичний пункт 2.3.1.5. Інші фармакологічні методи лікування, оцінені для IgAN (рис. 25).

Практичний пункт 2.3.1.6. Тонзилектомія при IgAN:

— Тонзилектомію не слід виконувати в лікуванні IgAN у пацієнтів європеїдної раси.

— Тонзилектомія пропонується в деяких національних рекомендаціях щодо лікування рецидивуючого тонзиліту у пацієнтів з IgAN.

— Численні дослідження, проведені в Японії, повідомляють про покращення виживаності нирок і часткову або повну ремісію гематурії та протеїнурії після тонзилектомії окремо або з пульс-терапією глюкокортикоїдами (рис. 26).

Practice Point 2.3.1.3. Use of glucocorticoids in IgAN:

— Clinical benefit of glucocorticoids in IgAN is not established and should be given with extreme caution or avoided entirely in situations listed in Figure 23.

eGFR < 30 ml/min/1.73 м ² *
Diabetes
Obesity (BMI > 30 kg/m ²) [†]
Latent infections (e.g., viral hepatitis, TB)
Secondary disease (e.g., cirrosis)
Active peptic ulceration
Uncontrolled psychiatric illness
Severe osteoporosis

Figure 23. Situations when glucocorticoids should be avoided, or administered with great caution.

* — the Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) study [109] included patients with eGFR 20–30 ml/min per 1.73 м², but only 26 patients in total had this range of kidney function. Prespecified subgroup analyses for signals of efficacy and toxicity were underpowered and did not distinguish patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 м². [†] — high BMI in the TESTING study was not specifically considered an exclusion, but the mean BMI was < 24 kg/m². BMI — body mass index; eGFR — estimated glomerular filtration rate; TB — tuberculosis.

— There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining when any glucocorticoid therapy should be commenced.

— There are no data to support efficacy or reduced toxicity of alternate-day glucocorticoid regimens, or dose-reduced protocols.

— Where appropriate, treatment with glucocorticoid (prednisone equivalent ≥ 0.5 mg/kg/d) should incorporate prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* along with gastroprotection and bone protection, according to local guidelines.

Practice Point 2.3.1.4. Management of patients with IgAN who remain at high risk for progression after maximal supportive care (Figure 24)

Practice Point 2.3.1.5. Other pharmacologic therapies evaluated in IgAN (Figure 25)

Practice Point 2.3.1.6. Tonsillectomy in IgAN:

— Tonsillectomy should not be performed as a treatment for IgAN in Caucasian patients.

— Tonsillectomy is suggested in some national guidelines for the treatment of recurrent tonsillitis in patients with IgAN.

— Multiple studies from Japan have reported improved kidney survival and partial or complete remission of hematuria and proteinuria following tonsillectomy alone or with pulsed glucocorticoids (Figure 26).

2.4. Особливі ситуації

Практичний пункт 2.4.1. IgAN з нефротичним синдромом:

— Рідко у пацієнтів з IgAN спостерігається нефротичний синдром (набряки, гіпоальбумінемія та протеїнурія нефротичного діапазону $> 3,5$ г/добу).

— У цих випадках відкладення мезангіального IgA може бути пов'язане з особливостями світлової та електронної мікроскопії, що узгоджується з подоцитопатією, яка нагадує ХМЗ.

— Незрозуміло, чи це специфічний подоцитопатичний варіант IgAN, чи наявність ХМЗ у пацієнта з IgAN.

— Пацієнти з біопсією нирки, що демонструє відкладення мезангіального IgA, а також з ознаками світлової та електронної мікроскопії, які відповідають ознакам ХМЗ, повинні лікуватися відповідно до рекомендацій щодо ХМЗ (розділ 5).

— Пацієнтів з нефротичним синдромом, у яких біопсія нирки має супутні ознаки мезангіопроліферативного гломерулонефриту (МПГН), слід вести так само, як і пацієнтів з високим ризиком прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію.

— Протеїнурія нефротичного діапазону без нефротичного синдрому також може спостерігатися при IgAN,

2.4. Special situations

Practice Point 2.4.1: IgAN with nephrotic syndrome:

— Rarely, patients with IgAN present with nephrotic syndrome (including edema and both hypoalbuminemia and nephrotic-range proteinuria > 3.5 g/d).

— In these cases, mesangial IgA deposition can be associated with light and electron microscopy features otherwise consistent with a podocytopathy resembling MCD.

— It is unclear whether this is a specific podocytopathic variant of IgAN or the existence of MCD in a patient with IgAN.

— Patients with a kidney biopsy demonstrating mesangial IgA deposition and light and electron microscopy features otherwise consistent with MCD should be treated in accordance with the guidelines for MCD (Chapter 5).

— Patients with nephrotic syndrome whose kidney biopsy has coexistent features of a mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN) should be managed in the same way as those patients at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care.

— Nephrotic-range proteinuria without nephrotic syndrome may also be seen in IgAN, and this commonly

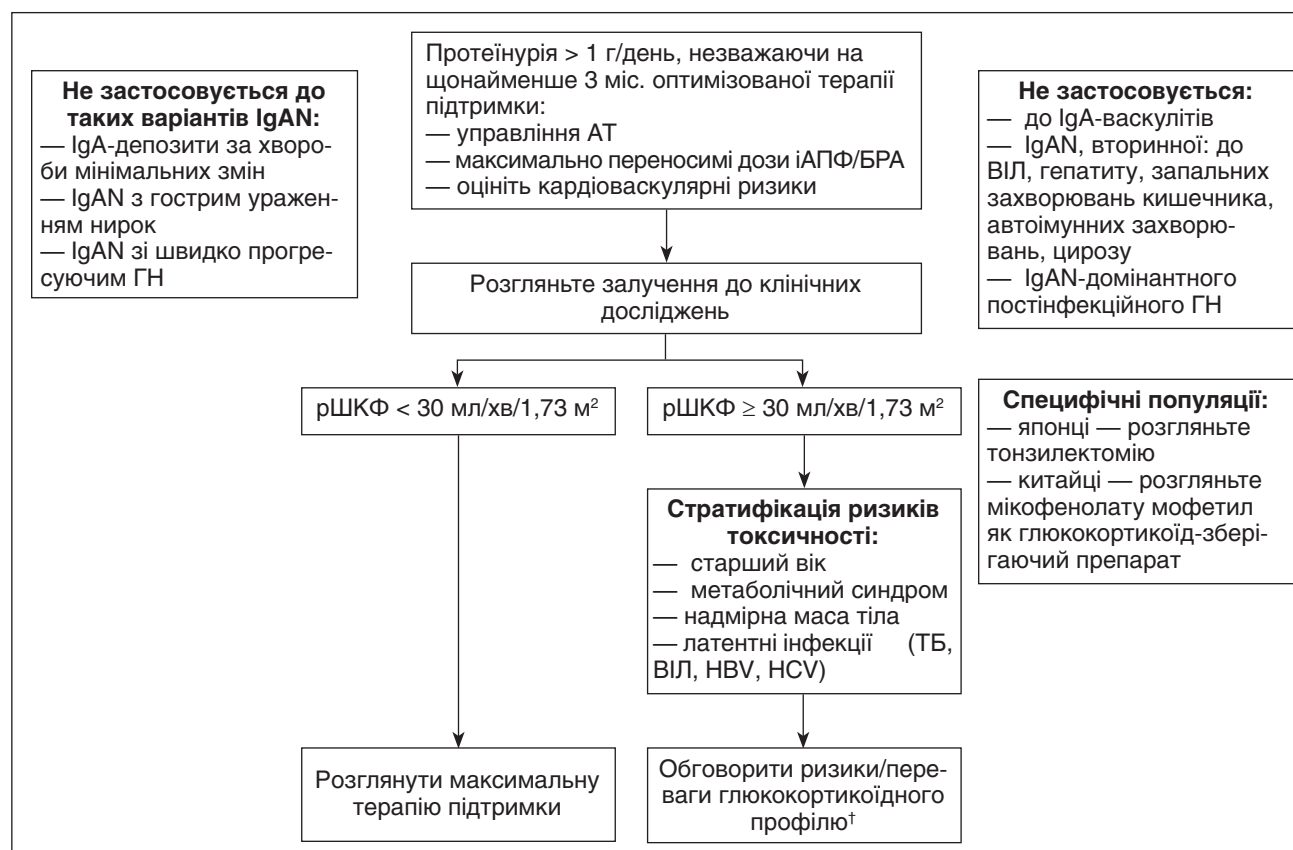


Рисунок 24. Ведення пацієнтів із IgAN, які залишаються у групі ризику прогресування після максимальної терапії підтримки.

* — IgAN зі швидко прогресуючим гломерулонефритом розкрито у практичному пункті 2.4.3. † — дослідження TESTING [109] демонструє ранні докази ефективності у пацієнтів з вираженою протеїнурією (2,4 г/день у середньому) щодо захворюваності, пов'язаної з лікуванням, та смертності. ІАПФ — інгібітори АПФ; БРА — блокатори рецепторів до ангіотензину II; АТ — артеріальний тиск; рШКФ — розрахункова ШКФ; ГН — гломерулонефрит; HBV — вірус гепатиту В; HCV — вірус гепатиту С; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; IgAN — імуноглобулін-А-нефропатія; ТБ — туберкульоз

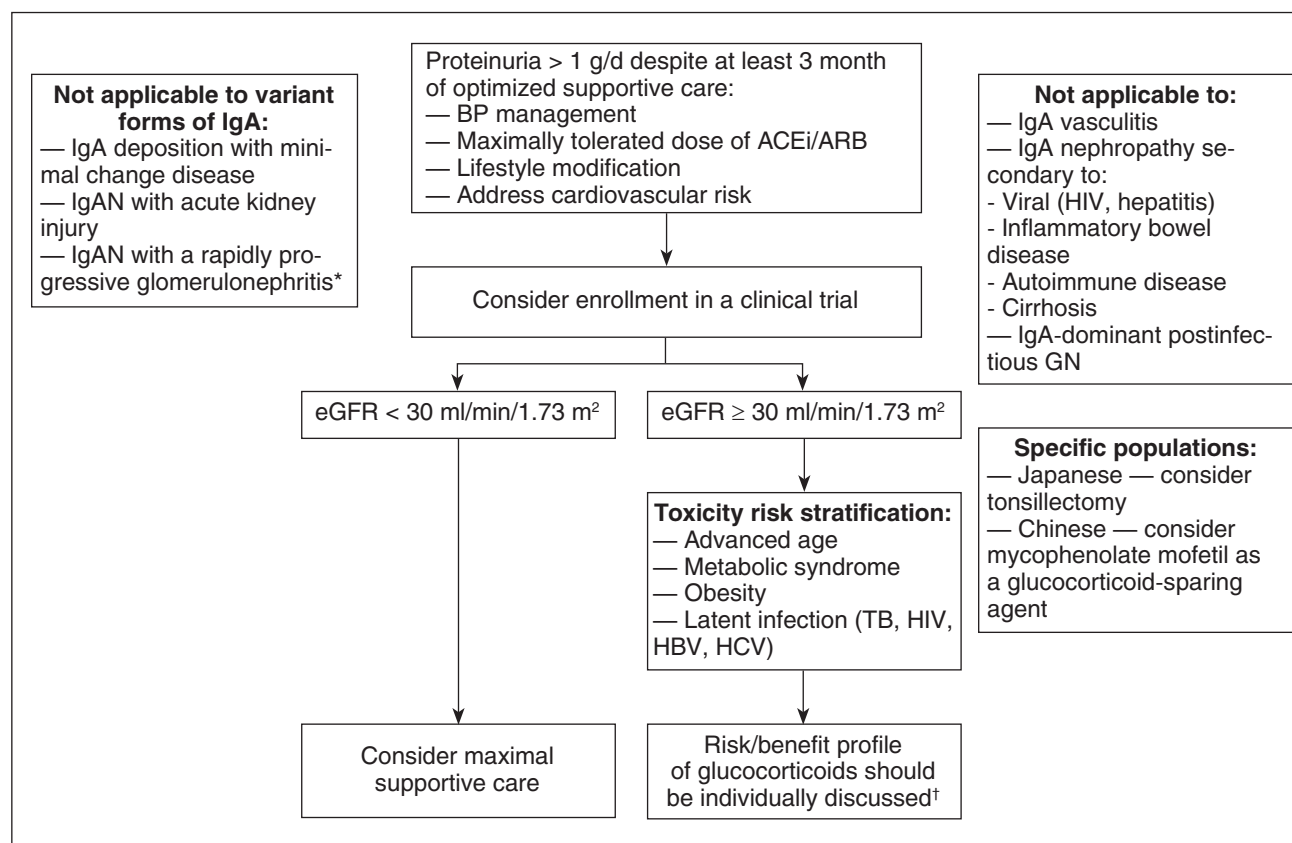


Figure 24. Management of patients with IgAN who remain at high risk for progression after maximal supportive care.

* — IgAN with rapidly progressive glomerulonephritis is covered in Practice Point 2.4.3. † — the TESTING study [109] shows early evidence of efficacy in patients who had marked proteinuria (2.4 g/d average) at the expense of treatment-associated morbidity and mortality. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; BP — blood pressure; eGFR — estimated glomerular filtration rate; GN — glomerulonephritis; HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; HIV — human immunodeficiency virus; IgAN — immunoglobulin A nephropathy; TB — tuberculosis

і це зазвичай відображає супутній вторинний фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) (наприклад, ожиріння, неконтрольована гіпертензія) або розвиток поширеного гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу.

Практичний пункт 2.4.2. IgAN з ГУН:

— ГУН може виникати у пацієнтів з IgAN у вигляді тяжкої видимої гематурії, зазвичай у зв'язку з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Слід розглянути можливість повторної біопсії нирки у пацієнтів, у яких не спостерігається покращення функції нирок протягом 2 тижнів після припинення гематурії. Негайне лікування ГУН з явною гематурією має зосередитися на підтримуючому лікуванні ГУН.

— IgAN також може проявлятися у вигляді нового епізоду ГУН або під час природного розвитку ШПГН із швидким формуванням півмісяців, зазвичай за відсутності явної гематурії. За відсутності видимої гематурії та за виключення інших причин ШПГН (наприклад, васкуліт, пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), антигломерулярна хвороба базальної мембрани клубочків) та оборотних причин (наприклад, токсичність ліків, загальні пре- і постренальні причини) слід виконати нефробиопсію якомога швидше.

reflects coexistent secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (e.g., obesity, uncontrolled hypertension) or development of extensive glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis.

Practice Point 2.4.2. IgAN with AKI:

— AKI can occur in patients with IgAN in the context of severe visible hematuria, commonly in association with an upper respiratory tract infection. A repeat kidney biopsy should be considered in patients who fail to show improvement in kidney function within 2 weeks following cessation of the hematuria. Immediate management of AKI with visible hematuria should focus on supportive care for AKI.

— IgAN may also present with AKI either de novo or during its natural history due to an RPGN with extensive crescent formation, commonly in the absence of visible hematuria. In the absence of visible hematuria and when other causes of an RPGN (e.g., anti-neutrophil cytoplasmic antibody [ANCA]-associated vasculitis [AAV], anti-glomerular basement membrane [GBM] disease) and reversible causes (e.g., drug toxicity, common pre- and post-kidney causes) have been excluded, a kidney biopsy should be performed as soon as possible.

Препарат	Рекомендоване використання	Примітки
Антитромбоцитарні засоби	Не рекомендовано	Незадокументована ефективність
Антикоагулянти	Не рекомендовано	Незадокументована ефективність
Азатиоприн	Не рекомендовано	Немає доказів ефективності як монотерапії або у комбінації з глюкокортикоїдами
Циклофосфамід	Не рекомендовано	Окрім швидко прогресуючої IgAN
Інгібітори кальциневрину	Не рекомендовано	Незадокументована ефективність
Ритуксимаб	Не рекомендовано	Незадокументована ефективність
Риб'ячий жир	Не рекомендовано	Пацієнти, які приймають риб'ячий жир, повинні бути проконсультовані з дозування та формули препарату, вказаної в опублікованих клінічних дослідженнях
MMF	Китайські пацієнти: у пацієнтів, для яких розглядається прийом глюкокортикоїдів, MMF може бути використаний як глюкокортикоїд-зберігаючий препарат	В одному з РКД, проведеному в Китаї, MMF із глюкокортикоїдами у низькій дозі не мав гірших результатів, ніж глюкокортикоїди у стандартній дозі для лікування початку IgAN із наявними проліферативними змінами (Е та С без некрозу) за даними біопсії нирки та з протеїнурією > 1,0 г/день. Спостерігалось значно менше побічних ефектів у гілці комбінованої терапії, ніж для глюкокортикоїд-споріднених ^{1, 5}
	Некитайські пацієнти: недостатньо даних для підтримки використання MMF	У множинних РКД монотерапія MMF у некитайських пацієнтів не мала доказів ефективності ²⁻⁵
Гідроксихлорохін	Китайські пацієнти: у пацієнтів, які залишаються в групі високого ризику прогресування, незважаючи на оптимізацію терапії підтримки	У невеликому короткотривалому РКД, проведеному в Китаї, гідроксихлорохін призначали пацієнтам з протеїнурією 0,75–3,5 г/день, незважаючи на оптимізоване зниження протеїнурії до 48 % за допомогою іАПФ/БРА проти 10 % у групі плацебо протягом 6 місяців ⁶
	Некитайські пацієнти: недостатньо доказів для підтримки використання	Гідроксихлорохін не було досліджено у некитайських пацієнтів

Рисунок 25. Інші фармакологічні засоби терапії, оцінені для IgAN. ¹ — Hou et al. [115]; ² — Hogg et al. [116]; ³ — Frisch et al. [117]; ⁴ — Maes et al. [118]; ⁵ — Vecchio et al. [119]; ⁶ — Liu et al. [120]. іАПФ — інгібітори АПФ; БРА — блокатори рецепторів до ангіотензину II; IgAN — імунглобулін-А-нефропатія; MMF — мікофенолату мофетил; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

Agent	Suggested usage	Remarks
1	2	3
Antiplatelet agents	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Anticoagulants	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Azathioprine	Not recommended	No evidence for efficacy as monotherapy or when combined with glucocorticoids
Cyclophosphamide	Not recommended	Unless in the setting of rapidly progressive IgAN
Calcineurin inhibitors	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Rituximab	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Fish oil	Not recommended	Patients who wish to take fish oil should be advised of the dose and formulation used in the published clinical trials that reported efficacy
Mycophenolate mofetil (MMF)	Chines patients In those patients in whom glucocorticoids are being considered MMF may be used as a glucocorticoid-sparing agent	In a single RCT conducted in China, VVF with low-dose glucocorticoids was noninferior to standard-dose glucocorticoids for the treatment of incident IgAN presenting with proliferative histologic lesions (E or C lesions with or without necrosis) on kidney biopsy and proteinuria > 1.0 g/d. There were significantly fewer glucocorticoid-related side effects in the combination-therapy arm ^{1, 5}

1	2	3
	Non-Chines patients There is insufficient evidence to support the use of MMF	In the RCTs of MMF in non-Chinese patients there was no evidence for efficacy of MMF monotherapy ²⁻⁵
Hydroxychloroquine	Chines patients In those patients who remain at high risk of progression in spite of optimized supportive care	In a small, short-term RCT conducted in China, hydroxychloroquine introduced to patients with proteinuria of 0.75–3.5 g/d despite optimized ACEi/ARB reduced proteinuria by 48 % versus 10 % in the placebo group at 6 months ⁶
	Non-Chines patients There is insufficient evidence to support the use in those patients	Hydroxychloroquine has not been evaluated in non-Chinese patients

Figure 25. Other pharmacologic therapies evaluated in IgAN. ¹ — Hou et al. [115]; ² — Hogg et al. [116]; ³ — Frisch et al. [117]; ⁴ — Maes et al. [118]; ⁵ — Vecchio et al. [119]; ⁶ — Liu et al. [120]. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; IgAN — immunoglobulin A nephropathy; MMF — mycophenolate mofetil; RCT — randomized controlled trial

	Японська IgAN	Китайська IgAN	Європейська IgAN
Клінічна практика	Рутинне призначення (часто з пульсами глюкокортикоїдів)	Не використовується рутинно	Не використовується
Примітки	Множинні когортні дослідження ¹⁻⁵ включали великі ретроспективні дослідження із відповідною схильністю ⁵ , показали краще виживання нирки після тонзилектомії. В одному РКД не вдалось продемонструвати різницю у рШКФ за 1 рік після тонзилектомії порівняно з тонзилектомією та пульсами глюкокортикоїдів, подальші дані невідомі ⁶	Немає послідовних даних у малих ретроспективних когортних дослідженнях і маленькому одноцентрованому РКД	Дуже мало даних у цій популяції. Наявні дані не демонструють ефективності тонзилектомії як способу лікування IgAN у європейських пацієнтів

Рисунок 26. Регіональне використання тонзилектомії як способу лікування IgAN. ¹ — Yang et al. [124]; ² — Kawasaki et al. [123]; ³ — Hotta et al. [121]; ⁴ — Reid et al. [95]; ⁵ — Hirano et al. [125]; ⁶ — Kawamura et al. [122]. РШКФ — розрахункова ШКФ; IgAN — імуноглобулін-А-нефропатія; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

	Japanese IgAN	Chinese IgAN	Caucasian IgAN
Clinical practice	Performed routinely (often with pulsed glucocorticoids)	Not routinely performed	Not performed
Remarks	Multiple cohort studies ¹⁻⁵ , including a large retrospective study with propensity matching ⁵ , report improved kidney survival following tonsillectomy. A single RCT failed to show a difference in eGFR at 1 year comparing tonsillectomy vs. tonsillectomy and pulsed glucocorticoids, and no longer term data are available from this study ⁶	Inconsistent data from small retrospective cohort studies and a small single-center RCT	Very few data available in this population. Available data do not support the efficacy of tonsillectomy as a treatment for IgAN in Caucasian patients

Figure 26. Regional use of tonsillectomy as a treatment for IgAN. ¹ — Yang et al. [124]; ² — Kawasaki et al. [123]; ³ — Hotta et al. [121]; ⁴ — Reid et al. [95]; ⁵ — Hirano et al. [125]; ⁶ — Kawamura et al. [122]. eGFR — estimated glomerular filtration rate; IgAN — immunoglobulin A nephropathy; RCT — randomized controlled trial

Практичний пункт 2.4.3. IgAN при ШПГН:
— Швидко прогресуюча IgAN визначається як зниження рШКФ ≥ 50 % протягом ≤ 3 місяців, якщо інші причини ШПГН (наприклад, ANCA-асоційований васкуліт, анти-GBM-захворювання) та оборотні причини (наприклад, токсичність ліків, поширені пре- та постренальні причини) були виключені.

Practice Point 2.4.3. IgAN with RPGN:
— Rapidly progressive IgAN is defined as a ≥ 50 % decline in eGFR over ≤ 3 months, where other causes of an RPGN (e.g., AAV, anti-GBM disease) and reversible causes (e.g., drug toxicity, common pre- and post-kidney causes) have been excluded.

— У цих випадках необхідна біопсія нирки, яка зазвичай демонструє мезангіальну та ендокapілярну гіперклітинність, а також високу частку клубочків, уражених півмісяцями з ділянками вогнищового некрозу.

— Наявність півмісяців у біоптаті нирки за відсутності супутньої зміни креатиніну сироватки не є швидко прогресуючим IgAN; однак ці пацієнти потребують ретельного спостереження, щоб забезпечити швидке виявлення будь-якого зниження ШКФ. Якщо це сталося, можна розглянути повторну біопсію нирки.

— Пацієнтам із швидко прогресуючим IgAN слід запропонувати лікування циклофосфамідом та глюкокортикоїдами відповідно до рекомендацій щодо ANCA-асоційованого васкуліту (розділ 9).

— Профілактичні заходи, які повинні супроводжувати імуносупресію, обговорюються у розділі 1.

— Немає достатніх доказів на підтримку застосування ритуксимабу для лікування швидко прогресуючого IgAN.

Практичний пункт 2.4.4. IgAN та планування вагітності:

— IgAN є захворюванням переважно молодих дорослих, і всім жінкам репродуктивного віку слід попередньо отримати консультації щодо зачаття, якщо це необхідно.

— Консультування перед зачаттям повинно включати обговорення припинення блокади ренін-ангіотензинової системи (РАС). Контроль артеріального тиску слід оптимізувати за допомогою альтернативних антигіпертензивних препаратів до зачаття.

— У жінок з високим ризиком прогресування ХХН (рекомендація 2.3.1.1), незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, випробування імуносупресії для оптимізації імунологічної активності та зниження протеїнурії перед зачаттям може бути кращим, ніж невідкладний початок імуносупресії під час вагітності.

Практичний пункт 2.4.5. IgAN у дітей

Загальні положення

— Для цього практичного пункту діти визначаються як особи віком до 18 років. Визнається, що постпубертатні діти в деяких аспектах можуть мати подібний перебіг та реакцію на лікування, що й дорослі з IgAN, але на даний момент недостатньо даних, щоб рекомендувати їм лікування, як для дорослих з IgAN.

— Явна гематурія частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих, і це може пояснювати ранню діагностику у дітей.

— Діти, як правило, мають вищу ШКФ, меншу екскрецію білка з сечею та більшу гематурію, ніж дорослі на момент встановлення діагнозу.

Біопсія нирки у дітей

— Біопсія нирки зазвичай виконується при появі симптомів (гематурія, протеїнурія, нормальний С3), щоб підтвердити діагноз (і виключити інші діагнози) та оцінити ступінь запалення/наявності некрозу.

— Запалення, мезангіальна та ендокapілярна гіперцелюлярність, як правило, більш поширені у біоптатах нирки при IgAN у дітей, ніж у дорослих.

Лікування

— Існують переконливі докази, що свідчать про користь блокади РАС у дітей. Усім дітям з IgAN та протеїнурією > 200 мг/добу або СБК > 200 мг/г (> 0,2 г/г (20 мг/ммоль)) слід призначати іАПФ або БРА, діету з низьким вмістом

— A kidney biopsy is essential in these cases and will commonly demonstrate mesangial and endocapillary hypercellularity, and a high proportion of glomeruli affected by crescents with areas of focal necrosis.

— The presence of crescents in a kidney biopsy in the absence of a concomitant change in serum creatinine (SCr) does not constitute rapidly progressive IgAN; however, these patients require close follow-up to ensure prompt detection of any GFR decline. If this occurs, a second kidney biopsy may be considered.

— Patients with rapidly progressive IgAN should be offered treatment with cyclophosphamide and glucocorticoids in accordance with the guidelines for AAV (Chapter 9).

— Prophylactic measures that should accompany immunosuppression are discussed in Chapter 1.

— There is insufficient evidence to support the use of rituximab for the treatment of rapidly progressive IgAN.

Practice Point 2.4.4. IgAN and pregnancy planning:

— IgAN is a disease predominantly of young adults, and all women of childbearing potential should be offered preconception counseling when appropriate.

— Preconception counseling should include a discussion on cessation of renin — angiotensin system (RAS) blockade. Blood pressure control should be optimized with alternative antihypertensive medications prior to conception.

— In those women at high risk of progressive CKD (Recommendation 2.3.1.1) despite maximal supportive care, a trial of immunosuppression to optimize immunologic activity and reduce proteinuria prior to conception may be preferable to emergent initiation of immunosuppression during pregnancy.

Practice Point 2.4.5. IgAN in children:

General considerations

— For the purposes of this practice point, children are defined as those aged < 18 years. It is acknowledged that post-pubertal children in some respects may have a similar course and response to treatment as adults with IgAN, but there are insufficient data currently to recommend that they be managed as adults with IgAN.

— Visible hematuria is more frequent in children than in adults, and this may account for earlier diagnosis in children.

— Children generally have higher eGFR, lower urine protein excretion, and more hematuria than adults at diagnosis.

Kidney biopsy in children

— A kidney biopsy is usually performed at presentation of symptoms (hematuria, proteinuria, normal C3) in order to confirm the diagnosis (and rule out other diagnoses) and assess the degree of inflammation/presence of necrosis.

— Inflammation, mesangial, and endocapillary hypercellularity tend to be more prevalent in kidney biopsies of IgAN in children than in those of adults.

Treatment

— There is strong evidence suggesting a benefit of RAS blockade in children. All children with IgAN and proteinuria > 200 mg/d or PCR > 200 mg/g (> 0.2 g/g

натрію, оптимальний спосіб життя та контролювати артеріальний тиск (систолический АТ < 90-го перцентилу для віку, статі та зросту).

— Широко визнано, що лікування IgAN за допомогою імуносупресії у дорослих і дітей відрізняється, і що у дітей застосування імунодепресантів є більш поширеним, зокрема застосування глюкокортикоїдів. Однак дані РКД та специфічні поради, обумовлені консенсусом експертів, відсутні.

— Дані, отримані переважно з ретроспективних досліджень, свідчать про те, що лікування глюкокортикоїдами (плюс імуносупресія як другий ряд) призводить до покращення виживання нирок.

— Дітям з протеїнурією > 1 г/добу або СБК > 1 г/г (100 мг/ммоль) та/або мезангіальною гіперклітинністю, більшість дитячих нефрологів призначатимуть глюкокортикоїди на додаток до блокади РАС з моменту встановлення діагнозу. Тривалість лікування не встановлена, але зазвичай застосовують 4 тижні по 1–2 мг/кг/день перорального преднізолону (або еквіваленту) з наступним зниженням протягом 4–6 місяців через день. Також використовуються схеми, що включають внутрішньовенне введення метилпреднізолону.

— Доказів щодо застосування неглюкокортикоїдних імунодепресантів на додаток до глюкокортикоїдів мало, але цей підхід можна розглянути у більш тяжких випадках.

— Як і у дорослих, може бути виявлено IgAN з ХМЗ, це слід розглядати як стероїд-чутливий нефротичний синдром (СЧНС; розділ 4).

— Як і дорослі, діти з швидко прогресуючим IgAN мають поганий результат, і, незважаючи на обмежені докази, цій підгрупі слід запропонувати лікування глюкокортикоїдами (зазвичай у вигляді пульсів метилпреднізолону) та циклофосфамідом.

Спостереження

— Намагайтесь досягнути протеїнурії ≤ 200 мг/добу (≤ 400 мг/1,73 м²/день) або СБК ≤ 200 мг/г (≤ 0,2 г/г [≤ 20 мг/ммоль]).

— Прагніть до рівня систолічного АТ < 90-го перцентилу для віку, статі та зросту.

— Продовжуйте спостерігати за пацієнтами навіть після повної ремісії, оскільки вони можуть рецидивувати навіть через багато років.

Імуноглобулін-А-васкуліт

2.5. Діагноз

Практичний пункт 2.5.1. Рекомендації щодо діагностики імуноглобулін-А-васкуліту (IgAV):

— На відміну від дітей, не існує міжнародно узгоджених критеріїв для діагностики IgAV у дорослих, хоча клінічний діагноз IgAV часто встановлюється на основі критеріїв, описаних для дітей.

— У дорослих з васкулітним висипом, типовим для IgAV, біопсію нирки слід виконувати при наявності ознак, що супроводжуються стійким та/або значущим нефритом, ШПГН, протеїнурією > 1 г/добу та/або порушенням функції нирок.

— Оцінюйте всіх дорослих пацієнтів з IgAV на вторинні причини.

— Оцінюйте всіх дорослих пацієнтів з IgAV на наявність злоякісних новоутворень за допомогою скринінгових тестів, відповідних віку та статі.

[20 mg/mmol]) should receive ACEi or ARB blockade, advice on a low-sodium diet, and optimal lifestyle and blood pressure control (systolic blood pressure [SBP] < 90th percentile for age, sex, and height).

— It is widely acknowledged that treatment of IgAN with immunosuppression differs between adults and children, and that in children, the use of immunosuppressants is more widespread, particularly the use of glucocorticoids. However, RCTs and specific expert consensus-driven indications are lacking.

— Evidence derived mostly from retrospective studies suggests that treatment with glucocorticoids (plus second-line immunosuppression) leads to improved kidney survival.

— In children with proteinuria > 1 g/d or PCR > 1 g/g (100 mg/mmol) and/or mesangial hypercellularity, most pediatric nephrologists will treat with glucocorticoids in addition to RAS blockade from time of diagnosis. Duration of treatment is not established, but usually 4 weeks of 1–2 mg/kg/d of oral prednisolone (or equivalent) followed by alternate-day tapering over 4–6 months is employed. Regimens including intravenous methylprednisolone are also used.

— Evidence for the use of non-glucocorticoid immunosuppressants in addition to glucocorticoids is scarce, but this approach may be considered in more severe cases.

— As for adults, IgAN with MCD may be found, and it should be treated as steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS; Chapter 4).

— As in adults, children with rapidly progressive IgAN have a poor outcome, and despite limited evidence, this subgroup should be offered treatment with glucocorticoids (usually as methylprednisolone pulses) and cyclophosphamide.

Follow-up

— Aim for proteinuria ≤ 200 mg/d (≤ 400 mg/1.73 m/d) or PCR ≤ 200 mg/g (≤ 0.2 g/g [≤ 20 mg/mmol]).

— Aim for blood pressure at SBP < 90th percentile for age, sex, and height.

— Continue to follow patients even after complete remission, as they can relapse even after many years.

Immunoglobulin A vasculitis

2.5. Diagnosis

Practice Point 2.5.1. Considerations for the diagnosis of immunoglobulin A vasculitis (IgAV):

— Unlike children, there are no internationally agreed upon criteria for the diagnosis of IgAV in adults, although a clinical diagnosis of IgAV is often made based on the criteria described for children.

— In adults with a vasculitic rash typical of IgAV, a kidney biopsy should be performed in the setting of features consistent with a persistent and/or significant nephritis, RPGN, proteinuria > 1 g/d, and/or impaired kidney function.

— Assess all adult patients with IgAV for secondary causes.

— Assess all adult patients with IgAV for malignancy, with age- and sex-appropriate screening tests.

2.6. Прогноз

Практичний пункт 2.6.1. Рекомендації щодо прогнозування перебігу IgAV:

- Ретроспективні дані з обмеженої кількості невеликих реєстрів визначили неконтрольовану гіпертензію та рівень протеїнурії на момент дебюту, а також артеріальну гіпертензію та середню протеїнурію під час спостереження як провісники поганого результату з боку нирок у дорослих з IgAV.
- Оксфордська класифікація не була підтверджена для IgAV.
- Міжнародний інструмент прогнозування IgAN не призначений для прогнозування IgAV.

2.7. Лікування

2.7.1. Запобігання нефриту при IgAV

Рекомендація 2.7.1.1. Ми рекомендуємо не використовувати глюкокортикоїди для профілактики розвитку нефриту в пацієнтів з ізольованим позанирковим IgAV (1B).

Практичний пункт 2.7.1.1. Рекомендації щодо лікування всіх пацієнтів з IgAV-асоційованим нефритом (IgAVN), які не мають ШПГН:

- Оцінюйте серцево-судинні ризики та при необхідності розпочинайте відповідні втручання.
- Давайте рекомендації щодо способу життя, включаючи інформацію щодо відмови від куріння, контролю ваги та фізичних вправ, якщо це необхідно.
- Не було показано, що специфічне дієтичне втручання впливає на результати лікування IgAVN.
- Дотримуйтесь узгоджених на національному рівні цільових показників артеріального тиску. KDIGO пропонує лікування цільового САТ < 120 мм рт.ст., визначеного за допомогою стандартизованого офісного вимірювання артеріального тиску (рис. 8).
- Лікуйте максимально переносимою дозою іАПФ або БРА, якщо протеїнурія > 0,5 г/добу.
- Запропонуйте участь у клінічному дослідженні, якщо таке є.

2.7.2. Пацієнти з IgAVN, які мають високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію

Практичний пункт 2.7.2.1. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з IgAVN, які мають високий ризик прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію:

- Немає достатніх доказів на підтримку використання оцінки MEST-C за Оксфордською класифікацією для визначення того, чи слід починати імуносупресію у пацієнтів з IgAVN.
- Наявність півмісяців у біоптаті нирки сама по собі не є автоматичним показанням для початку імуносупресії.
- У всіх пацієнтів, у яких розглядається імуносупресія, слід детально обговорити ризики та переваги кожного препарату з пацієнтом з усвідомленням того, що побічні ефекти лікування більш імовірні у пацієнтів із рШКФ < 50 мл/хв на 1,73 м².
- У тих пацієнтів, які бажають спробувати імуносупресивну терапію, лікування глюкокортикоїдами здійснюється, як описано вище для IgAN.

2.6. Prognosis

Practice Point 2.6.1. Considerations for the prognostication of IgAV:

- Retrospective data from a limited number of small registries have identified uncontrolled hypertension and the amount of proteinuria at presentation, and hypertension and mean proteinuria during follow-up, as predictors of a poor kidney outcome in adults with IgAV.
- The Oxford Classification has not been validated for IgAV.
- The International IgAN Prediction Tool is not designed for prognostication in IgAV.

2.7. Treatment

2.7.1. Prevention of nephritis in IgAV

Recommendation 2.7.1.1. We recommend not using glucocorticoids to prevent nephritis in patients with isolated extrarenal IgAV (1B).

Practice Point 2.7.1.1. Considerations for the treatment of all patients with IgAV-associated nephritis (IgAVN) who do not have an RPGN:

- Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary.
- Give lifestyle advice, including information on smoking cessation, weight control, and exercise, as appropriate.
- No specific dietary intervention has been shown to alter outcomes in IgAVN.
- Treat to nationally agreed-upon blood pressure targets. KDIGO suggests treating to an SBP target of < 120 mm Hg measured using standardized office blood pressure measurement (Figure 8).
- Treat with maximally tolerated dose of ACEi or ARB if proteinuria > 0.5 g/d.
- Offer participation in a clinical trial if one is available.

2.7.2. Patients with IgAVN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care

Practice Point 2.7.2.1. Considerations for the treatment of patients with IgAVN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care:

- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in patients with IgAVN.
- The presence of crescents in the kidney biopsy is not in itself an automatic indication for commencement of immunosuppression.
- In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient with a recognition that adverse treatment effects are more likely in patients with an eGFR < 50 ml/min per 1.73 m².
- In those patients who wish to try immunosuppressive therapy, treatment with glucocorticoids is as described above for IgAN.

2.8. Особливі ситуації

Практичний пункт 2.8.1. IgAV з RPGN:

— Потенційні ризики та переваги імуносупресії слід оцінити на рівні окремого пацієнта та з ним обговорити.

— Пацієнти, які погоджуються на лікування, повинні лікуватися відповідно до рекомендацій щодо AAV (розділ 9).

— IgAV з ШПГН, а також інші IgAVN можуть бути пов'язані зі значним позанирковим ураженням органів (легень, шлунково-кишкового тракту та шк-іри), що може диктувати альтернативні імуносупресивні стратегії.

— Недостатньо даних для визначення ефективності плазмаобміну при IgAVN з ШПГН. Однак неконтрольовані серії випадків описують потенційну роль додавання плазмаобміну до терапії глюкокортикоїдами для прискорення одужання у пацієнтів із позанирковими ускладненнями IgAV, що загрожують життю. Клініцисти посилаються на рекомендації Американського товариства аферезу щодо рекомендацій щодо плазмаобміну на IgAV.

2.8.1. IgAV-асоційований нефрит у дітей

Практичний пункт 2.8.1.1. Для цього практичного пункту діти визначаються як особи віком до 18 років. Визнається, що постпубертатні діти в деяких аспектах можуть мати подібний перебіг та відповідь на лікування, що й дорослі з IgAN, але на даний момент недостатньо даних рекомендувати, щоб їх вели, як дорослих з IgAN. Показання до лікування IgAVN у дітей нещодавно були опубліковані в результаті ініціативи Європейського консорціуму. Коротко:

— Немає даних, що підтверджують застосування глюкокортикоїдів для запобігання нефриту у дітей з IgAV, але є незначні дані для ураження нирок або за відсутності ознак ураження нирок.

— Діти старше 10 років частіше мають протеїнурію нефротичного діапазону та порушення функції нирок, вони можуть мати більше хронічних гістологічних уражень із відкладенням біопсії та відстроченням лікування понад 30 днів.

— У більшості дітей, у яких розвивається нефрит, це спостерігається протягом 3 місяців після початку захворювання. Моніторинг сечі необхідний протягом ≥ 6 місяців і оптимально 12 місяців від початкового прояву системного захворювання.

— Дітям з IgAVN і стійкою протеїнурією протягом > 3 місяців слід застосовувати іАПФ або БРА, необхідно звернутися до дитячого нефролога.

— Дітям із протеїнурією нефротичного діапазону, порушенням ШКФ або стійкою помірною (> 1 г/день) протеїнурією слід виконувати біопсію нирки.

— Дітям із легким або помірним IgAVN слід використовувати преднізон/преднізолон або пульси метилпреднізолону.

— Діти з IgAVN з нефротичним синдромом та/або швидким погіршенням функції нирок лікуються так само, як і діти зі швидко прогресуючим IgAN. ■

2.8. Special situations

Practice Point 2.8.1. IgAV with RPGN:

— The potential risks and benefits of immunosuppression should be evaluated at the individual patient level and discussed with the patient.

— Patients agreeing to treatment should be treated in accordance with the guidelines for AAV (Chapter 9).

— IgAV with RPGN as well as other IgAVN may be associated with significant extrarenal involvement (pulmonary, gastrointestinal, and skin), which may dictate alternative immunosuppressive strategies.

— There are insufficient data to determine the efficacy of plasma exchange in IgAVN with RPGN. However, uncontrolled case series describe the potential role for the addition of plasma exchange to glucocorticoid therapy to accelerate recovery in patients with life- or organ-threatening extrarenal complications of IgAV. Clinicians are referred to the guidelines of the American Society for Apheresis regarding recommendations regarding plasma exchange for IgAV.

2.8.1. IgAV-associated nephritis in children

Practice Point 2.8.1.1. For the purposes of this practice point, children are defined as those aged < 18 years. It is acknowledged that post-pubertal children in some respects may have a similar course and response to treatment as adults with IgAN, but there are insufficient data currently to recommend that they be managed as adults with IgAN. Indications for management of IgAVN in children have recently been published as the result of a European consortium initiative. Briefly:

— There are no data supporting the use of glucocorticoids to prevent nephritis in children with IgAV but mild or absent evidence of kidney involvement.

— Children > 10 years of age more often present with non-nephrotic-range proteinuria and impaired kidney function, and they may suffer more chronic histologic lesions with delay in biopsy and delay in treatment longer than 30 days.

— The majority of children who will develop nephritis will do so within 3 months of presentation. Urinary monitoring is necessary for ≥ 6 months and optimally 12 months from initial presentation of systemic disease.

— Children with IgAVN and persistent proteinuria for > 3 months should be treated with an ACEi or ARB. A pediatric nephrologist should be consulted.

— A kidney biopsy should be performed in children with nephrotic-range proteinuria, impaired GFR, or persistent moderate (> 1 g/d) proteinuria.

— Oral prednisone/prednisolone or pulsed intravenous methylprednisolone should be used in children with mild or moderate IgAVN.

— Children with IgAVN with nephrotic syndrome and/or rapidly deteriorating kidney function are treated in the same way as those with rapidly progressive IgAN. ■

Наступні розділи в новому номері журналу
Переклад: проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова ■

Вороняк О.С. , Зограб'ян Р.О. 

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ, Україна

Можливість використання стовбурових клітин при трансплантації нирки: клінічні дослідження (огляд літератури)

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):229-236. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247897

Резюме. Трансплантація нирки беззаперечно залишається оптимальним методом лікування термінальної стадії ниркової недостатності, а її результат залежить від імунної реакції організму реципієнта на пересаджений орган. Побічні ефекти сучасних імуносупресивних препаратів, такі як нефротоксичність, опортуністична інфекція і підвищений ризик онкологічних захворювань, негативно впливають на довгострокові результати трансплантації. Останніми роками дослідження властивостей і можливості використання стовбурових клітин викликали значний інтерес та очікування. Біологічні характеристики стовбурових клітин, що включають багаторядну диференціацію, самонаведення, паракринний ефект, імуномодуляцію, здатність пригнічувати імунну відповідь хазяїна проти трансплантата, що лежать в основі гострого й хронічного відторгнення трансплантата, відкрили нові горизонти для застосування їх при трансплантації нирки. Проведені дослідження показують, що біологічна активність стовбурових клітин залежить від стану організму реципієнта, а безпека й ефективність їх клінічного застосування залишаються суперечливими. Використання стовбурових клітин на тваринних моделях з нирковою недостатністю показує кращі результати в післяопераційному періоді і дає можливість для проведення клінічних досліджень у контексті створення альтернативної індукційної терапії при трансплантації нирки. Літературний аналіз доклінічної ефективності застосування стовбурових клітин при хронічній нирковій недостатності й алотрансплантації нирки в лабораторних тварин показав їх унікальний потенціал для покращання функції і відновлення пошкодженої нирки, а також наявність імуносупресивних ефектів, які включають пригнічення проліферації Т-клітин, дозрівання дендритних клітин та індукцію Т-регуляторних клітин, що може покращити віддалені результати алотрансплантації нирки. Цей огляд узагальнює результати проведених раніше досліджень і має на меті надати об'єктивну точку зору, засновану на всебічному аналізі наявних у даний час переваг і недоліків впровадження терапії на основі стовбурових клітин при трансплантації нирки, і висвітлити аспекти, що потребують подальших досліджень.

Ключові слова: трансплантація нирки; стовбурові клітини; індукційна терапія; ниркова недостатність; огляд літератури

Трансплантація нирки в усьому світі визнана оптимальним методом лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, що забезпечує більш високу тривалість і якість життя пацієнтів, їх соціальну реабілітацію і має економічні переваги. Успішний результат цієї операції багато в чому залежить від імунної відповіді організму реципієнта на пересаджений орган,

тому в досягненні цього результату важливу роль відіграє імуносупресивна терапія (ІСТ).

Сучасні протоколи ІСТ, що включають блокатори рецепторів інтерлейкіну (ІЛ) -2 або антилімфоцитарні препарати, інгібітори кальциневрину, препарати мікофенолової кислоти й кортикостероїди, знижують частоту розвитку гострого відторгнення й дозволяють

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Вороняк Олександр Сергійович, лікар-хірург відділення трансплантації нирки, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; факс: (044) 454-20-03; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; контактний тел.: +38 (093) 2546474.

For correspondence: Oleksiy Voroniak, surgeon of kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Heroes of Sevastopol st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; fax: (044) 454-20-03; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; phone: +38 (093) 2546474.

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

досягти добрих короткострокових результатів, проте довгострокові результати виживання трансплантатів залишаються незадовільними [1]. Протягом 10 років втрачається близько 50 % трансплантатів [1], що найчастіше обумовлено розвитком хронічного відторгнення (у 40–80 % випадків за даними різних авторів) [2] і побічними ефектами імуносупресивної терапії: нефротоксичністю, серцево-судинними [3], ендокринними порушеннями [4], онкологічними захворюваннями [5] й опортуністичними інфекціями [6, 7].

Це є причиною пошуку нових методів запобігання розвитку реакції відторгнення ниркового трансплантата, уповільнення прогресування його дисфункції, зменшення доз імуносупресивних препаратів і частоти пов'язаних з ними ускладнень [8].

Отже, існує істотна потреба в нових підходах до ІСТ, яка б давала менше побічних ефектів, зберігаючи при цьому свою ефективність.

Протягом останніх років відмічається прогрес у галузі регенеративної медицини, що дозволяє розробити клітинну терапію, яку можна використовувати для репарації нирок. Проведені в деяких центрах дослідження використання стовбурових клітин (СК) у пацієнтів при трансплантації нирки показують їх безпечність і можливість застосування разом з традиційними імуносупресантами, при цьому демонструючи кращі результати виживання ниркового алотрансплантату (НАТ) порівняно зі стандартними схемами ІСТ. Ці дані становлять інтерес у контексті створення альтернативної індукційної терапії, а наявність вітчизняних клітинних препаратів і розробка технологій їх трансплантації з доведеною клінічною ефективністю дозволить покращити результати алотрансплантації нирки.

Основними клітинами, що застосовуються з такою метою, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) і гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК).

МСК — це плюрипотентні недиференційовані клітини, які формуються з мезодерми й мають імунomodulatory й регенераторні властивості, можуть культивуватися й розмножуватися *in vitro* з можливістю диференціюватися в клітини тканин за певних умов [9, 10].

Міжнародне товариство клітинної терапії визначає МСК людини за такими ознаками:

1) це гетерогенна клітинна група, адгезивна до пластику в стандартних умовах культивування;

2) повинні експресувати певні поверхневі маркери, такі як CD73, CD90 і CD105, і не експресувати CD45, CD34, CD14 або CD11b, CD79a або CD19 і HLA-DR;

3) повинні диференціюватися *in vitro* в остеобласти, адипоцити й хондробласти [11, 12].

Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували здатність МСК інгібувати активацію і проліферацію CD4⁺ Т-клітин, запобігаючи їх диференціюванню в ефекторні клітини Th1 і Th17 [13], а також зменшувати кількість CD8⁺ Т-цитотоксичних клітин у відповідь на алогенні подразники. Показано, що МСК також пригнічували активацію Т-клітин пам'яті, індукованих цитокінами або алоантигенами як з другорядних, так і з основних комплексів гістосумісності.

МСК мають широку імунomodulatory дію на клітини адаптивної імунної системи, модулюючи ефекторні функції і сприяючи регуляторним властивостям.

Ще однією фундаментальною імунорегуляторною властивістю МСК є їхній вплив на антигенпрезентуючі клітини. В експериментах *in vitro* МСК порушували дозрівання дендритних клітин (ДК) [14] і запобігали секреції прозапальних цитокінів ІЛ-12, інтерферону γ і фактора некрозу пухлини α [15]. Отже, ДК під дією МСК порушували презентацію алоантигену, що пригнічувало активацію ефекторних Т-клітин. Разом з посиленою секрецією протизапального цитокіну ІЛ-10 це приводило до стійкого збільшення регуляторних Т-клітин (T-regs). Крім того, МСК пригнічували міграцію ДК *in vivo* до лімфатичних органів [14].

МСК сприяють поляризації макрофагів у напрямку протизапального фенотипу M2, знижуючи секрецію прозапальних цитокінів, одночасно регулюючи фагоцитарну активність і вивільнення ІЛ-10.

Після апоптозу МСК макрофаги продукують трансформуючий фактор росту β і сприяють індукції T-regs. Крім того, вивільняючи трофічні фактори, МСК відіграють важливу роль у навчанні макрофагів для відновлення тканин і зменшення запалення.

Паракринні ефекти МСК обумовлені виробленням біологічно активних молекул: цитокінів, факторів росту й мікроРНК, які дають позитивні ефекти на пошкоджені тканини шляхом стимуляції ангіогенезу, тканинної регенерації і пригнічення фіброзу, апоптозу й запалення. У зв'язку з коротким терміном життя й диференціації МСК у зоні пошкодження вважається, що паракринні сигнали є первинним механізмом їх терапевтичного ефекту. Ця гіпотеза підтримується численними дослідженнями, які показують, що багато типів клітин відповідають на паракринні сигнали від МСК, що призводить до модуляції великої кількості клітинних реакцій: виживання, проліферації, міграції та експресії генів. У ситуації ішемії-реперфузії нирок МСК рухаються до ниркових тканин і відновлюють ішемічно пошкоджені ниркові каналці [10].

Завдяки своїм імунomodulatory властивостям МСК не тільки стимулюють ангіогенез, але й здатні до хемотаксису в напрямку ушкоджених тканин і виступають індукторами хемотаксису для ендогенних прогеніторів. Завдяки низькій експресії молекул лейкоцитарних антигенів людини класу I (HLA I) і відсутності основних антигенів гістосумісності II класу (HLA II), ліганду Fas і молекул коstimуляції B7-1, mB7-2, CD40 і CD40L вони набувають імунотолерантного фенотипу [16–19].

Неможливо визначити єдиний чи головний механізм, відповідальний за вплив МСК: різні медіатори, що виділяються МСК, імовірно, діятимуть спільно, щоб інгібувати алоімунну відповідь у кількох важливих точках, стимулюючи диференціацію і проліферацію T-regs, B-regs і незрілих макрофагів, ДК і M2, щоб домінувати над імунною реакцією проти трансплантата [20].

З огляду на високий проліферативний потенціал *in vitro*, завдяки паракринним ефектам, здатності по-

кращувати функціональний стан ушкоджених органів і тканин *in vivo* МСК розглядають як ефективний інструмент для клітинної терапії різних захворювань, у тому числі захворювань нирки. Як джерело для клітин може використовуватися як авто-, так і аlogenний матеріал. Але слід відзначити той факт, що процедура виділення аутологічних МСК (кістковий мозок, жирова тканина) є інвазивною і потребує певного часу для нарощування необхідної кількості клітин. Крім того, можливість кровотечі в пацієнтів з нирковою недостатністю і наявність уремії та анемії, часто незадовільний загальний стан є перешкодою для виділення аутологічного матеріалу з подальшою аутологічною трансплантацією клітин. Тому особливий інтерес як легкодоступне, безпечне джерело стовбурових клітин, які мають високий проліферативний і регенеративний потенціал і можуть негайного застосовуватись «на вимогу», без потреби узгодження з етичними нормами і юридичними аспектами, становить пуповинно-плацентарний комплекс людини.

Кордова кров (КК) є найчастішим джерелом гемопоетичних стовбурових клітин-попередників і, як було доведено багатьма авторами, містить набагато більшу частину некомітованих гемопоетичних клітин, ніж дорослий кістковий мозок [21].

Окрім того, гемопоетичні стовбурові клітини-попередники з КК мають більший потенціал проліферації та експансії, ніж їх аналоги з дорослого кісткового мозку. Гемопоетичні стовбурові клітини КК можна використовувати як підтримуючу терапію для лікування широкого спектра захворювань без підбору HLA-ідентичного донора.

Використання КК для трансплантації як джерела гемопоетичних стовбурових клітин привело до необхідності створення банків КК, у яких зразки зберігаються в замороженому стані при температурі -196°C протягом практично необмеженого часу без втрати їх біологічних властивостей [22].

Удосконалюються всі етапи технологічного процесу: виділення, кріоконсервування й кріогенне зберігання ядровмісних клітин КК, а також методи оцінки життєздатності як ГСК, так і інших ядровмісних клітин кровотворного мікросередовища на етапах їх виділення і після кріоконсервування.

Клітинний трансплантат — препарат кріоконсервованих ядровмісних клітин пуповинної (кордової) крові людини — являє собою кріоконсервовану при -196°C популяцію клітин людини, що виділені з пуповинної (кордової) крові. Містить стовбурові, комітовані кровотворні й дорослі клітини крові.

Залежно від донора популяцію клітин становлять різні паростки кровотворення, що відрізняються за складом і кількісним співвідношенням елементів.

Кріоконсервована пуповинна кров містить від $0,11 \times 10^9$ до $3,7 \times 10^9$ клітин, кількість мононуклеарів — 15–60 %, CD 34+ (0,5–2 %) — від 1×10^6 до 50×10^6 клітин. Життєздатних клітин — не менше за 80 ± 10 % від початкової кількості.

Незрілість імунної системи новонародженого обумовлює знижену функціональну активність імунотом-

петентних клітин і значно нижчу, ніж при трансплантації кісткового мозку, частоту розвитку тяжкої реакції «трансплантат проти хазяїна». При цьому виживаність клітинного трансплантата КК не нижче, ніж клітин кісткового мозку, навіть у випадку використання меншої кількості ГСК, які вводяться з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого.

Однак питання оптимальної кількості клітин пуповинної крові, що трансплантуються, яка необхідна для ефективного приживлення в організмі реципієнта, імунологічної сумісності та ще низка аспектів проблеми трансплантації ГСК КК потребують подальших досліджень.

Примітивні гемопоетичні клітини пуповинної крові зазвичай ідентифікують за наявності на їх поверхні глікофосфопротеїну CD34, а також на основі їх функціональних властивостей шляхом дослідження клонотенності чи колонієутворення *in vitro*.

Стовбурові клітини в індукційній терапії при ало-трансплантації нирки здатні покращувати віддалені результати завдяки імуносупресивним, імуномодуючим властивостям і паракринним ефектам.

У популяції лімфоцитів пуповинної крові, на відміну від периферичної крові й кісткового мозку дорослих донорів, переважають неактивні, незрілі лімфоцити й клітини-супресори. Це свідчить про знижену готовність Т-лімфоцитів КК до імунної відповіді. Важливою особливістю моноцитарної популяції клітин пуповинної крові є низький вміст функціонально повноцінних та активних антигенпрезентуючих клітин.

Аналіз закордонної і вітчизняної літератури засвідчив значний науковий і клінічний інтерес до застосування стовбурових клітин кордової крові (СК КК). Трансплантація СК КК на цей час переживає період розквіту — як щодо фундаментальних досліджень, так і стосовно клінічного використання в комплексному лікуванні хворих з різноманітною патологією. Ембріональні стовбурові клітини — перспективний і фактично необмежений клітинний матеріал з можливістю широкого застосування в регенеративній медицині.

Безпечність і ефективність внутрішньовенного введення клітин, отриманих з пуповини, була показана на пацієнтах з декомпенсованим цирозом печінки. Упродовж року спостереження відбувалось значне зниження об'єму асцитної рідини ($p < 0,05$) і покращання функції печінки (підвищення рівня альбуміну в сироватці крові, зниження загального рівня білірубіну в сироватці крові) порівняно з контрольною групою, покращання прогнозів короткострокової виживаності за шкалою MELD (Model for End-stage Liver Disease) і шкалою Чайлда — П'ю (Child-Pugh), а також покращувалась якість життя за шкалою QOL (Quality Of Life Scale) [23].

При лікуванні цукрового діабету II типу шляхом внутрішньовенного введення МСК плаценти рівень глікозильованого гемоглобіну знизився з 9,8 до 6,7 % і підвищився рівень С-пептиду, що свідчить про покращання функції бета-клітин підшлункової залози. Побічні ефекти були відсутні [24].

Пацієнтам з ідіопатичним фіброзом легенів вводили внутрішньовенно МСК плаценти у двох дозах: 1×10^6 /кг маси тіла ($n = 4$) і 2×10^6 /кг маси тіла ($n = 4$). Загалом обидві дози добре переносились, проте спостерігалось минуше гостре (1 % (0–2 %)) падіння SaO_2 через 15 хвилин після інфузії клітин, але без змін гемодинаміки. Після 6-місячного спостереження посилення симптомів фіброзу порівняно з базовим рівнем не відбулося. У зв'язку з цим дослідники зробили висновки, що внутрішньовенне введення МСК плаценти є доцільним для застосування і має задовільний короткостроковий профіль безпеки в пацієнтів з таким діагнозом [25].

На сьогодні зареєстровано 79 досліджень з використання МСК при трансплантації нирок (ClinicalTrials.gov).

N. Perico et al. [26] показали, що всі пацієнти, які отримували МСК, мали стабільну функцію трансплантатів протягом періоду спостереження 5–7 років без підвищеної сприйнятливості до інфекцій чи появи новоутворень. Відмічалось зростання T-reg і пригнічення функцій CD8+ T-клітин пам'яті в реципієнтів, які отримували МСК, проте при введенні клітин на 7-й день відмічалось тимчасове підвищення сироваткового креатиніну на 7–14-й дні, тому протокол введення МСК був переглянутий. Введення СК за день до трансплантації супроводжувалося збільшенням співвідношення T-reg/CD8+ T-клітин пам'яті від вихідного рівня без тенденції до зростання рівня креатиніну крові. Проте в одного пацієнта відмічено гостре клітинне відторгнення, яке було ліквідовано пульс-терапією стероїдами.

J. Tan et al. [27] використовували аутологічні МСК для індукційної терапії при алотрансплантації нирок (АТН). У дослідження було включено 159 пацієнтів. У пацієнтів I групи використовували традиційну імуносупресивну терапію разом з МСК (53 пацієнти). У II групі використовували у два рази менші дози інгібіторів кальциневрину і також вводили МСК (52 пацієнти). У III групі використовували традиційну імуносупресивну терапію без МСК (51 пацієнт). МСК вводили в дозі $1\text{--}2 \times 10^6$ /кг при реперфузії нирок і через два тижні після операції. Вживаність пацієнтів і трансплантатів у віці від 13 до 30 місяців була однаковою в усіх групах. Через 6 місяців у 4 з 53 пацієнтів (7,5 %) у першій групі (95% ДІ 0,4–14,7 %; $P = 0,04$) і 4 з 52 пацієнтів (7,7 %) у другій групі (95% ДІ 0,5–14,9%; $P = 0,046$) порівняно з 11 із 51 у третій групі (контрольній) (21,6 %; 95% ДІ 10,5–32,6 %) відмічалися кризи гострого відторгнення, підтверджені біопсією. Ниркова функція відновлювалася швидше серед обох груп пацієнтів з МСК, відбувалося підвищення рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом першого місяця після операції на відміну від контрольної групи. У пацієнтів, які отримували стандартні дози інгібіторів кальциневрину (ІКН), середня різниця становила 6,2 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (95% ДІ 0,4–11,9; $P = 0,04$), а в пацієнтів з меншою дозою ІКН — 10,0 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (95% ДІ 3,8–16,2; $p = 0,002$). Також під час спостереження протягом 1 року аналіз груп, які отримали МСК, виявив значно меншу

кількість опортуністичних інфекцій, ніж у контрольній групі (коефіцієнт небезпеки 0,42; 95% ДІ 0,20–0,85; $p = 0,02$). Дослідження показало, що серед пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирок з введенням аутологічних МСК, порівняно з тими, які отримували стандартну індукційну терапію (антитіла до рецепторів IL-2), відмічалось зниження частоти гострого відторгнення, зниження ризику умовно-патогенної інфекції і краща функція нирок через 1 рік спостереження.

G. Ciancio et al. [28] вводили СК кісткового мозку донора нирки на 5-й день і 4–6-й місяць після АТН за умови індукційної терапії алемтузумабом і підтримуючої терапії такролімусом, мікофенолатом мофетилу з переходом з 4–6-го місяця на сиролімус з можливою відміною ІСТ через 1 рік. Проте дослідження було припинено, тому що введення СК кісткового мозку не змогло викликати толерантність і покращити результати таких операцій.

Egricium et al. [29] показали, що МСК виявляють протизапальні й імунорегуляторні властивості, а проведені доклінічні дослідження свідчать про потенційну користь при використанні їх при трансплантації солідних органів. Десять реципієнтів НАТ від трупних донорів отримували МСК кісткового мозку в дозі $\sim 2 \times 10^6$ /кг маси тіла на 3-й день після трансплантації. Групу контролю становили також 10 реципієнтів. Побічних ефектів при ін'єкції МСК не відзначалось. В одного реципієнта в групі з введенням МСК з ішемічною хворобою серця в анамнезі виник інфаркт міокарда без підвищення сегмента ST, приблизно через 3 години після інфузії МСК. Випадки умовно-патогенних інфекцій і гострого відторгнення були подібними в обох групах. На 7-й день після трансплантації нирки ШКФ у реципієнтів, яким вводили МСК, становила 48,6 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ порівняно з 32,5 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ у групі контролю і 29,3 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ у загальній групі реципієнтів ниркових трансплантатів. Різниця в ШКФ через 1 рік спостереження виявлено не було. У реципієнтів, які отримали МСК, на 30-й день відмічалось збільшення кількості регуляторних T-клітин без суттєвої зміни кількості В-клітин порівняно з групою контролю. Одноразова інфузія МСК від третього донора після трансплантації нирки була безпечною, незважаючи на один випадок інфаркту міокарда, який не мав чіткого стосунку до введення клітин. Терапія з використанням МСК показала збільшення T-регуляторних клітин і кращу ранню функцію алотрансплантата, проте їх довгостроковий вплив ще потребує вивчення.

Q. Sun et al. [30] провели дослідження, у яке були включені 42 реципієнти НАТ. Група дослідження (21 реципієнт) отримали МСК пуповинної крові в дозі 2×10^6 /кг через периферичну вену перед трансплантацією нирки і 5×10^6 клітин через ниркову артерію під час операції. Усі реципієнти отримували стандартну індукційну терапію. Усі пацієнти перенесли введення МСК без несприятливих клінічних наслідків. Крім того, флуоресцентний аналіз показав, що МСК, введені через ниркову артерію, через 7 днів були відсутні в зразках біопсії реципієнта.

Автори стверджують, що МСК пуповинної крові можна використовувати як безпечну індукційну терапію, але терміни й частота введення цих клітин можуть мати істотний вплив на результати виживання трансплантата й реципієнта.

Perico et al. [31] наводять багаторічні клінічні й імунологічні результати лікування чотирьох пацієнтів після трансплантації нирки від живих донорів, які отримали аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку в рамках дослідження фази I, яке було орієнтоване на безпеку й доцільність цієї клітинної терапії. Згідно з дослідженням, пацієнтам вводили МСК на 7-й день після трансплантації ($n = 2$) або за день перед трансплантацією ($n = 2$). Індукційна терапія включала базиліксимаб і низькі дози антицитотоксичного глобуліну (АТГ), або лише АТГ, а також циклоспорин і мофетил мікофенолату. Усі пацієнти, яким вводили МСК, мали стабільну функцію трансплантатів протягом періоду спостереження (5–7 років), без підвищеної схильності до інфекцій чи появи новоутворень. В одного пацієнта, якому вводили МСК, циклоспорин було успішно відмінено, і в даний час проводиться монотерапія низькими дозами мофетилу мікофенолату. Дослідження показує, що терапія МСК є безпечною в довгостроковій перспективі і може сприяти появі толерантності у вибраної категорії пацієнтів. Широкий імуномоніторинг реципієнтів після трансплантації нирок, яким було введено МСК, може допомогти відбору пацієнтів для безпечної відміни підтримуючих імуносупресивних препаратів. Проведені дослідження показують, що інфузія аутологічних МСК реципієнтам ниркового трансплантата при отриманні низьких доз імуносупресивних препаратів є безпечною і не дає великих побічних ефектів навіть протягом тривалого періоду спостереження.

Припускають, що більшою мірою ефекти трансплантованих клітин пов'язані з паракринним впливом, а не з їх приживленням і диференціюванням в ушкодженій тканині. Особливий інтерес становить пуповинна кров людини. Клітини, отримані з неї, забезпечують виняткові можливості для алогенної трансплантації завдяки високому потенціалу до диференціації і проліферації і здатності модулювати імунну реакцію завдяки відсутності експресії головного комплексу гістосумісності II класу й коstimуляторних молекул [31–33]. Крім того, ці клітини мають виражені імуносупресивні властивості й можуть інгібувати проліферацію і функцію основних популяцій імунокомпетентних клітин (ДК, Т-клітини, В-клітини і НК-клітини) [34].

Усі можливі механізми дії МСК ще потребують подальших досліджень. Як аутологічні, так і алогенні МСК у клінічних дослідженнях вже широко використовуються для лікування багатьох захворювань у людей, включно із цукровим діабетом, ревматоїдним артритом, облітеруючим атеросклерозом чи реакцією «трансплантат проти хазяїна». Незважаючи на такий прогрес і позитивні результати лікування, МСК поки офіційно не входять у міжнародні протоколи лікування таких захворювань, що спонукає нас продовжувати клінічні дослідження для визначення оптимальної схеми лікування.

Висновки

Численні дослідження, експериментальні роботи з використанням лабораторних тварин за допомогою морфологічних, гістологічних, імунологічних і функціональних методів продемонстрували безпеку трансплантації як аутологічних, так і алогенних стовбурових клітин з різних джерел як індукційної терапії при трансплантації нирки.

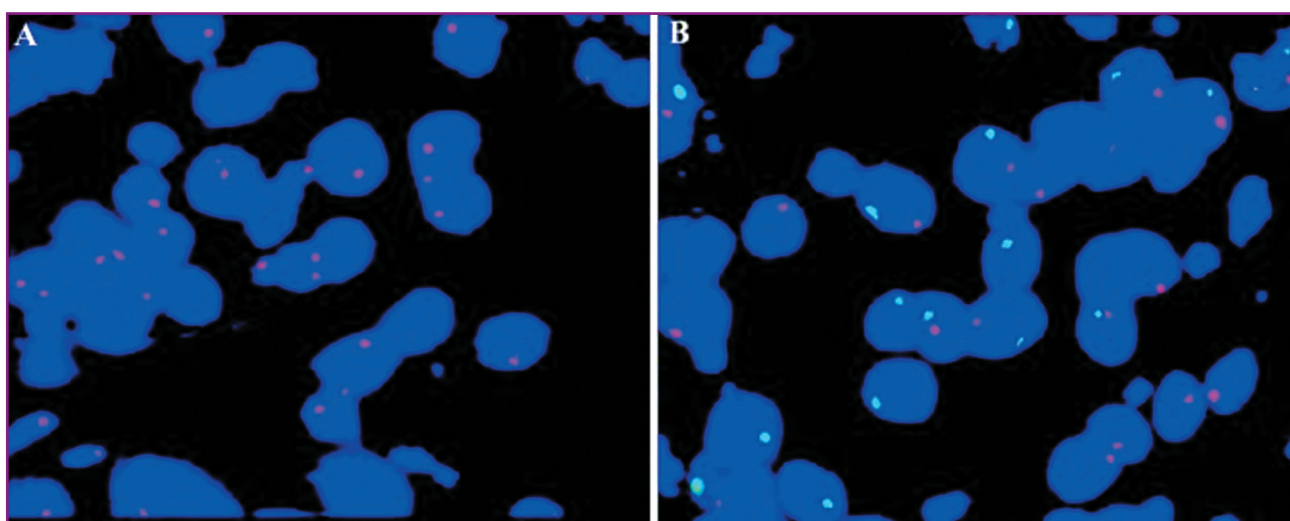


Рисунок 1. Виявлення МСК пуповинної крові в зразку біопсії НАТ реципієнта за допомогою багатозондового аналізу FISH: А) зразок біопсії жінки-реципієнта: два червоних сигнали вказують на хромосоми XX; хромосом XY виявлено не було; оригінальне збільшення зображень FISH, олійний об'єктив ($\times 100$); В) зразок біопсії контрольного чоловіка-реципієнта: один червоний і один зелений сигнали вказують на хромосоми XY; оригінальне збільшення зображень FISH, олійний об'єктив ($\times 100$)

Клінічні дослідження показали, що інфузія стовбурових клітин реципієнтам ниркового трансплантата є безпечною і не дає значимих побічних ефектів навіть протягом тривалого періоду спостереження (5–7 років).

Введення стовбурових клітин при трансплантації нирки може сприяти розвитку в реципієнтів довгострокового протолерогенного середовища й стабільної функції ниркового алотрансплантата на довгі роки, навіть на фоні зменшення доз імуносупресивних препаратів.

Питання вибору джерела, дози стовбурових клітин, терміну, кратності й способу їх введення для досягнення оптимального ефекту залишаються дискусійними.

Незважаючи на підтверджену безпеку й ефективність, застосування клітинних технологій у пацієнтів при трансплантації нирки можливе лише за умови проведення подальших клінічних досліджень.

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

Внесок авторів в роботу над статтею: Зограб'ян Р.О. — концепція і дизайн роботи; Вороняк О.С. — пошук й обробка матеріалів, написання тексту.

References

- Coemans M, Süsal C, Döhler B, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):964-973. doi:10.1016/j.kint.2018.05.018.
- Justiz Vaillant AA, author; Mohseni M, editor. *Chronic Transplantation Rejection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
- Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015 Jan;28(1):10-21. doi:10.1111/tri.12413.
- Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, Rajkariar R, Byrne C, Chowdhury TA. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabet Med.* 2014 Nov;31(11):1284-1292. doi:10.1111/dme.12534.
- Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Sep;6(9):511-519. doi:10.1038/nrneph.2010.102.
- Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1758-1774. doi:10.1681/ASN.2004121113.
- Tsai YF, Liu FC, Kuo CF, Chung TT, Yu HP. Graft outcomes following immunosuppressive therapy with different combinations in kidney transplant recipients: a nationwide cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Jun 12;14:1099-1110. doi:10.2147/TCRM.S164323.
- Foley RN, Chen SC, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):392-398. doi:10.1038/ki.2014.15.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999 Apr 2;284(5411):143-147. doi:10.1126/science.284.5411.143.
- Divya MS, Roshin GE, Divya TS, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells consist of a unique population of progenitors co-expressing mesenchymal stem cell and neuronal markers capable of instantaneous neuronal differentiation. *Stem Cell Res Ther.* 2012 Dec 19;3(6):57. doi:10.1186/scrt148.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317. doi:10.1080/14653240600855905.
- Soloveva VV, Tazetdinova LG, Rizvanov AA. *Vydelenie, kul'tivirovanie i biokhimicheskii analiz pervichnykh kletok cheloveka: uchebnoe posobie [Isolation, cultivation and biochemical analysis of primary human cells: a textbook]. Kazan: Kazan Federal University; 2018. 114 p. (in Russian).*
- Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 4;4(3):65. doi:10.1186/scrt216.
- Chiesa S, Morbelli S, Morando S, et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17384-17389. doi:10.1073/pnas.1103650108.
- Djouad F, Charbonnier LM, Bouffî C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. *Stem Cells.* 2007 Aug;25(8):2025-2032. doi:10.1634/stemcells.2006-0548.
- Lisiany NI. Mesenchymal stem cells and immunological properties. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2013;59(3):126-134. (in Ukrainian).
- Spaas JH, De Schauwer C, Cornillie P, Meyer E, Van Soom A, Van de Walle GR. Culture and characterisation of equine peripheral blood mesenchymal stromal cells. *Vet J.* 2013 Jan;195(1):107-113. doi:10.1016/j.tvjl.2012.05.006.
- Lu Y, Liu J, Liu Y, et al. TLR4 plays a crucial role in MSC-induced inhibition of NK cell function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 21;464(2):541-547. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.002.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):367-372. doi:10.1182/blood-2005-07-2657.
- Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* 2012 Sep 26;3:297. doi:10.3389/fimmu.2012.00297.
- Batsali AK, Kastrinaki MC, Papadaki HA, Pontikoglou C. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013 Mar;8(2):144-155. doi:10.2174/1574888x11308020005.
- Babiichuk LA, Riazantsev VV, Zubova OL, Zubov PM. Hematopoietic stem cells of cord blood: new methods of isolation and cryopreservation. *Transplantologiya.* 2007;9(1):13-15. (in Russian).
- Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;27(Suppl 2):112-120. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x.

24. Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med.* 2011 Mar;5(1):94-100. doi:10.1007/s11684-011-0116-z.
25. Chambers DC, Enever D, Ilic N, et al. A phase Ib study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiology.* 2014 Oct;19(7):1013-1018. doi:10.1111/resp.12343.
26. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Feb;6(2):412-422. doi:10.2215/CJN.04950610.
27. Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Mar 21;307(11):1169-1177. doi:10.1001/jama.2012.316.
28. Ciancio G, Sageshima J, Akpinar E, et al. A randomized pilot study of donor stem cell infusion in living-related kidney transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplantation.* 2013 Nov 15;96(9):800-806. doi:10.1097/TP.0b013e3182a0f68c.
29. Erpicum P, Weekers L, Detry O, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int.* 2019 Mar;95(3):693-707. doi:10.1016/j.kint.2018.08.046.
30. Sun Q, Huang Z, Han F, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2018 Mar 7;16(1):52. doi:10.1186/s12967-018-1422-x.
31. Perico N, Casiraghi F, Todeschini M, et al. Long-Term Clinical and Immunological Profile of Kidney Transplant Patients Given Mesenchymal Stromal Cell Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018 Jun 14;9:1359. doi:10.3389/fimmu.2018.01359.
32. Wolbank S, Stadler G, Peterbauer A, et al. Telomerase immortalized human amnion- and adipose-derived mesenchymal stem cells: maintenance of differentiation and immunomodulatory characteristics. *Tissue Eng Part A.* 2009 Jul;15(7):1843-1854. doi:10.1089/ten.tea.2008.0205.
33. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells.* 2008 Feb;26(2):300-311. doi:10.1634/stemcells.2007-0594.
34. Miki T. Amnion-derived stem cells: in quest of clinical applications. *Stem Cell Res Ther.* 2011 May 19;2(3):25. doi:10.1186/scrt66.

Отримано/Received 21.10.2021

Рецензовано/Revised 03.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021 ■

Information about authors

Ruben O. Zograbyan, MD, PhD, the Head of Kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>.

Oleksii S. Voroniak, surgeon of kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>

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.

The authors' contribution: Zograbyan R.O. — conception and design of the work; Voroniak A.S. — search and processing of the material, writing the text.

A.S. Voroniak, R.O. Zograbyan

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv, Ukraine

The opportunity of stem cells application in kidney transplantation: clinical studies (review)

Abstract. Kidney transplantation remains the optimal method of end-stage renal disease treatment, but the result of such operations depends on the immune response of the recipient to the transplanted organ. Side effects of modern immunosuppressive drugs, such as nephrotoxicity, opportunistic infection, and increased risk of cancer, negatively affect the long-term results of transplantation. In recent years, studies of the properties and uses of stem cells have aroused considerable interest and expectations. The biological characteristics of stem cells, including multi-row differentiation, self-guidance, paracrine effects, immunomodulation, ability to suppress the immune response against graft, have opened new horizons for their use in kidney transplantation, but according to different studies, the safety and effectiveness of stem cells clinical use remain controversial. The use of stem cells in animal models with renal failure shows better results in the postoperative period and provides an opportunity

for clinical research in the context of creating alternative induction therapy in kidney transplantation. The preclinical efficiency of stem cells in the chronic renal failure model and renal allotransplantation in laboratory animals showed their unique potential to improve function and repair the damaged kidney. They also demonstrate immunosuppressive effects that realize in the inhibition of T-cell proliferation and dendritic cells maturation, the induction of T-regulatory cells, which can improve the long-term results of kidney allotransplantation. This review summarizes the results of previous studies and is aimed to provide an objective point of view based on a comprehensive analysis of currently known advantages and disadvantages of stem cell therapy in kidney transplantation and highlights aspects that require further research.

Keywords: kidney transplantation; stem cells; induction therapy; renal failure; literature review

Вороняк А.С., Зограб'ян Р.А.

Національний інститут хірургії і трансплантології імені А.А. Шалімова, г. Київ, Україна

**Возможность использования стволовых клеток при трансплантации почки:
клинические исследования (обзор литературы)**

Резюме. Трансплантация почки, безусловно, остается оптимальным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности, а результат зависит от иммунной реакции организма реципиента на пересаженный орган. Побочные эффекты современных иммуносупрессивных препаратов, такие как нефротоксичность, оппортунистическая инфекция и повышенный риск онкологических заболеваний, негативно влияют на долгосрочные результаты трансплантации. В последние годы исследование свойств и возможности использования стволовых клеток вызвало значительный интерес и ожидания. Биологические характеристики стволовых клеток, включающие многорядную дифференциацию, самонаведение, паракринный эффект, иммуномодуляцию, способность ингибировать иммунный ответ хозяина против трансплантата, лежащие в основе острого и хронического отторжения трансплантата, открыли новые горизонты для их применения при трансплантации почки. Проведенные исследования показывают, что биологическая активность стволовых клеток зависит от состояния организма реципиента, а безопасность и эффективность их клинического применения остаются противоречивыми. Использование стволовых клеток на животных моделях с почечной недостаточностью

показывает лучшие результаты в послеоперационном периоде и дает возможность проведения клинических исследований в контексте создания альтернативной индукционной терапии при трансплантации почки. Литературный анализ доклинической эффективности применения стволовых клеток при хронической почечной недостаточности и аллотрансплантации почки у лабораторных животных показал их уникальный потенциал для улучшения функции и восстановления поврежденной почки, а также наличие иммуносупрессивных эффектов, включающих ингибирование пролиферации Т-клеток, созревание дендритных клеток и индукцию Т-регуляторных клеток, что может улучшить отдаленные результаты аллотрансплантации почки. Этот обзор обобщает результаты проведенных ранее исследований и имеет цель представить объективную точку зрения, основанную на всестороннем анализе имеющихся в настоящее время преимуществ и недостатков внедрения терапии на основе стволовых клеток при трансплантации почки, и осветить аспекты, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация почки; стволовые клетки; индукционная терапия; почечная недостаточность; обзор литературы

Денова Л.Д. 

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

Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):237-243. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898

Резюме. Уромодулін — це нефроспецифічний білок, який є найбільш поширеним у нормальній сечі. І хоча він відомий більше 70 років, функція уромодуліну залишається до кінця не ясною. Уромодулін бере участь у регулюванні транспорту солей, захищає від інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема слизову оболонку сечового міхура, та попереджає утворення каменів у нирках, а також відіграє роль у пошкодженні нирок та вродженому імунітеті. Активно досліджуються сироватковий уромодулін та уромодулін сечі, добова екскреція та екскреція уромодуліну на мілілітр кліренсу креатиніну. Завдяки повногеномним дослідженням асоціації був встановлений зв'язок між мутаціями гена уромодуліну й автосомно-домінантними тубулоінтерстиціальними захворюваннями нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; уромодулін; оксидантний стрес; креатинін; нефролітаз; фіброз нирок; тубулоінтерстиціальні захворювання нирок; інфекції сечовивідних шляхів

Уромодулін (UMOD), також відомий як білок Тамма — Хорсфалла, був уперше відкритий в 1950 р. Таммом і Хорсфаллом як інгібітор вірусної гемаглютинації в сечі і повторно відкритий 35 роками пізніше Мучмором і Декером як імуномодуючий глікопротеїн, а в 1987 році Pennica et al. визначили первинну структуру UMOD, що свідчила про те, що UMOD ідентичний білку Тамма — Хорсфалла [5, 9, 14, 15, 46].

Він є найбільш поширеним білком у нормальній сечі людини [1, 2, 9]. UMOD є білком масою 90 кДа, що утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають товстий висхідний відділ (TAL) петлі Генле і дистальні каналці [1, 5, 20–22]. В просвіті каналців UMOD утворює високомолекулярні ниті, що входять до складу матриці гіалінових циліндрів [1, 3, 24, 41]. Накопичення аномального UMOD у клітинах каналців призводить до їх загибелі [4].

UMOD схильний до сильного глікування, на яке припадає 30–40 % від його загальної молекулярної маси, зміни у профілі глікозилювання цього білка можуть бути потенційним біомаркером здоров'я нирок [5, 32], та має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00) [5]. UMOD — це кислий білок, глікозилфосфатидилінозитол (GPI), він погано забарвлюється кумасі синім, і його майже не видно при електрофорезі в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію [5].

Білок-попередник складається з 640 амінокислот на основі комплементарної послідовності ДНК [5]. Мотиви, ідентифіковані в первинній послідовності UMOD, включають сигнальний пептид, що спрямовує його вхід у секреторний шлях (залишки 1–24), один домен, подібний до епідермального фактора росту (EGF-подібний) (залишки 31–64), два кальцій-зв'язуючих EGF-подібних доменів (залишки 65–107 і 108–149), домен D8C, що містить вісім консервативних цистеїнів (залишки 199–287), четвертий EGF-подібний домен (залишки 295–319), один zona pellucida-подібний домен (залишки 334–585), вісім потенційних сайтів N-пов'язаного глікозилювання та ділянку гідрофобних амінокислот на С-кінці, що діє як сигнал для закріплення GPI (залишок 614) [5].

В утворенні 24 дисульфідних містків беруть участь 48 залишків цистеїну [5, 9]. Передбачається, що EGF-подібні домени опосередковують взаємодію з білками UMOD, а ZP-подібний домен сприяє самоагрегації та полімеризації [5]. Оскільки UMOD має лідерний пептид і є GPI-заякореним білком плазматичної мембрани, його синтез та внутрішньоклітинний транспорт тривають із добре визначеним секреторним шляхом [5, 9].

Під час біосинтезу попередник UMOD котрансляційно транслюється в ендоплазматичний ретикулум (ER), де сигнальний пептид видаляється, а білок глі-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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: Денова Л.Д., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com
For correspondence: Lidiia D. Denova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

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

козується на 7 із 8 потенційних сайтів глікозилювання, утворюються дисульфідні зв'язки і додається поперечно сформований якір GPI на його С-кінці, є припущення, що, швидше за все, на S614 [5].

Після цього додавання пов'язаний з мембраною UMOD транспортується в апарат Гольджі, де урізаються глікани з високим умістом маноз і додаються складні глікани. І зрілі глікани, і якір GPI є сортуєчими сигналами, що спрямовують білок переважно до апікальної мембрани епітеліальних клітин TAL [5].

Є припущення, що UMOD досягає просвітної сторони плазматичної мембрани в некомпетентній до полімеризації конформації, що зберігається за рахунок взаємодії двох гідрофобних мотивів, один із яких розташований у домені ZP, що називається внутрішньою гідрофобною ділянкою (IHP, залишки 430–462), а інший розташований між доменом ZP і якірним сайтом GPI, що називається зовнішньою гідрофобною ділянкою (EHP, залишки 598–607) [5].

Протеолітичне розщеплення нещодавно ідентифікованою протеазою гепсину за залишком F587 порушує гідрофобну взаємодію між IHP та EHP, генеруючи здатний до полімеризації мономер, який згодом збирається в полімерні філаменти [5]. UMOD секретується з сечею у вигляді високомолекулярного полімеру ($M_r = 1\text{--}10 \times 10^6$ Да), який при електронно-мікроскопічному аналізі проявляється у вигляді фібрилярної матриці, що може мати гелеподібну структуру залежно від іонної сили [5].

Мономер UMOD у сечі складається з 563 амінокислот і, залежно від статусу глікозилювання, мігрує у вигляді смуги 80–90 кДа [5]. Усічена форма, в якій відсутня частина домену полімеризації ZP, може бути виділена з сечі. Ця форма є переважно мономерною, хоча вона також може утворювати димери, оскільки зберігає N-кінцеву частину домену ZP [5].

Вважається, що стадія, яка обмежує швидкість дозрівання UMOD, є процесингом в ЕР через його складну третинну структуру, що визначається великою кількістю залишків цистеїну (48,7 % умісту амінокислот), які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних містків [5]. В ЕР глікозилювання ініціюється на 7 із 8 потенційних сайтів N-зв'язаного глікозилювання [5]. У комплексі Гольджі всі гліканові ланцюги модифікуються до складних поліантних вуглеводів із кінцевими сіловими кислотами, за винятком N274, що зберігає високоманозний фрагмент [5].

Крім цього класичного апікального націлювання, UMOD також сортується меншою мірою на базолатеральний домен каналцевих епітеліальних клітин, як продемонстровано конфокальною імуофлуоресценцією та електронною мікроскопією [5].

Відсортований базолатерально UMOD вивільняється в інтерстиції, де він потрапляє в кровотік і стає частиною протеому сироватки, де його можна легко виміряти за допомогою імуоаналізів [5]. Механізми, які керують базолатеральним вивільненням UMOD, ще не зрозумілі, але циркулююча форма UMOD є пе-

реважно мономерною, як нещодавно було показано Micanovic et al. [5].

Невідомо, чому циркулюючий UMOD, незважаючи на свою повну довжину, не полімеризується. Можливо, це пов'язано з його низькою концентрацією в сироватці крові порівняно з сечею (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [5].

Інші пояснення включають альтернативний сайт розщеплення на С-кінці, який зберігає послідовність ЕНР і перешкоджає агрегації домену ZP [5].

Нещодавня робота Tokonami et al. показала роль рецептора, чутливого до кальцію, у регуляції транспорту UMOD у TAL-клітинах та вивільнення в апікальній частині з сечею [5]. UMOD в першу чергу експресується в клітинах TAL Генле та дистальних каналцях, але macula densa в клітинах відсутня [5]. Цей патерн експресії UMOD встановлений насамперед у гризунів і меншою мірою — в нирках людини [5].

Захват внутрішньоклітинного уромодуліну всередині ЕР, імовірно, відіграє важливу роль у визначенні тубулоінтерстиціального фіброзу та ниркової недостатності [19, 47].

Постійно спостерігається осередкова експресія UMOD в деяких клубочках у людей [5]. Підтвердження цього можна побачити в загальнодоступній базі даних атласів з використанням безлічі антитіл, застосованих у різних ділянках тканини нирок людини. Також це було повідомлено McGiven et al. (1978 р.) у серії біопсій нирок людини [5].

Значення цієї випадкової присутності UMOD у капсулі Боумена або клубочках у нирках людини є невідомим, але на функцію клубочків певною мірою впливає дефіцит UMOD, а певні мутації UMOD можуть призводити до гломерулокістозної хвороби нирок, спадкового захворювання нирок [35], що характеризується кістозним розширенням капсули Боумена та колапсом клубочкового пучка [5, 29].

Промотор UMOD, скоріше за все, регулюється великою мережею взаємодіючих факторів транскрипції [5]. Один із цих факторів, ядерний фактор гепатоцитів 1 β , активує експресію UMOD. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у регуляторній ділянці гена UMOD також впливають на експресію UMOD [5].

Інші фактори, такі як харчова сіль та діуретики, також впливають на експресію UMOD [5]. Ці останні ефекти, ймовірно, пов'язані із взаємодією між UMOD та переносниками іонів, на які націлені діуретики [5]. Синтез UMOD є динамічним і, ймовірно, варіює залежно від фізіологічних і патологічних факторів стресу та маси нефрону [5, 10]. Експресія UMOD збільшується на ранніх стадіях діабету навіть без ознак ушкодження нирок [5]. Експресія UMOD також може коливатися навіть за нормальної функції нирок, що продемонстровано різними вимірами UMOD як у сироватці, так і в сечі [5].

Хоча було висловлено припущення, що продукція UMOD досягає плато за межами швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) 90 мл, дисперсія UMOD залишається досить високою, враховуючи, що при нормальній

функції нирок вплив ШКФ або маси нефрону на рівні UMOD знижується порівняно з іншими регуляторними факторами, які модулюють експресію та продукцію UMOD [5].

У той час як UMOD виводиться із сечею зі швидкістю 30–60 мг/день при нормальній функції нирок, діапазон UMOD у сироватці менш встановлений (30–500 нг/мл), і в кількох недавніх дослідженнях вимірювався сироватковий UMOD у кількох когортах [5]. І сечовий, і сироватковий рівень UMOD безпосередньо пов'язані з функцією нирок [5].

Однак експресія та секреція UMOD дуже динамічні і можуть швидко змінюватись у відповідь на патофізіологічні умови [5]. UMOD регулюється мережею факторів транскрипції — це свідчить про те, що даний білок знаходиться під складним регулюванням і що зміни його рівня є результатом складних взаємодій [5].

UMOD — це багатофункціональний білок, який відіграє важливу роль у сечовому та системному гомеостазі та структурні й функціональні зміни якого можуть призвести до низки захворювань нирок і в сечовивідних шляхах [5].

Є підстави припускати, ґрунтуючись на доказах, кількість яких збільшується, що UMOD є ще одним гормоноподібним пептидом, який продукується нирками та формує системний імунітет і запальний сигнальний баланс [5].

Також є дані, які свідчать, що білок UMOD, отриманий із нирок, є регулятором окислювального стресу [7]. Хоча більшість UMOD виділяється з сечею, невелика кількість виділяється в інтерстиції нирок і в кровообіг [7].

Функція уромодуліну залишається незрозумілою, але наявні дані дозволяють припускати, що цей білок може регулювати транспорт солі, захищати від інфекцій сечовивідних шляхів і каменів у нирках, а також відігравати роль у пошкодженні нирок і вродженому імунітеті [1, 9, 14, 17, 34].

Інтерес до уромодуліну був посилений генетичними дослідженнями, в яких повідомлялося про участь гена UMOD, що кодує UMOD, у спектрі рідкісних і поширених захворювань нирок [1, 17].

Рідкісні мутації в UMOD викликають автосомно-домінантну тубулоінтерстиціальну хворобу нирок, що призводить до хронічної хвороби нирок (ХХН) [1, 5]. Мутація C105F призводить до утворення автоантитіл до агрегованого неправильно згорнутого білка з утворенням імунних комплексів і фіброзом нирок [12].

Крім того, повногеномні дослідження асоціації виявили загальні варіанти UMOD, що сильно пов'язані з ризиком ХХН, а також з гіпертонією та каменями в нирках у загальній популяції [1, 5, 42].

Хоча більша частина UMOD експортується до апікального полюса каналцевих клітин і вивільняється з сечею, частина мономерного білка виділяється через базолатеральну плазматичну мембрану в інтерстиції і, більше того, в кровотік [9].

Базолатеральне вивільнення UMOD може брати участь у перехресній взаємодії між сегментами канал-

ців, включаючи TAL та проксимальні каналці, захищаючи від гострого ішемічного ушкодження та модулюючи імунну відповідь [9, 33].

Картування N-глікозилювання та біофізичні аналізи показали, що уромодулін діє як полівалентний ліганд для бактеріального адгезину ворсинок 1-го типу, представляючи специфічні епітопи на регулярно розташованих плечах [3].

Візуалізація взаємодії «уромодулін — уропатоген» *in vitro* та в сечі пацієнта показала, що філаменти уромодуліну зв'язуються з уропатогенами та опосередковують агрегацію бактерій, що, ймовірно, запобігає адгезії та сприяє виведенню при сечовипусканні [3].

Фактично UMOD відводиться роль у таких функціях, як: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та ранніх клітинах дистальних каналців, гомеостаз кальцію та магнію, перехресний потік з проксимальними каналцями в нирках, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз мононуклеарних фагоцитів у нирках, сприйнятливість та відповідь на пошкодження нирок та інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ), захист від інфекцій сечовивідних шляхів за рахунок зв'язування маноз із фімбріями 1-го типу уропатогенної *Escherichia coli* [9], захист слизової оболонки сечового міхура від інфекцій [8, 15] та патогенез ниркових каменів [1, 5, 26], захист від літогенезу нирок за рахунок зменшення агрегації кристалів кальцію [9, 31].

Крім того, мутації в ділянці кодування UMOD були причинно пов'язані з групою автосомно-домінантних прогресуючих захворювань нирок, що разом називаються уромодулін-асоційованою хворобою нирок (UAKD) [1, 5].

Недавні генетичні дослідження виявили SNP у вищій регуляторній ділянці UMOD, пов'язані з різним ризиком гіпертонії та ХХН [5, 11, 15, 27].

Привертає увагу таке явище, як градієнт концентрації UMOD від сечі (найвищий) до сироватки (найнижчий). Мабуть, існує й інший градієнт концентрації UMOD в інтерстиції між мозковою речовиною (де щільність TAL підвищена) та корою [5]. Крім регулювання складних фізіологічних функцій (зміна градієнта сигналів стресу), градієнти важливі для хемотаксису, і цілком імовірно, що такий градієнт UMOD може бути важливим у гомеостазі мононуклеарних фагоцитарних клітин (МРС) у внутрішній смузі зовнішньої оболонки *medulla*, оскільки миші з нокаутом UMOD мають знижену популяцію МРС у цій галузі [5].

Всередині TAL та дистального звивистого каналця (DCT) UMOD регулює водонепроникність та активність котранспортера хлориду натрію та калію типу 2 (NKCC2), ниркового зовнішнього мозкового каналу калію та котранспортерів хлориду натрію [2, 5, 36, 38].

Нещодавнє дослідження Liu et al. показало, що хронічний дефіцит UMOD призводить до компенсаторного збільшення проксимальної реабсорбції розчинених речовин, яке супроводжується активацією транспортерів уратів, що спочатку запускається зниженням апікальної транслокації NKCC2 у TAL-клітинах [2, 5].

Ці зміни призводять до гіпертонії та гіперурикемії, які є фенотиповими ознаками, що постійно присутні при пізніх стадіях ХХН, стані відносного дефіциту UMOD [5]. У сечі UMOD може регулювати реабсорбцію кальцію та магнію в DCT і клітинах сполучного сегмента, модулюючи достаток транзиторних рецепторних потенційних катіонних каналів підродиної V, член 5, і транзиторних рецепторних потенційних катіонних каналів підродиної 1 [2, 5].

У нирковому інтерстиції UMOD може впливати на кілька типів клітин у цьому мікрооточенні [5]. Отримуючи доступ до базолатерального домену епітеліальних клітин, UMOD інгібує прозапальну передачу сигналів із сусідніх проксимальних каналців, зокрема вивільнення нейтрофілів та хемокинів і вироблення інтерлейкіну (IL) 23, що може стимулювати вивільнення IL-17, який здатен викликати посилення гранулопоезу за рахунок гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора [5].

Отже, зміни рівнів UMOD в інтерстиції можна розцінювати як сигнали стресу або небезпеки, що запускають відповідь епітелію, яка переростає у більш системну реакцію [5]. UMOD також буде взаємодіяти з імунними клітинами в нирковому інтерстиції. UMOD є важливим регулятором чисельності та фагоцитарної активності резидентних MPC [5].

Ця роль має важливе значення для імунного балансу у нирковому інтерстиції, який може бути порушений під час травми. Якщо UMOD вивільняється нирками у кровотік, чи має циркулюючий UMOD вплив на інші органи [5]? Наприклад, за даними I. Alesutan et al., «циркулюючий уромодулін пригнічує кальцифікацію судин, перешкоджаючи передачі сигналів прозапальних цитокінів» [25].

Це можливий сценарій, враховуючи дію UMOD на епітеліальні та імунні клітини; можуть бути далекосяжні наслідки, що виходять далеко за межі нирок. Ступінь впливу UMOD на системи органів, відмінних від нирок, може сильно залежати від рівнів їхнього кровообігу [5].

Деякі недавні дослідження показали, що рівні UMOD у сироватці обернено корелюють з маркерами запалення, такими як С-реактивний білок та IL-1 β , незалежно від функції нирок і навіть у пацієнтів з нормальною функцією нирок [5].

Родина білків тимчасового рецепторного потенціалу меластатину (TRPM) є великою групою іонних каналів, що експресуються в декількох типах клітин ссавців. Багато досліджень показали, що ці канали мають вирішальне значення для виконання кількох фізіологічних функцій [6].

Крім того, велика кількість доказів вказує на те, що ці канали також беруть участь у численних захворюваннях людини, відомих як каннелопатії [6]. Характерними подіями, що часто спостерігаються на фоні патологічних станів, є підвищення вмісту внутрішньоклітинних окисних агентів порівняно з відновлювальними молекулами, зміщення окислювально-відновного балансу та індукція окислювального стресу [6, 18].

Зокрема, три члени підродиної TRPM — TRPM2, TRPM4 і TRPM7 — мають єдину особливість: їх активність модулюється окиснювальним стресом. Через збільшення окисного стресу ці канали TRPM функціонують аберантно, сприяючи виникненню та розвитку хвороб [6].

Збільшення, відсутність або модифікації функцій цих редокс-модульованих каналів TRPM пов'язані з клітинною дисфункцією та патологіями людини. Вплив окисного стресу на іонні канали стає важливою частиною патогенетичного механізму [6]. Таким чином, іонні канали, що модулюються окиснювальним стресом, більш схильні до виникнення патологічних станів, ніж канали, що не залежать від окиснювача [6].

Досліджуються найбільш важливі результати щодо участі іонних каналів TRPM, що модулюються окиснювальним стресом, TRPM2, TRPM4 і TRPM7, у захворюваннях людини [6]. Ці канали розглядаються як можливі мішені для розроблення ліків. Модифікації функцій цих редокс-модульованих каналів TRPM пов'язані з клітинною дисфункцією та патологіями людини [6].

Вплив окисного стресу на іонні канали стає важливою частиною патогенетичного механізму. Таким чином, іонні канали, що модулюються окиснювальним стресом, більш схильні до виникнення патологічних станів, ніж канали, що не залежать від окиснювача [6].

Щоб дослідити молекулярні сигнали, що регулюються UMOD у клітинах нирок, Ель-Ачкар та його колеги використовували неупереджені підходи. Вони показують, що уромодулін пригнічує активацію RAC1-JNK у клітинах проксимальних каналців і що дефіцит UMOD призводить до посилення системного та ниркового окиснювального стресу [7]. Циркулюючий уромодулін пригнічує системний окиснювальний стрес за рахунок інактивації каналу TRPM2 [37].

«Регулювання окиснювального стресу може пояснити зв'язок між рівнем уромодуліну в сироватці та системними наслідками, — зазначає Ель-Ачкар. — Якщо наші результати підтвердяться у великих дослідженнях на людях, ми передбачаємо майбутні терапевтичні стратегії, спрямовані на підвищення рівня системного уромодуліну в конкретних клінічних ситуаціях, що характеризуються вираженням дефіцитом уромодуліну» [7].

UMOD у сечі є біомаркером тубулярної маси та функції каналців (функціональний тубулярний маркер) у загальній популяції, а також у підгрупах хворих [9]. Зокрема, більш високі рівні уромодуліну в сечі були пов'язані з нижчим ризиком зменшення рШКФ, нижчим ризиком розвитку ХХН, нижчим ризиком післяопераційної ГНН та нижчим ризиком смертності населення літнього віку [9].

Кожна людина народжується з певною кількістю нефронів. Оцінка цього числа (тобто маси нефронів) є важливою, оскільки низька маса нефронів при народженні є фактором ризику гіпертонії та/або ХХН [10].

Зменшення кількості нефронів призводить до гіперфільтрації, збільшення внутрішньоклубочкового

тиску та, у довгостроковій перспективі, до гломеруло-склерозу [10]. Рівень UMOD у сечі є кандидатом-маркером для оцінки маси нефронів [10].

UMOD відводиться наступна роль: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та клітинах DCT, гомеостаз кальцію та магнію, перехресний потік в проксимальних канальцях нирок, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз MPC у нирках, сприйнятливості і відповідь на пошкодження нирок та ІСШ і патогенез ниркових каменів [5, 39].

Крім того, як йшлося вище, мутації в ділянці кодування UMOD були причинно пов'язані з групою ауто-сомно-домінантних прогресуючих захворювань нирок — так званих UAKD [5, 43].

Зменшення кількості канальцевих клітин, що спостерігається при ХХН через інтерстиціальний фіброз/канальцеву атрофію, супроводжується зниженням концентрації уромодуліну в сечі та сироватці [13]. Сироватковий уромодулін (sUMOD) може бути новим біомаркером функції нирок і цілісності канальців [16, 23, 28, 30, 45]. Він значною мірою пов'язаний з порушенням метаболізму глюкози та розвитком переддіабету та діабету [44].

Прогностичну цінність має уромодулін сечі (uUMOD) для діагностики швидкого прогресування ХХН [40, 48].

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

References

- Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Sep;13(9):525-544. doi: 10.1038/nrneph.2017.101.
- Wolf MTF, Zhang J, Nie M. Uromodulin in mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Sep;28(5):481-489. doi: 10.1097/MNH.0000000000000522.
- Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science*. 2020 Aug 21;369(6506):1005-1010. doi: 10.1126/science.aaz9866.
- Bleyer AJ, Zivná M, Knoch S. Uromodulin-associated kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c31-6. doi: 10.1159/000320889.
- Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jan 1;35(1):33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
- Simon F, Varela D, Cabello-Verrugio C. Oxidative stress-modulated TRPM ion channels in cell dysfunction and pathological conditions in humans. *Cell Signal*. 2013 Jul;25(7):1614-24. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.03.023.
- Carney EF. Uromodulin regulates oxidative stress. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):2. doi: 10.1038/s41581-019-0224-6.
- Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Mar;26(2):136-142. doi: 10.1097/MNH.0000000000000299.
- Ponte B, Devuyst O. Circulating Uromodulin and Risk of Cardiovascular Events and Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):589-591. doi: 10.2215/CJN.03580320.
- Pivin E, Ponte B, de Seigneux S, et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Oct 8;13(10):1556-1557. doi: 10.2215/CJN.03600318.
- Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):393-8. doi: 10.1159/000320681.
- Plotkin M, O'Brien CA, Goellner J, et al. A Uromodulin Mutation Drives Autoimmunity and Kidney Mononuclear Phagocyte Endoplasmic Reticulum Stress. *Am J Pathol*. 2020 Dec;190(12):2436-2452. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.015.
- Borštnar Š, Večerič-Haler Ž, Bošjančič E, et al. Uromodulin and microRNAs in Kidney Transplantation-Association with Kidney Graft Function. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 5;21(16):5592. doi: 10.3390/ijms21165592.
- Scolari F, Izzi C, Ghigeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1250-6. doi: 10.1093/ndt/gfu300.
- Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1151-8. doi: 10.1007/s00467-013-2563-z.
- Then C, Then HL, Lechner A, et al. Serum uromodulin and risk for cardiovascular morbidity and mortality in the community-based KORA F4 study. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;297:1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.030.
- Tokonami N, Olinger E, Debaix H, Houillier P, Devuyst O. The excretion of uromodulin is modulated by the calcium-sensing receptor. *Kidney Int*. 2018 Nov;94(5):882-886. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.022.
- Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83:477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817.
- Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis*. 2004 Dec;44(6):987-99. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.021.
- Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al; GCKD Study Investigators. Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 May 7;15(5):616-624. doi: 10.2215/CJN.11780919.
- El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis*. 2012 Mar;59(3):452-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054.
- Schiano G, Glaudemans B, Olinger E, et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019 Dec 20;9(1):19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
- Usui R, Ogawa T, Takahashi H, et al. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jan;25(1):28-36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y.
- Vyletal P, Bleyer AJ, Knoch S. Uromodulin biology and pathophysiology--an update. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(6):456-75. doi: 10.1159/000321013.

25. Whitehead M, Shanahan CM. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc Res*. 2021 Feb 22;117(3):651-652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348.
26. Immler R, Lange-Sperandio B, Steffen T, et al. Extratubular Polymerized Uromodulin Induces Leukocyte Recruitment and Inflammation In Vivo. *Front Immunol*. 2020 Dec 22;11:588245. doi: 10.3389/fimmu.2020.588245.
27. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):918-23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03132.
28. Bostom A, Steubl D, Garimella PS, et al. Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):275-282. doi: 10.1159/000489095.
29. Venkat-Raman G, Gast C, Marinaki A, Fairbanks L. From juvenile hyperuricaemia to dysfunctional uromodulin: an ongoing metamorphosis. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov;31(11):2035-42. doi: 10.1007/s00467-015-3308-y.
30. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019 Sep;33(9):648-650. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.023.
31. Krajcoviechova A, Marois-Blanchet FC, Troyanov S, et al. Uromodulin in a Pathway Between Decreased Renal Urate Excretion and Albuminuria. *Am J Hypertens*. 2019 Mar 16;32(4):384-392. doi: 10.1093/ajh/hpy190.
32. Patabandige MW, Go EP, Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2021 Feb 3;32(2):436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317.
33. Lv L, Wang J, Gao B, et al. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med*. 2018 Nov 19;16(1):316. doi: 10.1186/s12967-018-1693-2.
34. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 Aug;80(4):338-47. doi: 10.1038/ki.2011.134.
35. Lin Z, Yang J, Liu H, et al. A novel uromodulin mutation in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a pedigree-based study and literature review. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):146-151. doi: 10.1080/0886022X.2018.1450757.
36. Olinger E, Lake J, Sheehan S, et al. Hepsin-mediated Processing of Uromodulin is Crucial for Salt-sensitivity and Thick Ascending Limb Homeostasis. *Sci Rep*. 2019 Aug 23;9(1):12287. doi: 10.1038/s41598-019-48300-3.
37. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med*. 2019 Oct 2;11(512):eaaw3639. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3639.
38. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):701-715. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.021.
39. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ortiz A. Uromodulin, inflammasomes, and pyroptosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Nov;23(11):1761-3. doi: 10.1681/ASN.2012090942.
40. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Urinary uromodulin independently predicts end-stage renal disease and rapid kidney function decline in a cohort of chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15808. doi: 10.1097/MD.00000000000015808.
41. Stsiapanava A, Xu C, Brunati M, Zamora-Caballero S, et al. Cryo-EM structure of native human uromodulin, a zona pellucida module polymer. *EMBO J*. 2020 Dec 15;39(24):e106807. doi: 10.15252/embj.2020106807.
42. Kraus D, Wanner C. Uromodulin in the Bloodstream: Old Wine in a New Wineskin. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):1955-1957. doi: 10.1681/ASN.2017040447.
43. Bleyer AJ, Kmoch S. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):6-8. doi: 10.2215/CJN.12201115.
44. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5798. doi: 10.1097/MD.0000000000005798.
45. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens*. 2018 Jan;36(1):110-118. doi: 10.1097/HJH.0000000000001527.
46. Bednarek-Skublewska A, Woliński A. Uromodulin and its two discoverers: Igor Tamm and Frank Lappin Horsfall, Jr. *G Ital Nefrol*. 2018 Feb;35(Suppl 70):125-127.
47. Yu L, Pei F, Sun Q, et al. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J Cell Physiol*. 2021 Jul;236(7):5012-5021. doi: 10.1002/jcp.30208.
48. Fugiel A, Kuzniewski M, Fedak D. Uromodulin - can it be a new marker of kidney damage?. *Przegl Lek*. 2013;70(11):976-82. Polish.

Отримано/Received 01.11.2021

Рецензовано/Revised 15.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.11.2021 ■

Information about authors

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5678-5885

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.

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease

Abstract. Uromodulin is a nephrospecific protein that is most common in normal urine. And although it has been known for more than 70 years, the function of uromodulin remains unclear. Uromodulin is involved in regulating the transport of salts, protects against urinary tract infections, namely, the mucous membrane of the bladder, and prevents the formation of kidney stones, as well as plays a role in kidney damage and innate immunity. Serum uromodulin and uromodulin of urine, daily ex-

cretion and excretion of uromodulin per 1 milliliter of creatinine clearance are actively studied. Complete genome studies of the association have established a correlation between uromodulin gene mutations and autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease; uromodulin; oxidative stress; creatinine; nephrolithiasis; renal fibrosis; tubulointerstitial kidney disease; urinary tract infections

Денова Л.Д.

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

Уромодулин как потенциальный кандидат-маркер прогнозирования течения хронической болезни почек

Резюме. Уромодулин — это нефроспецифический белок, наиболее распространенный в нормальной моче. И хотя он известен более 70 лет, функция уромодулина остается до конца не ясной. Уромодулин принимает участие в регулировании транспорта солей, защищает от инфекций мочевыводящих путей, в частности слизистую мочевого пузыря, и предупреждает образование камней в почках, а также играет роль в повреждении почек и врожденном иммунитете. Активно исследуются сывороточный уромодулин и уромодулин мочи,

суточная экскреция и экскреция уромодулина на миллилитр клиренса креатинина. Благодаря полногеномным исследованиям ассоциации была установлена связь между мутациями гена уромодулина и аутосомно-доминантными тубулоинтерстициальными заболеваниями почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; уромодулин; оксидантный стресс; креатинин; нефролитиаз; фиброз почек; тубулоинтерстициальные заболевания почек; инфекции мочевыводящих путей