
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

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

Том 12, № 2, 2023

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



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 2, 2023

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 Заславський О.Ю.
Завідуюча редакцією Курпінченко 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:

v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане @mesangium88

Українською 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 15.06.2023 р., протокол № 3

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 7,90.
Зам. 2023-kidneys-44. Тираж 10 000 прим.

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

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, 2023
© Іванов Д.Д., 2023
© Заславський О.Ю., 2023



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 12, № 2, 2023

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:

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided @mesangium88

In Ukrainian 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 publications 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 15.06.2023, Protocol № 3

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7,90.

Order 2023-kidneys-44. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

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

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

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, 2023

© Ivanov D.D., 2023

© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	67	Appeal of Editor-in-Chief	67
-------------------------------------	----	---------------------------------	----

Настанови

Guidelines

Урологічні інфекції	68	Urological Infections	68
---------------------------	----	-----------------------------	----

Оригінальні статті

Original Articles

Чуб О.І. Глюкокортикоїди в лікуванні IgA-нефропатії: за і проти. Дані досліджень і власний досвід	75	O.I. Chub Glucocorticoids for the treatment of IgA nephropathy: pros and cons. Research data and own experience.....	75
Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну в пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок з урахуванням індексу коморбідності	84	L.D. Denova, D.D. Ivanov Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity	84
Іванов Д.Д. Організація спеціалізованої медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів (військовий стан) (на прикладі надання нефрологічної допомоги в Україні).....	100	D.D. Ivanov Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine).....	100

Погляд на проблему

Looking at the Problem

Мельник І.І. Рослинна їжа в раціоні, вегетаріанство та функція нирок.....	107	I.I. Melnyk Plant food in a diet, vegetarianism and kidney function.....	107
---	-----	--	-----

Огляд

Review

Шарапов О.Н., Абдуллаєв Ш.С. Мембранозна нефропатія: поточний стан проблеми.....	111	O.N. Sharapov, Sh.S. Abdullaev Membranous nephropathy: the current state of the problem	111
--	-----	---	-----

Клінічне спостереження

*Лагодич Є., Іванов Д., Вакуленко Л.,
Литвинова О.*
Клінічний випадок стероїдзалежного
нефротичного синдрому в дитини 119

Clinical Observation

*Ye. Lagodych, D. Ivanov, L. Vakulenko,
O. Lytvynova*
Clinical case of steroid-dependent nephrotic
syndrome in a child 119



Шановні колеги!

Слоган цього номера: «Я є, тому що ми є». Цього разу не буде притчі, проте буде справжня історія.

Під час однієї з міжнародних етнографічних експедицій до Африки британський антрополог вирішив поставити експеримент-гру з маленькими дітьми одного з африканських племен. При цьому плем'я, за оцінками учасників експедиції, перебувало на дуже низькому рівні розвитку.

Антрополог поставив кошик із фруктами під дерево на відстані 100 метрів і довго пояснював дітям від 5 до 7 років, яка мета завдання: «Перша дитина, яка дістанеться дерева, отримає весь кошик».

Коли було дано стартовий сигнал, усі спостерігачі були здивовані і шоковані побаченим. Діти просто пішли до мети **РАЗОМ, ТРИМАЮЧИСЬ ЗА РУКИ**,

поки не досягли дерева і не розділили плоди **ПОРІВНУ**.

Коли дітей запитали, чому вони так зробили, діти відповіли: «Убунту». Відповідь було перекладено так: «Як один із нас може бути щасливим, коли решта буде нещасливою?»

Ubuntu буквально означає «Я є, тому що ми є». І ці маленькі діти з африканського племені так розуміють весь принцип життя та справжнє джерело щастя.

З повагою, Дмитро Іванов ■





DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.401>

Урологічні інфекції
Urological Infections

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, Italy 2023. ISBN 978-94-92671-19-6

Класифікація ІСШ		Classification of UTI	
Неускладнені ІСШ	Гостра, спорадична або рецидивуюча нижня (неускладнений цистит) і/або верхня (неускладнений пієлонефрит) ІСШ у невагітних жінок без відомих відповідних анатомічних і функціональних аномалій сечовивідних шляхів або супутніх захворювань	Uncomplicated UTIs	Acute, sporadic or recurrent lower (uncomplicated cystitis) and/or upper (uncomplicated pyelonephritis) UTI, limited to non-pregnant women with no known relevant anatomical and functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities
Ускладнені ІСШ	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені. У більш вузькому сенсі означає ІСШ у пацієнта з підвищеним ризиком ускладненого перебігу: тобто всі чоловіки, вагітні жінки, пацієнти з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечовивідних шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок і/або іншими супутніми імунodefіцитними захворюваннями, наприклад діабетом	Complicated UTIs	All UTIs which are not defined as uncomplicated. Meaning in a narrower sense UTIs in a patient with an increased chance of a complicated course: i.e. all men, pregnant women, patients with relevant anatomical or functional abnormalities of the urinary tract, indwelling urinary catheters, renal diseases, and/or with other concomitant immunocompromising diseases for example, diabetes
Повторні ІСШ	Рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ із частотою не менше від трьох ІСШ на рік або двох ІСШ за останні шість місяців	Recurrent UTIs	Recurrences of uncomplicated and/or complicated UTIs, with a frequency of at least three UTIs/year or two UTIs in the last six months
Катетер-асоційовані ІСШ	Катетер-асоційована інфекція сечовивідних шляхів (КА-ІСШ) належить до ІСШ, що виникають у людини, сечовивідні шляхи якої на даний момент катетеризовані або якій катетер був встановлений протягом останніх 48 годин	Catheter-associated UTIs	Catheter-associated urinary tract infection (CA-UTI) refers to UTIs occurring in a person whose urinary tract is currently catheterised or has had a catheter in place within the past 48 hours
Уросепсис	Уросепсис визначається як небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена нерегульованою відповіддю організму на інфекцію, що походить із сечовивідних шляхів і/або чоловічих статевих органів	Urosepsis	Urosepsis is defined as life threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection originating from the urinary tract and/or male genital organs

3.3.7. Резюме доказів і рекомендації
для керівництва з АБУ (асимптомна бактеріурія)

Резюме доказів	LE
Лікування безсимптомної бактеріурії не дає користі за таких умов:	
жінки без факторів ризику;	3b
пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом;	1b
жінки після менопаузи;	1a
пацієнти похилого віку, які знаходяться в стаціонарах;	1a
пацієнти з дисфункціональними і/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами;	2b

3.3.7. Summary of evidence and recommendations for the management of ABU

Summary of evidence	LE
Treatment of asymptomatic bacteriuria is not beneficial in the following conditions:	
women without risk factors;	3b
patients with well-regulated diabetes mellitus;	1b
post-menopausal women;	1a
elderly institutionalised patients;	1a
patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts;	2b

пацієнти з пересадженою ниркою; пацієнти перед ендопротезуванням	1a 1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є шкідливим для пацієнтів з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	1b
Лікування безсимптомної бактеріурії є корисним перед урологічними процедурами, що порушують цілісність слизової оболонки	1a
Лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних було визнано корисним за результатами метааналізу наявних даних; проте більшість досліджень є старими. Недавнє дослідження показало низький рівень пієлонефриту в жінок з низьким ризиком	1a

patients with renal transplants; patients prior to arthroplasty surgeries	1a 1b
Treatment of asymptomatic bacteriuria is harmful in patients with recurrent urinary tract infections	1b
Treatment of asymptomatic bacteriuria is beneficial prior to urological procedures breaching the mucosa	1a
Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women was found to be beneficial by meta-analysis of the available evidence; however, most studies are old. A recent study reported lower rates of pyelonephritis in low-risk women	1a

Рекомендації	Рейтинг міцності
Не перевіряйте і не лікуйте безсимптомну бактеріурію за таких умов: жінки без факторів ризику; пацієнти з добре регульованим цукровим діабетом; жінки після менопаузи; пацієнти похилого віку, які знаходяться в стаціонарах; пацієнти з дисфункціональними і/або реконструйованими нижніми сечовивідними шляхами; пацієнти з пересадженою ниркою; пацієнти перед ендопротезуванням; пацієнти з рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів	Сильний
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії перед урологічними процедурами, що порушують цілісність слизової оболонки	Сильний
Скринінг і лікування безсимптомної бактеріурії у вагітних за допомогою стандартного короткого курсу лікування	Слабкий

Recommendations	Strength rating
Do not screen or treat asymptomatic bacteriuria in the following conditions: women without risk factors; patients with well-regulated diabetes mellitus; post-menopausal women; elderly institutionalised patients; patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts; patients with renal transplants; patients prior to arthroplasty surgeries; patients with recurrent urinary tract infections	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria prior to urological procedures breaching the mucosa	Strong
Screen for and treat asymptomatic bacteriuria in pregnant women with standard short course treatment	Weak

3.4.3.4. Резюме доказів і рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого циститу

3.4.3.4. Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated cystitis

Резюме доказів	LE
Точний діагноз неускладненого циститу може бути заснований на цілеспрямованому зборі анамнезу симптомів нижніх сечових шляхів і відсутності вагінальних виділень або подразнення	2b

Summary of evidence	LE
An accurate diagnosis of uncomplicated cystitis can be based on a focused history of lower urinary tract symptoms and the absence of vaginal discharge or irritation	2b

Рекомендації	Рейтинг міцності
Діагностуйте неускладнений цистит у жінок, які не мають інших факторів ризику ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, на основі: цілеспрямованого збору анамнезу симптомів нижніх сечовивідних шляхів (дисурія, частота і невідкладні позиви); відсутність вагінальних виділень	Сильний
Для діагностики гострого неускладненого циститу використовуйте тест-смужку	Слабкий

Recommendations	Strength rating
Diagnose uncomplicated cystitis in women who have no other risk factors for complicated urinary tract infections based on: a focused history of lower urinary tract symptoms (dysuria, frequency and urgency); the absence of vaginal discharge	Strong
Use urine dipstick testing for diagnosis of acute uncomplicated cystitis	Weak

Посів сечі слід проводити в таких ситуаціях: — підозра на гострий пієлонефрит; — симптоми, які не зникають або повторюються протягом чотирьох тижнів після завершення лікування; — жінки, які мають нетипові симптоми; — вагітна жінка	
--	--

Urine cultures should be done in the following situations: — suspected acute pyelonephritis; — symptoms that do not resolve or recur within four weeks after completion of treatment; — women who present with atypical symptoms; — pregnant women	
--	--

3.4.4.4. Резюме доказів і рекомендації щодо антимікробної терапії неускладненого циститу

3.4.4.4. Summary of evidence and recommendations for antimicrobial therapy for uncomplicated cystitis

Резюме доказів	LE
Клінічний успіх лікування неускладненого циститу значно більший у жінок, які отримували антимікробні препарати, ніж плацебо	1b
АмінOPENICILLINI більше не підходять для антимікробної терапії неускладненого циститу через негативні екологічні ефекти, високий рівень резистентності та їх підвищену селекцію щодо бактерій, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (ESBL)	3

Summary of evidence	LE
Clinical success for the treatment of uncomplicated cystitis is significantly more likely in women treated with antimicrobials than placebo	1b
Aminopenicillins are no longer suitable for antimicrobial therapy in uncomplicated cystitis because of negative ecological effects, high resistance rates and their increased selection for extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria	3

Рекомендації	Рейтинг міцності
Призначають фосфоміцину трометамол, півмецилінам або нітрофурантоїн як препарати першої лінії при неускладненому циститі в жінок	Сильний
Не використовуйте амінOPENICILLINI або фторхінолони для лікування неускладненого циститу	Сильний

Recommendations	Strength rating
Prescribe fosfomycin trometamol, piv-mecillinam or nitrofurantoin as first-line treatment for uncomplicated cystitis in women	Strong
Do not use aminopenicillins or fluoroquinolones to treat uncomplicated cystitis	Strong

3.5.4. Резюме доказів і рекомендацій щодо діагностики та лікування рецидивуючих ІСШ (pICШ)

3.5.4. Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation and treatment of rUTIs

Резюме доказів	LE
Широке рутинне обстеження, включно з цистоскопією, візуалізацією тощо, має низьку діагностичну ефективність щодо pICШ	3
Збільшення споживання води є таким же ефективним, як антимікробна стратегія, для запобігання pICШ у жінок у пременопаузі з високим ризиком рецидиву, які вживають невеликі об'єми (< 1,5 л) рідини щодня	3
Замісна вагінальна естрогенна терапія продемонструвала тенденцію до запобігання pICШ у жінок у постменопаузі	1b
У кількох рандомізованих дослідженнях було показано, що імуноактивна профілактика є більш ефективною, ніж плацебо, у пацієнтів жіночої статі з pICШ	1a
Пробіотики, що містять <i>L.rhamnosus</i> GR-1, <i>L.reuteri</i> B-54 і RC-14, <i>L.casei shirota</i> або <i>L.crispatus</i> CTV-05, є ефективними для відновлення вагінальної флори та показали тенденцію до профілактики pICШ	1b

Summary of evidence	LE
Extensive routine workup including cystoscopy, imaging, etc. has a low diagnostic yield for the diagnosis of rUTI	3
Increased water intake is an effective antimicrobial-sparing strategy to prevent rUTI in premenopausal women at high risk for recurrence who drink low volumes (< 1.5 L) of fluid daily	3
Vaginal oestrogen replacement has shown a trend towards preventing rUTI in post-menopausal women	1b
Immunoactive prophylaxis has been shown to be more effective than placebo in female patients with rUTIs in several randomised trials with a good safety profile	1a
Probiotics containing <i>L.rhamnosus</i> GR-1, <i>L.reuteri</i> B-54 and RC-14, <i>L.casei shirota</i> , or <i>L.crispatus</i> CTV-05 are effective for vaginal flora restoration and have shown a trend towards prevention of rUTIs	1b

Сучасні наукові дані щодо ефективності журавлинних продуктів у профілактиці ІСШ є непере-конливими	1a
Існують суперечливі дані про ефективність D-манози для зменшення кількості епізодів ІСШ	2
На підставі обмежених доказів внутрішньоміху-рова терапія ГАГ може зменшити кількість ІСШ на одного пацієнта на рік і подовжити часовий інтервал між епізодами ІСШ	2
РКД продемонструвало не меншу ефективність прийому мефенаміну гіпурату двічі на день по-рівняно з щоденною антибіотикопрофілактикою	1b
Показано, що безперервна антимікробна профі-лактика низькими дозами і посткоїтальна анти-мікробна профілактика знижують частоту рІСШ	1b
Проспективне когортне дослідження показало, що інтермітуюча самостійна терапія є ефек-тивною, безпечною та економічною для жінок з рІСШ	2b

Current scientific evidence regarding the ef- ficacy of cranberry products in the prevention of UTIs is inconclusive	1a
There is contradictory evidence on the ef- ficacy of D-mannose to reduce the number of UTI episodes	2
Based on limited evidence intravesical GAG therapy can reduce the number of UTIs per patient per year, and prolong the time interval between rUTI episodes	2
A RCT demonstrated the non-inferiority of twice-daily methenamine hippurate to daily antibiotic prophylaxis	1b
Both continuous low-dose antimicrobial prophy- laxis and post-coital antimicrobial prophylaxis, have been shown to reduce the rate of rUTI	1b
A prospective cohort study showed that inter- mittent self-start therapy is effective, safe and economical in women with rUTIs	2b

Рекомендації	Рейтинг міцності
Діагностуйте рецидив ІСШ за допомогою посіву сечі	Сильний
Не проводьте розширене рутинне обстежен- ня (наприклад, цистоскопію, повне ультра- звукове дослідження черевної порожнини) у жінок, молодших за 40 років, з рецидивуючи- ми ІСШ і без факторів ризику	Слабкий
Порадьте жінкам у менопаузі збільшення споживання рідини, оскільки це може змен- шити ризик повторних ІСШ	Слабкий
Використовуйте вагінальну замісну естро- генну терапію в жінок у постменопаузі, щоб запобігти рецидиву ІСШ	Сильний
Використовуйте імуніоактивну профілактику для зменшення повторних ІСШ у всіх вікових групах	Сильний
Рекомендуйте пацієнтам використання місце- вих або пероральних пробіотиків, що містять штами з доведеною ефективністю, для віднов- лення вагінальної флори для запобігання ІСШ	Слабкий
Консультуйте пацієнтів щодо використання продуктів з журавлини для зменшення по- вторних епізодів ІСШ; однак пацієнтів слід поінформувати про те, що якість доказів, які підтверджують це, низька і має суперечливі результати	Слабкий
Використовуйте D-манозу для зменшення повторних епізодів ІСШ, але пацієнтів слід поінформувати про слабкі й суперечливі до- кази її ефективності	Слабкий
Використовуйте мефенамін гіпурат для зменшення повторних епізодів ІСШ у жінок без аномалій сечовивідних шляхів	Сильний
Використовуйте внутрішньоміхурові інстиля- ції гіалуронової кислоти або комбінації гіа- луринової кислоти та хондроїтину сульфату, щоб запобігти повторним ІСШ у пацієнтів,	

Recommendations	Strength rating
Diagnose recurrent UTI by urine culture	Strong
Do not perform an extensive routine workup (e.g., cystoscopy, full abdominal ultrasound) in women younger than 40 years of age with recurrent UTI and no risk factors	Weak
Advise pre-menopausal women regard- ing increased fluid intake as it might reduce the risk of recurrent UTI	Weak
Use vaginal oestrogen replacement in post-menopausal women to prevent recurrent UTI	Strong
Use immunoactive prophylaxis to reduce recurrent UTI in all age groups	Strong
Advise patients on the use of local or oral probiotic containing strains of proven efficacy for vaginal flora rege- neration to prevent UTIs	Weak
Advise patients on the use of cran- berry products to reduce recurrent UTI episodes; however, patients should be informed that the quality of evidence underpinning this is low with contradic- tory findings	Weak
Use D-mannose to reduce recurrent UTI episodes, but patients should be informed of the overall weak and contra- dictory evidence of its effectiveness	Weak
Use methenamine hippurate to reduce recurrent UTI episodes in women with- out abnormalities of the urinary tract	Strong
Use endovesical instillations of hyal- uronic acid or a combination of hyal- uronic acid and chondroitin sulphate to prevent recurrent UTIs in patients	

у яких менш інвазивні профілактичні підходи виявилися неефективними. Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що необхідні подальші дослідження для підтвердження результатів початкових досліджень	Слабкий
Використовуйте безперервну або посткоїтальну антимікробну профілактику, щоб запобігти рецидиву ІСШ, якщо неантимікробні заходи не дали результату. Консультуйте пацієнтів щодо можливих побічних ефектів	Сильний
Для пацієнтів із належним комплаєнсом слід розглянути можливість самостійного призначення короткочасної протимікробної терапії	Сильний

where less invasive preventive approaches have been unsuccessful. Patients should be informed that further studies are needed to confirm the results of initial trials	Weak
Use continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis to prevent recurrent UTI when non-antimicrobial interventions have failed. Counsel patients regarding possible side effects	Strong
For patients with good compliance self-administered short-term antimicrobial therapy should be considered	Strong

3.6.2. Резюме доказів і рекомендації щодо діагностичної оцінки неускладненого пієлонефриту

Резюме доказів	LE
У всіх випадках пієлонефриту на додаток до аналізу сечі слід проводити посів сечі та визначення чутливості до антимікробних препаратів	4
Проспективне обсерваційне когортне дослідження показало, що рентгенологічне дослідження можна вибірково застосовувати в дорослих із фебрильною ІСШ без втрати клінічно значущої інформації за допомогою простого правила клінічного прогнозування	2b
Додаткові візуалізаційні дослідження, такі як спіральна комп'ютерна томографія без посилення, слід проводити, якщо в пацієнта залишається лихоманка після 72 годин лікування або в пацієнтів є підозра на ускладнення, наприклад сепсис	4

3.6.2. Summary of evidence and recommendations for the diagnostic evaluation of uncomplicated pyelonephritis

Summary of evidence	LE
Urine culture and antimicrobial susceptibility testing should be performed in all cases of pyelonephritis in addition to urinalysis	4
A prospective observational cohort study found that radiologic imaging can selectively be applied in adults with febrile UTI without loss of clinically relevant information by using a simple clinical prediction rule	2b
Additional imaging investigations, such as an unenhanced helical computed tomography should be done if the patient remains febrile after 72 hours of treatment or in patients with suspected complications e.g. sepsis	4

Рекомендації	Рейтинг міцності
Виконуйте аналіз сечі (наприклад, за допомогою тестової смужки), включно з оцінкою лейкоцитів, еритроцитів і нітритів, для рутинної діагностики	Сильний
Проводьте посів сечі та визначення чутливості до антимікробних препаратів у пацієнтів з пієлонефритом	Сильний
Проводьте томографію сечовивідних шляхів для виключення урологічних розладів	Сильний

Recommendations	Strength rating
Perform urinalysis (e.g. using the dipstick method), including the assessment of white and red blood cells and nitrite, for routine diagnosis	Strong
Perform urine culture and antimicrobial susceptibility testing in patients with pyelonephritis	Strong
Perform imaging of the urinary tract to exclude urgent urological disorders	Strong

3.6.3.2.1. Резюме доказів і рекомендації щодо лікування неускладненого пієлонефриту

Резюме доказів	LE
Фторхінолони та цефалоспори є єдиними мікробними препаратами, які можна рекомендувати для перорального емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту	1b
Схеми внутрішньовенного антимікробного введення при неускладненому пієлонефриті можуть включати фторхінолони, аміноглікозиди (з ампіциліном або без нього) або цефалоспори чи пеніциліни розширеного спектра дії	1b

3.6.3.2.1. Summary of evidence and recommendations for the treatment of uncomplicated pyelonephritis

Summary of evidence	LE
Fluoroquinolones and cephalosporins are the only microbial agents that can be recommended for oral empirical treatment of uncomplicated pyelonephritis	1b
Intravenous antimicrobial regimens for uncomplicated pyelonephritis may include a fluoroquinolone, an aminoglycoside (with or without ampicillin), or an extended-spectrum cephalosporin or penicillin	1b

Карбапенеми слід розглядати лише пацієнтам із ранніми результатами посіву, які вказують на наявність мультирезистентних організмів	4
Відповідний антимікробний препарат слід обирати на основі місцевих моделей резистентності та оптимізувати на основі результатів чутливості до препарату	3

Carbapenems should only be considered in patients with early culture results indicating the presence of multi-drug resistant organisms	4
The appropriate antimicrobial should be chosen based on local resistance patterns and optimised on the basis of drug susceptibility results	3

Рекомендації	Рейтинг міцності
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які не потребують госпіталізації, короткими курсами фторхінолонів як лікування першої лінії	Сильний
Лікуйте пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, спочатку внутрішньовенним антимікробним режимом	Сильний
Переведіть пацієнтів, які спочатку отримували парентеральне лікування, у яких стан клінічно покращився і вони можуть переносити пероральні рідини, на пероральну антимікробну терапію	Сильний
Не використовуйте нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин і півмецилін для лікування неускладненого пієлонефриту	Сильний

Recommendations	Strength rating
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis not requiring hospitalisation with short course fluoroquinolones as first-line treatment	Strong
Treat patients with uncomplicated pyelonephritis requiring hospitalisation with an intravenous antimicrobial regimen initially	Strong
Switch patients initially treated with parenteral therapy, who improve clinically and can tolerate oral fluids, to oral antimicrobial therapy	Strong
Do not use nitrofurantoin, oral fosfomycin, and pivmecillinam to treat uncomplicated pyelonephritis	Strong

3.7.5. Резюме доказів і рекомендації щодо лікування ускладнених ІСШ

Резюме доказів	LE
Пацієнти з ІСШ із системними симптомами, які вимагають госпіталізації, спочатку повинні отримувати внутрішньовенне антимікробне введення, вибране на основі даних про місцеву резистентність і попередніх результатів посіву сечі пацієнта, якщо такі є. Схему слід підбирати на основі результатів визначення чутливості	1b
Якщо вважається, що поширеність резистентності до фторхінолонів становить < 10 % і пацієнтка має протипоказання до цефалоспоринов третього покоління або аміноглікозидів, ципрофлоксацин можна призначити як емпіричне лікування жінкам з ускладненим пієлонефритом	2
У разі підвищеної чутливості до пеніциліну цефалоспоринов можуть бути призначені, якщо в пацієнта в минулому не було системної анафілаксії	2
У пацієнтів з ускладненими ІСШ із системними симптомами емпіричне лікування має охоплювати ESBL, якщо існує підвищена ймовірність інфікування ESBL на основі поширеності в суспільстві, раніше зібраних культур і попереднього впливу антимікробних препаратів на пацієнта	2
Внутрішньовенне введення левофлоксацину в дозі 750 мг один раз на добу протягом п'яти днів не поступається схемі застосування левофлоксацину в дозі 500 мг один раз на добу від семи до чотирнадцяти днів, починаючи з внутрішньовенного введення і переходячи на пероральний режим (на основі пом'якшення клінічних симптомів)	2

3.7.5. Summary of evidence and recommendations for the treatment of complicated UTIs

Summary of evidence	LE
Patients with a UTI with systemic symptoms requiring hospitalisation should be initially treated with an intravenous antimicrobial regimen chosen based on local resistance data and previous urine culture results from the patient, if available. The regimen should be tailored on the basis of susceptibility results	1b
If the prevalence of fluoroquinolone resistance is thought to be < 10 % and the patient has contraindications for third generation cephalosporins or an aminoglycoside, ciprofloxacin can be prescribed as an empirical treatment in women with complicated pyelonephritis	2
In the event of hypersensitivity to penicillin a cephalosporins can still be prescribed, unless the patient has had systemic anaphylaxis in the past	2
In patients with a cUTI with systemic symptoms, empirical treatment should cover ESBL if there is an increased likelihood of ESBL infection based on prevalence in the community, earlier collected cultures and prior antimicrobial exposure of the patient	2
Intravenous levofloxacin 750 mg once daily for five days, is non-inferior to a seven to fourteen day regimen of levofloxacin 500 mg once daily starting intravenously and switched to an oral regimen (based on mitigation of clinical symptoms)	2

Рекомендації	Рейтинг міцності	Recommendations	Strength rating
Використовуйте комбінацію: — амоксицилін плюс аміноглікозид; — цефалоспорин другого покоління плюс аміноглікозид; — цефалоспорин третього покоління внутрішньовенно як емпіричне лікування ускладнених ІСШ із системними симптомами	Сильний	Use the combination of: — amoxicillin plus an aminoglycoside; — a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; — a third-generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms	Strong
Використовуйте ципрофлоксацин лише за умови, що частка місцевої резистентності становить < 10 %, коли: — усе лікування проводиться перорально; — пацієнти не потребують госпіталізації; — пацієнт має анафілактичний шок від бета-лактамних протимікробних препаратів	Сильний	Only use ciprofloxacin provided that the local resistance percentages are < 10 % when; — the entire treatment is given orally; — patients do not require hospitalisation; — patient has an anaphylaxis for beta-lactam antimicrobials	Strong
Не використовуйте ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричного лікування ускладнених ІСШ у пацієнтів урологічних відділень або якщо пацієнти застосовували фторхінолони протягом останніх шести місяців	Сильний	Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology departments or when patients have used fluoroquinolones in the last six months	Strong
Лікуйте будь-які урологічні аномалії і/або основні ускладнюючі фактори	Сильний	Manage any urological abnormality and/or underlying complicating factors	Strong

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■

Чуб О.І. 

ННІ післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

Глюкокортикоїди в лікуванні IgA-нефропатії: за і проти. Дані досліджень і власний досвід

For citation: *Počki. 2023;12(2):75-83. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.402*

Резюме. IgA-нефропатія є найбільш поширеним патерном первинних гломерулярних захворювань у всьому світі. Клінічні прояви варіюють від ізольованої гематурії до нефротичної протеїнурії, гострого ураження нирок і хронічної хвороби нирок. 10-річний ризик прогресування IgA-нефропатії до термінальної ХХН становить 26 %. Основою лікування IgA-нефропатії є цілеспрямована підтримуюча терапія, що включає: оптимізацію контролю артеріального тиску, використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи в максимально переносимих дозах; нову групу препаратів — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози; модифікацію способу життя, що передбачає відмову від паління, контроль ваги й обмеження споживання натрію. Проте супортивна терапія не завжди досягає своїх цілей і не може вплинути на автоімунний патогенез захворювання. Тоді як роль імунодепресантів і системних глюкокортикостероїдів залишається суперечливою. У цьому огляді подано аналіз клінічних досліджень і власний досвід щодо ролі стероїдів і супортивної терапії в лікуванні IgA-нефропатії.

Ключові слова: IgA-нефропатія; глюкокортикоїди; інгібітори ренін-ангіотензинової системи; інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози; лікування; протеїнурія; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; хронічна хвороба нирок

IgA-нефропатія — найбільш поширений патерн первинних гломерулярних захворювань у всьому світі [1]. Це захворювання вперше було описано французьким нефропатологом Jean Berger в 1986 році, імені якого воно і завдячує своєю назвою (хвороба Берже). Поширеність IgA-нефропатії становить 2,5 на 100 000 популяції на рік [1]. Клінічні прояви варіюють від ізольованої гематурії до нефротичної протеїнурії, гострого ураження нирок і хронічної хвороби нирок (ХХН). 10-річний ризик прогресування IgA-нефропатії до термінальної ХХН становить 26 % [2].

Згідно з останніми даними клінічних і патофізіологічних досліджень, у патогенезі IgA-нефропатії превалюють імуноопосередковані механізми. IgA-нефропатія визначається відкладенням IgA-імуних комплексів у клубочках. Ці комплекси переважно містять полімерний IgA1, у якому відсутня галактоза в О-глікозильованій формі, що називається галактозодефіцитним IgA1. Отже, у пацієнтів з IgA-нефропатією первинною аномалією є про-

дукція галактозодефіцитного IgA1 В-клітинами разом із продукцією антигліканових антитіл. Як результат, новоутворені циркулюючі імуни комплекси відкладаються в мезангіумі клубочка, що призводить до його запалення, прогресуючого склерозу і фіброзу, які підсилюються гемодинамічними змінами [3, 4].

Основою лікування IgA-нефропатії є цілеспрямована підтримуюча терапія, що включає: оптимізацію контролю артеріального тиску (АТ), використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) у максимально переносимих дозах; нову групу препаратів — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози (ІНЗКТГ); модифікацію способу життя, що передбачає відмову від паління, контроль ваги та обмеження споживання натрію [5]. Проте супортивна терапія не завжди досягає своїх цілей і не може вплинути на автоімунний патогенез захворювання.

Дослідження традиційних імунодепресантів, таких як мікофенолату мофетил, інгібітори кальціневрину, аза-

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Чуб Ольга Ігорівна, кандидат медичних наук, нефролог, доцент кафедри терапії № 1, ННІ післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: o.chub.post@gmail.com

For correspondence: Olga Chub, PhD, nephrologist, assistant professor, Department of Therapy № 1 of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com

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

тіоприн, циклофосфамід, ритуксимаб, не довело стійких позитивних ефектів у лікуванні IgA-нефропатії [4].

Системні глюкокортикоїди є архетипом імунотерапії, вони впливають на всі ланки імунних реакцій і можуть мати вплив і на аномальне вироблення IgA1, формування імунних комплексів і запальну реакцію, стимульовану відкладенням цих імунних комплексів у клубочку. А отже, є вагомі підстави припускати, що глюкокортикоїди здатні захистити нирки від прогресування IgA-нефропатії [6].

Однак, за винятком особливих випадків швидко прогресуючого гломерулонефриту, роль системних глюкокортикоїдів у лікуванні IgA-нефропатії залишається суперечливою.

Терапія глюкокортикоїдами IgA-нефропатії: за

Первинні дані про ефекти терапії глюкокортикоїдами були отримані з відносно невеликих одноцентрових досліджень, проведених в осіб з IgA-нефропатією високого ризику прогресування ХХН. Вони були розраховані на сурогатні результати й пропонували індивідуальні переваги. Метааналіз (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) 9 рандомізованих контрольованих досліджень щодо терапії стероїдами IgA-нефропатії, опублікованих з 1966 по березень 2011 р., що включали 536 пацієнтів з протеїнурією > 1 г/добу і нормальною нирковою функцією, продемонстрував, що в цілому терапія стероїдами була пов'язана з більш низьким ризиком ниркової недостатності (співвідношення ризиків (RR) 0,32; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,15–0,67; P = 0,002) і зменшенням протеїнурії (weighted mean difference –0,46 г/добу; 95% ДІ: від –0,63 до –0,29 г/добу) відносно підтримуючої терапії. Однак терапія стероїдами була пов'язана зі збільшенням ризику побічних явищ на 55 %. Тому загальний висновок цього метааналізу полягав у такому: стероїдна терапія зменшує протеїнурію і може запобігти прогресуванню ХХН у пацієнтів з IgA-нефропатією та протеїнурією, проте відносно збереженою функцією нирок. Однак для вірогідного визначення ефективності й безпеки стероїдів при IgA-нефропатії все ще потрібні високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження з великим розміром вибірки задля підтвердження цих результатів [7].

Далі в міжнародному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні TESTING (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) study) оцінювали ефективність і безпеку перорального прийому метилпреднізолону щодо основних ниркових наслідків (ниркова недостатність, смерть унаслідок захворювання нирок або 40% зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)) у пацієнтів з персистуючою протеїнурією > 1 г/добу, рШКФ 20–120 мл/хв/1,73 м² після не менше ніж 3 місяців супортівної терапії блокаторами РАС + оптимізований контроль артеріального тиску [8].

Результати цього дослідження продемонстрували, що ризик первинних ниркових наслідків був майже вдвічі менше в учасників, рандомізованих до групи метилпреднізолону (RR = 0,53; 95% ДІ: 0,39–0,72; P < 0,001), поруч зі статистично значущим зниженням на 41 % ниркової недостатності (RR = 0,59; 95% ДІ: 0,40–0,87; P = 0,008), повільнішим зниженням рШКФ і зменшенням протеїнурії. Отже, дослідження TESTING демонструє ефективність перорального метилпреднізолону в збереженні ниркової функції при IgA-нефропатії в пацієнтів високого ризику прогресування ХХН [8, 9].

Оновлений метааналіз, у якому порівнюється нефропротекторний ефект кортикостероїдів і плацебо при IgA-нефропатії в різних дослідженнях, подано на рис. 1 [6].

На протипагу дослідженню TESTING інше багатоцентрове німецьке дослідження STOP-IgAN

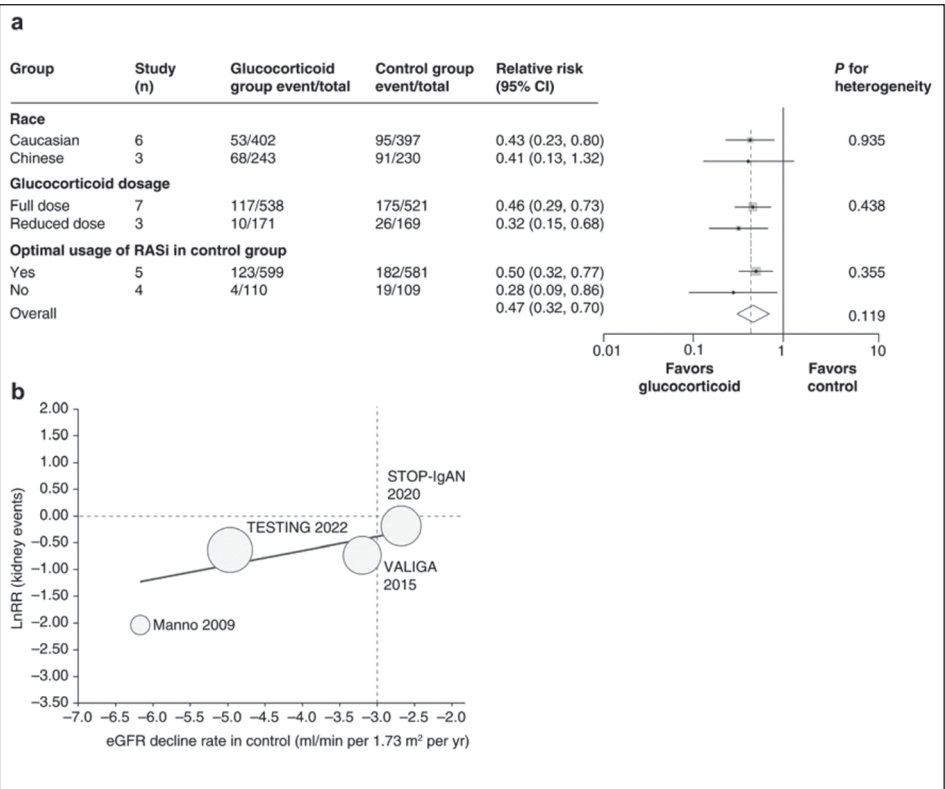


Рисунок 1. Оновлений метааналіз, у якому порівнюється нефропротекторний ефект кортикостероїдів і плацебо при IgA-нефропатії [6]

(Supportive versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy trial), у якому оцінювалась ефективність імуносупресивного лікування (глюкокортикоїди при рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² або преднізолон; режим циклофосфаміду й азатіоприну при рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²) проти стандартної супортивної терапії, продемонструвало більш значущу ремісію протеїнурії в пацієнтів, рандомізованих у групу імунодепресантів, проте додаткова супресивна терапія не поліпшила рШКФ і не запобігла серйозним нирковим наслідкам, особливо зважаючи на більшу кількість побічних ефектів, включно з тяжкими інфекціями. Імовірною причиною відсутності ефекту є учасники STOP-IgAN із групи низького ризику прогресування ХХН. Швидкість зниження ШКФ у контрольній групі становила 2,68 мл/хв/1,73 м² на рік, тому малоймовірно, що будь-яке втручання могло б реально продемонструвати подальше уповільнення цієї швидкості в дослідженні такого розміру (рис. 1) [10, 11].

Отже, результати цих досліджень демонструють позитивну роль глюкокортикоїдів у збереженні ниркової функції при IgA-нефропатії в пацієнтів високого ризику прогресування ХХН.

Терапія глюкокортикоїдами IgA-нефропатії: проти

Терапія глюкокортикоїдами відзначається низкою побічних явищ, що включають вплив на вагу, настрій, шкіру, розвиток остеопорозу, саркопенії, косметологічні вади, порушення метаболізму глюкози (стероїдний діабет), ліпідів тощо, збільшення ризику інфекцій.

Дослідження TESTING було достроково перервано після рандомізації 262 пацієнтів через 28 серйозних побічних явищ (СПЯ) у 20 учасників (14,7 %), рандомізованих до групи метилпреднізолону (головним чином це були серйозні інфекційні процеси, з них 2 exitus letalis), проти 4 СПЯ у 4 учасників, які отримували плацебо (3,2 %; $P = 0,001$) [8, 12].

Решті рандомізованих учасників (241 особа) дозу зменшили (0,4 мг/кг/добу метилпреднізолону, максимум 32 мг/добу) порівняно з початковою схемою (0,6–0,8 мг/кг/добу, максимум 48 мг/добу), загальною тривалістю від 6 до 8 місяців. Антибіотикопрофілактика від *Pneumocystis jirovecii* була додана з 12-го тижня лікування, і, як результат, нижній поріг рШКФ підвищився з 20 до 30 мл/хв/1,73 м². Серед учасників у групі зменшеної дози метилпреднізолону СПЯ було вірогідно менше (4 проти 22 учасників, $P = 0,0004$). Поряд з кращим профілем безпечності ефективність зниженої дози (співвідношення ризиків (HR) 0,27; 95% ДІ: 0,11–0,65) була порівнянна з лікуванням повною дозою (HR = 0,58; 95% ДІ: 0,41–0,81; P -гетерогенність 0,11), рис. 1а [6].

У сукупності ці результати демонструють ефективність режиму зниженої дози метилпреднізолону в співвідношенні ризику/користі. За оцінками, на кожні 100 учасників, які отримували лікування та спостерігалися протягом 2,5 року, знижена доза метилпреднізолону запобігала 16,7 первинної точки, включно з 5,8 події

ниркової недостатності проти 2,4 СПЯ, з імовірністю 1 летального кінця. Терапія повною дозою метилпреднізолону запобігла 11,8 первинної точки, включно з 5,8 події ниркової недостатності, порівняно з 11,7 додаткового СПЯ, з яких 3 — найімовірніше фатальні [6, 8].

У дослідженні STOP-IgAN період включення (run-in period) сягав 6 місяців, пацієнтам проводилась інтенсивна цілеспрямована супортивна терапія, включно з інгібіторами РАС (iRAS) у максимально переносимих дозах. Цікавим виявився факт, що приблизно третина попередньо включених пацієнтів була виключена з дослідження внаслідок того, що їх протеїнурія більше не відповідала критеріям продовження участі > 0,75 г/добу, що підкреслює важливість підтримуючої терапії в лікуванні IgA-нефропатії [11].

Отже, терапія глюкокортикоїдами, з одного боку, може поліпшувати ниркові прогнози й запобігати прогресуванню ХХН, з іншого — ці ефекти не утримуються в довгостроковій перспективі, і низка побічних явищ істотно впливає на якість і тривалість життя. Ефективність зниженої дози стероїдів, що є порівнянною з повною дозою, також підтверджує, що терапія глюкокортикоїдами, імовірно, не має прямого впливу на патогенез IgA-нефропатії, яка має хронічний і прогресуючий характер, і після відміни глюкокортикоїдів спостерігається «продовження захворювання», що знов потребуватиме повторного курсу стероїдів, що не є прийнятним як через побічні ефекти гормонів, так і через їх кумулятивний вплив на здоров'я кісток, ризики серцево-судинних захворювань тощо. Крім того, висока ефективність інтенсивної супортивної терапії в лікуванні IgA-нефропатії демонструє, що хоча IgA-нефропатія і є аутоімунним захворюванням, проте, імовірно, у механізмі її розвитку немає виражених запальних реакцій, що також підтверджує необхідність пошуку нових препаратів з безпосереднім впливом на патогенез захворювання.

Отже, резюмуючи вищезазначене, у рекомендаціях KDIGO з лікування IgA-нефропатії можна виділити 2 основних пункти [5]:

1. *Рекомендація 2.3.2.* Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти з протеїнурією > 0,5 г/добу незалежно від наявності в них гіпертензії отримували лікування ІАПФ або БРА (1В).

2. *Рекомендація 2.3.1.1.* Ми пропонуємо, щоб пацієнти, які залишаються в групі високого ризику прогресування ХХН, незважаючи на максимальну підтримуючу терапію, розглядали можливість проведення 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами. Необхідно обговорити з пацієнтами важливий ризик токсичності, викликаній лікуванням, особливо з тими, у кого рШКФ < 50 мл/хв/1,73 м² (2В).

Власний досвід

Клінічний випадок 1. Пацієнт Є., 30 р., звернувся на консультацію зі скаргами на слабкість, гематурію. Вважає себе хворим з 16 років, коли вперше був епізод макрогематурії. Спостерігався в нефрологів, біопсію не робив. На час консультації (05.01.2022) креатинін

185 мкмоль/л, сечовина 16 ммоль/л, сечова кислота 700 мкмоль/л, АТ 150/90 мм рт.ст. (табл. 1). З підозрою на ІgА-нефропатію пацієнта направлено на дообстеження і біопсію нирок.

Електроліти (К, Na, Cl) — норма, фосфор 1,85 ммоль/л, паратгормон 38,84 пг/мл.

Біопсія нирок від 23.02.2022: патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дані свідчать про ІgА-нефропатію з вираженим тубулоінтерстиціальним компонентом, великою кількістю позитивних В-лімфоцитів у клітинних інфільтратах.

Mest-score: M1, E1, S1, T1, C2 — ІgА-nephropathy, Oxford classification 2009, 2016 р.

Ступінь хронізації: CG3 (moderate chronic change — total renal chronic score — TRCS 6 балів): гломерулосклероз 2, інтерстиціальний фіброз 1, тубулярна атрофія 2, артеріолосклероз 1.

З урахуванням даних обстежень був встановлений заключний діагноз: ХХН ІІІа ст.: ІgА-нефропатія. Mest-score: M1, E1, S1, T1, C2. Альбумінурія А3. Артеріальна гіпертензія ІІ ст. Безсимптомна гіперурикемія.

Пацієнту було призначено лікування: інтенсивна супортивна терапія, включно з іРАС олмесартаном, фебуксостатом 120 мг/добу, дезінтоксикаційна терапія.

На тлі терапії — стан клінічно стабільний, без погіршення, АТ 120–130 мм рт.ст., проте відзначається про-

гресування ІgА-нефропатії (табл. 2). Креатинін збільшився до 235 мкмоль/л, сечовина — до 22 ммоль/л, протеїнурія — до 2,8 г/добу, альбумінурія — до 1400 мг/л, гемоглобін впав до 99 г/л, ШКФ знизилась на 22 % порівняно з минулим результатом.

З огляду на неефективність підтримуючої терапії, прогресування ХХН було прийняте рішення додатково до супортивної терапії призначити проведення гормональної терапії метилпреднізолоном у дозі 48 мг/добу. На тлі терапії в перший місяць спостерігалось поліпшення ниркової функції (креатинін знизився до 171 мкмоль/л, ШКФ зросла до 49 мл/хв/1,73 м², протеїнурія знизилась до 1,6 г/добу). Динаміку лабораторних показників на тлі терапії глюкокортикоїдами упродовж 6 місяців подано в табл. 3.

З побічних ефектів гормональної терапії в пацієнта мали місце: набір ваги до 6 кг, косметичні дефекти шкіри (кушингоїд, стрії), часті інфекції верхніх дихальних шляхів (проте в пацієнта постійний контакт зі своєю дитиною, яка часто хворіє). Жодного СПЯ не зафіксовано.

Після відміни гормональної терапії пацієнт продовжує прийом супортивної терапії (олмесартан), урикозуричної терапії (фебуксостат), статинів, періодично — курси дезінтоксикаційної терапії (кетокислоти, сорбенти), препарати заліза. Упродовж трьох місяців

Таблиця 1. Результати обстежень до лікування

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Креатинін	185 мкмоль/л	Добова протеїнурія	1,8 г/добу
ШКФ (СКД-ЕРІ)	46 мл/хв/1,73 м ²	Альбумінурія	1120 мг/л
Сечовина	16 ммоль/л	Співвідношення альбумін/креатинін	72,12
Сечова кислота	700 мкмоль/л	Еритроцити	1/2 поля зору (незмінені)
Загальний білок	62,8 г/л	Циліндри	Еритроцитарні, епітеліальні
Альбумін	36,9 г/л	Епітелій плоский	Невелика кількість
Холестерин	8,2 ммоль/л	Солі	Немає
Гемоглобін	119 г/л	Питома вага	1013

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників через 3 місяці від старту супортивної терапії

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Креатинін	235 мкмоль/л	Добова протеїнурія	2,8 г/добу
ШКФ (СКД-ЕРІ)	36 мл/хв/1,73 м ²	Альбумінурія	1400 мг/л
Сечовина	22 ммоль/л	Співвідношення альбумін/креатинін	92,12
Сечова кислота	436 мкмоль/л	Еритроцити	1/2 поля зору (незмінені)
Загальний білок	58,8 г/л	Циліндри	Еритроцитарні, епітеліальні
Альбумін	34,8 г/л	Епітелій плоский	Невелика кількість
Холестерин	8,2 ммоль/л	Солі	Немає
Гемоглобін	99 г/л	Питома вага	1010

від відміни гормонів функція нирок стабільна, без змін. Альбумінурія і протеїнурія тримаються в межах цільових значень.

Отже, терапія глюкокортикостероїдами IgA-нефропатії дозволила пацієнту з групи високого ризику запобігти прогресуванню ХХН, поліпшити ШКФ, зменшити протеїнурію та альбумінурію без клінічно значущих побічних явищ, включно із серйозними.

Клінічний випадок 2. Під диспансерним спостереженням перебувають 8 пацієнтів з морфологічно підтвердженою IgA-нефропатією. Усі пацієнти отримують підтримуючу терапію інгібіторами РАС, включно з 2 пацієнтками, які відновили прийом іРАС нещодавно після завершення успішної вагітності; 3 пацієнти додатково розпочали прийом іНЗКТГ (дапагліфлозин 10 мг) для підсилення нефропротекторної дії та зниження альбумінурії.

Інтенсивна супортивна терапія в цих пацієнтів забезпечує задовільний контроль артеріального тиску, підтримує стабільний рівень рШКФ зі швидкістю її зниження до 2 мл/хв/1,73 м² на рік і контролює цільовий рівень альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін), що не перевищує категорію А3 (300 мг/г). Отже, ці пацієнти також підтвердили, що інтенсивна підтримуюча терапія IgA-нефропатії демонструє високу ефективність у збереженні ниркової функції.

Обговорення

Глюкокортикоїди в лікуванні IgA-нефропатії вчені розглядають як танець лімбо [13]. З одного боку, терапія стероїдами може поліпшувати ниркові прогнози й запобігати прогресуванню ХХН, з іншого — ці ефекти не утримуються в довгостроковій перспективі, а низка побічних явищ істотно впливає на якість і тривалість життя. Крім того, ефективність зниженої дози стероїдів, що є порівнянною з повною дозою, також підтверджує, що терапія глюкокортикоїдами, найімовірніше,

не має прямого впливу на патогенез IgA-нефропатії, яка має хронічний і прогресуючий характер і може потребувати повторних курсів стероїдів, що не є бажаним як у зв'язку з побічними ефектами, так і через кумулятивний токсичний вплив гормонів на інші органи та тканини. В одного пацієнта терапія стероїдами мала вірогідно значущий клінічний ефект — поліпшення ниркової функції та запобігання прогресуванню захворювання, зниження альбумінурії, протеїнурії та відсутність серйозних побічних явищ. Однак після закінчення лікування кортикостероїдами минуло ще замало часу (3 місяці), щоб робити довгострокові висновки й прогнози, і, крім того, пацієнт продовжує прийом підтримуючої терапії.

Дані рандомізованих досліджень також демонструють високу ефективність інтенсивної супортивної терапії. У дослідженні STOP-IgAN третину попередньо включених пацієнтів було виключено з дослідження через невідповідність їх рівня протеїнурії критеріям включення (> 0,75 г/добу) після 6 місяців інтенсивної підтримуючої терапії IgA-нефропатії [11]. Більшість наших пацієнтів також демонструють високу ефективність підтримуючої терапії у вигляді стабільної ниркової функції зі швидкістю зниження рШКФ до 2 мл/хв/1,73 м² на рік, задовільного контролю артеріального тиску і цільових рівнів альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін), що не перевищують категорію А3 (300 мг/г). Крім того, двоє жінок мали успішну вагітність (до вагітності лікувались іРАС), упродовж майже 2 років не приймали нічого із супортивної терапії, і, незважаючи на високу альбумінурію (А3), їх ниркова функція залишалась задовільною. Вищезазначене також демонструє, що хоча IgA-нефропатія і є аутоімунним захворюванням, проте, імовірно, у механізмі її розвитку немає виражених запальних реакцій, і пошук нових препаратів з безпосереднім впливом на патогенез захворювання є вкрай важливим.

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників упродовж 6 місяців терапії глюкокортикоїдами

Показник	1-й місяць	3-й місяць	6-й місяць
Кров			
Креатинін	171 мкмоль/л	141 мкмоль/л	170 мкмоль/л
ШКФ (СКД-ЕРІ)	49 мл/хв/1,73 м ²	63 мл/хв/1,73 м ²	49 мл/хв/1,73 м ²
Сечовина	15,3 ммоль/л	18,4 ммоль/л	14,4 ммоль/л
Сечова кислота	636 мкмоль/л	438 мкмоль/л	392 мкмоль/л
Загальний білок	46,6 г/л	58,1 г/л	73,3 г/л
Альбумін	32 г/л	35,9 г/л	43,6 г/л
Гемоглобін	105 г/л	109 г/л	115 г/л
Сеча			
Добова протеїнурія	1,6 г/добу	0,8 г/добу	0,32 г/добу
Альбумінурія	682 мг/г	218,2 мг/г	130,5 мг/г
Співвідношення альбумін/креатинін	52 мг/ммоль	36 мг/ммоль	13 мг/ммоль
Еритроцити	50–60 у полі зору	1/2 поля зору	20–30 у полі зору

У даний час у клінічній розробці знаходиться декілька агентів, націлених на різні етапи патогенезу IgA-нефропатії, що включають модуляцію або інгібіцію імунної системи слизової оболонки кишечника, передачу сигналів ендотелінових рецепторів, В-клітинних цитокінів та активацію комплементу (рис. 2) [15].

17 грудня 2021 року FDA достроково схвалила препарат Nefeson (Targеуо) для зниження протеїнурії в дорослих з IgA-нефропатією з високим ризиком прогресування хвороби. Це перший препарат, що схвалений для лікування IgA-нефропатії в дорослих.

Найближчим часом очікуємо появу нових схвалених препаратів. Новітні методи лікування IgA-нефропатії із завершеними та активними дослідженнями подано в табл. 4 [14].

Неімунні модулятори:

- Sparsentan (селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II та ендотеліну A) — дослідження SPARTAN і PROTECT;

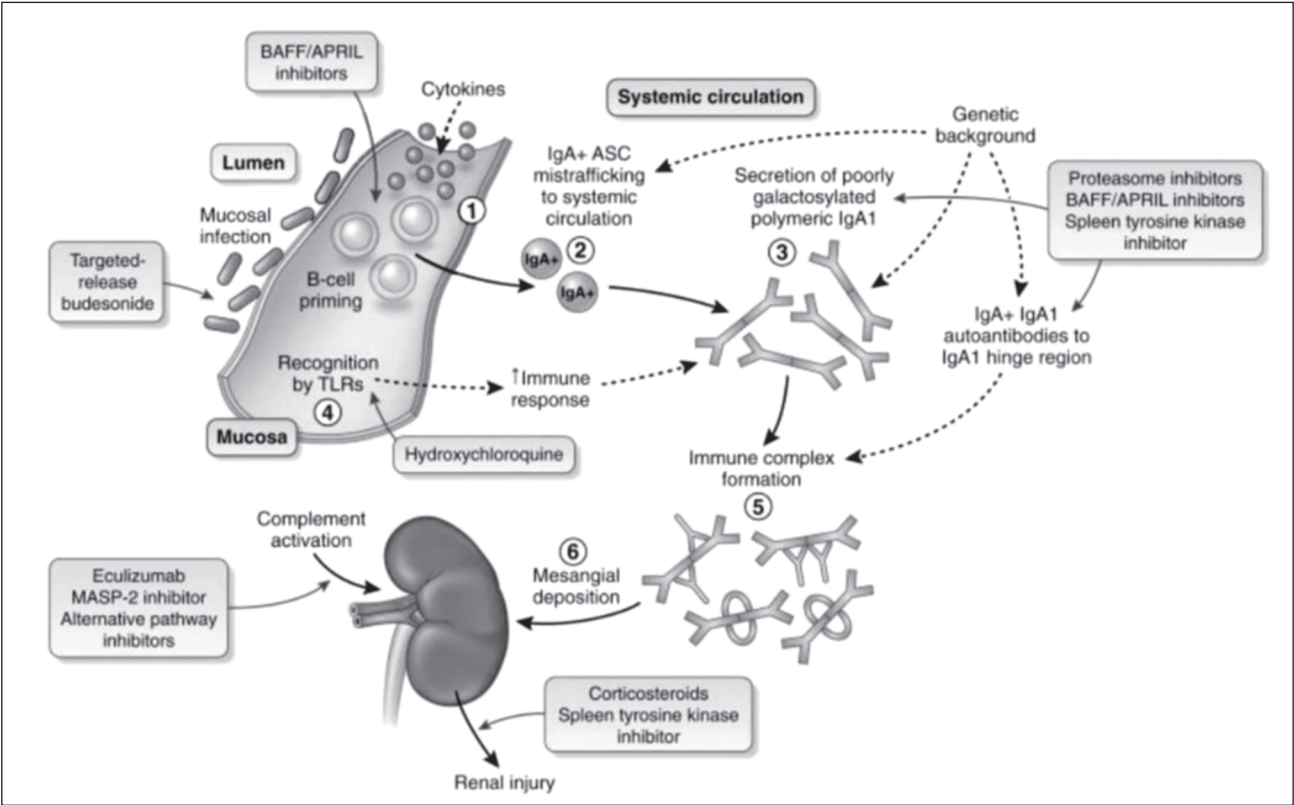


Рисунок 2. Запропонований патогенез IgA-нефропатії і нові стратегії лікування

(1) Інфекція слизової оболонки спонукає наївні В-клітини до переключення класу, щоб стати IgA-секретуючими клітинами + антитіла (ASC), через Т-клітинозалежні (опосередковані цитокінами) і Т-незалежні шляхи (лігування Toll-подібного рецептора (TLR)). (2) Деякі IgA+ASC переміщуються до системного компартменту під час перенесення лімфоцитів. (3) Переміщені IgA+ASC поселяються в системних ділянках і секретують нормальний слабогалактозильований (з дефіцитом галактози) та полімерний IgA1 «слизового типу» в системний кровотік. (4) Секреція IgA1 переміщеними ASC слизової оболонки посилюється лігуванням TLR з пов'язаних з патогенами молекулярних патернів, що походять зі слизової оболонки, які проникли в системний компартмент. (5) У системному кровотоці утворюються імунні комплекси IgA1. Погано галактозильовані полімерні молекули IgA1 є субстратом для утворення імунних комплексів, поєднуються з автоантитілами IgG і IgA, що реагують на відкриті неоепітопи в слабо галактозильованій ділянці IgA1. (6) Імунні комплекси IgA1 відкладаються в мезангії за рахунок комбінації мезангіального захвату й підвищеної афінності погано галактозильованого IgA1 до компонентів позаклітинного матриксу. Відкладення імунних комплексів запускає серію низхідних шляхів, що веде до пошкодження клубочків і тубулоінтерстиціального рубцювання. APRIL — ліганд, що індукує проліферацію; BAFF — фактор активації В-клітин; MASP-2 — манан-зв'язуюча лектин-асоційована серинова протеаза 2 [15]

Таблиця 4. Новітні методи лікування IgA-нефропатії

Препарат	Механізм дії	Дизайн дослідження	Клінічні наслідки
1	2	3	4
Таргет на імунну систему слизової кишки			
TRF Budesonide	Кортикостероїд, що діє на дистальну частину клубової кишки, ціль — В-клітини лімфоїдної тканини слизової оболонки	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази NEFIGAN — завершено	— Зниження протеїнурії — Відсутність змін рШКФ

Продовження табл. 4

1	2	3	4
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази NeflgArd — триває	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Трансплантація фекальної мікробіоти	Відновлення мікроекологічного балансу кишечника	Відкрите клінічне дослідження II фази NCT03633864	— Ефекти на протеїнурію
Таргет на В-клітини			
Bortezomib	Напівселективний інгібітор протеасом плазматичних клітин	Відкрите клінічне дослідження IV фази — завершено	Зменшення протеїнурії лише в пацієнтів з балом T0 MEST-C
Fostamatinib	Оральний інгібітор тирозинкінази селезінки	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази NCT02112838 — завершено	— Незначуще зниження протеїнурії — Не впливає на рШКФ
Atacicept	Блокує фактор активації В-клітин і ліганди, що індують проліферацію	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — на завершальному етапі	— Дозозалежне зниження протеїнурії — Дозозалежне зниження Ig (Gd-IgA1) — Не впливає на рШКФ
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази ORIGIN — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Blisibimod	Селективний антагоніст фактора активації В-клітин	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II/III фази — завершено	Результати очікуються
VIS649	Моноклональні антитіла проти лігандів, що індують проліферацію	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази (enVISION) — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні явища
BION-1301	Моноклональні антитіла проти лігандів, що індують проліферацію	Відкрите нерандомізоване клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні явища — Ефекти на рШКФ
Hydroxychloroquine	Імуномодулятор, що пригнічує передачу сигналів через слизову оболонку та внутрішньоклітинні Toll-подібні рецептори	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — завершено	— Зниження протеїнурії — Відсутність змін рШКФ
Вплив на систему комплементу			
Ravulizumab	Людські моноклональні антитіла проти C5	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
Avacopan (CCX168)	Блокатор рецепторів C5a	Відкрите клінічне дослідження II фази — завершено	Зниження протеїнурії
Cemdisiran	Пригнічення синтезу C5	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Pegcetacoplan (APL-2)	Пептидний інгібітор C3	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Iptacopan (LNP023)	Пероральний інгібітор фактора комплементу В	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
		Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази (APPLAUSE-IgAN) — активне	— Ефекти на протеїнурію — Ефекти на рШКФ
IONIS-FB-LRx	Anti-sense інгібітор фактора комплементу В	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	Ефекти на протеїнурію
Narsoplimab (OMS721)	Моноклональні антитіла проти MASP-2	Відкрите клінічне дослідження II фази — активне	— Ефекти на протеїнурію — Побічні ефекти — Ефекти на рівні комплементу крові та сечі
		Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази ARTEMIS-IGAN — активне	Ефекти на протеїнурію

— Atrasentan (селективний антагоніст рецепторів ендотеліну А) — дослідження AFFINITY та ALIGN;
— Bardoxolone methyl (напівсинтетичний три-терпеноїд, активатор шляху Nrf2, інгібітор шляху NF-κB) — дослідження PHOENIX — завершено. По-кращення рШКФ, значимих побічних явищ не зафік-совано.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленос-ті при підготовці статті.

References

1. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Apr 3;12(4):677-686. doi: 10.2215/CJN.07420716.

2. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int. 2014 Oct;86(4):828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63.

3. Cheung CK, Barratt J. Further Evidence for the Mucosal Origin of Pathogenic IgA in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2022 May;33(5):873-875. doi: 10.1681/ASN.2022020201.

4. Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. Semin Immunopathol. 2021 Oct;43(5):717-728. doi: 10.1007/s00281-021-00888-3.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

6. Zhang YM, Lv JC, Wong MG, Zhang H, Perkovic V. Glucocorticoids for IgA nephropathy-pro. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):666-669. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.018.

7. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al; TESTING Study Group. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012 Jun;23(6):1108-16. doi: 10.1681/ASN.201111112.

8. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy.

Nephrol Dial Transplant. 2009 Dec;24(12):3694-701. doi: 10.1093/ndt/gfp356.

9. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009 Jan;53(1):26-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.029.

10. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al; STOP-IgAN Investigators. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. Kidney Int. 2020 Oct;98(4):1044-1052. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.046.

11. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al; STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1415463.

12. Cheung CK, Barratt J. First do no harm: systemic glucocorticoids should not be used for the treatment of progressive IgA nephropathy. Kidney Int. 2023 Apr;103(4):669-673. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.034.

13. Rovin BH. IgA nephropathy and glucocorticoids-a limbo dance? Kidney Int. 2023 Apr;103(4):673. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.017.

14. Cheung CK, Rajasekaran A, Barratt J, Rizk DV. An Update on the Current State of Management and Clinical Trials for IgA Nephropathy. J Clin Med. 2021 Jun 4;10(11):2493. doi: 10.3390/jcm10112493.

15. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 Feb;95(2):268-280. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.018.

Отримано/Received 21.03.2023
Рецензовано/Revised 08.04.2023
Прийнято до друку/Accepted 10.04.2023 ■

Information about author

Olga Chub, PhD, nephrologist, assistant professor, Department of Therapy № 1 of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>

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

O.I. Chub

Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Glucocorticoids for the treatment of IgA nephropathy: pros and cons.**Research data and own experience**

Abstract. IgA nephropathy is the most common pattern of primary glomerular diseases worldwide and remains a leading cause of chronic kidney disease and kidney failure. The incidence of IgA nephropathy is 2.5 per 100,000 population per year. Presentation ranges from isolated haematuria to significant proteinuria, acute kidney injury and even chronic kidney disease. The 10-year risk of progression to end stage kidney disease or halving of GFR is 26 %. The basis of management of IgA nephropathy is goal-directed supportive care in the form of rigorous blood pressure control, use of renin-angiotensin system blockers in the maximum tolerated dose, and a focus on life-style modification that includes smoking cessa-

tion, weight management, and restriction of sodium intake. However, supportive therapy does not always achieve its goals and cannot affect the autoimmune pathogenesis of the disease, while the role of immunosuppressants and systemic glucocorticoids remains controversial. This review presents an analysis of clinical trials and our own experience regarding the role of steroids and supportive therapy in the treatment of IgA nephropathy.

Keywords: IgA nephropathy; glucocorticoids; renin-angiotensin system inhibitors; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; treatment; proteinuria; estimated glomerular filtration rate; chronic kidney disease

Денова Л.Д.¹ , Іванов Д.Д.² ¹Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну в пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок з урахуванням індексу коморбідності

For citation: *Poŭki. 2023;12(2):84-99. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.403*

Резюме. Метою роботи було дослідити екскрецію уромодуліну сечі (uUmod), реактивність вегетативної нервової системи і порушення ниркового кровообігу в пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок (ХХН), вплив антиоксидантної терапії на ці показники. **Матеріали та методи.** У дослідженні **ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione)** взяли участь пацієнти з ХХН 1–5-ї ст. ($n = 91$), середній вік яких становив $47,00 \pm 12,12$ року. Тридцять (32,97 %) чоловіків і 61 (67,03 %) жінка були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група ($n = 46$) — пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≤ 2 , 2-га група ($n = 45$) — пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≥ 3 . Перша і друга групи поділялись на підгрупи А і Б. Підгрупи А включали пацієнтів з порушенням вегетативного статусу, підгрупи Б — без порушення вегетативного статусу. Підгрупи 1А і 2Б приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди протягом 3 місяців; підгрупи 1Б і 2А приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час їди протягом 3 місяців. У пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. визначено uUmod, співвідношення альбуміну і креатиніну (САК), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Було проведено 91 ультразвукове дуплексне кольорове сканування нирок і визначено індекс резистентності (ІР) у пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. **Результати.** Результати парного t -тесту показали, що існує значна різниця між показниками на початку і в кінці дослідження, за винятком таких: у підгрупі 1А: гемоглобін (Hb) ($T = -1,5863$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% довірчий інтервал (ДІ) ($-2,4077; 0,3207$), $p = 0,127$); у підгрупі 1Б: Hb ($T = -0,382$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-1,3977; 0,963$), $p = 0,706$); САК ($T = -1,5899$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-16,7323; 2,2105$), $p = 0,126$); систолічний артеріальний тиск (САТ) ($T = -0,5625$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-2,2414; 1,2849$), $p = 0,579$); діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ($T = -1,7936$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-2,3437; 0,1698$), $p = 0,087$); анкета Чернова ($T = 1,5071$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-0,6083; 3,8431$), $p = 0,146$); індекс Кердо ($T = 0,9392$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-1,1083; 2,9431$), $p = 0,358$); у підгрупі 2А: САК ($T = -2,0147$ ($-2,0796; 2,0796$), 95% ДІ ($-39,1946; 0,6219$), $p = 0,057$); у підгрупі 2Б: САК ($T = -1,3328$ ($-2,0739; 2,0739$), 95% ДІ ($-17,4695; 3,7999$), $p = 0,196$). Результати кореляції Пірсона показали, що в підгрупі 1А існує значущий середній позитивний зв'язок між показниками uUmod і рШКФ ($r(21) = 0,418$; $p = 0,047$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і віком ($r(21) = 0,438$; $p = 0,037$); у підгрупі 1Б існує значущий великий позитивний зв'язок між показниками uUmod і Hb ($r(21) = 0,513$; $p = 0,012$); значущий великий позитивний зв'язок між показниками uUmod і Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8) ($r(21) = 0,515$; $p = 0,012$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і САК ($r(21) = 0,441$; $p = 0,035$); у підгрупі 2А існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod та індексом Кердо ($r(20) = 0,427$; $p = 0,048$); у підгрупі 2Б існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і анкетой Чернова ($r(21) = 0,421$, $p = 0,045$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod та індексом Чарлсона ($r(21) = 0,481$; $p = 0,020$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і віком ($r(21) = 0,471$; $p = 0,023$). У підгрупі 1А в кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Денова Лідія Данилівна, 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, graduate student, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

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

предиктори для uUmod: IRd, IRs, CAT, DAT, Hb, САК, вік, анкети Вейна і Чернова, MMAS-8, індекси Чарлсона і Кердо. У підгрупі 1Б у кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRs, CAT, DAT, Hb, анкети Вейна і Чернова, MMAS-8, індекси Чарлсона і Кердо. У підгрупі 2А в кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRd, IRs, CAT, DAT, Hb, САК, вік, анкета Вейна, MMAS-8, індекс Чарлсона. У підгрупі 2Б у кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRd, IRs, CAT, DAT, Hb, САК, вік, анкета Вейна, MMAS-8, індекс Кердо. **Висновки.** Антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво впливає на показники обстеження пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку й ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для встановлення стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; кольорова дуплексна доплерографія; нирковий кровообіг; убіхінон; глутатіон; уромодулін; вегетативний статус

Вступ

Від хронічної хвороби нирок (ХХН) страждає понад 800 млн осіб у світі (глобальна поширеність понад 9 %), і до 2040 року ХХН може стати п'ятою основною причиною смертності. Щорічно майже 5 % смертей пов'язані з порушенням функції нирок. На сьогодні ХХН є глобальним тягарем для охорони здоров'я, прогресування ХХН до 5-ї стадії пов'язане зі суттєвим збільшенням витрат (у 1,3–4,2 раза), і витрати на одного пацієнта на рік становлять 20 000–100 000 доларів США [1, 2].

ХХН діагностують, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 3 місяців і більше становить менше за 60 мл/хв на 1,73 м² і/або співвідношення альбуміну і креатиніну (САК) — понад 30 мг/г [2, 5, 10]. Існує п'ять стадій (1–5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ. На першій стадії ХХН функція нирок збережена (підтверджені лабораторно-інструментально зміни в нирках), а на стадії 5 (термінальна стадія хвороби нирок) приєднується тяжка ниркова недостатність. Стадія 3 включає в себе

За і 3б, що відповідає «легко або помірно знижених» і «помірно або сильно знижених» функції нирок [1, 3]. Уромодулін сечі (uUmod) є біомаркером тубулярної маси та функції каналців (функціональний тубулярний маркер) у загальній популяції та в окремих групах (табл. 1) [4, 5].

ХХН, як правило, пов'язана з такими супутніми захворюваннями, як сечокам'яна хвороба (СКХ) (з інфекцією сечовивідних шляхів), цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія (подагра), а також із серцево-судинними захворюваннями. Останнім часом з'являється все більше даних про важливу роль оксидантного стресу, яку він відіграє у розвитку, перебігу захворювання і формуванні ускладнень ХХН. Коморбідність негативно впливає на стан здоров'я пацієнтів за рахунок підвищення захворюваності й смертності. Розлади сну і втома теж погано впливають на загальний стан здоров'я, зокрема на психічне здоров'я (виникають різні психічні розлади й симптоми). Усе це негативно впливає на якість життя (ЯЖ) пацієнтів з ХХН [1, 2, 4, 6–8].

Таблиця 1. Прогноз ХХН на підставі категорій рШКФ і альбумінурії: KDIGO 2012

				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різно підвищена
				< 30 мг/г; < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г; 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г; > 30 мг/ммоль
Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	C1	Нормальна або висока	≥ 90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60–89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45–59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30–44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різно знижена	15–29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5	Ниркова недостатність	< 15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка: * — за відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН.

Метою роботи було дослідити екскрецію uUmod, реактивність вегетативної нервової системи (ВНС) і порушення ниркового кровообігу в пацієнтів з додіалізною ХХН, вплив антиоксидантної терапії на ці показники.

Матеріали та методи

До рандомізованого відкритого проспективного в паралельних групах із дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters — пошук результатів, які мають значення для пацієнта) дослідження ROLUNT було включено 91 пацієнта європейської раси працездатного віку з ХХН 1–5-ї ст., які 3 місяці отримували амбулаторне лікування антиоксидантними препаратами (глутатіон, убіхінон) у ТОВ «Вета Плюс», ТОВ «Нефрологічна клініка Професора Дмитра Іванова» і КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Критеріями включення хворих у дослідження ROLUNT були: наявність результатів лабораторно-інструментальних обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження ROLUNT були відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, тяжкі захворювання печінки, онкологія.

Первинна кінцева точка: рівні uUmod на початку дослідження, через 3 і 6 місяців від початку дослідження.

У дослідженні ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione) взяли участь пацієнти з ХХН 1–5-ї ст. ($n = 91$), середній вік яких становив $47,00 \pm 12,12$ року. Тридцять (32,97 %) чоловіків і 61 (67,03 %) жінка були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група ($n = 46$) — пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≤ 2 , 2-га група ($n = 45$) — пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≥ 3 . Перша і друга групи ділились на підгрупи А і Б. Підгрупи А включали пацієнтів з порушенням вегетативного статусу, підгрупи Б — без порушення вегетативного статусу. Підгрупи 1А і 2Б приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди протягом 3 місяців, підгрупи 1Б і 2А приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час їди протягом 3 місяців.

Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріями KDIGO 2012 року і відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012).

ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника Medical Outcomes Study-Short Form-36 (MOS SF-36) (український переклад російської версії, рекомендований Міжнародним центром дослідження ЯЖ). MOS SF-36 має 36 пунктів, які об'єднані у вісім шкал: фізична активність (physical functioning (PF)), роль

фізичних параметрів в обмеженні життєдіяльності (role physical functioning (RP)), біль (bodily pain (BP)), загальне здоров'я (general health (GH)), життєва активність (Vitality (VT)), соціальна активність (Social functioning (SF)), вплив емоцій на життєдіяльність (role-Emotional (RE)) і психічне здоров'я (Mental health (MH)) [2].

Пацієнти протягом 10–15 хвилин обирали відповіді на запитання. За кожну відповідь нараховували бали, які складали та математично обробляли за запропонованими формулами. Усі показники шкал мають значення від 0 до 100, де 100 означає повне здоров'я. Значення всіх шкал об'єднуються у два показники: фізичний і психологічний компоненти здоров'я. Шкали PF, RP, BP, GH утворюють фізичний компонент здоров'я, а шкали VT, SF, RE, MH — психологічний компонент здоров'я. Сума цих показників має бути понад 50 [2].

Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали в кінці дослідження за допомогою опитувальника Моріскі — Гріна, MMAS-8. MMAS-8 — це суб'єктивне оцінювання прихильності пацієнта до лікування з обчисленням бала, який відповідає його прихильності до лікування. За кожну негативну відповідь, за винятком питання про прийом усіх ліків за вчорашній день (1 бал за відповідь «так»), нараховується 1 бал. Останній пункт оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта. Вважають, що пацієнти, які набрали 8 балів, мають високу прихильність до лікування (пацієнтом приймається понад 85 % призначених ліків), 6–7 балів — середню прихильність (пацієнтом приймається 50–84 % призначених ліків), і ті, хто набрав менше за 6 балів, не мають прихильності (пацієнтом приймається менше за 50 % призначених ліків) (табл. 2).

У всіх пацієнтів визначено індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / (\text{зріст (м)}^2)$, індекс коморбідності (Charlson M.E. et al., 2012) (табл. 3). Індекс Чарлсона запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим М.Е. Charlson. Даний індекс оцінює в балах (від 0 до 40) наявні супутні захворювання, а також додається один бал на кожні десять років життя при ≥ 40 років (тобто 50 років — 1 бал, 60 років — 2 бали тощо). За індексом Чарлсона можна визначити летальність пацієнтів, яка за відсутності коморбідності становить 12 %, при 1–2 балах — 26 %; при 3–4 балах — 52 %, а при сумі понад 5 балів — 85 % [2, 10].

Усім пацієнтам було проведено ультразвукове дуплексне кольорове сканування нирок (триплексний режим: кольорове дуплексне дослідження, В-режим, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот, картування), вимірювали індекс резистентності (IR) (проводили за умови затримки дихання пацієнта під час запису доплерівської кривої) [12–19]. Усі величини розраховувалися за допомогою 3D-системи ультразвукового апарата, автоматично.

У всіх пацієнтів було досліджено вегетативний статус. Вегетативний статус пацієнтів з ХХН визначали за допомогою анкет-опитувальників (тест О.М. Вейна, анкета Ю.М. Чернова) та індексу Кердо $((1-D/P) \times 100$,

де D — ДАТ у міліметрах ртутного стовпа, Р — частота серцевих скорочень за 1 хв (табл. 4).

Для дослідження ВНС використовували опитувальник «Дослідження вегетативного тону» Ю.М. Черно-

ва, який налічує 24 пункти, що відповідають за вегетативну реактивність (табл. 5). Підрахунок результатів поданий в балах, за сумою яких визначали: симпатикотонію (переважання тону симпатичної ВНС), ваготонію (переважання парасимпатичної ВНС) або змішаний тонус. Якщо переважає симпатичний тонус, то

Таблиця 2. Опитувальник MMAS-8 [9]

	Питання			Так	Ні
1	Ви забуваєте іноді прийняти таблетки?			0	1
2	Чи були дні за останні два тижні, коли ви не приймали ліки?			0	1
3	Чи припиняли ви коли-небудь приймати ліки або зменшували їх дозу, не попередивши свого лікаря, тому що вам стало гірше під час їх прийому?			0	1
4	Коли ви подорожуєте або виходите з дому, чи не забуваєте ви іноді взяти із собою ліки?			0	1
5	Чи приймали ви вчора ліки?			1	0
6	Коли ви відчуваєте себе добре, чи припиняєте ви іноді приймати ліки?			0	1
7	Ви коли-небудь були засмучені через суворе дотримання лікування?			0	1
8	Як часто вам важко згадати, що потрібно прийняти всі ліки?*				
	Ніколи	Майже ніколи	Іноді	Часто	Завжди
	4	3	2	1	0

Примітка: * — для пункту 8 бал (0–4) необхідно поділити на 4 для обчислення підсумкової оцінки.

Таблиця 3. Бальна оцінка наявних супутніх захворювань [11]

Супутні захворювання*	Бали
Інфаркт міокарда	1
Серцева недостатність	1
Тяжке ураження периферичних судин**	1
Транзиторне порушення мозкового кровотоку	1
Гостре порушення мозкового кровотоку з мінімальними залишковими проявами	1
Деменція	1
Бронхіальна астма	1
Хронічні неспецифічні захворювання легень	1
Колагенози (хвороби сполучної тканини)	1
Виразкова хвороба шлунка і/або дванадцятипалої кишки	1
Ураження печінки без портальної гіпертензії	1
Цукровий діабет без ускладнень	1
Гостре порушення мозкового кровообігу з геміплегією або паралегією	2
ХХН з рівнем креатиніну понад 3 мг%	2
Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней (ретинопатія, нефропатія, нейропатія)	2
Злоякісні пухлини без метастазів	2
Гострий і хронічний лімфо- або мієлолейкоз	2
Лімфоми	2
Помірне або тяжке ураження печінки з портальною гіпертензією	3
Злоякісні пухлини з метастазами	3
Синдром набутого імунodefіциту	6

Примітки: * — додається один бал на кожні десять років життя при ≥ 40 років; ** — наявність переміжної хромоти, аневризми аорти > 6 см, гангрени.

різниця суми балів симпатичних реакцій і суми балів парасимпатичних реакцій буде ≥ 10 ; якщо < 10 , то переважає змішаний тонус ВНС. Якщо переважає парасимпатичний тонус, різниця суми балів парасимпатичних реакцій і суми балів симпатичних реакцій буде ≥ 10 . Якщо < 10 , то переважає змішаний тонус ВНС [21].

Об'єктивна оцінка вегетативної реактивності була зроблена на підставі результатів дослідження дермографізму, ртутної термометрії, індексу Кердо.

АТ вимірювали на правій руці сидячи або в горизонтальному положенні після 5 хв у спокої за допомогою автоматичного монітора для вимірювання АТ (PANACARE, Німеччина). АТ вимірювався за допомогою манжети відповідного розміру з інтервалом 60–90 с три рази. Артеріальна гіпертензія встановлювалася на підставі раніше діагностованої гіпертензії і/або виявлення середнього САТ ≥ 140 мм рт.ст. і/або середнього ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. або при прийомі пацієнтом антигіпертензивних ліків.

Ступені артеріальної гіпертензії відповідно до критеріїв Міжнародної асоціації гіпертензії та ВООЗ (1999):

- I ступінь — САТ 140–159 мм рт.ст., ДАТ 90–99 мм рт.ст.;
- II ступінь — САТ 160–179 мм рт.ст., ДАТ 100–109 мм рт.ст.;
- III ступінь — САТ > 180 мм рт.ст., ДАТ > 110 мм рт.ст.

рШКФ у нормі становить 95 ± 20 мл/хв/1,73 м² у жінок і 125 мл/хв/1,73 м² у чоловіків (до 30 років). Щорічно після 30 років рШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м² (Levey et al., 2011). рШКФ оцінювали за допомогою

формули конвертації рівня креатиніну плазми Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) (табл. 6).

Наявність анемії визначалась за критеріями EDTA-ERA (1999):

- для жінок у пременопаузі та пацієнтів у препубертаті — Hb < 110 г/л;
- для чоловіків і жінок у постменопаузі — Hb < 120 г/л.

Методика визначення рівня uUmod така. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Усі зразки сечі зберігалися при температурі -20°C . uUmod вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва — високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення Umod людини (Human Uromodulin/umod ELISA Kit); 96 лунок зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; при 4°C — зберігання протягом 6 місяців, при -20°C — протягом 12 місяців. Рівень uUmod вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилось на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону і нормам виробника даного реактиву та наведеному ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву: Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492). При-

Таблиця 4. Опитувальник О.М. Вейна (1998) для визначення вегетативного статусу [20]

№	Питання	Бали	
		Так	Ні
1	Чи відмічаєте ви схильність (при будь-якому хвилюванні):		
	а) до почервоніння обличчя?	3	0
2	Чи бувають у вас оніміння або похолодання:		
	а) пальців кистей, стоп?	4	0
3	Чи бувають у вас зміни кольору (збліднення, почервоніння, синюшність):		
	а) пальців кистей, стоп?	5	0
4	Чи відмічаєте ви підвищену пітливість?		
	б) цілком кистей, стоп?	5	0
4	Чи відмічаєте ви підвищену пітливість?	4	0
5	Чи часто буває у вас відчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки» серця?	7	0
6	Чи часто буває у вас відчуття утрудненого дихання: відчуття нестачі повітря, прискорене дихання?	7	0
7	Чи характерні для вас порушення функції шлунково-кишкового тракту, схильність до запорів, проносів, здуття живота, болю в животі?	6	0
8	Чи бувають у вас втрати свідомості (раптова втрата свідомості чи відчуття, що можете її втратити)?	7	0
9	Чи буває у вас нападopodobний головний біль?	7	0
10	Чи відмічаєте ви зараз зниження працездатності, швидку втомлюваність?	5	0
11	Чи відмічаєте ви порушення сну?	5	0

клад стандартної кривої подано на рис. 1. Найвищий O.D. значення може бути вищим або нижчим, ніж у прикладі. Результат експерименту є статистично значущим, якщо найвищий O.D. значення не менше за 1,0. Концентрація 0/312/625/1250/2500/5000/10 000/

20 000 (пг/мл), O.D. 0,124/0,166/0,196/0,291/0,436/0,676/1,158/2,017. На підставі цих даних можна стверджувати, що реактив робочий і якість дослідження висока.

Для оцінки розподілу даних використовувався критерій Колмогорова — Смирнова (тест Лілліфор-

Таблиця 5. Опитувальник для визначення тону ВНС за Ю.М. Черновим [21]

№	Бали	Симптоми		Симпатичні реакції	Парасимпатичні реакції
1	1,2	Сльозовиділення		Нормальне	Збільшене
2	1,7	Суб'єктивні відчуття в кінцівках		Оніміння і парестезії в кінцівках	Підвищена вологість кистей і стоп, раптові приливи жару і гіперемії
3	1,8	Потреба в прийомі рідини		Підвищена	Знижена
4	1,8	Стан шкіри	Сухість	Підвищена	Нормальна
	1,8		Сальність	Нормальна	Підвищена
	3,1		Потовиділення	Зменшене, піт в'язкий	Підвищене, піт рідкий
5	1,9	Апетит		Підвищений	Знижений
6	2,0	Уважність, здатність зосередитися		Знижена	Нормальна або підвищена
7	2,3	Відчуття стиснення в грудях і нестачі повітря		Відсутнє	Характерно
8	2,5	Працездатність		Підвищена	Знижена
9	2,6	Серцево-судинна система	Серцебиття	Характерно	Не характерно
	2,6		Напади аритмії	Не характерно	Характерно
10	2,6	Слиновиділення		Зменшене	Посилене
11	2,6	Температура кистей рук		Холодні	Теплі
12	2,7	Сон		Короткий, неспокійний, зі сновидіннями	Глибокий, тривалий сон, підвищена сонливість
13	2,9	Відчуття мерзлякуватості		Відсутнє	Характерне
14	2,9	Переносимість тепла		Погана	Задовільна
15	2,9	Температура при інфекціях		Висока	Відносно низька
16	3,0	Затримка рідини		Відсутня	Схильність до набряків
17	3,0	Запаморочення		Не характерно	Часто
18	3,1	Переносимість холоду		Задовільна	Погана
19	3,1	Сечовипускання		Збільшене	Нормальне або зменшене
20	3,1	Частота сечовипускань		Звичайна	Збільшена
21	3,2	Зміна маси тіла		Схильність до схуднення	Схильність до набирання ваги
22	3,2	Нудота		Відсутня	Характерна
23	3,2	Моторика шлунково-кишкового тракту	Спазми стравоходу	Відсутні	Характерні
	3,2		Швидке насичення	Характерно	Не характерно
	3,2		Почуття переповнення шлунка	Характерно	Не характерно
	3,8		Спастичний біль у животі, метеоризм	Відсутні	Характерні
	3,8		Характер випорожнень	Атонічні запори	Чергування спастичних запорів і проносів
24	3,9	Температура тіла		Підвищена (> 36,6)	Знижена (< 36,6)
	84,7	Кількість балів			

са). Дані з нормальним розподілом були подані як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$), з ненормальним — як медіана та інтерквартильний розмах (Me (IQR)). Викривлені дані перед аналізом були логарифмічно перетворені. Категорійні дані подані у відсотках.

Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку на початковому етапі. Лінійну регресію проводили із залежною змінною і незалежними змінними. Непарний t-критерій Стюдента використовували при нормальному розподілі кількісних показників, U-критерій Манна — Уїтні — при ненормальному розподілі, для безперервних змінних для порівняння базових характеристик між групами протягом періоду дослідження. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції

Пірсона (r). Р-значення $< 0,05$ вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювались за допомогою Microsoft Excel 2010 на ПК.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

При проведенні дослідження ROLUNT дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964—2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від

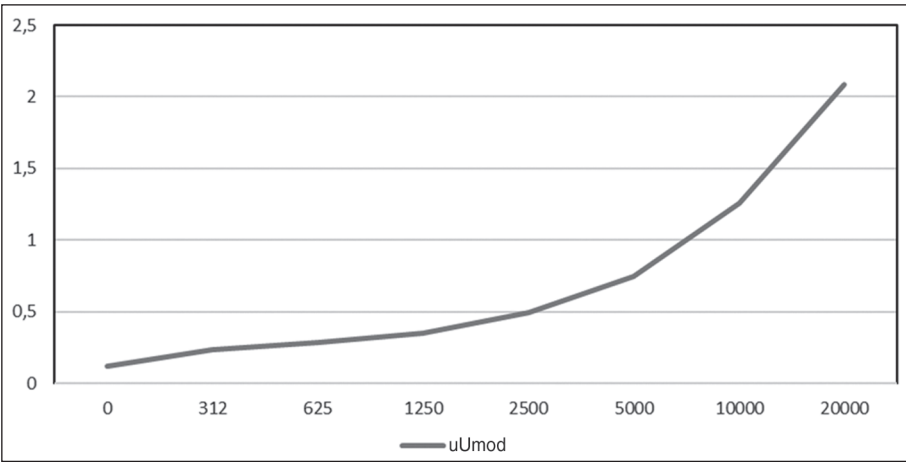


Рисунок 1

04.04.1997), Етичного кодексу вченого України (2009) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

Результати

У структурі ХХН переважну більшість становила СКХ — 23 особи (25,3 %), хворих на хронічний пієлонефрит було 24 особи (26,4 %), діабетична нефропатія була у 28 пацієнтів (30,8 %), 4 хворих мали полікістоз нирок (4,4 %), подагрична нефропатія була в 6 (6,6 %), хро-

Таблиця 6. Рівняння СКД-EPI (2009 р., модифікація від 2011 р.) [22]

Раса	Стать	SCr, мг/100 мл*	Формула
Темношкірі	Жіноча	$\leq 0,7$	$167 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-0,328}$
Темношкірі	Жіноча	$> 0,7$	$167 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-1,21}$
Темношкірі	Чоловіча	$\leq 0,9$	$164 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-0,412}$
Темношкірі	Чоловіча	$> 0,9$	$164 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-1,21}$
Азіати	Жіноча	$\leq 0,7$	$151 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-0,328}$
Азіати	Жіноча	$> 0,7$	$151 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-1,21}$
Азіати	Чоловіча	$\leq 0,9$	$149 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-0,412}$
Азіати	Чоловіча	$> 0,9$	$149 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	$\leq 0,7$	$145 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-0,328}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	$> 0,7$	$145 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	$\leq 0,9$	$143 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-0,412}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	$> 0,9$	$143 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-1,21}$
Білі та інші	Жіноча	$\leq 0,7$	$144 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-0,328}$
Білі та інші	Жіноча	$> 0,7$	$144 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,7)^{-1,21}$
Білі та інші	Чоловіча	$\leq 0,9$	$141 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-0,412}$
Білі та інші	Чоловіча	$> 0,9$	$141 \times (0,993)^{B_{ik}} \times Cr/0,9)^{-1,21}$

Примітка: SCr — концентрація креатиніну в сироватці крові; $SCr, \text{мг/100 мл} = SCr (\text{мкмоль/л}) \times 0,0113$.

нічний гломерулонефрит — в 1 (1,1 %), 5 хворих мали гіпертензивну нефропатію (5,4 %). Питома вага хворих залежно від діагнозу ХХН подана на рис. 2.

Соціальна характеристика пацієнтів подана в табл. 7. Вік людей був однорідним, у середньому становив 46–47 років, жінки переважали в обох групах. Тривалість ХХН у першій групі становила $6,18 \pm 4,32$ (1; 15) року, у другій групі — $5,79 \pm 3,88$ (1; 16) року, є вірогідна різниця між групами за віком і статтю ($U = 44,5$; $p = 3,664e-15$).

Для всіх пацієнтів індекс коморбідності Чарлсона становив від 0 до 4. У кінці дослідження 2 пацієнти (2,2 %) мали 8 балів за шкалою Моріскі — Гріна, що означало високу прихильність до терапії, із середньою прихильністю (6–7 балів) було 14 пацієнтів (15,4 %) і без прихильності (< 6 балів) — 75 (82,4 %) (табл. 8).

Було оцінено такі параметри: рШКФ, САТ, ДАТ, САК, оскільки вони були релевантними маркерами прогресування ХХН. Також визначався рівень uUmod. Виявлено статистично значущу різницю в підгрупах А першої і другої груп на початку дослідження за такими показниками: рШКФ ($U = 371,5$, [166,7482 : 339,2518]); Нб ($U = 391$ [166,9391 : 339,0609]); САТ ($U = 141$ [166,7653 : 339,2347]); у підгрупах Б першої і другої груп на початку дослідження — за такими показниками: ДАТ ($U = 157$ [175,8266 : 353,1734]); САТ ($U = 156$ [175,3903 : 353,6097]); рШКФ ($U = 437$ [175,3518 : 353,6482]); uUmod ($U = 360$ [175,294 : 353,706]); IRd ($U = 168,5$ [175,7464 : 353,2536]); у підгрупах А першої і другої груп у кінці дослідження — за такими показниками: рШКФ ($U = 352$ [166,7738 : 339,2262]); Нб ($U = 343$ [166,8422 : 339,1578]); ДАТ ($U = 87,5$ [166,9647 : 339,0353]); у під-

групах Б першої і другої груп у кінці дослідження — за такими показниками: рШКФ ($U = 443$ [175,3656 : 353,6344]); uUmod ($U = 380,5$ [175,3078 : 353,6922]); IRd ($U = 153$ [176,3178 : 352,6822]). За іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено.

Результати парного t-тесту показали, що існує значуща велика різниця між показниками на початку і в кінці дослідження, за винятком таких: у підгрупі 1А: Нб ($T = -1,5863$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-2,4077; 0,3207], $p = 0,127$); у підгрупі 1Б: Нб ($T = -0,382$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-1,3977; 0,963], $p = 0,706$); САК ($T = -1,5899$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-16,7323; 2,2105], $p = 0,126$); САТ ($T = -0,5625$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-2,2414; 1,2849], $p = 0,579$); ДАТ ($T = -1,7936$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-2,3437; 0,1698], $p = 0,087$); у підгрупі 2А: САК ($T = -2,0147$ [-2,0796; 2,0796], 95% ДІ [-39,1946; 0,6219], $p = 0,057$); у підгрупі 2Б: САК ($T = -1,3328$ [-2,0739; 2,0739], 95% ДІ [-17,4695; 3,7999], $p = 0,196$) (табл. 9).

Було оцінено показники опитувальників Вейна і Чернова та індекс Кердо. Виявлено статистично значущу різницю в підгрупах А першої і другої груп на

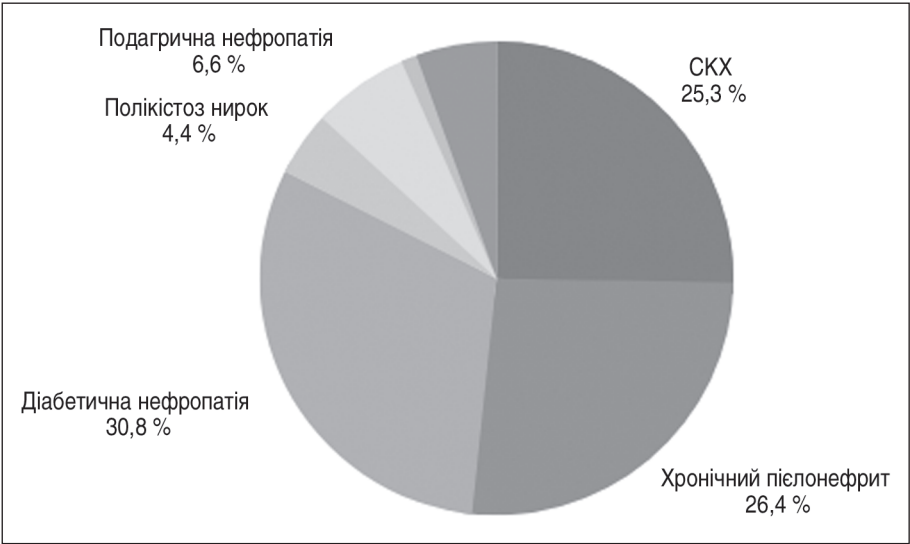


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за діагнозом

Таблиця 7. Соціальна характеристика пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст.

		Вік		Стать		Сімейний статус		Трудовий статус	
		До 50 р.	Після 50 р.	Жінки	Чоловіки	Є родина	Самотні	Працює	Не працює
Кількість пацієнтів	%	53,85	46,15	67,03	32,97	65,93	34,07	70,33	29,67
	n	49	42	61	30	60	31	64	27

Таблиця 8. Пацієнти з ХХН 1–5-ї ст. (n = 91)

	Перша група (n = 46)	Друга група (n = 45)
ІМТ	27,3 (21,4; 28,6)	26,7 (22,3; 29,2)
Індекс Чарлсона	0 (0,1)	3 (3,3)
MMAS-8	3,95 ± 1,77	4,28 ± 1,96

Примітка: дані наведені як $Me(Q_2)$ (Q_1 , Q_3), де $Me(Q_2)$ — медіана, Q_1 — нижній кuartиль, Q_3 — верхній кuartиль, або як $M \pm SD$, де M — середнє, а SD — стандартне відхилення.

Таблиця 9. Результати обстеження пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. (n = 91)

		IRd (a. renalis)	IRs (a. renalis)	uIu _{mod} (мкг/мл)	рШКФ (мл/хв/1,73 м²)	Нв (г/л)	САК (мг/г)	САТ (мм рт.ст.)	ДАТ (мм рт.ст.)	
На початку дослідження	1-ша група (n = 46)	Підгрупа А	0,650 ± 0,031	31,8 (27,35; 34,5)	69,57 ± 13,17	128,39 ± 5,98	81,4 (77,15; 93,45)	145 (141,5; 152)	91 (87, 93)	
		Підгрупа Б	0,64 (0,61; 0,68)	0,650 ± 0,029	30,29 ± 5,78	76,57 ± 11,07	124,74 ± 8,58	80,9 (62,55; 90,5)	130,91 ± 9,16	79,7 ± 5,9
	U (p) ¹		170 (0,05906)	220 (0,4577)	327,5 (0,09288)	371,5 (0,007331)	391 (0,001739)	223 (0,5029)	141 (0,01127)	186 (0,1298)
		U (p) ²		168,5 (0,03495)	224 (0,3758)	360 (0,03686)	437 (0,0001559)	339,5 (0,1007)	253 (0,8089)	156 (0,01753)
	2-га група (n = 45)		Підгрупа А	0,670 ± 0,034	0,660 ± 0,034	27,96 ± 5,79	56,5 (52, 62)	121,5 (112; 128)	91,45 (78,3; 118,3)	153,59 ± 8,23
		Підгрупа Б	0,67 ± 0,03	0,660 ± 0,034	27,57 ± 4,44	62,17 ± 9,60	122 (118; 124,5)	80,2 (70,2; 88,7)	138,83 ± 11,09	83,87 ± 3,95
	T (p) ³		-3,2829 (0,003397)	-4,1069 (0,0004647)	2,9945 (0,006679)	6,0412 (0,000004428)	-1,5863 (0,1269)	-2,2928 (0,03179)	-3,7297 (0,001163)	-3,5176 (0,00194)
		T (p) ⁴	-3,8672 (0,0008334)	-4,2077 (0,0003633)	5,2332 (0,00003001)	3,0406 (0,006001)	-0,382 (0,7062)	-1,5899 (0,1261)	-0,5625 (0,5794)	-1,7936 (0,08663)
У кінці дослідження	1-ша група (n = 46)	Підгрупа А	0,65 ± 0,03	0,66 (0,63; 0,67)	34,08 ± 4,58	73,04 ± 11,80	127,35 ± 5,59	79,4 (71,75; 89,15)	139,04 ± 11,63	83,22 ± 7,47
		Підгрупа Б	0,640 ± 0,031	0,650 ± 0,027	33,61 ± 4,44	79,61 ± 10,23	124,52 ± 6,75	75,8 (62,05; 85,75)	130,43 ± 7,84	78,61 ± 4,77
	T (p) ⁵		-6,5802 (0,000001622)	-6,5841 (0,000001608)	4,24 (0,000366)	6,3334 (0,000002797)	3,2847 (0,0003534)	-2,0147 (0,05692)	-8,6123 (2,475e-8)	-5,7923 (0,000009482)
		T (p) ⁶	-4,9801 (0,00005528)	-4,074 (0,0005035)	3,2049 (0,004085)	5,4569 (0,00001756)	2,5202 (0,01949)	-1,3328 (0,1962)	-4,2375 (0,0003378)	-4,4806 (0,0001865)
	2-га група (n = 45)	Підгрупа А	0,66 ± 0,031	0,66 ± 0,033	31,43 ± 4,52	65,41 ± 9,13	121,05 ± 10,21	92,00 ± 23,65	146,41 ± 8,59	90,00 ± 3,96
		Підгрупа Б	0,66 ± 0,025	0,65 ± 0,031	30,13 ± 4,47	66,52 ± 8,14	125 (119, 126)	81,9 (70,5; 87,15)	135,13 ± 9,14	81,04 ± 4,14
	U (p) ⁷		205 (0,2759)	239,5 (0,766)	336 (0,06095)	352 (0,02516)	343 (0,04175)	208 (0,3123)	177 (0,0859)	87,5 (0,0001707)
		U (p) ⁸	153 (0,01362)	259,5 (0,9206)	380,5 (0,01115)	443 (0,00009077)	283,5 (0,6834)	219 (0,3228)	188,5 (0,09669)	197 (0,1394)

Примітки: ¹ — T/U (p) підгруп А 1-ї 2-ї груп на початку дослідження; ² — T/U (p) підгруп Б 1-ї 2-ї груп на початку дослідження; ³ — T/U (p) підгрупи 1А на початку і в кінці дослідження; ⁴ — T/U (p) підгрупи 1Б на початку і в кінці дослідження; ⁵ — T/U (p) підгрупи 2А на початку і в кінці дослідження; ⁶ — T/U (p) підгрупи 2Б на початку і в кінці дослідження; ⁷ — T/U (p) підгруп А 1-ї 2-ї груп у кінці дослідження; ⁸ — T/U (p) підгруп Б 1-ї 2-ї груп у кінці дослідження; дані наведені як Me(Q₂) (Q₁, Q₃), де Me(Q₂) — медіана, Q₁ — нижній квартиль, Q₃ — верхній квартиль, або як M ± SD, де M — середнє, SD — стандартне відхилення.

Таблиця 10. Результати обстеження пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. (n = 91)

			Анкета О.М. Вейна	Анкета Ю.М. Чернова	Індекс Кердо
На початку дослідження	1-ша група (n = 46)	Підгрупа А (n = 23)	45,13 ± 8,63	–16,5 (–20,9; –11,4)	–21,1 (–23,25; –16,65)
		Підгрупа Б (n = 23)	13 (11, 14)	–4,5 (–5,7; 2,3)	–4,2 (–5,25; 2,45)
	U (p) ¹		259,5 (0,8916)	303,5 (0,2559)	350 (0,02839)
	U (p) ²		276,5 (0,7978)	253,5 (0,8174)	268,5 (0,9386)
	2-га група (n = 45)	Підгрупа А (n = 22)	44,8636 ± 8,9400	–18,49 ± 4,76	–24,24 ± 4,50
		Підгрупа Б (n = 23)	13 (10, 13,5)	–2,53 ± 3,83	–3,7 (–5,8; 0,09999999999999999)
	T (p) ³		–24,8218 (1,398e-17)	3,2051 (0,004083)	3,2429 (0,003734)
	T (p) ⁴		–25,2201 (9,961e-18)	1,5071 (0,146)	0,9392 (0,3578)
У кінці дослідження	1-ша група (n = 46)	Підгрупа А (n = 23)	38,9565 ± 8,4300	–11,3 (–15,9; –6,6)	–11,7 (–13,75; –5,5)
		Підгрупа Б (n = 23)	8 (5,5; 9)	–0,5348 ± 2,3200	–3,8 (–5,25; 3,75)
	T (p) ⁵		–14,4039 (2,346e-12)	4,2614 (0,0003478)	10,6168 (6,724e-10)
	T (p) ⁶		–30,1311 (2,21e-19)	5,3052 (0,00002524)	3,0451 (0,005939)
	2-га група (n = 45)	Підгрупа А (n = 22)	38,9091 ± 9,0300	–14,70 ± 6,06	–11,1545 ± 3,4600
		Підгрупа Б (n = 23)	9 (5,5; 9)	1,5 (0,3, 3,0999999999999996)	2,4 (–4,2; 4,9)
	U (p) ⁷		257,5 (0,9275)	323,5 (0,1118)	276,5 (0,6015)
	U (p) ⁸		241,5 (0,6144)	136,5 (0,005063)	211,5 (0,2486)

Примітки: ¹ — T/U (p) підгруп А 1-ї і 2-ї груп на початку дослідження; ² — T/U (p) підгруп Б 1-ї і 2-ї груп на початку дослідження; ³ — T/U (p) підгрупи 1А на початку і в кінці дослідження; ⁴ — T/U (p) підгрупи 1Б на початку і в кінці дослідження; ⁵ — T/U (p) підгрупи 2А на початку і в кінці дослідження; ⁶ — T/U (p) підгрупи 2Б на початку і в кінці дослідження; ⁷ — T/U (p) підгруп А 1-ї і 2-ї груп в кінці дослідження; ⁸ — T/U (p) підгруп Б 1-ї і 2-ї груп у кінці дослідження; дані наведені як Me(Q₂) (Q₁, Q₃), де Me(Q₂) — медіана, Q₁ — нижній кuartиль, Q₃ — верхній кuartиль, або як M ± SD, де M — середнє, SD — стандартне відхилення.

Таблиця 11. Основні показники обстеження в кінці дослідження, кореляція Пірсона (n = 91)

Показники	1-ша група (n = 46)		2-га група (n = 45)	
	Підгрупа А (n = 23)	Підгрупа Б (n = 23)	Підгрупа А (n = 22)	Підгрупа Б (n = 23)
	uUmod	uUmod	uUmod	uUmod
CAT	–0,108 (0,624)	–0,0039 (0,986)	0,176 (0,433)	–0,0724 (0,743)
DAT	–0,032 (0,885)	–0,15 (0,494)	0,186 (0,408)	0,235 (0,280)
Hb	–0,0962 (0,662)	0,513 (0,012)	0,368 (0,092)	–0,165 (0,452)
Вейн	–0,0177 (0,936)	–0,0885 (0,688)	–0,0441 (0,845)	–0,0573 (0,795)
Чернов	0,0484 (0,826)	0,291 (0,178)	–0,221 (0,323)	–0,421 (0,045)
Індекс Кердо	–0,0357(0,872)	0,22 (0,314)	–0,427 (0,048)	–0,051 (0,817)
Індекс Чарлсона	0,328 (0,127)	–0,315 (0,143)	0,127 (0,574)	–0,481 (0,020)
MMAS-8	0,328 (0,127)	0,515 (0,012)	–0,13 (0,565)	0,04 (0,856)
Bik	–0,438 (0,037)	–0,261 (0,229)	0,278 (0,211)	–0,471 (0,023)
CAK	0,259 (0,232)	–0,441 (0,035)	0,0321 (0,887)	–0,223 (0,307)
ШКФ	0,418 (0,047)	0,102 (0,643)	0,0598 (0,791)	0,0657 (0,766)
IRd	–0,287 (0,185)	0,377 (0,076)	0,0448 (0,843)	–0,196 (0,369)
IRs	0,0274 (0,901)	0,248 (0,254)	0,286 (0,197)	0,11 (0,617)

Примітка: дані наведені як r (p).

початку дослідження за такими показниками: індекс Кердо ($U = 350$ [166,7084 : 339,2916]); у підгрупах Б першої і другої груп — у кінці дослідження за такими показниками: анкета Чернова ($U = 136,5$ [175,3463 :

353,6537])). За іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено.

Результати парного t-тесту показали, що існує значуща велика різниця між показниками на початку і в кінці дослідження, за винятком таких: у підгрупі 1Б — анкети Чернова ($T = 1,5071$ [−2,0739; 2,0739], 95% ДІ [−0,6083; 3,8431], $p = 0,146$); індексу Кердо ($T = 0,9392$ [−2,0739; 2,0739], 95% ДІ [−1,1083; 2,9431], $p = 0,358$) (табл. 10).

Результати кореляції Пірсона показали, що в підгрупі 1А існує значущий середній позитивний зв'язок між показниками $uUmod$ і $pШКФ$ ($r(21) = 0,418$; $p = 0,047$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ і віком ($r(21) = 0,438$; $p = 0,037$); у підгрупі 1Б існує значущий великий позитивний зв'язок між показниками $uUmod$ і Hb ($r(21) = 0,513$; $p = 0,012$); значущий великий позитивний зв'язок між показниками $uUmod$ і $MMAS-8$ ($r(21) = 0,515$; $p = 0,012$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ і CAK ($r(21) = 0,441$; $p = 0,035$); у підгрупі 2А існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ та індексом Кердо ($r(20) = 0,427$; $p = 0,048$); у підгрупі 2Б існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ і анкетой Чернова ($r(21) = 0,421$; $p = 0,045$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ та індексом Чарлсона ($r(21) = 0,481$; $p = 0,020$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками $uUmod$ і віком ($r(21) = 0,471$; $p = 0,023$) (табл. 11).

Результати кореляції Пірсона щодо основних показників підгрупи 1А в кінці дослідження показали, що існує значущий середній позитивний зв'язок між $uUmod$ і $pШКФ$ ($r(21) = 0,418$; $p = 0,047$) (рис. 3).

Результати кореляції Пірсона щодо основних показників підгрупи 1Б у кінці досліджен-

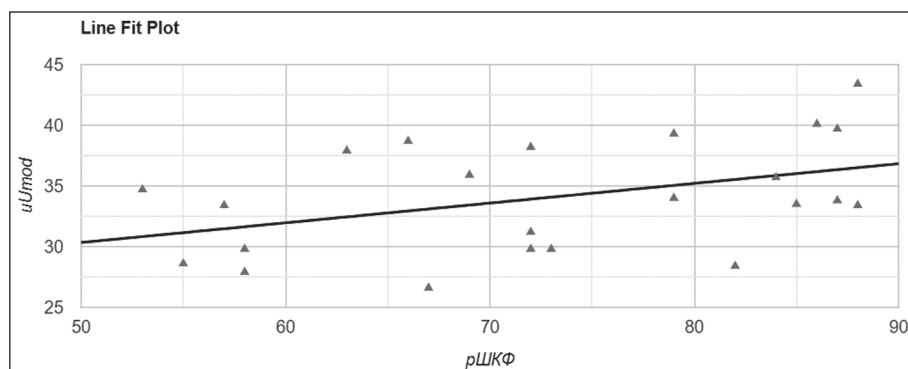


Рисунок 3

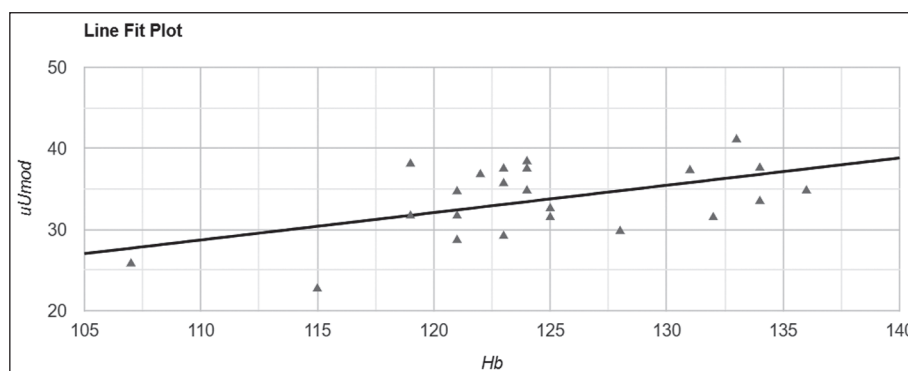


Рисунок 4

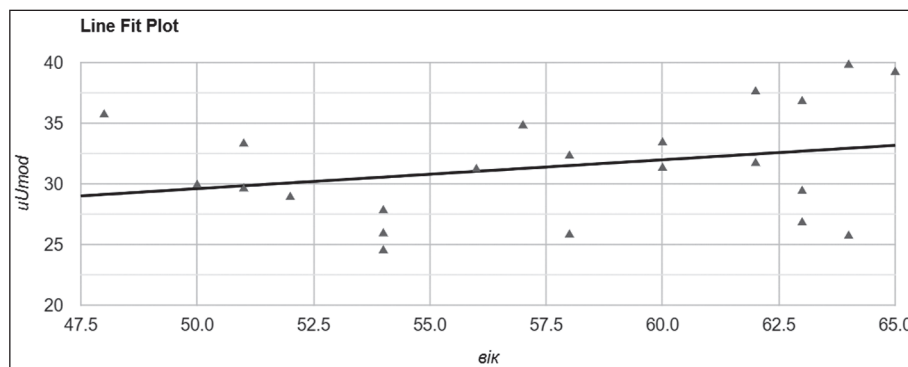


Рисунок 5

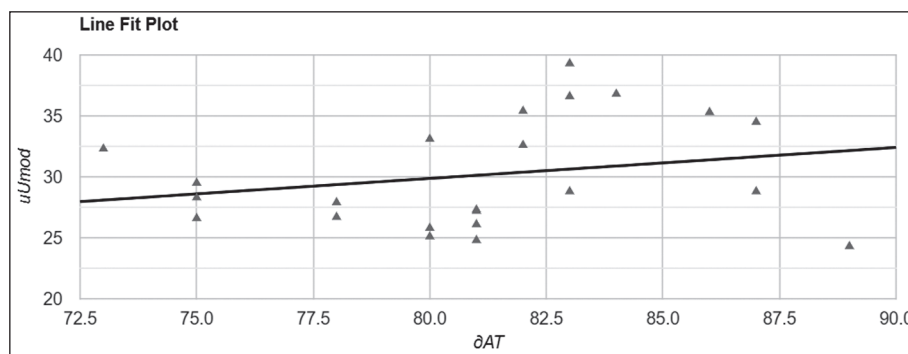


Рисунок 6

Таблиця 12. Основні предиктори в моделі в кінці дослідження, множинна лінійна регресія (n = 91)

Показники	1-ша група (n = 46)		2-га група (n = 45)	
	Підгрупа А (n = 23)	Підгрупа Б (n = 23)	Підгрупа А (n = 22)	Підгрупа Б (n = 23)
	uUmod	uUmod	uUmod	uUmod
CAT	−0,10786	−0,00390196	0,17605	−0,0723583
ДАТ	−0,0319788	−0,150284	0,185741	0,235297
Hb	−0,0962159	0,513359	0,367825	−0,165084
Вейн	−0,0176626	−0,0884611	−0,0441286	−0,057329
Чернов	0,0484156	0,290951	−0,220885	−0,420943
Індекс Кердо	−0,0356515	0,219704	−0,426688	−0,0509594
Індекс Чарлсона	−0,444904	−0,314893	0,126808	−0,48093
MMAS-8	0,327801	0,514764	−0,129699	0,0400145
Вік	−0,437572	−0,260822	0,277647	−0,470523
САК	0,259425	−0,441151	0,0321165	−0,222849
ШКФ	0,417977	0,101967	0,0598126	0,0656986
IRd	−0,286691	0,377363	0,0447894	−0,196323
IRs	0,0274452	0,248161	0,285775	0,11017

Примітка: дані наведені як R.

ня показали, що існує значущий великий позитивний зв’язок між Hb і uUmod ($r(21) = 0,513$; $p = 0,012$) (рис. 4).

Результати кореляції Пірсона щодо основних показників підгрупи 2А в кінці дослідження показали, що існує незначущий малий позитивний зв’язок між віком та uUmod ($r(20) = 0,278$; $p = 0,211$) (рис. 5).

Результати кореляції Пірсона щодо основних показників підгрупи 2Б у кінці дослідження показали, що існує незначущий малий позитивний зв’язок між ДАТ і uUmod ($r(21) = 0,235$; $p = 0,28$) (рис. 6).

У підгрупі 1А в кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: IRd, IRs, CAT, ДАТ, Hb, САК, вік, анкети Вейна і Чернова, MMAS-8, індекси Чарлсона і Кердо. У підгрупі

1Б у кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRs, CAT, ДАТ, Hb, анкети Вейна і Чернова, MMAS-8, індекси Чарлсона і Кердо. У підгрупі 2А в кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRd, IRs, CAT, ДАТ, Hb, САК, вік, анкета Вейна, MMAS-8, індекс Чарлсона. У підгрупі 2Б в кінці дослідження такі незалежні змінні не є значущими як предиктори для uUmod: рШКФ, IRd, IRs, CAT, ДАТ, Hb, САК, вік, анкета Вейна, MMAS-8, індекс Кердо (табл. 12).

Результати множинної лінійної регресії основних показників підгрупи 1А в кінці дослідження показали, що існує помірний сукупний значущий ефект між показниками: вік, індекс Чарлсона, MMAS-8, тест

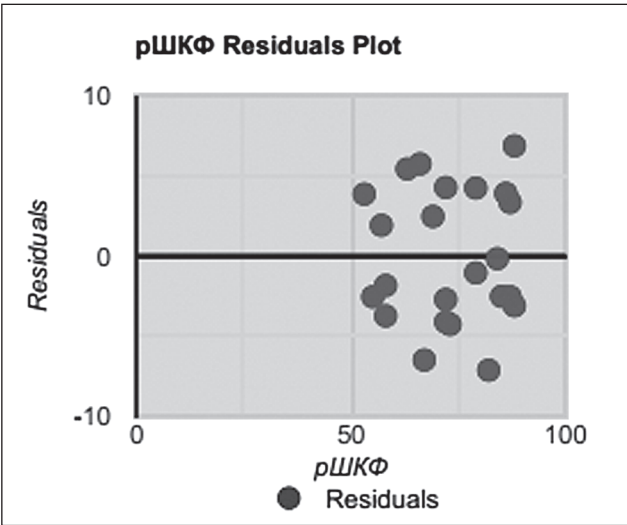


Рисунок 7

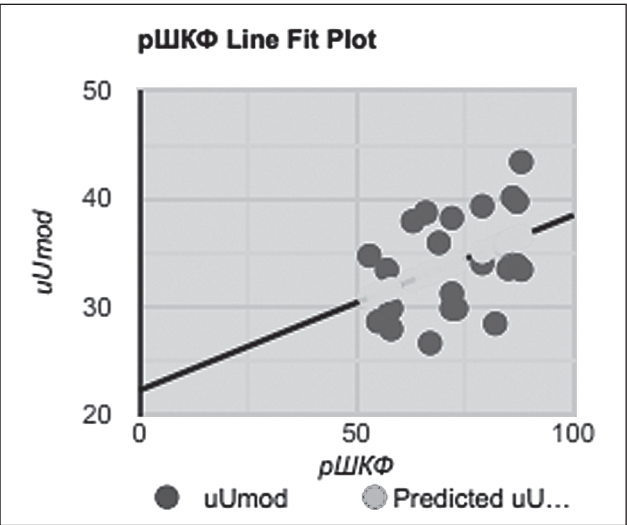


Рисунок 8

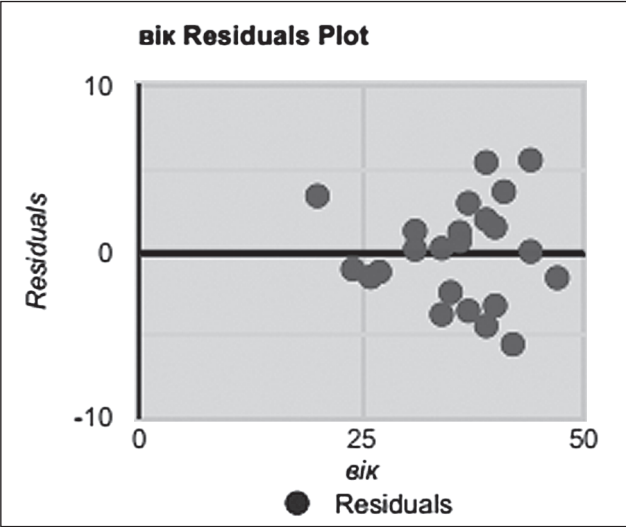


Рисунок 9

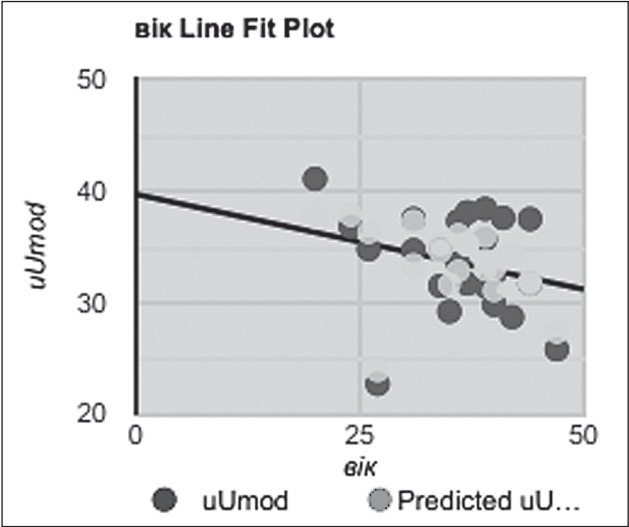


Рисунок 10

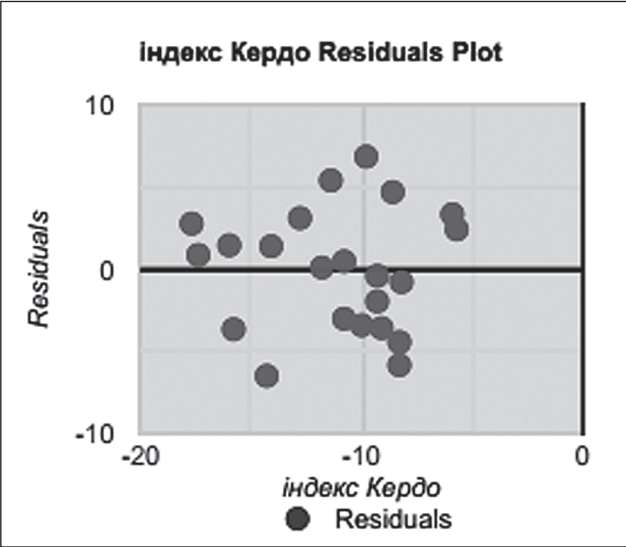


Рисунок 11

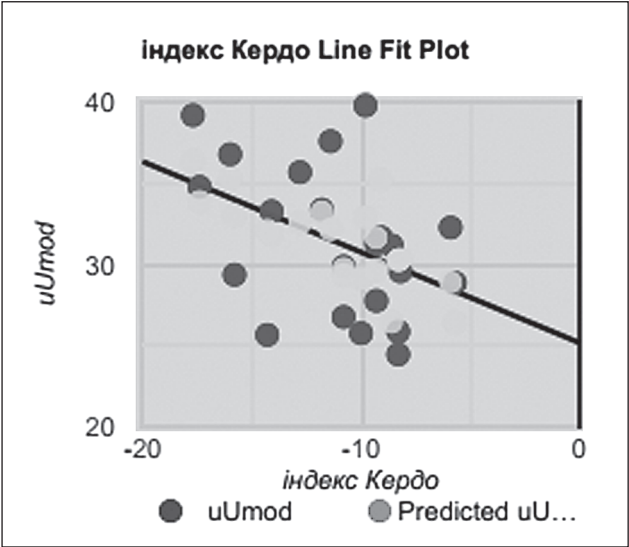


Рисунок 12

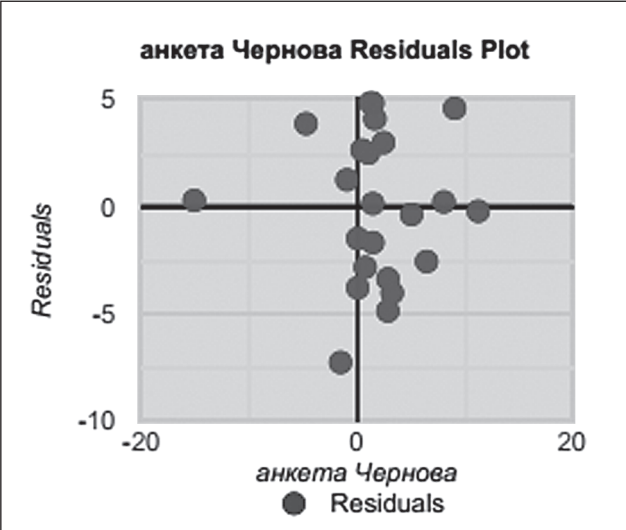


Рисунок 13

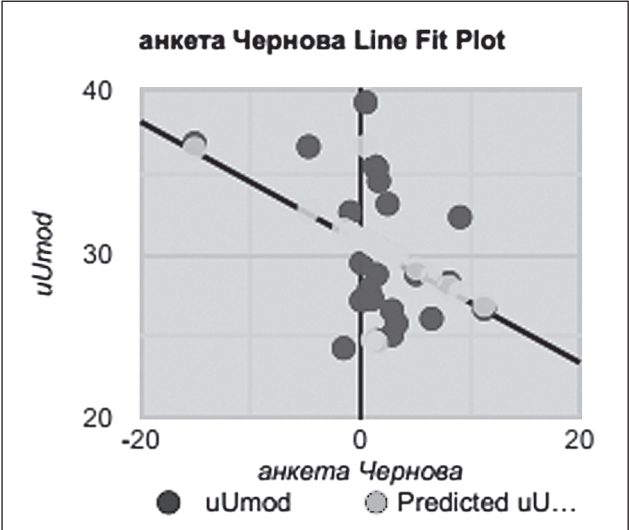


Рисунок 14

Вейна, опитувальник Чернова, індекс Кердо, IRd, IRs, рШКФ, САК, Нб, САТ, ДАТ і uUmod ($F(1, 21) = 4,45$; $p = 0,047$; $R^2 = 0,17$; $R^2_{adj} = 0,14$) (рис. 7, 8).

Результати множинної лінійної регресії основних показників підгрупи 1Б у кінці дослідження показали, що існує сильний сукупний значущий ефект між показниками: вік, індекс Чарлсона, MMAS-8, тест Вейна, опитувальник Чернова, індекс Кердо, IRd, IRs, рШКФ, САК, Нб, САТ, ДАТ і uUmod ($F(3, 19) = 7,08$; $p = 0,002$; $R^2 = 0,53$; $R^2_{adj} = 0,45$). Значущими в моделі були предиктори: вік ($t = -3,404$; $p = 0,003$), індекс Чарлсона ($t = 2,32$; $p = 0,032$) і MMAS-8 ($t = -2,693$; $p = 0,014$) (рис. 9, 10).

Результати множинної лінійної регресії основних показників підгрупи 2А в кінці дослідження показали, що існує помірний сукупний значущий ефект між показниками: вік, індекс Чарлсона, MMAS-8, тест Вейна, опитувальник Чернова, індекс Кердо, IRd, IRs, рШКФ, САК, Нб, САТ, ДАТ і uUmod ($F(2, 19) = 4,87$; $p = 0,020$; $R^2 = 0,34$; $R^2_{adj} = 0,27$). Значущими в моделі були предиктори: вік ($t = -2,121$; $p = 0,047$) та індекс Чарлсона ($t = -2,886$; $p = 0,009$) (рис. 11, 12).

Результати множинної лінійної регресії основних показників підгрупи 2Б у кінці дослідження показали, що існує сильний сукупний значущий ефект між такими показниками: вік, індекс Чарлсона, MMAS-8, тест Вейна, опитувальник Чернова, індекс Кердо, IRd, IRs, рШКФ, САК, Нб, САТ, ДАТ і uUmod ($F(2, 20) = 6,8$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,4$; $R^2_{adj} = 0,35$). Окремі предиктори: вік ($t = -2,766$; $p = 0,012$) та індекс Чарлсона ($t = -2,415$; $p = 0,025$) були значущими предикторами в моделі (рис. 13, 14).

Висновки

Антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво впливає на показники обстеження пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку й ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для встановлення стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при написанні статті.

Інформація про фінансування. Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Екскреція uUmod і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу», у рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022 рр.), номер державної реєстрації 0121U100446, і «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023 рр.), № 0119U101718.

Інформація про внесок кожного автора. Денова Л.Д. — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту; Іванов Д.Д. — концепція та дизайн дослідження.

References

1. Rydén A, Nolan S, Maher J, Meyers O, Kündig A, Bjursell M. Understanding the patient experience of chronic kidney disease stages 2–3b: a qualitative interview study with *Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36) debrief*. *BMC Nephrol*. 2022 Jun 1;23(1):201. doi:10.1186/s12882-022-02826-3.
2. Denova LD, Ivanov DD. Quality of life of patients with pre-dialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion. *Počki*. 2023;12(1):6–14. doi:10.22141/2307-1257.12.1.2023.389. (in Ukrainian).
3. Denova LD. Principles of bioethics in the treatment and rehabilitation of patients with chronic kidney disease. *Počki*. 2022;11(4):192–203. doi:10.22141/2307-1257.11.4.2022.382. (in Ukrainian).
4. Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Počki*. 2022;11(2):68–80. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.363. (in Ukrainian).
5. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease. *Počki*. 2021;10(4):237–243. doi:10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898. (in Ukrainian).
6. Denova LD, Ivanov DD, Andrunovich RR, Korzh OM, Krasyuk EK. Nephrological care in the conditions of martial law in Ukraine. *Počki*. 2022;11(3):122–135. doi:10.22141/2307-1257.11.3.2022.372. (in Ukrainian).
7. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbon-yl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review). *Počki*. 2022;11(1):53–61. doi:10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.
8. Lightfoot CJ, Howell M, Smith AC. How to assess quality of life in persons with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 Nov 1;30(6):547–554. doi:10.1097/MNH.0000000000000740.
9. De Las Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol*. 2015 May-Aug;15(2):121–129. doi:10.1016/j.ijchp.2014.11.003.
10. Nesen AO, Chernyshov VA, Grunchenko MM, Shkapo VL, Chyryva OV, Valentynova LA. Comorbidity of chronic non-infection diseases in hospitalized patients with high cardiovascular risk. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2015;(4):47–55. (in Ukrainian).
11. Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Prognostic value of the SAME-TT2R2 index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study). *Russian Cardiology Bulletin*. 2019;14(1):23–32. doi:10.17116/Cardiobulletin20191401123. (in Russian).
12. Petrucci I, Clementi A, Sessa C, Torrisi I, Meola M. Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2018 Dec;31(6):863–879. doi:10.1007/s40620-018-0531-1.
13. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intra-renal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart

Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Aug;4(8):674-682. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.016.

14. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultra-sound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens.* 2014 Jan;32(1):149-153. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b29c.

15. Lotfinejad M, Rashedi A, Amir Khanlou S. The Survey of Relationship Between Resistance Index of Renal Artery and Albumin-uria in Diabetic Patients Referring to Shahid Sayyad Shirazi Hospital, 2017 to 2018. *Iran J Kidney Dis.* 2020 Sep;14(5):358-364.

16. Venables HK, Wiafe YA, Adu-Bredu TK. Value of Doppler ultrasound in early detection of diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound.* 2021 Aug;29(3):141-149. doi:10.1177/1742271X20977051.

17. Delsart P, Vambergue A, Ninni S, et al. Prognostic significance of the renal resistive index in the primary prevention of type II diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Feb;22(2):223-230. doi:10.1111/jch.13819.

18. Jinadu YO, Raji YR, Ajayi SO, Salako BL, Arije A, Kadiri S. Resistivity index in the diagnosis and assessment of loss of renal function in diabetic nephropathy. *Cardiovasc J Afr.* 2022 Jan-Feb 23;33(1):26-32. doi:10.5830/CVJA-2021-032.

19. Lin J, Liu G, Lin Y, Wei C, Liu S, Xu Y. Ultrasonography Combined with Blood Biochemistry on the Early Diagnosis of

Diabetic Kidney Disease. *Dis Markers.* 2022 Oct 5;2022:4231535. doi:10.1155/2022/4231535.

20. Brjuhanov AV. The effectiveness of Fevarin® (fluvoxamine) in the treatment of vegetative disorders, comorbid neurotic conditions. *Meždunarodnyj nevrološkički žurnal.* 2008;(17):27-31. (in Russian).

21. Bausova OB, Koliada TI, Koliada OM, Trach OO. Re-activity of the autonomic nervous system in students of Kharkiv National Medical University. *UJMBS.* 2017;2(1):66-69. doi:10.26693/jmbs02.01.066. (in Ukrainian).

22. Kushnirenko SV. Do we need a diet therapy to manage patients with chronic kidney disease in the predialysis period? *Pochki.* 2014;(9):15-20. doi:10.22141/2307-1257.0.3.09.2014.76070. (in Ukrainian).

Отримано/Received 09.05.2023

Рецензовано/Revised 24.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.05.2023 ■

Information about authors

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

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

Information about funding. The work was performed at the graduate student's own expense. The article is part of the research work of the graduate student of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine named "Excretion of uUmod and its clinical and laboratory assessment, significance in early diagnosis, renal protection and optimization of CKD treatment against the background of molecular stress" within the framework of the department's research project on the topics: "Development of technology for preserving kidney function in patients with CKD and hyperuricemia" (2021–2022), state registration number 0121U100446, and "Studying the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (2019–2023), number 0119U101718.

Authors' contribution. L.D. Denova — collection, processing, analysis of the obtained data, writing the text; D.D. Ivanov — concept and design of the study.

L.D. Denova¹, D.D. Ivanov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity

Abstract. Background. The purpose of this study was to investigate urinary uromodulin (uUmod) excretion, reactivity of the autonomic nervous system and impaired renal blood circulation in patients with predialysis chronic kidney disease (CKD), and the effect of antioxidant therapy on these parameters. **Materials and methods.** Ninety-one patients with CKD stage 1–5 took part in the **ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione)** study, their average age was 47.00 ± 12.12 years. Thirty (32.97 %) men and 61 (67.03 %) women were divided into two groups, which were representative in terms of age and gender composition: the first one ($n = 46$) — patients with CKD stage 1–5 who had Charlson Comorbidity Index ≤ 2 , the second one ($n = 45$) — patients with CKD stage 1–5 who had Charlson Comorbidity Index ≥ 3 . The first and second groups were divided into subgroups A and B. Subgroup A included patients with impaired vegetative status, subgroup B — without impaired vegetative status. Subgroups 1A and

2B took glutathione 100 mg twice a day with food for 3 months; subgroups 1B and 2A received ubiquinone 100 mg once a day with food for 3 months. In patients with CKD stage 1–5, uUmod, albumin to creatinine ratio (ACR), glomerular filtration rate (GFR) were evaluated. Ninety-one ultrasound duplex color scans of the kidneys were performed and the index of resistance (IR) was determined in patients with CKD stage 1–5. **Results.** The results of the paired t-test showed that there is a significant difference between the indicators at the beginning and at the end of the study, with the exception of the following: in subgroup 1A: hemoglobin (Hb) ($T = -1.5863$ [$-2.0739, 2.0739$] 95% confidence interval (CI) [$-2.4077, 0.3207$], $p = 0.127$); in subgroup 1B: Hb ($T = -0.382$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-1.3977, 0.963$], $p = 0.706$); ACR ($T = -1.5899$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-16.7323, 2.2105$], $p = 0.126$); systolic blood pressure (SBP) ($T = -0.5625$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-2.2414, 1.2849$], $p = 0.579$); diastolic blood

pressure (DBP) ($T = -1.7936$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-2.3437, 0.1698$], $p = 0.087$); Chernov questionnaire ($T = 1.5071$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-0.6083, 3.8431$], $p = 0.146$); Kérdő index ($T = 0.9392$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-1.1083, 2.9431$], $p = 0.358$); in subgroup 2A: ACR ($T = -2.0147$ [$-2.0796, 2.0796$], 95% CI [$-39.1946, 0.6219$], $p = 0.057$); in subgroup 2B: ACR ($T = -1.3328$ [$-2.0739, 2.0739$], 95% CI [$-17.4695, 3.7999$], $p = 0.196$). The Pearson correlation results showed that in subgroup 1A, there is a significant average positive relationship between uUmod and eGFR ($r(21) = 0.418$, $p = 0.047$); a significant very small negative relationship between uUmod indicators and age ($r(21) = 0.438$, $p = 0.037$); in subgroup 1B, there is a significant large positive relationship between uUmod and Hb indicators ($r(21) = 0.513$, $p = 0.012$); a significant positive relationship between uUmod and Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) indicators ($r(21) = 0.515$, $p = 0.012$); a significant very small negative relationship between uUmod and ACR indicators ($r(21) = 0.441$, $p = 0.035$); in subgroup 2A, there is a significant very small negative relationship between uUmod indicators and Kérdő index ($r(20) = 0.427$, $p = 0.048$); in subgroup 2B, there is a significant very small negative relationship between the uUmod indicators and Chernov questionnaire score ($r(21) = 0.421$, $p = 0.045$); a significant very small negative relationship between uUmod indicators and Charlson Comorbidity Index ($r(21) = 0.481$, $p = 0.020$); a significant very small negative

relationship between uUmod and age ($r(21) = 0.471$, $p = 0.023$). In subgroup 1A at the end of the study, the following independent variables are not significant as predictors for uUmod: IRd, IRs, SBP, DBP, Hb, ACR, age, Vein and Chernov questionnaires score, MMAS-8, Charlson Comorbidity Index and Kérdő index. In subgroup 1B at the end of the study, the following independent variables are not significant as predictors for uUmod: eGFR, IRs, SBP, DBP, Hb, Vein and Chernov questionnaires score, MMAS-8, Charlson Comorbidity Index and Kérdő index. In subgroup 2A at the end of the study, the following independent variables are not significant as predictors for uUmod: eGFR, IRd, IRs, SBP, DBP, Hb, ACR, age, Vein questionnaire score, MMAS-8, Charlson Comorbidity Index. In subgroup 2B at the end of the study, the following independent variables are not significant as predictors for uUmod: eGFR, IRd, IRs, SBP, DBP, Hb, ACR, age, Vein questionnaire score, MMAS-8, Kérdő index. **Conclusions.** Antioxidant therapy with glutathione and ubiquinone significantly affects the examination parameters of patients with CKD. Considering the safety and effectiveness of antioxidant therapy, we suggest including antioxidant therapy into the treatment protocols for patients with CKD. Further research is recommended to establish a standard protocol.

Keywords: chronic kidney disease; color duplex dopplerography; renal circulation; ubiquinone; glutathione; uromodulin; vegetative status

UDC 614.258-616.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.404>D.D. Ivanov 

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine)

For citation: *Počki. 2023;12(2):100-106. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.404*

Abstract. The paper considers the features of the provision of pediatric and adult nephrology medical care during martial law in Ukraine from February 2022 to May 2023. The influence of military stages on the nephrology care are presented, territorial zones during the conflict are highlighted, event tracks are shown. Separately, the activity of the Ukrainian Association of Nephrologists/Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, new opportunities for integrating nephrology into the system of medical knowledge are considered. Along with the negative trends, positive results were revealed that made it possible to move forward in the system of specialized medical care, namely an increase in transplant activity, a wider use of "long" treatment regimens with rituximab, and the use of digital kidney biopsy. Statistical data, SWOT analysis at the stages of the military conflict are given, an analysis is presented for refugees who left for the European Union to receive kidney replacement therapy. The enormous role of humanitarian programs for maintaining the structure of nephrological care in Ukraine is emphasized. The accumulated experience is unique and can serve as material for the analysis of similar situations in the world in the future.

Keywords: martial law; military status; provision of nephrological care; nephrological care in Ukraine; experience of medical care in military zones

There are 24 administrative regions in Ukraine and Crimea. By the beginning of 2022, there were 7.5 million children under the age of 18 living in the country, which was just under 18 % of the total population [1, 2].

During the war, 4 regions were annexed, and about 40 % of children left the country, in some regions up to 60 %, in adults — 15–26 %. Up to 50 % of medical staff left the country in the first months of the war [3, 4]. As an example, in the city of Kyiv, the largest children's hospital I was completely closed. This hospital had a city children's nephrology centre. Six months later, the hospital resumed work, but the children's nephrology centre still wasn't opened.

The first 3 months were very difficult in Ukraine: a shortage of food, medicines, staff, difficulty in moving around the city. In Kyiv, all children receiving dialysis were concentrated in one hospital and were evacuated to western Ukraine and abroad within a month [5].

Let's analyse the structure of pediatric nephrology care in Ukraine in this time. In almost every region there is a pediatric nephrology department and in total there are 114 pediatric nephrologists in the country. We have approximately 65 thousand children and 25 children with CKD per one PN. During the war, all these figures decreased very significantly, but then levelled off. Currently, there is a shortage of both pediatric nephrologists and medical personnel in general across the country. Each region has a chief pediatric nephrologist, until 2017 there was a chief pediatric nephrologist of the Ministry of Health of Ukraine, and Prof. D. Ivanov has been occupying this duty for more than 10 years. During the war, the number of children's nephrology departments decreased in proportion to the annexed territories, but the number of dialysis departments was maintained (Fig. 1).

Most pediatric nephrologists are members of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists (UAPN),

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

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

whose members have an individual identification card in the form of a payment bank card. UAPN/UAN (Ukrainian Association of Nephrologists) has professional medical journal Kidneys, a website, and two regular CME annual training courses REENA (Renal Eastern Europe Nephrology Academy) and WKD CME course (Fig. 2). During the war the courses have been organized in hybrid mode [4].

World Kidney Day CME course 2023 “Kidney health for all. Focus on inclusion for disabled children and adults with CKD” was held in a hybrid format on the largest professional web platform for doctors Accemedin, which allowed to increase the number of views of our course to 14.5 thousand compared to the usual 500. This is a huge data for Ukraine. In September 2023, UAN/UAPN are going to organise 18th REENA course.

The world community has supported UAN/UAPN in its activity in the war time [6]. Almost every month Prof. Dmytro Ivanov, the President of UAN/UAPN has had a presentation at the largest international forums.

To facilitate the ongoing training of pediatric nephrologists and nephrologists, the nephrology week have been initiated on web platform Accemedin and received a huge number of views — almost 62 thousand. It turned out to be a top not only for nephrologists, but also for the medical audience in general. UAN/UAPN are in a burning trend. From May 2023 the new project Nephrology Wednesday with one lecture in nephrology every following week have been started for doctors. It became already successful with over 1,000 views for each lecture (Fig. 3).

In pre-war time there are 320 children with CKD per 1 million children, in our opi-

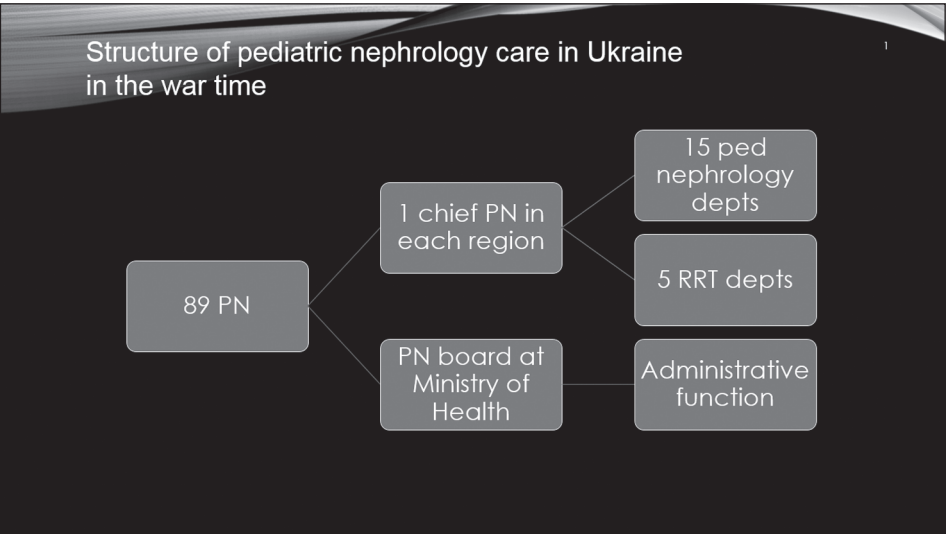


Figure 1

Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists (UAPN) is affiliated with ESPN, Ukrainian Association of Nephrologists (UAN) is affiliated with ISN

UAN/UAPN annual activity

- World Kidney Day (March-April) since 2010
- REENA (Renal Eastern Europe Nephrology Academy; September) since 2005
- www.nephrology.kiev.ua since 2003
- Peer-review medical journal “KIDNEYS” since 2012

Figure 2

UAN/UAPN ACTIVITY IN 2023

UKRAINIAN NEPHROLOGY WEEK
РЕЗУЛЬТАТИ
СТАНOM НА 14.03.2023

Більше 61 800 переглядів за тиждень
6 лекцій
3 спікера
300 відгуків з подякою від лікарів
5,5 годин контенту

NEPHRO WEDNESDAY
ЛЕКЦІЇ ВІД НАЙКРАЩИХ ПРОФЕСІОНАЛІВ З НЕФРОЛОГІЇ

Figure 3

nion, many children are still outside our care. Over the past 5 years, the number of children with CKD 5 has had a clear downward trend. We tend to think that this is due to the active policy of renoprotection. Renin-angiotensin inhibitors have been used in children in Ukraine for almost 20 years, last years the use SGLT2 inhibitors has been started [4]. At the same time, the number of children with CKD 5 receiving RRT remains virtually unchanged. In recent years, these children practically do not die. The prevalence is much less in Ukraine, the incident is nearly the same compared to ESPN data. The average number of transplants is 12 per year, i.e. nearly half of the children with CKD 5 who are on dialysis receive transplants annually, 60 % have live kidney from their parents.

Interestingly, the number of transplants has increased compared to the pre-war period due to the transfer of transplant activity from the center to western Ukraine, where humanitarian programs and support from abroad are most active [4]. Maybe this is my personal opinion, but now the possibilities of this region are higher than before the war,

both in terms of equipment and medicines. In the first three months of 2023, 90 kidney transplants were performed in adults and children at 19 centers (Fig. 4).

An interesting trend developed for children since 2023: thanks to very active transplantation, the number of children on the waiting list began to decrease. in Ukraine in 2022, 12 kidney transplants were performed on children. Of these, 8 are from living-related donors, and 4 are from deceased donors. Three children are being stayed on the waiting list, one of them is in Belgium.

After additional funding and the adoption of the law on transplantation, the number of transplants is increasing from 2021. Laparoscopic method to a donor, the use of robotics, a simultaneous kidney operation and donor preparation began to be applied in Ukraine. Careful selection of a donor, modern immunosuppression, a biopsy with a result within a day (this is a digital laboratory in nephrology clinic) allowed us to significantly improve the results compared to previous years, although the results of graft survival are even lower than in the world. The transplantology team from Lviv is being the most

active in 2022–2023 (Fig. 4). In general, comparing 2021 and 2022, the number of transplants in adults increased by 12 % and in children by 84 %. This is due to the state policy of financial stimulation for transplantation, the implementation of legal regulations that allow transplantation not only from relatives, but also from the deceased donors.

The Fig. 5 presents the history of the development of the military situation in Ukraine. The war began on February 24 and is now continuing for over 16 months. Four-time intervals should be singled out, which significantly changed the possibilities of renal replacement therapy. The first stage was the beginning of hostilities, which entailed all the existing changes. At first, there was confusion, and many people began to leave the country with their children. The supply of medicines was practically stopped, and the logistics chains of medical care were broken. The second period is characterized by renewing medical care, the third one which was characterized by the total limitation of electricity, and the fourth one — almost safe life in non-military zones with the presence of air attacks [4, 7].

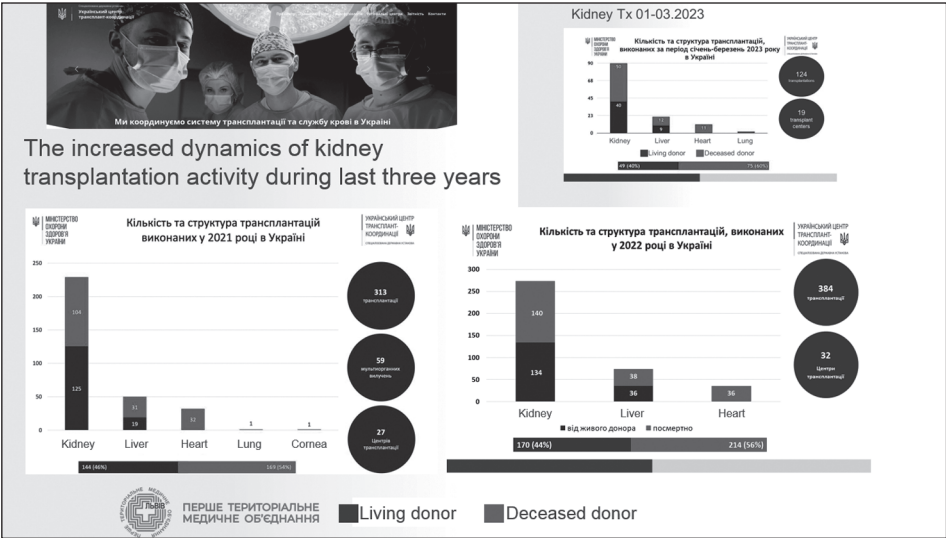


Figure 4

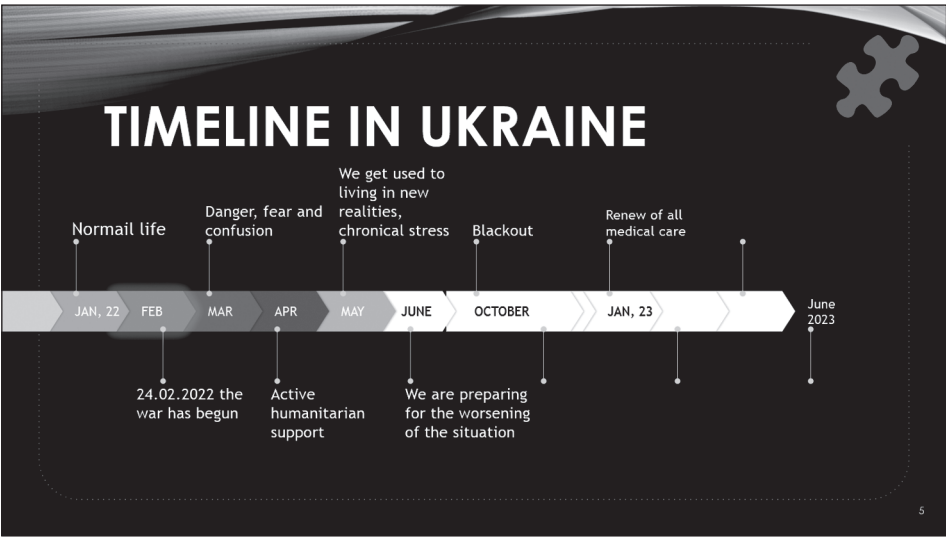


Figure 5

We could divide the entire Ukrainian territory into 4 zones from the red zone [3], where active clashes are taking place and there are civilians, to the green zone, where there have been no hostilities, but this zone takes on refugees from the red zone. The allocation of these 4 zones, in our opinion, is very important, as it allows us to understand the logistics of organizing patient care. The greatest load falls on the red zone, where it is extremely difficult to continue dialysis. It is carried out in bomb shelters, and basements, it is difficult for patients to get to the dialysis centre, they stay there overnight and, sometimes, live there with their parents. Some adult people do not receive dialysis, hide in basements, die from underdialysis, exacerbations of chronic processes, primarily CKD 4–5. The red zone is also characterized by an increase in the number of patients, both military and civilian, with acute kidney injury. This also places an additional burden on dialysis departments. The third zone is green. It is under a heavy burden in helping refugees, the number of patients has increased, and consumables are needed in greater quantities. And everywhere there is a problem of personnel: someone wants to work in the areas subjected to bombing, and in the areas where it is calm, the staff worked in 3–4 work shifts. Currently, there are 2 principal zones in Ukraine: where it is calm and where there are active hostilities. In quiet areas, departments work there, the number of patients is restored and people arrive from internal evacuation zones, the number of personnel is increasing. But there is a violation of the logistics chains for the supply of medicines and supplies [8].

These two negative factors determined the situation in the country and in the provision of medical care. The first is the physical blocking of territories by the enemy's army, which led to a shortage of food, medicine and movement. The second, which has been going on for 6 months, is damage to the country's energy structure, which continuously disrupted communication and electrically dependent processes [9]. The state provided dialysis departments with electricity and water as elements of critical infrastructure. For outpatient cyclic PD, we received humanitarian assistance in the form of charging stations and batteries.

The first period of war is presented here using SWOT (Fig. 6). In state units and departments there was an outflow of medical workers, but not to the same extent as in private facilities [4]. The patients were confused. Movement around the city and some areas was practically stopped due to the bombing. So, in war time be prepared to move patients to other departments nearby, be prepared to supply patients with individual dialysis machines, have a double supply of dialysis and immunosuppressive therapy consumables to quickly respond to a changed

situation, and be ready to attract health workers to replace those who have left their working places.

The first humanitarian aid to the central and eastern regions of Ukraine, to Kyiv began to arrive 3 weeks after the beginning of the war [4]. German Society for Nephrologists and for paediatric nephrologists, IPNA, Task Force Relief offered their assistance first and most actively and significantly [9]. From the first weeks of the war, our colleagues actively offered their help.

The first three months of hostilities are characterized by limited opportunities for renal replacement therapy. There is a dramatic decrease in the number of healthcare workers, in direct proportion to the decrease of the population. This leads to a limitation of the completeness and quality of renal replacement therapy. There was a shortage of supplies, which made it difficult to provide assistance to the remaining patients and those who have arrived through internal migration. The result of these processes requires the creation of a reserve of medical personnel, optimization of the work of the remaining personnel, the involvement of medical personnel from other sources, and the accumulation of a reserve of consumables for dialysis, medicines, mobile dialysis machines and immunosuppressants [10].

The next problem was the violation of logistic chains for the supply of necessary consumables and medicines. We were faced with a paradoxical situation. On the one hand, a number of pharmaceutical companies simply distributed medicines, including very expensive ones, in order to free their warehouses and help the population. On the other hand, some warehouses for medicines were closed and many of them, finally, were simply destroyed. As a result, there was an imbalance between need and consumption in the direction, as a rule, of a shortage of consumables and medicines. Disruption of transport chains, passenger traffic, subway stops, and road travel difficulties due to numerous checkpoints and military controls worsened the delivery of both treatment products and the availability for patients to arrive at dialysis centres, receive medicines for maintenance treatment, and perform the necessary tests.



Figure 6

Table 1. The number of patients treated with RRT and the possibility of receiving new patients in the regions of Ukraine from 01/01/2023

Date	All regions	The number of patients treated			Additionally, it can be accepted for treatment		
		HD/HDF	PD	with a transplanted kidney	HD/HDF	PD	with a transplanted kidney
01/01/2023	Total	5061	483	1413	1545	58	212
01/02/2023	Total	6501	502	1410	2044	78	212
01/04/2023	Total	6523	523	1425	1709	78	217
01/05/2023	Total	6604	492	1423	1696	77	217

How to solve such problems? We consider it necessary to have a 3-month supply of consumables and medicines, additional dialysis units or machines, additional transport in medical facilities, fuel for cars, food and water for patients and stuff. Very important is the availability of equipped bomb shelters, in which it would be possible to carry out procedures, stay overnight or live for short periods of time for both patients

and medical personnel. At the same time, it is extremely important to have sources of communication with the outside world, family, and employees through mobile communications, instant messengers and the Internet [11, 12].

An extremely important outcome of all these restrictions is the deterioration in the provision of medical care to patients, namely: a decrease in the number of dialysis procedures from 3 to 2 per week, a decrease in the number of fillings during peritoneal dialysis, an increase in complications during the course of the disease, and an increase in the number of graft rejections. Moreover, due to the practical stoppage of kidney transplantation in the red zone and its decrease even in relatively prosperous zones, the number of people requiring dialysis care has artificially increased [13].

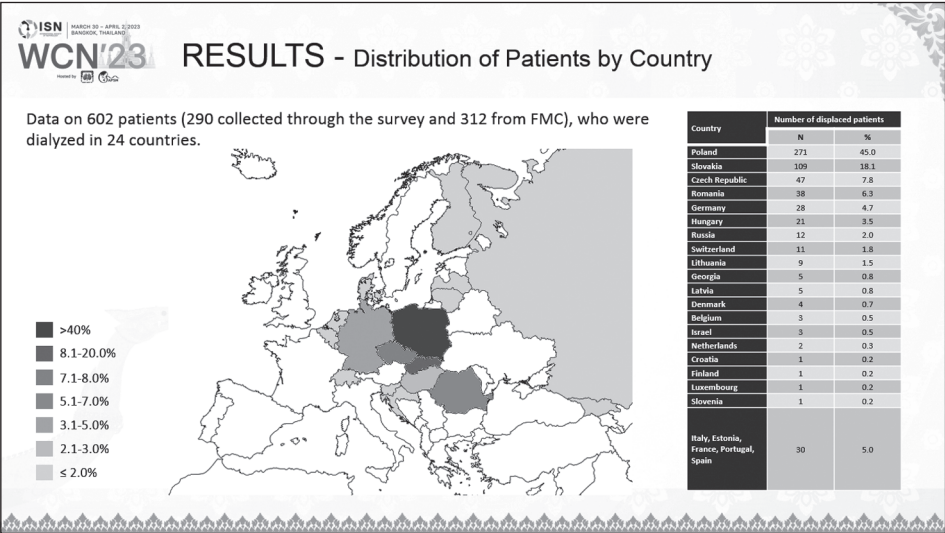


Figure 7



Figure 8

A recent SWOT analysis of the last months demonstrates the increasing risks for critical infrastructure, interruption of dialysis and procedures and operational activities. All our hospitals are objects of critical infrastructure; therefore, electricity and water are available almost without interruption. There was a next wave of emigration. As a result, there were free dialysis places in Ukraine with 602 patients who were taking care in EU (data from ERA Task Force Ukraine and WCN'23 report) (Table 1, Fig. 7). It's documented, that up to the end of August 2022, less than 10 % of Ukrainian dialysis patients decided to flee their country since the start of the Russian-Ukrainian conflict and the majority of them chose as their place for dialysis a country neighboring Ukraine [14].

Let's put the above in a nutshell. The first three months of hostilities are characterized by limited opportunities for renal replacement therapy. The second phase is characterized by the restoration of the work of dialysis departments, and the restoration of the supply of medicines, primarily through humanitarian assistance. The third unfavourable phase — a drastic disruption of the continuous supply of electricity. According to official data, about 45 % of energy supply capacities have been destroyed. Electricity is out for intervals of 4–8 hours, and the power blackout schedule is subject to emergency adjustments and, therefore, is not always followed, which requires generators for ambulatory dialysis. We got some charging station from abroad as humanitarian support, so gave the possibility for continuous ambulatory PD with cyclers. There are no interruptions in the supply of water and electricity in hospitals, but we need to organize these facilities for home dialysis.

The presented data are quite well described and discussed in modern literature [15–18]. At the same time, they are dynamically changing, which requires a quick response from the doctors providing care [20, 21].

The Fig. 8 shows a summary SWOT analysis.

All these approaches to assessing situations and the analysis of our experience are summarized, evaluated and embodied in recommendations for patients and doctors. Such documents become open to doctors, the purpose of this work is to improve the quality of care for our patients, to draw conclusions from the experience and mistakes, the desire to create the most convenient and effective methods of providing medical care during military operations.

References

1. European Commission. *The war exacerbates Ukraine's population decline new report shows*. Available from: https://joint-research-centre.ec.europa.eu/jrc-news-and-updates/war-exacerbates-ukraines-population-decline-new-report-shows-2023-03-08_en.
2. UN Office of the High Commissioner for Human Rights (OHCHR). *Civilian casualties in Ukraine from 24 February 2022 to 15 February 2023*. Geneva, Switzerland: OHCHR; 2023. 13 p.
3. Denova LD, Ivanov DD, Andrunovich RR, Korzh OM, Krasnyuk EK. *Nephrological care in the conditions of martial law in Ukraine*. *Počki*. 2022;11(3):122–135. doi:10.22141/2307-1257.11.3.2022.372.
4. Ivanov DD. *Professor D Ivanov's report at the KfH-Symposium Nephrologie & Rezertifizierung für Hypertensiologeninnen DHL® 19 (November, 2022, online-seminar)*. *Počki*. 2022;11(3):41–46 doi:10.22141/2307-1257.11.4.2022.385.
5. Zaliska O, Oleshchuk O, Forman R, Mossialos E. *Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action*. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1450–1452. doi:10.1016/S0140-6736(22)00615-8.
6. Vanholder R, De Weggheleire A, Ivanov DD, et al. *Continuing kidney care in conflicts*. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Aug;18(8):479–480. doi:10.1038/s41581-022-00588-7.
7. Curchoe CL, Chang TA, Trolice MP, et al. *Protecting life in a time of war*. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Mar;39(3):555–557. doi:10.1007/s10815-022-02463-7.
8. Fontanarosa PB, Flanagan A, Golub RM. *Catastrophic Health Consequences of the War in Ukraine*. *JAMA*. 2022 Apr 26;327(16):1549–1550. doi:10.1001/jama.2022.6046.
9. Sever MS, Vanholder R, Luyckx V, et al. *Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA*. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):56–65. doi:10.1093/ndt/gfac247.
10. Sever L, Pehlivan G, Canpolat N, et al. *Management of pediatric dialysis and kidney transplant patients after natural or man-made disasters*. *Pediatr Nephrol*. 2023 Feb;38(2):315–325. doi:10.1007/s00467-022-05734-8.
11. Ociepa-Kicińska E, Gorzałczyńska-Koczkodaj M. *Forms of Aid Provided to Refugees of the 2022 Russia-Ukraine War: The Case of Poland*. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 9;19(12):7085. doi:10.3390/ijerph19127085.
12. Tuğlular S, Luyckx V, Vanholder R, et al. *Lessons learnt during the war in Ukraine: a report from The Renal Disaster Relief Task force of ERA*. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Mar 17:gfa053. doi:10.1093/ndt/gfad053.
13. Jain N, Prasad S, Bordeniuc A, et al. *European Countries Step-up Humanitarian and Medical Assistance to Ukraine as the Conflict Continues*. *J Prim Care Community Health*. 2022 Jan-Dec;13:21501319221095358. doi:10.1177/21501319221095358.
14. Sever MS, Vanholder R, Luyckx V, et al. *Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA*. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):56–65. doi:10.1093/ndt/gfac247.
15. Pawłowicz-Szlarska E, Eckardt KU, Gallego D, et al. *WCN23-1027 Distribution, preparedness and management of ukrainian adult refugees on dialysis - an international survey by the Renal Disaster Relief Task Force of the European Renal Association*. *Kidney International Reports*, 2023 March;8(3):S299. doi:10.1016/j.ekir.2023.02.670.
16. Greenaway C, Fabreau G, Pottie K. *The war in Ukraine and refugee health care: considerations for health care providers in Canada*. *CMAJ*. 2022 Jul 11;194(26):E911–E915. doi:10.1503/cmaj.220675.
17. Southall DP, MacDonald R, Kostiuk O, Shcherbakov V, Deierl A. *The UN must provide secure medical and humanitarian assistance in Ukraine*. *Lancet*. 2022 Apr 2;399(10332):1301–1302. doi:10.1016/S0140-6736(22)00526-8.
18. Bielka K, Kotfis K, Poropatich R, Pinsky MR. *Act now! Critical care roles and obligations during an urban war*. *Crit Care*. 2022 Mar 21;26(1):65. doi:10.1186/s13054-022-03951-z.
19. Wandschneider L, Namer Y, Davidovitch N, et al. *The Role of Europe's Schools of Public Health in Times of War: ASPHER Statement on the War Against Ukraine*. *Public Health Rev*. 2022 Mar 16;43:1604880. doi:10.3389/phrs.2022.1604880.

20. Capasso A, Skipalska H, Nadal J, et al. Lessons from the field: Recommendations for gender-based violence prevention and treatment for displaced women in conflict-affected Ukraine. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 May 7;17:100408. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100408.

21. Jones-Schenk J. Courageous Leadership. *J Contin Educ Nurs.* 2022 May;53(5):198-199. doi:10.3928/00220124-20220407-02.

22. Zimba O, Gasparyan AY, Ahmed S. Sustainable Development Goals in the Time of Crisis. *J Korean Med Sci.* 2022 May 16;37(19):e152. doi:10.3346/jkms.2022.37.e152.

Received 05.05.2023

Revised 20.05.2023

Accepted 30.05.2023 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

Іванов Д.Д.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Організація спеціалізованої медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів (військовий стан) (на прикладі надання нефрологічної допомоги в Україні)

Резюме. У роботі розглянуто особливості надання спеціалізованої медичної допомоги в період військового стану в Україні з лютого 2022 р. до травня 2023 р. Подано етапи розвитку подій, що впливали на надання медичної допомоги нефрологічним пацієнтам, виділено територіальні зони в період військового конфлікту, показано перебіг подій. Окремо розглянуто активність Української асоціації нефрологів/Української асоціації дитячих нефрологів, нові можливості інтеграції нефрології в систему медичних знань. Поряд із негативними тенденціями виявлено позитивні результати, що дозволили просунутися вперед у системі надання медичної спеціалізованої допомоги, а саме збільшення трансплантаційної активності, ширше

використання «довгих» схем лікування за допомогою ритуксимабу, застосування цифрової нефробіопсії. Наведено статистичні дані, SWOT-аналіз на етапах військового конфлікту, представлений аналіз біженців, які виїхали в Євросоюз для отримання нирковозамісної терапії. Наголошено на величезній ролі гуманітарних програм для збереження структури надання нефрологічної допомоги в Україні. Накопичений досвід є унікальним і може стати в майбутньому матеріалом для аналізу подібних ситуацій у світі.

Ключові слова: військовий стан; надання нефрологічної допомоги; нефрологічна допомога в Україні; досвід медичної допомоги у військових зонах

Рослинна їжа в раціоні, вегетаріанство та функція нирок

For citation: *Росли. 2023;12(2):107-110. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.405*

Резюме. Вегетаріанська дієта, як поширена модель харчування в реальному світі, є привабливою мішенню для вивчення. Попередні дослідження різних років показали, що вегетаріанська дієта пов'язана із зниженим ризиком прогресування хронічної хвороби нирок і зменшенням щорічного відсотка фізіологічної втрати показника швидкості клубочкової фільтрації. Цікавою темою для обговорення є пацієнти-вегетаріанці із захворюваннями нирок, у яких ми маємо моніторувати функцію нирок за допомогою розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). У зв'язку із їх способом харчування необхідно пам'ятати, що рШКФ і рівень креатиніну крові в таких пацієнтів будуть низькими порівняно з тими, хто вживає більшу кількість тваринних білків. Це є особливістю метаболізму, і це пов'язано зі способом харчування. Моніторинг функції нирок в таких пацієнтів потребує вірогідних діагностичних маркерів. Тут потрібно знати нефрологічні тонкощі екскреції креатиніну, сечовини, сечової кислоти і цистатину С, враховувати індивідуальні особливості й користуватися науковим обґрунтуванням. Для того, щоб не пропустити прогресування хвороби нирок у пацієнтів-вегетаріанців, необхідно робити комплексну оцінку показників крові — креатиніну, сечовини і сечової кислоти. Або ж альтернативою цим маркерам є можливість використовувати й призначати цистатин С для рШКФ. Цистатин С буде більш надійним маркером, ніж тільки креатинін. Прийняти рішення і скористатися одним з варіантів діагностики для пацієнтів-вегетаріанців залишається на розсуд нефролога залежно від ситуації.

Ключові слова: вегани; вегетаріанці; функція нирок; хронічна хвороба нирок; клубочкова фільтрація; гіперурикемія; гіперфільтрація; сечова кислота; цистатин С; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

Питання зміни раціону для пацієнтів і здорових осіб постало перед медичною спільнотою давно. Збалансоване й різноманітне харчування — це важливий фактор, що визначає здоров'я нирок. Якісні зміни у світі відбувалися останні 5 років, і медична спільнота приділяла цій темі багато часу й ресурсів. Найбільш прогресивними в цьому плані є Велика Британія та США, які почали пропаганду здорового харчування на всіх ланках. На сьогодні рекомендації збільшувати кількість рослинної їжі в раціоні стосуються всіх. Рослина їжа в нас справедливо асоціюється з вегетаріанством. Вегетаріанство — це досить здоровий і природний спосіб харчування людей. Країни з найбільшою кількістю вегетаріанців — це Індія, Велика Британія, Китай, США і Німеччина. Тут і далі в тексті ми об'єднаємо всі форми вегетаріанського харчування загальним терміном «ве-

гетаріанство» для того, щоб зробити акцент на цьому виді харчування і зменшити термінологічну плутанину. Українська система культури харчування і медична «дієтологія» існували в нашому житті або як система тужливих заборон і дієт-столів, або як правило відносин лікаря й пацієнта «слухай уважно — роби що хочеш». На сьогодні всупереч цьому харчовому минулому ми маємо людей, що самостійно прийняли рішення харчуватися переважно вегетаріанським способом. Кількість таких людей в Україні не дуже велика. На амбулаторному прийомі сімейного лікаря приблизно на 20 пацієнтів зустрічається один вегетаріанець. Цей показник істотно залежить від регіону України, соціально-економічного статусу та віку людей. Зараз нам простіше працювати та надавати рекомендації пацієнтам і людям із здоровими нирками стосовно харчування й

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мельник І.І., кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: arisha_melnik@ukr.net

For correspondence: Melnyk I.I., Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net

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

діагностики. Ми спираємось на світові медичні досягнення й рекомендації, на досвід інших систем охорони здоров'я, на довготривалі й вірогідні дослідження. До всього цього ми можемо додати наші національні й географічні особливості, урахувати потужності системи охорони здоров'я України й помножити все на індивідуальні побажання людини. У результаті ми отримаємо ефективну систему здорового раціонального харчування, де рослинна їжа буде домінувати в пацієнтів нефрологічного профілю та здорових людей. Алгоритми діагностики в пацієнтів-вегетеріанців також можна звести до розумного й обґрунтованого мінімуму.

Вегетаріанська дієта, як поширена модель харчування в реальному світі, є привабливою мішенню для вивчення. Попередні дослідження різних років показали, що вегетаріанська дієта пов'язана зі зниженням ризику ожиріння, серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому та деяких видів раку. Тепер до переваг вегетаріанської дієти додається її позитивний вплив на функції нирок [1, 23].

Наймасштабніші дослідження проходили з вегетаріанцями по всьому світі. Наприклад, 2015 року в Китаї почалося дослідження 55 000 здорових людей, які були вегетаріанцями протягом 24 років, і було виявлено, що в цієї когорти із часом встановлюється більш низький рівень виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН) порівняно з тими, хто був «м'ясоїдом» [5].

Наступне ретроспективне дослідження в Тайвані, що проходило з 5 вересня 2005 р. по 31 грудня 2016 р. у 53 854 пацієнтів лікарні Тайбей Цзи Чі, встановило, що веганська дієта на 31 % знизила ризик ХХН у пацієнтів з гіперурикемією [7]. Насправді кілька досліджень підтвердили, що, як і вегетаріанці з нормальною функцією нирок, пацієнти з ХХН, які дотримувалися вегетаріанської дієти, підтримували добрий харчовий статус на будь-якій стадії ХХН [8], включно з пацієнтами, які отримували підтримуюче лікування гемодіалізом [9].

На сайті National Kidney Fundations розроблені прекрасні рекомендації для пацієнтів із ХХН, що стосуються збільшення вживання рослинної їжі та зменшення вживання їжі тваринного походження. План здорового харчування — це запорука якісних і довготривалих змін [10, 21]. Ці рекомендації допоможуть вирішувати складні завдання профілактики та зменшити ризик прогресування ХХН і дозволять досягти добрих результатів.

NICE з 2022 року поставила амбітну ціль розробити рекомендації та алгоритм індивідуальних схем харчування для пацієнтів із термінальною стадією ХХН, в основі якого також лежить збільшення кількості рослинної їжі. Але тонкощі пов'язані з тим, що треба грамотно навчити лікаря, дієтолога, пацієнта вживати різноманітну їжу та мати достатній уміст в раціоні калію, натрію, фосфору, білка, клітковини й вітамінів. При розробці рекомендацій обов'язково пропонується враховувати харчові звички та традиції, фінансові можливості, смакові вподобання, національні й етнічні особливості пацієнта і місце його проживання, тобто географічне положення.

Які ефекти білкової їжі на нирки і які їх особливості у вегетаріанців? Поетапно розкриємо ці моменти далі в тексті.

Фізіологічний ефект впливу білкової їжі передбачає більшу кількість циркулюючих у кровотоці амінокислот, що модулює гемодинаміку нирок. Відбувається вазодилатація, що спричиняє збільшення ниркового кровотоку й внутрішньоклубочкового тиску. Це додатково призводить до вищої швидкості клубочкової фільтрації та виведення кінцевих продуктів азоту [13, 20]. Часто повторювані епізоди клубочкової гіперфільтрації можуть сприяти структурному пошкодженню клубочків у людей зі зниженою кількістю нефронів. У довгостроковій перспективі це може призвести до зниження швидкості клубочкової фільтрації або прискореного прогресування ХХН [14].

Щоб досліджувати функцію нирок, ми використовуємо такі маркери в крові, як сечовина, креатинін і сечова кислота. Показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ; eGFR) використовують для оцінки функції нирок з точки зору екскреції та фільтрації та розраховують на основі формули CKD-EPI (2021).

Креатинін — це продукт м'язового метаболізму, вже «відпрацьований», який утворюється в організмі відносно постійно. Це утворення відбувається пропорційно м'язовій масі. Виводиться креатинін за допомогою клубочкової фільтрації. Концентрація креатиніну різниться в чоловіків і жінок і може змінюватися залежно від білкової дієти та м'язової маси. На концентрацію креатиніну впливає прийом харчової добавки креатину, що часто використовують люди, які займаються спортом [15].

Креатинін вільно фільтрується у нирковому клубочку, реабсорбція його в ниркових канальцях відсутня. При зниженні рШКФ підвищується концентрація креатиніну в крові, демонструючи реципрокну залежність між ШКФ і концентрацією креатиніну в сироватці крові. У пацієнтів із ХХН, які мають знижену функцію клубочків і нефронів, рівень креатиніну в сироватці крові підвищується, а ниркова канальцева секреція креатиніну стає відносно вищою [16].

Сечовина є основним метаболітом, отриманим із харчового білка та обміну білка в тканинах. Концентрація сечовини в крові залежить від споживання білка, ендogenous катаболізму білка, стану гідратації, синтезу сечовини в печінці та екскреції сечовини нирками. Значення сечовини пов'язане з віком і статтю.

Сечова кислота — це продукт обміну пуринових нуклеозидів, що входить до складу РНК і ДНК. Утворюється після певних етапів метаболізму при ендogenous й екзогенному шляху надходження. Транспортується в нефрон, де проходить етапи фільтрації, екскреції та реабсорбції. Гіперурикемія також є надійним маркером ХХН [17].

Якщо досліджувати людину, яка є вегетаріанцем, то показник креатиніну крові та сечі в неї буде досить низьким порівняно з «м'ясоїдом», а якщо розраховувати рШКФ на основі креатиніну, то показник також

буде відносно нижчим порівняно з тими, хто вживає багато білка. І тут немає ніякого практичного або наукового дисонансу. Якщо ви маєте пацієнта із ХХН, який є вегетаріанцем, вам потрібно моніторувати його функцію нирок, і необхідно адекватно розраховувати рШКФ. Для цього потрібно орієнтуватися на надійні комплексні маркери ураження нирок у крові — креатинін, сечовину та сечову кислоту. Тільки оцінка трьох показників у динаміці буде мати для пацієнта сенс щодо адекватної діагностики.

Більш надійним маркером у пацієнтів-вегетаріанців із ХХН буде показник цистатину С для моніторингу прогресування ХХН. Цистатин С точніше оцінює швидкість клубочкової фільтрації, ніж креатинін у крові [18]. Цистатин С — це білок, що синтезується всіма клітинами організму й виявляється в усіх тканинах організму [26]. Цистатин С вільно фільтрується через клубочкову мембрану, бо має низьку молекулярну масу, його рівень стабільний у системній циркуляції та не залежить від статі, гендеру, способу харчування, фізичних навантажень, раси і м'язової маси. Тому для пацієнтів-вегетаріанців він буде однозначно більш надійним маркером ураження нирок.

Висновки

Важливим для здоров'я взагалі та здоров'я нирок зокрема є збільшення харчування рослинною їжею. Настав час включатися медичним працівникам в освітню роботу і пропаганду збільшення частки рослинної їжі в раціоні для всіх людей. Це науково обгрунтовано для пацієнтів із ХХН. Нефрологам доведеться індивідуалізувати та лібералізувати харчування пацієнтів із ХХН [24, 26, 28]. Важливим є кожен пацієнт. Пацієнти-вегетаріанці із ХХН становлять невеликий відсоток від загальної кількості пацієнтів. Вести таких пацієнтів нескладно. Розуміння лікарем харчових звичок та особливостей метаболізму дозволяє або застосовувати для моніторингу ХХН комплексну оцінку маркерів крові функції нирок: креатинін, сечовина, сечова кислота, або використовувати один показник крові — цистатин С. Треба пам'ятати, що індивідуальний підхід до кожної людини — це не просто красивий слоган, це науково обгрунтований підхід і якісна медична допомога.

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

References

1. Xu K, Cui X, Wang B, Tang Q, Cai J, Shen X. Healthy adult vegetarians have better renal function than matched omnivores: a cross-sectional study in China. *BMC Nephrol*. 2020 Jul 11;21(1):268. doi:10.1186/s12882-020-01918-2.
2. Chauveau P, Koppe L, Combe C, Lasseur C, Trolonge S, Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):199-207. doi:10.1093/ndt/gfy164.

3. Bartholomae E, Knurick J, Johnston CS. Serum creatinine as an indicator of lean body mass in vegetarians and omnivores. *Front Nutr*. 2022 Sep 16;9:996541. doi:10.3389/fnut.2022.996541.
4. Wu CL, Tsai WH, Liu JS, Liu HW, Huang SY, Kuo KL. Vegan Diet Is Associated with a Lower Risk of Chronic Kidney Disease in Patients with Hyperuricemia. *Nutrients*. 2023 Mar 16;15(6):1444. doi:10.3390/nu15061444.
5. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, et al. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):682-691. doi:10.2215/CJN.12391018.
6. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Nov 22;57(17):3640-3649. doi:10.1080/10408398.2016.1138447.
7. Chauveau P, Combe C, Fouque D, Aparicio M. Vegetarianism: advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases. *J Ren Nutr*. 2013 Nov;23(6):399-405. doi:10.1053/j.jrn.2013.08.004.
8. Trefflich I, Jabakhanji A, Menzel J, et al. Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut? Results of a new cross-sectional study and systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(17):2990-3004. doi:10.1080/10408398.2019.1676697.
9. Wu TT, Chang CY, Hsu WM, et al. Nutritional status of vegetarians on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Aug;16(6):582-587. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01464.x.
10. Ivanov DD. Diabetic nephropathy and nutritional therapy. *Po ki*. 2012;(2):44-46. doi:10.22141/2307-1257.0.2.2012.176622. (in Ukrainian).
11. Betz MV, Nemec KB, Zisman AL. Plant-based diets in kidney disease: nephrology professionals' perspective. *J Ren Nutr*. 2022 Sep;32(5):552-559. doi:10.1053/j.jrn.2021.09.008.
12. Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Sep;16(9):525-542. doi:10.1038/s41581-020-0297-2.
13. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis*. 2021 Feb;77(2):287-296. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.003.
14. Chauveau P, Koppe L, Combe C, Lasseur C, Trolonge S, Aparicio M. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):199-207. doi:10.1093/ndt/gfy164.
15. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fraser GE. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Dec;113(12):1610-1619. doi:10.1016/j.jand.2013.06.349.
16. Vukovic V, Hantikainen E, Raftopoulou A, et al. Association of dietary proteins with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in a general population sample: the CHRIS study. *J Nephrol*. 2023 Jan;36(1):103-114. doi:10.1007/s40620-022-01409-7.
17. Cusumano AM, Tzanno-Martins C, Rosa-Diez GJ. The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 25;8:769335. doi:10.3389/fmed.2021.769335.
18. Lohsiriwat S. Protein Diet and Estimated Glomerular Filtration Rate. *Open Journal of Nephrology*. 2013;3(2):97-100. doi:10.4236/ojneph.2013.32016.
19. Melnyk II. Hyperuricemia in chronic kidney disease - when to prescribe therapy? *Počki*. 2023;12(1):76. (in Ukrainian).

20. Fang WC, Chen HY, Chu SC, et al. Serum Cystatin C Levels Could Predict Rapid Kidney Function Decline in A Community-Based Population. *Biomedicines*. 2022 Nov 2;10(11):2789. doi:10.3390/biomedicines10112789.
21. Alvirdizadeh S, Yuzbashian E, Mirmiran P, Eghtesadi S, Azizi F. A prospective study on total protein, plant protein and animal protein in relation to the risk of incident chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2020 Nov 17;21(1):489. doi:10.1186/s12882-020-02079-y.
22. Abraham K, Penczynski K, Monien BH, Bergau N, Knüppel S, Weikert C. Risks of misinterpretation of biomarker measurements in spot urine adjusted for creatinine - A problem especially for studies comparing plant based with omnivorous diets. *Int J Hyg Environ Health*. 2023 Apr;249:114142. doi:10.1016/j.ijheh.2023.114142.
23. Świątek Ł, Jeske J, Miedziaszczyk M, Idasiak-Piechocka I. The impact of a vegetarian diet on chronic kidney disease (CKD) progression - a systematic review. *BMC Nephrol*. 2023 Jun 12;24(1):168. doi:10.1186/s12882-023-03233-y.
24. Liu HW, Tsai WH, Liu JS, Kuo KL. Association of vegetarian diet with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2019 Jan 27;11(2):279. doi:10.3390/nu11020279.
25. Xu K, Cui X, Wang B, Tang Q, Cai J, Shen X. Healthy adult vegetarians have better renal function than matched omnivores: a cross-sectional study in China. *BMC Nephrol*. 2020 Jul 11;21(1):268. doi:10.1186/s12882-020-01918-2.
26. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It is time to reconsider. *Nutrients*. 2019 Jun 4;11(6):1263. doi:10.3390/nu11061263.
27. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Rysz J. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease-A Friend or Foe. *Nutrients*. 2017 Apr 10;9(4):374. doi:10.3390/nu9040374.
28. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;22(1):147-155. doi:10.1681/ASN.2010050483.
29. Liu Q, Wang Y, Chen Z, Guo X, Lv Y. Age- and sex-specific reference intervals for blood urea nitrogen in Chinese general population. *Sci Rep*. 2021 May 12;11(1):10058. doi:10.1038/s41598-021-89565-x.
30. Van Westing AC, Küpers LK, Geleijnse JM. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Feb 3;22(2):14. doi:10.1007/s11906-020-1020-1.

Отримано/Received 13.04.2023

Рецензовано/Revised 06.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2023 ■

Information about author

Melnyk I.I., Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-8103-1380

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

I.I. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Plant food in a diet, vegetarianism and kidney function

Abstract. A vegetarian diet as a common dietary pattern in the real world is an attractive target for study. Previous studies from different years have shown that a vegetarian diet is associated with a reduced risk of chronic kidney disease progression and a reduction in the annual percentage of physiological loss of glomerular filtration rate. An interesting topic to discuss is vegetarian patients with kidney diseases, in whom we need to monitor kidney function with estimated glomerular filtration rate. In connection with their diet, it is necessary to remember that glomerular filtration rate and blood creatinine level will be low compared to those who consume a larger amount of animal proteins. This is a feature of metabolism and it is related to the way of eating. Monitoring of kidney function in such patients requires reliable diagnostic markers. Here you need to know the nephrological subtleties of excretion of creatinine, urea,

uric acid and cystatin C, take into account individual characteristics and use scientific justifications. In order not to miss the progression of kidney disease in vegetarian patients, it is necessary to make a comprehensive assessment of blood parameters: creatinine, urea and uric acid. An alternative to these markers is the possibility of using and prescribing cystatin C to evaluate estimated glomerular filtration rate. Cystatin C would be a more reliable marker than creatinine alone. It will be at the discretion of the nephrologist depending on the situation to decide and use one of the diagnostic options for vegetarian patients.

Keywords: vegans; vegetarians; kidney function; chronic kidney disease; creatinine; glomerular filtration; hyperuricemia; hyperfiltration; uric acid; cystatin C; estimated glomerular filtration rate

O.N. Sharapov^{1, 2}, Sh.S. Abdullaev^{1, 2}

¹Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Membranous nephropathy: the current state of the problem

For citation: Počki. 2023;12(2):111-118. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.406

Abstract. Membranous nephropathy (MN) is an autoimmune disease of the kidney glomeruli and one of the leading causes of nephrotic syndrome. The disease exhibits heterogenous outcomes with approximately 30 % of cases progressing to end-stage renal disease. The study of MN pathogenesis has steadily advanced owing to the identification of autoantibodies to the phospholipase A2 receptor (PLA2R) in 2009 and thrombospondin domain-containing 7A (THSD7A) on the podocyte surface in 2014. Approximately 50–80 and 3–5 % of primary MN cases are associated with either anti-PLA2R or anti-THSD7A antibodies, respectively. The presence of these autoantibodies is used for MN diagnosis; antibody levels correlate with disease severity and possess significant biomarker values in monitoring disease progression and treatment response.

Keywords: membranous nephropathy; nephrotic syndrome; basement membrane of the glomerulus; proteinuria; antibodies; PLA2R; THSD7A; review

Membranous nephropathy (MN) is a heterogeneous group of diseases characterized by a common histopathological picture in the form of diffuse thickening and changes in the structure of the glomerular basement membrane (GBM) as a result of subepithelial and intramembranous deposition of immune complexes and deposition of matrix material produced by affected podocytes. Podocyte injury resulting from the immune deposits increases glomerular permeability to plasma proteins, which results in proteinuria and potentially in nephrotic syndrome (NS). In the kidneys, *in situ*, immune complexes are formed, consisting of their own podocyte or exogenous antigens and autoantibodies produced for them, belonging to the immunoglobulin (Ig) G class. This leads to complement activation along the classical pathway with the formation of a membrane attack complex in the subepithelial space [1, 2].

J. Feehally, in his famous book “Comprehensive Clinical Nephrology” (2016), notes that the term membranous refers to thickening of the glomerular capillary wall on light microscopy of a kidney biopsy, but the condition now called membranous nephropathy is determined using immunofluorescence and electron microscopy. These methods reveal diffuse fine-grained immune deposits on immunofluorescence and electron-dense deposits in the subepithelial

space, which are currently considered pathognomonic for MN (Fig. 1). Therefore, MN is a pathological diagnosis that is made in proteinuric patients whose glomeruli show these immune deposits without concomitant hypercellularity or inflammatory changes [3].

Although terms such as membranous glomerulonephritis or epimembranous glomerulonephritis were used to name the disease in the past, the term membranous nephropathy is often preferred today, especially because of its noninflammatory character [4].

MN is one of the most common causes of NS in adults (20–40 % of cases); in children with NS, it is observed in less than 1 % of cases [5, 6]. It is the most common cause of primary nephrotic syndrome in older (> 60 years) white adults, but the age range is wide and patients may first present during adolescence [7]. The incidence of MN is approximately 1 case per 100,000 population per year [8]. In the structure of morphological variants of chronic glomerulonephritis in adults, MN accounts for up to 10–23 % of cases [9–11].

In his excellent review article, W.G. Couser [12] notes that about 70–80 % of MN patients are classified as primary MN (PMN), while 20–30 % are classified as secondary MN. Primary membranous nephropathy is a kidney-

specific, autoimmune glomerular disease that presents with increased protein in the urine associated with a pathognomonic pattern of injury in glomeruli. PMN is the most common cause of idiopathic nephrotic syndrome in nondiabetic adults worldwide, representing between 20 and 37 % in most series and rising to as high as 40 % in adults over 60. MN is rare in children (1–7 % of biopsies).

About 20 % of all cases of membranous nephropathy are associated with other diseases or exposures (secondary MN). The most common underlying causes of secondary MN are infections, drugs, malignancies, and autoimmune diseases (Table 1). The frequency of secondary MN is higher in patients diagnosed with MN in childhood or advanced

ages, and detailed research should be done on the underlying causes [12].

The first evidence for MN as a kidney-limited autoimmune disease was derived via the immunization of rats with kidney extracts (Heymann nephritis rats) in 1959 [13]; this animal model was instrumental in the subsequent identification of GP330 or megalin expressed on the podocyte surface as the antigen for membranous glomerulonephritis developed in Heymann nephritis rats [14].

The first confirmation that PMN in man involved an analogous mechanism came from Debiec et al. in Paris in 2002, who showed that alloimmune MN in babies of neutral endoprotease (NEP)-deficient mothers was mediated by maternal anti-NEP antibody that formed immune complexes *in situ* with NEP on the podocyte membranes of the infant [34].

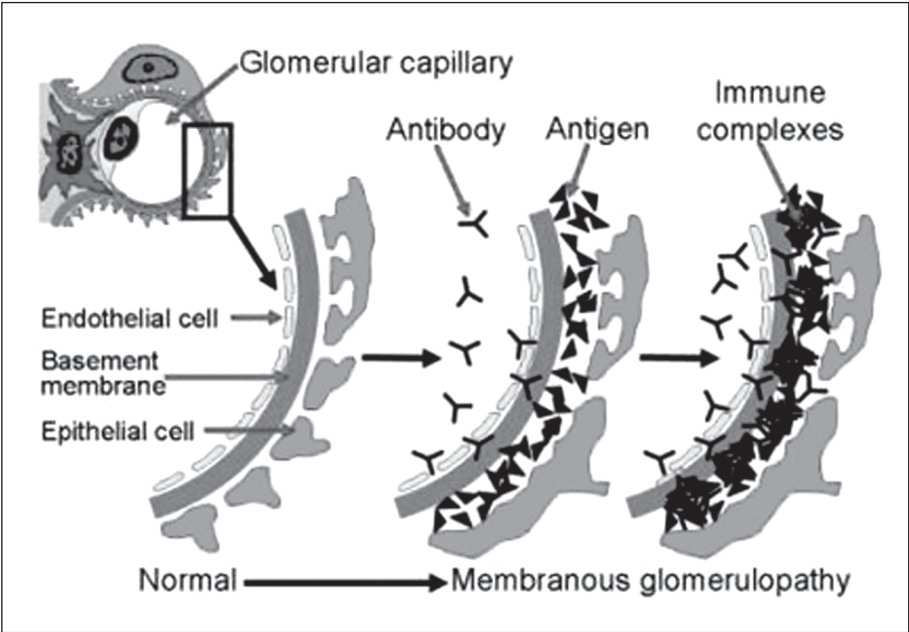


Figure 1. Subepithelial deposits of immune complexes in MN [3]

The discovery of MN-associated podocyte surface antigens in humans was greatly influenced by research by Boston University School of Medicine scientists published in the New England Journal of Medicine in 2009 and 2014. Thus, in 2009, Beck L.H. et al. reported the discovery of the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) [15], and Tomas N.M. et al. reported the discovery of the thrombospondin 7A domain (THSD7A) in 2014 [16]. Both discoveries paved the way for further discoveries of other surface antigens of the glomerular basement membrane and helped

Table 1. Recognized causes of anti-PLA2R/THSD7A-negative secondary membranous nephropathy (Couser W.G. et al., 2017) [12]

Cause	Examples
Infections	HBV, HCV, HIV, parasites (filariasis, schistosomiasis, malaria), leprosy, syphilis, hydatid disease, sarcoid
Malignancy	Solid tumors (lung 26 %, prostate 15 %, hematologic (plasma cell dyscrasias, non-Hodgkin lymphoma, CLL) 14 %, colon 11 %), mesothelioma, melanoma, pheochromocytoma; some benign tumors
Autoimmune diseases	SLE (class V), thyroiditis, diabetes, rheumatoid arthritis, Sjogren syndrome, dermatomyositis, mixed connective tissue disease, ankylosing spondylitis, retroperitoneal fibrosis, renal allografts
	Anti-GBM disease, IgAN, ANCA-associated vasculitis
	IgG4 disease
	Membranous-like glomerulopathy with masked IgG κ deposits
Alloimmune diseases	Graft versus host disease, autologous stem cell transplants, <i>de novo</i> MN in transplants/transplant glomerulopathy
Drugs/toxins	NSAIDs and cyclooxygenase-2 inhibitors, gold, d-penicillamine, bucillamine, captopril, probenecid, sulindac, anti-TNF-α, thiola, trimetadione, tiopronin
	Mercury, lithium, hydrocarbons, formaldehyde, environmental air pollution (China)
	Cationic BSA (infants)

to significantly improve the diagnosis and treatment of this disease. PLA2R, and to a lesser extent THSD7A, are the two major MN antigens expressed on the podocyte surface. Based on studies involving different cohorts, accumulative evidence reveals the presence of anti-PLA2R antibodies and anti-THSD7A antibodies in 50–80 and 3–5 % of PMN cases, respectively [17–21].

In adults, primary MN associated with the formation of antibodies to podocyte auto-antigens (primarily PLA2R) develops more frequently (70 % of cases) than secondary MN [12]. The peak incidence of MN occurs at the age of 40–60 years (the average age of patients with primary MN is $\approx$ 50 years); with secondary MN, the age distribution is wider [22]. Among patients with PLA2R-associated primary MN, men predominate (the ratio of men to women is 2 : 1); with other variants of MN, the predominance of males is less pronounced [23].

About 10 % of patients with typical PMN are negative for both antibodies, making it probable that more autoantibodies to podocyte antigens will be found. Dual expression of antibodies to both PLA2R and THSD7A has been reported but is rare.

In primary and secondary MN, the following antigens and antibodies have been identified (Fig. 2):

— In 80 % of patients with primary MN, autoantibodies to the PLA2R are found in the systemic circulation and/or in the kidney tissue [24].

— In 1–5 % of patients with PLA2R-negative MN, autoantibodies (mainly of the IgG4 subclass) are detected to the THSD7A in the blood and/or the THSD7A protein in the kidney tissue [16]. Since THSD7A is also expressed in a number of malignant neoplasms, the body's anti-tumor humoral response can also be directed to THSD7A localized in the renal glomeruli, leading to the development of MR [25]. Approximately 20 % of patients with THSD7A-positive MN are diagnosed with a malignant tumor within 3 months after the detection of kidney damage.

— In some cases of PLA2R-negative MN, neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) is found in the glomeruli of the kidneys, it is a protein expressed by various cells, including podocytes [26]. Among all forms of MN, NELL-1-associated MN accounts for approximately 2.5 % of cases. In NELL-1-associated MN, autoantibodies of the IgG1 subclass predominate.

— In some patients with PLA2R-negative MN (mainly in children under 2 years of age, less often in adults), the transmembrane protein semaphorin 3B is found in podocytes, and autoantibodies to semaphorin 3B are found in the circulation, mainly IgG1 or IgG3 subclasses [27, 28].

— In secondary MN associated with systemic autoimmune diseases (mainly class V lupus nephritis), the immune deposits may contain exostosin 1 and exostosin 2 proteins expressed by podocytes [27, 28].

— Approximately 6 % of patients with class V lupus nephritis and 2.0 % of patients with primary MN express neural cell adhesion molecules 1 (NCAM1) in the kidney tissue, and antibodies to NCAM1 are detected in the blood serum [29].

The diagnosis should include an antigen pathogenically associated with the development of MN (for example, PLA2R-positive), since in some cases, in the absence of signs of a secondary disease, the distinction between primary and secondary MN can be blurred. Thus, in some

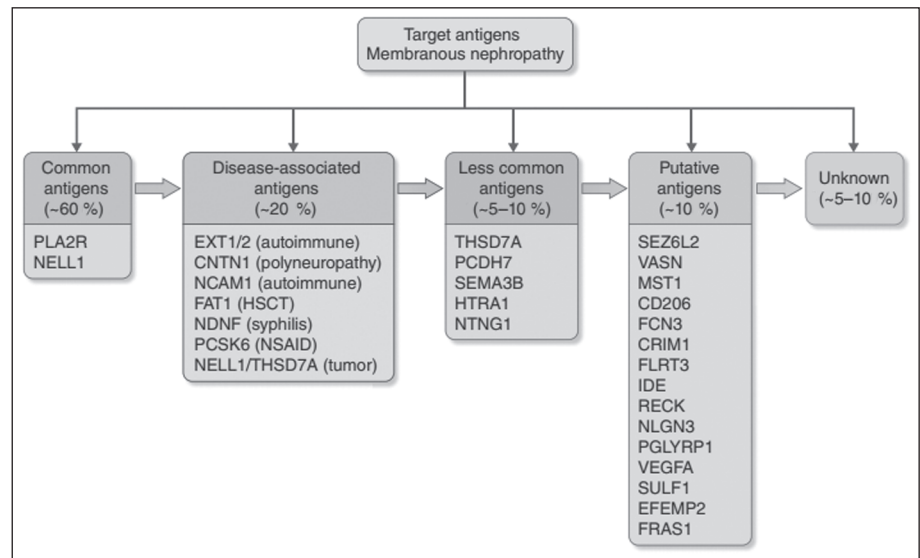


Figure 2. Practical approach and classification of MN antigens [48]

Table 2. Interpretation of serum anti-podocyte antibody and glomerular antigen staining in primary membranous nephropathy [12]

Serum antibody (±)	Glomerular antigen (±)	Biopsied patients, %	Diagnosis
Anti-PLA2R (+)	PLA2R (+)	70	PLA2R-mediated PMN (active)
Anti-PLA2R (–)	PLA2R (+)	15	PLA2R-mediated PMN (inactive)
Anti-THSD7A (+)	THSD7A (+)	3–5	THSD7A-mediated PMN (active)
Anti-THSD7A (–)	THSD7A (+)	Unknown	THSD7A-mediated PMN (inactive)
Anti-PLA2R/THSD7A (–)	PLA2R/THSD7A (–)	10	Non-PLA2R/THSD7A-mediated (pathogenesis unknown)

patients, PLA2R-positive MN is combined with diseases that can lead to the development of secondary MN (such as infections caused by hepatitis B and C viruses, sarcoidosis, malignant neoplasms, etc.) [30–33].

MN is a chronic disease, with spontaneous remission and relapses clearly documented. The clinical course is characterized by great variability in the rate of disease progression, and the natural course is difficult to assess in part because of the selection criteria, geographic variability, and genetic characteristics of the subjects presented in different studies. Although in most patients the disease progresses relatively slowly, approximately 40 % eventually develop end-stage renal disease (ESRD) after focal segmental glomerulosclerosis and lupus nephritis.

At presentation, 60 to 70 % of patients have nephrotic syndrome, with the remaining 30 to 40 % presenting with proteinuria 3.5 g/day in an otherwise asymptomatic patient. Although, more than 90 % of patients have no evidence of impaired kidney function at the time of presentation, hypertension at onset is found in 10 to 20 % of cases. The presence of microscopic hematuria is common (30 to 40 %), but macroscopic hematuria and red blood cell casts are rare and these findings should suggest an alternative diagnosis. Findings of physical examination may vary from mild peripheral edema to full-blown nephrotic syndrome, including ascites and pericardial and pleural effusions.

Spontaneous remissions occur in about 32 % of cases in an average of 14 months and up to 62 % by 5 years, and occur more commonly in patients with low anti-PLA2R/THSD7A levels [35–37]. Anti-PLA2R/THSD7A levels generally correlate with proteinuria, clinical course, and outcomes [38]. The clinical consequences of PMN can be considered as both short and long term. In the short term, they include complications of nephrotic syndrome such as development of thrombotic and thromboembolic events that are proportional to the degree of hypoalbuminemia and increase significantly below albumin levels of about 2.8 g/L [39–41]. There is also an increased risk of infection, due primarily to urinary loss of immunoglobulins, and of cardiovascular disease. An association with malignancies is well documented [42]. Cancer may be seen within 3 years in up to 20 % of patients over 60 and may be more common in the anti-THSD7A group where up to 20 % have had a malignancy detected within 3 months [42–45].

The most feared long-term consequence of MN is progressive loss of renal function as occurs in 60 % of untreated patients, with about 35 % eventually developing ESRD within 10 years [46]. Patients who never become nephrotic virtually never progress [47].

The KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, in contrast to the KDIGO 2012 guidelines, no longer consider a kidney bi-

Table 3. Histopathological features of primary and secondary MN [3]

Primary MN	Secondary MN
<i>Immunofluorescence microscopy</i>	
IgG4 > IgG1, IgG3 IgA, IgM absent Mesangial Ig staining absent C1q negative or weak PLA2R-positive and co-localizes with IgG	IgG1, IgG3 > IgG4 IgA, IgM may be present Mesangial Ig staining may be present C1q-positive PLA2R-negative
<i>Electron microscopy</i>	
Subepithelial deposits only ± mesangial deposits rarely	Subepithelial deposits ± mesangial and subendothelial deposits

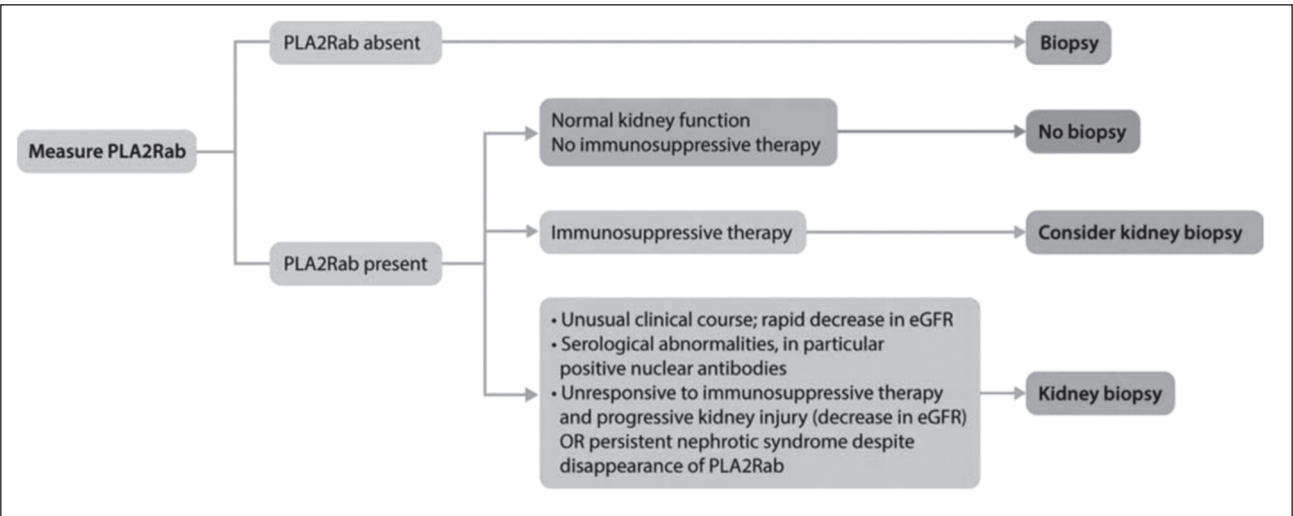


Figure 3. When to consider a kidney biopsy in anti-PLA2R antibody-positive patients [48]

opsy to be absolutely necessary to confirm a diagnosis of MN in patients with NS and a positive test for antibodies to PLA2R [48]. However, even in these circumstances, a kidney biopsy can provide important additional information.

Confirming the diagnosis of MN in patients with a compatible clinical presentation is pivotal in guiding management and treatment decisions. A kidney biopsy usually is considered the gold standard for the diagnosis of glomerular disease; however, for MN, antibodies against PLA2R is a biomarker that can establish the diagnosis of MN with high accuracy and without the associated risks of a biopsy, including insufficient tissue for a conclusive diagnosis, pain, and bleeding. Thus, a kidney biopsy should be done for purposes other than detecting MN in patients who are anti-PLA2R antibody-positive. There are currently insufficient data to

support the use of anti-THSD7A antibody as a diagnostic biomarker for MN in lieu of a biopsy [48].

In patients who are anti-PLA2R antibody-negative, a kidney biopsy should be performed with staining for the PLA2R antigen, and this may disclose anti-PLA2R antibody-associated MN (Fig. 3). This can occur in patients for whom the serum enzyme-linked immunosorbent assay and immunofluorescence test are falsely negative, for example, because of low titers. Moreover, it has been suggested that antibodies may be absent in the early phase of MN, being captured in the kidney, and becoming detectable after prolonged follow-up.

On morphological examination of the biopsy specimen, the earliest pathological sign of MN is the formation of subepithelial immune complexes of IgG and comple-

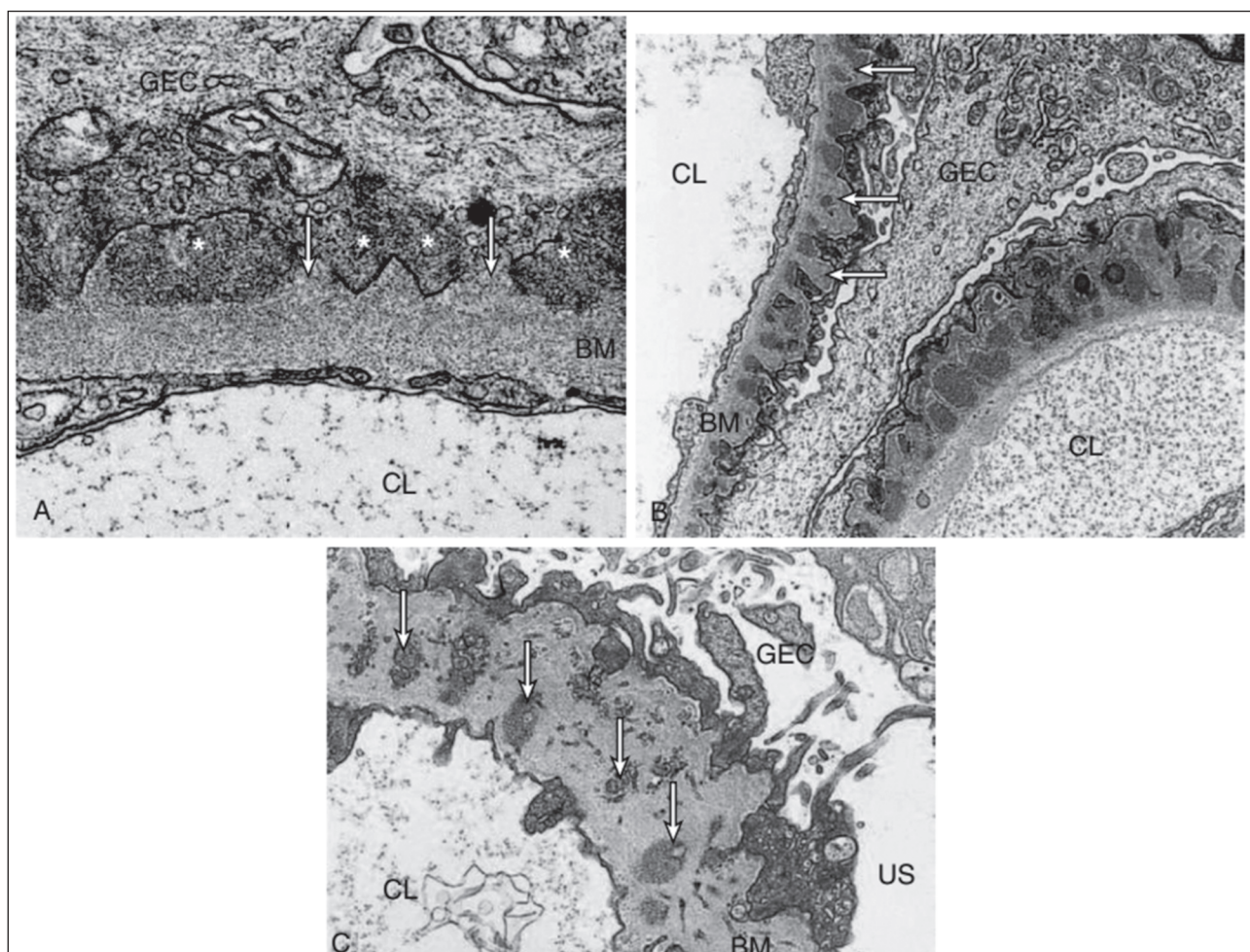


Figure 4. Electron microscopy in membranous nephropathy [3]. A. Early (stage II) MN. Glomerular capillary wall with discrete, electron-dense deposits on the subepithelial surface of the BM corresponding to granular deposits of IgG detected by immunofluorescence microscopy (corresponding to light micrograph in B). There are diffuse, granular immune complex deposits (white asterisks) along outer surface of the capillary wall, with effacement of overlying podocyte foot processes. Small extensions of the BM between deposits (arrows) are also evident and represent the projections that are seen as spikes by light microscopy with silver methenamine staining. B. More advanced (stage III) MN. Two glomerular capillary loops show involvement of the BM by the immune complex deposition (arrows). There is prominent membrane synthesis surrounding and incorporating these deposits into the BM (corresponding to spikes seen on silver-stained histologic preparations). Overlying cells continue to demonstrate widespread effacement of foot processes. C. Morphologically advanced (stage IV) MN. Capillary BM is diffusely thickened; scattered electron-dense immune deposits (arrows) are present throughout its thickness, in addition to scattered subepithelial deposits. Overlying glomerular epithelial cells continue to demonstrate effacement of foot processes (adapted from C.E. Alpers, 1998)

ment along the outer surface of the capillary wall, in which the glomeruli appear histologically normal and, therefore, can be mistaken for a disease with minimal changes if only light microscopy is performed. MN begins with the formation of immune complexes at the podocyte-GBM interface with subsequent changes in the podocyte, deposition of new extracellular matrix material between and around immune deposits, thickening of the GBM (membranous change) and, in some cases, focal glomerulosclerosis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis. In the earliest stages of MN, the glomeruli and interstitial tissue appear normal on light microscopy, and the diagnosis is made by immunohistological examination and electron microscopy (Fig. 3).

Although most patients with MN do reasonably well long term, MN is still the second or third leading cause of ESRD in patients with primary glomerulonephritis [3]. The factor still missing from most MN survival data is the much higher-than-expected mortality from cardiovascular disease or thromboembolic events seen in patients who remain nephrotic. When another renal condition is superimposed on MN, there is often an associated acceleration in the rate of renal function loss. The most common conditions to consider in this setting are drug-induced interstitial nephritis, superimposed crescentic glomerulonephritis, including anti-GBM disease, and renal vein thrombosis.

Patients with primary MN who develop ESRD are generally suitable candidates for kidney transplantation, although the disease may recur in up to 50 %. Recurrence may be asymptomatic and found only on protocol biopsy, but those with recurrence of nephrotic syndrome have a high rate of graft loss. A high titer positive serologic test for anti-PLA2R at transplantation may predict early recurrence [49–51].

Because spontaneous remission is relatively common in MN and because immunosuppressive treatment has adverse effects, it is important to assess the risk of progressive loss of kidney function prior to deciding about whether and when to implement immunosuppressive treatment. Table 4 shows clinical criteria that may be used to divide patients into categories of low, moderate, high, and very high risk of progressive loss of kidney function.

There are caveats to the evaluation of risk in MN. In most patients, it is reasonable to wait 6 months for spontaneous remission while using maximal antiproteinuria therapy. High levels of proteinuria, anti-PLA2R antibodies, or low-molecular weight proteinuria should lead to re-evaluation earlier than 6 months. Patients with deteriorating kidney function or severe unresponsive NS may be considered for immediate immunosuppressive therapy, as the likelihood of progression is 84 % in those with a documented 20% decrease in estimated glomerular filtration rate within any time period of fewer than 24 months [52]. According to the KDIGO 2021 recommendations [48], there is currently no model that combines all of these clinical considerations, but they suggest that in clinical practice it is useful to think about risk as a combination of factors (e.g., high proteinuria in patients with low antibody titers may be judged differently than high proteinuria in the presence of high antibody titers).

Relapse from a complete remission occurs in approximately 25 to 40 % of MN cases, but the timing is unpredictable. Relapses have been reported up to 20 years after the primary remission. However, most patients will relapse only with subnephrotic-range proteinuria and will maintain stable long-term kidney function with conservative management alone [53]. In contrast, the relapse rate is as high as 50 % in those achieving only a partial remission. Achievement of either a complete or a partial remission, however, significantly slows progression and increases renal survival. Review of 348 nephrotic patients with MN documented a 10-year renal survival in those with a complete remission of 100 %; with partial remission, 90 %; and with no remission, only 45 % [54]. A recent update suggested durability of remission, whether complete or partial, drug-induced or spontaneous, is closely related to the long-term outcome [53]. This offers hope that complete and partial remission may become acceptable end-points for clinical trials rather than reduction in glomerular filtration rate, which commonly takes years to evolve in MN [55].

Thus, the discovery in 2009 and 2014 of surface antigens of the glomerular basement membrane spurred scientists to

Table 4. Clinical criteria for assessing risk of progressive loss of kidney function (KDIGO, 2021) [48]

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Normal eGFR, proteinuria < 3.5 g/d and serum albumin > 30 g/l OR Normal eGFR, proteinuria < 3.5 g/d or a decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB	Normal eGFR, proteinuria > 3.5 g/d and no decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND Not fulfilling high-risk criteria	eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² and/or proteinuria > 8 g/d for > 6 months OR Normal eGFR, proteinuria > 3.5 g/d and no decrease > 50 % after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND at least one of the following: — serum albumin < 25 g/l; — PLA2R antibodies > 50 RU/ml; — urinary α_1 -microglobulin > 40 μ g/min; — urinary IgG > 1 μ g/min; — urinary β_2 -microglobulin > 250 mg/d; — selectivity index > 0.20	Life-threatening nephrotic syndrome OR Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained

further identify other possible antigens that play a role in the pathogenesis of membranous nephropathy. Today is an exciting time for the study of MN, as all the research and discovery of new antigens and biomarkers contributes to the further improvement of methods for diagnosing and managing patients with membranous nephropathy.

References

1. Ronco P, Debiec H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:287-313. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043811.
2. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):440-453. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
3. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2019. 1360 p.
4. Özer H, Baloğlu I, Fervenza FC, Türkmen K. Membranous nephropathy: current understanding in the light of new advances. *Turk J Nephrol*. 2023;32(2):103-111. doi:10.5152/turkjnephrol.2023.22123421.
5. Öztürk S, Sumnu A, Seyahi N, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2014 Dec;46(12):2347-2355. doi:10.1007/s11255-014-0838-3.
6. United States Renal Data System (USRDS). 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: NIDDK; 2018. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/usrds-prior-data-reports/2018>.
7. Ayalon R, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):31-39. doi:10.1007/s00467-013-2717-z.
8. Hofstra JM, Wetzels JF. Introduction of a cyclophosphamide-based treatment strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Nov;23(11):3534-3538. doi:10.1093/ndt/gfn350.
9. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):920-923. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x.
10. Dobronravov VA, Mayer DA, Berezhnaya OV, et al. Membranous nephropathy in a Russian population. *Ter Arkh*. 2017;89(6):21-29. doi:10.17116/terarkh201789621-29. (in Russian).
11. Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep*. 2020 Jul 3;10(1):10994. doi:10.1038/s41598-020-67910-w.
12. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun 7;12(6):983-997. doi:10.2215/CJN.11761116.
13. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter JL. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959 Apr;100(4):660-664. doi:10.3181/00379727-100-24736.
14. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982 Sep;79(18):5557-5561. doi:10.1073/pnas.79.18.5557.
15. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa0810457.
16. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2277-2287. doi:10.1056/NEJMoa1409354.
17. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Aug 19;9(8):e104936. doi:10.1371/journal.pone.0104936.
18. Akiyama S, Akiyama M, Imai E, Ozaki T, Matsuo S, Maruyama S. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Aug;19(4):653-660. doi:10.1007/s10157-014-1054-2.
19. Hofstra JM, Wetzels JF. Anti-PLA₂R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med*. 2012 Apr;70(3):109-113.
20. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLoS One*. 2015 Sep 22;10(9):e0138841. doi:10.1371/journal.pone.0138841.
21. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Res*. 2019 May 24;8:F1000 Faculty Rev-734. doi:10.12688/f1000research.17589.1.
22. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Patient age and the prognosis of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2014 Oct 20;9(10):e110376. doi:10.1371/journal.pone.0110376.
23. Wang Y, Wang GP, Li BM, Chen QK. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. *Genet Mol Res*. 2015 May 4;14(2):4541-4548. doi:10.4238/2015.May.4.12.
24. Xu Z, Chen L, Xiang H, Zhang C, Xiong J. Advances in Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Dis (Basel)*. 2020 Sep;6(5):330-345. doi:10.1159/000507704.
25. Xian L, Dong D, Luo J, et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC Nephrol*. 2019 Aug 23;20(1):332. doi:10.1186/s12882-019-1489-5.
26. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):163-174. doi:10.1016/j.kint.2019.09.014.
27. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1253-1264. doi:10.1016/j.kint.2020.05.030.
28. Hayashi N, Beck LH Jr. Moore's law for membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1081-1084. doi:10.1016/j.kint.2020.06.020.
29. Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):171-181. doi:10.1016/j.kint.2020.09.016.
30. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):29-31. doi:10.1016/j.kint.2019.10.009.
31. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun;30(6):1047-1050. doi:10.1093/ndt/gfv080.
32. Xie Q, Li Y, Xue J, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):345-353. doi:10.1159/000431331.
33. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*. 2013 May;26(5):709-715. doi:10.1038/modpathol.2012.207.
34. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2053-2060. doi:10.1056/NEJMoa012895.

35. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):697-704. doi:10.1681/ASN.2009080861.
36. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1286-1291. doi:10.2215/CJN.07210810.
37. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RA. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2014 Oct 14;9(10):e110681. doi:10.1371/journal.pone.0110681.
38. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int*. 2010 May;77(9):765-770. doi:10.1038/ki.2010.34.
39. Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome—a prospective study. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):501-505. doi:10.1016/j.thromres.2012.04.015.
40. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, Geddes CC, MacKinnon B; Scottish Renal Biopsy Registry. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome – is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation? *Nephron*. 2017;135(1):39-45. doi:10.1159/000448628.
41. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1412-1420. doi:10.1038/ki.2013.476.
42. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35. doi:10.1159/000364782.
43. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1995-1996. doi:10.1056/NEJMc1511702.
44. Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P, et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2013 Dec;62(6):1223-1225. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.019.
45. Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, Schröder C, Simon R, Stahl RA. THSD7A expression in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 Apr;56(4):314-327. doi:10.1002/gcc.22440.
46. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):566-574. doi:10.1016/j.kint.2016.09.048.
47. Salant DJ, Cattran DC. Membranous nephropathy. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 239-251 pp.
48. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4):753-779. doi:10.1016/j.kint.2021.05.015.
49. Seitz-Polski B, Payré C, Ambrosetti D, et al. Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A₂ receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Dec;29(12):2334-2342. doi:10.1093/ndt/gfu252.
50. Kattah A, Ayalon R, Beck LH Jr, et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. *Am J Transplant*. 2015 May;15(5):1349-1359. doi:10.1111/ajt.13133.
51. Quintana LF, Blasco M, Seras M, et al. Antiphospholipase A₂ Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation*. 2015 Aug;99(8):1709-1714. doi:10.1097/TP.0000000000000630.
52. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):744-751. doi:10.1016/S0140-6736(12)61566-9.
53. Cattran DC, Kim ED, Reich H, Hladunewich M, Kim SJ; Toronto Glomerulonephritis Registry group. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):995-1003. doi:10.1681/ASN.2015111262.
54. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1199-1205. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00873.x.
55. Thompson A, Cattran DC, Blank M, Nachman PH. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec;26(12):2930-2937. doi:10.1681/ASN.2015010091.

Received 26.03.2023

Revised 12.04.2023

Accepted 19.04.2023 ■

Information about authors

Sharapov O.N., Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan
 Abdullaev Sh.S., Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

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

Шарапов О.Н.^{1,2}, Абдуммаев Ш.С.^{1,2}

¹Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр нефрології та трансплантації нирки, м. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Узбекистан

Мембранозна нефропатія: поточний стан проблеми

Резюме. Мембранозна нефропатія (МН) — автоімунне захворювання ниркових клубочків, одна з провідних причин нефротичного синдрому. Захворювання характеризується гетерогенними наслідками, приблизно в 30 % випадків прогресує до термінальної стадії ниркової недостатності. Вивчення механізму розвитку МН неухильно вдосконалюється завдяки ідентифікації автоантитіл до рецептора фосфоліпази A₂ (PLA2R) у 2009 р. та тромбоспондинового домена 7A (THSD7A) на поверхні подоцитів у 2014 р. Приблизно 50–80

і 3–5 % первинних випадків МН пов'язані з антитілами або PLA2R, або THSD7A відповідно. Наявність цих автоантитіл використовується для діагностики МН. Рівні антитіл корелюють із тяжкістю захворювання і мають значення як біомаркери при моніторингу прогресування захворювання та відповіді на лікування.

Ключові слова: мембранозна нефропатія; нефротичний синдром; базальна мембрана клубочка; протеїнурія; антитіла; PLA2R; THSD7A

УДК 616.61-008.6-053.2-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.407>Лагодич Є.¹ , Іванов Д.¹ , Вакуленко Л.² , Литвинова О.³¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна³КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я ДОР», м. Дніпро, Україна

Клінічний випадок стероїдозалежного нефротичного синдрому в дитини

For citation: *Роскі. 2023;12(2):119-122. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.407*

Резюме. Нефротичний синдром (НС) є поширеною патологією клубочків, яка зустрічається в педіатричній практиці. Основними клінічними ознаками є масивна протеїнурія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія та набряки. Серед усіх випадків НС 75 % дітей мають гістологічний варіант ураження клубочків у вигляді хвороби мінімальних змін, яка чутлива до гормональної терапії, але легко призводить до рецидиву і формування стероїдної залежності. Таким дітям часто потрібно продовжити час прийому гормональних препаратів або додати інші імунодепресанти, які можуть мати значну токсичність. Серед доступних варіантів лікування імунодепресантами — застосування циклофосфаміду, циклоспорину А, такролімусу і мікофенолату мофетилу. Введення ритуксимабу — можливий альтернативний варіант лікування стероїдозалежного нефротичного синдрому в дітей. Однак ефективність і безпека ритуксимабу в лікуванні дитячого стероїдозалежного нефротичного синдрому все ще є суперечливими. Метою було оцінити ефективність і безпеку лікування ритуксимабом у дитини із стероїдозалежним нефротичним синдромом на прикладі клінічного випадку з власної практики.

Ключові слова: ритуксимаб; дитяча нефрологія; нефротичний синдром; стероїдозалежний нефротичний синдром

Вступ

Нефротичний синдром (НС) є поширеною патологією клубочків, яка зустрічається в педіатричній практиці. Основними клінічними ознаками є масивна протеїнурія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія і набряки [1]. За відсутності вчасного лікування можуть виникнути серйозні ускладнення, включно з розвитком термінальної стадії ниркової недостатності, що значно впливає на якість життя дітей [2].

Серед усіх випадків НС 75 % дітей мають гістологічний варіант ураження клубочків у вигляді хвороби мінімальних змін, що чутлива до гормональної терапії, але легко призводить до рецидиву і розвитку стероїдної залежності. Таким дітям часто потрібно продовжити час прийому гормональних препаратів або додати інші імунодепресанти, які можуть мати значну токсичність [3]. Серед доступних варіантів лікування імунодепресантами — призначення циклофосфаміду, циклоспорину А, такролімусу і мікофенолату мофети-

лу. Хоча ефективність цих препаратів є прийнятною, їх використання в довгостроковій підтримуючій терапії обмежують пов'язані з ними побічні ефекти та токсичність, зокрема сповільнення росту та розвитку, ослаблена імунна функція, нефротоксичність і дисліпідемія [4]. Тому для вирішення цих проблем потрібні нові препарати.

Ритуксимаб (RTX) — це химерне моноклональне антитіло, націлене на трансмембранний білок CD20 на В-лімфоцитах. Спочатку він був ефективним при лікуванні В-клітинної лімфоми, а потім використовувався для лікування таких захворювань, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і васкуліт [5]. Останнім часом вчені з багатьох країн використовували RTX як препарат для лікування дітей з НС і досягли певних ефектів у лікуванні [6–8].

Мета: на прикладі клінічного випадку з власної практики оцінити ефективність і безпеку використання RTX при стероїдозалежному НС у дитини.

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Лагодич Єлизавета Костянтинівна, асистент кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

For correspondence: Yelizaveta Lagodich, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com

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

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик А., 11 років, захворів гостро у 2016 році в 4-річному віці, коли був дебют гломерулонефриту з нефротичним синдромом, що характеризувався значною протеїнурією, гіпопротеїнемією та альбумінемією, гіперхолестеринемією та набряковим синдромом. Через 2 міс. після відміни прийому глюкокортикоїдів (ГК) у 2018 році виник перший рецидив НС, з приводу чого до терапії ГК був доданий лейкоеран. На фоні зниження дози ГК до 5 мг в альтернуючому режимі в дитини в 7-річному віці у 2019 році розвинувся другий рецидив НС, з приводу чого хворий отримував ГК + делагіл. У 2020 році на фоні відміни терапії ГК у дитини виник третій рецидив НС, у зв'язку з чим призначено ГК + мікофенолату мофетил. Через 1 тиждень після відміни терапії ГК у 2022 році, у 10-річному віці, виник четвертий рецидив НС.

Дитина надійшла зі значним набряковим синдромом за типом анасарки, артеріальною гіпертензією 2-го ступеня.

При клінічному огляді хлопчика привертала увагу наявність побічних ефектів від терапії ГК: медикаментозний синдром Іценка — Кушинга, хлопчик надлишкового харчування, має місяцеподібне обличчя, бліді й рожеві стрії на стегнах, попереку, боковій частині тулуба, животі. Індекс маси тіла до розвитку набрякового синдрому — $33,1 \text{ кг/м}^2 (+3,7 \text{ Q})$. З анамнезу: дитина має пароксизмальні психоподібні та нейроендокринні зміни реактивного характеру.

Загальний білок — 40 г/л, альбумін — 19 %, глюкоза — 7,4 ммоль/л, калій — 4,4 ммоль/л, натрій — 136 ммоль/л, хлор — 109 ммоль/л, сечовина — 4,5 ммоль/л; азот сечовини — 2,2 ммоль/л; креатинін — 45 мкмоль/л; холестерин — 9,23 ммоль/л.

Коагулограма: міжнародний нормалізований час — 1,12; активований частковий тромбoplastинний час — 34; тромбіновий час — 30; фібриноген — 8,4; розчинні фібрин-мономерні комплекси — 8.

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1,026; рН — 6,5; білок — 3,31 г/л, клітини епітелію: плоский — 2–3, еритроцити: незмінні — 2–5, лейкоцити — 6–9 у п/з, циліндри гіалінові — 1–2 у п/з.

Призначена в/в терапія ГК у дозуванні 120 мг/добу не привела до значного ефекту, що змусило провести три сеанси пульс-терапії ГК у дозуванні 1,0 г/добу.

Було прийнято рішення про додавання до терапії RTX. За час спостереження дитини з серпня 2022 року по квітень 2023 року тричі проведено інфузію RTX за схемою: 1 день — 14 днів — 6 міс. за стандартним протоколом введення, який включав премедикацію в/в введенням метилпреднізолону 125 мг з подальшим введенням RTX у дозі 15 мг/кг на інфузію, що становило 750 мг. RTX був розчинений до 1 мг/мл у 0,9% розчині хлориду натрію і вводився спочатку зі швидкістю

приблизно 1 мл/кг/годину з подальшим збільшенням швидкості введення щогодини на 1 мл/кг з ретельним моніторингом будь-яких побічних явищ, які можуть включати інфузійні реакції (симптоми, подібні до анафілаксії, лихоманку, озноб, висип, ангіоневротичний набряк, задишку та гіпотензію), які зазвичай виникають протягом 30–120 хв після початку введення, та інші можливі побічні ефекти — головний біль, головокружіння, гіпертонію, інфаркт міокарда, шлуночкову тахікардію, миготливу аритмію, кашель, бронхоспазм, облітеруючий бронхіоліт, нудоту, блювання, болі в животі, підвищення рівня АЛТ, порушення електролітного складу крові, периферичні набряки, гіпогаммаглобулінемію, лейкопенію, тромбоцитопенію та нейтропенію [9, 20, 21].

Введення RTX дитина переносила добре, побічних явищ не відзначалось ні під час інфузії RTX, ні після неї.

У день введення RTX, оскільки проводилась терапія в/в метилпреднізолоном, дитині відмінявся прийом ГК з подальшим поверненням до того ж дозування ГК на наступний день після введення.

На фоні введення RTX у дитини знизився рівень протеїнурії в разовому аналізі сечі з 3,31 г/л до повної ліквідації білка після першого введення RTX, регресували інші лабораторні прояви НС. При подальшому спостереженні за дитиною білок у разовому і добовому аналізах сечі відсутній, проявів НС чи побічних дій проведеної терапії не відзначається. На сьогодні дитина отримує мінімальну дозу ГК 5 мг через день, проявів рецидиву захворювання не відзначається.

Через 6 місяців після проведення інфузії буде досліджуватись рівень CD20 для визначення необхідності наступного введення ритуксимабу.

Обговорення

Згідно з даними нещодавнього систематичного огляду досліджень, які присвячені вивченню безпеки та ефективності лікування RTX при стероїдозалежному НС у дітей, порівняно з контрольною групою лікування RTX значно покращує досягнення повної ремісії в дітей із стероїдозалежним НС. Крім того, у групі лікування RTX краще, ніж у контрольній групі, відбувалась нормалізація рівня сироваткового альбуміну, швидкості клубочкової фільтрації та зменшення протеїнурії [10].

Загальноприйнята точка зору полягає в тому, що в патогенезі дитячого нефротичного синдрому беруть участь регуляторні цитокіни Т-клітин. Крім того, В-клітини можуть посилювати Т-клітинні відповіді шляхом вироблення антитіл, які стимулюють цитокіни, викликають запальні реакції, тим самим прискорюючи й посилюючи виникнення і розвиток НС [11]. Застосування RTX є новим терапевтичним підходом до клінічного лікування НС, індукуює апоптоз клітин шляхом зв'язування з антигеном мембрани CD20 як у нормальних, так і в злоякісних В-клітинах [12, 13]. Однак є також дослідження, які припускають, що НС можна лікувати шляхом подоцит-специфічної експресії гена білкового кодування сфінгомієлін-фосфодієстеразної кислоти 3В (SMPDL3b) — у терапії RTX [14].

Дані систематичного огляду Sidi Liu та ін. продемонстрували, що RTX має перевагу в частоті досягнення повної ремісії порівняно з іншими методами лікування [10]. У дослідженні A. Gulati та ін., у якому було проаналізовано 33 дитини із стероїдзалежним НС, які отримували лікування RTX, показники ремісії становили 48,5 % через 6 місяців, причому в більшості з них була стійка ремісія (15 випадків, 94 %) [15]. А. Prytula та ін. повідомили, що після терапії RTX близько 66 % пацієнтів досягли повної або часткової ремісії стероїдзалежного і часто рецидивуючого НС [16]. Інше дослідження показало, що 20 (80 %) із 25 пацієнтів із стероїдзалежним НС досягли повної ремісії після прийому RTX, і тільки в одному випадку після відміни RTX стався рецидив [17]. Отримані результати вказують на те, що лікування RTX є ефективним у досягненні повної ремісії при лікуванні стероїдзалежного НС.

RTX добре переносявся більшістю пацієнтів із стероїдзалежним НС, причому інфузійні реакції були побічним ефектом, про який повідомлялося найчастіше — у 5–53 % [18]. Як правило, уповільнення швидкості інфузії або застосування антигістамінних препаратів полегшувало його, і дуже небагато дітей мали серйозні алергічні реакції. Коли деякі пацієнти не переносять імуносупресивні агенти або розвивають стійкість до них, лікування RTX також може дати позитивний лікувальний ефект [4, 19].

Висновки

Отже, RTX можна вважати безпечною та ефективною альтернативною терапією при стероїдзалежному НС у дітей, що допомагає підтримати ремісію на фоні нетривалого (до 4 міс.) прийому ГК, уникнути рецидиву та необхідності проведення подальшої стероїдної терапії.

RTX має більше переваг у швидкості досягнення повної ремісії порівняно з іншими стероїдзберігаючими препаратами.

Проте безпека й довгострокова ефективність RTX продовжують вивчатися і потребують подальших досліджень.

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

References

1. Dolcemascolo V, Vivarelli M, Colucci M, et al. Nephrotic-Range Proteinuria and Peripheral Edema in a Child: Not Only Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Case Rep Nephrol Dial.* 2016 Nov 1;6(3):120-127. doi:10.1159/000449423.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003 Aug 23;362(9384):629-39. doi:10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
3. Arif MK, Arif M, Amjad N. A histopathological outlook on nephrotic syndrome: A pediatric perspective. *Indian J Nephrol.* 2016 May-Jun;26(3):188-189. doi:10.4103/0971-4065.159555.
4. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Mar;9(3):154-169. doi:10.1038/nrneph.2012.289.
5. Grenda R, Jarmużek W, Rubik J, Piętko B, Prokurat S. Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2016 Sep;195(9):1133-1137. doi:10.1007/s00431-016-2747-1.
6. Safdar OY, Aboualhameel A, Kari JA. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome. *World J Clin Pediatr.* 2014 Nov 8;3(4):69-75. doi:10.5409/wjcp.v3.i4.69.
7. Ashikaga E, Uda S, Kamata K, et al. Single low-dose rituximab for the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with acute kidney injury. *CEN Case Rep.* 2016 May;5(1):56-60. doi:10.1007/s13730-015-0199-5.
8. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Apr;21(2):193-202. doi:10.1007/s10157-016-1313-5.
9. RITUXAN (Rituximab). Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1997/ritugen112697-lab.pdf. Accessed September 20, 2020.
10. Liu S, Gui C, Lu Z, Li H, Fu Z, Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2021 Aug 20;9:728010. doi:10.3389/fped.2021.728010.
11. Kim AH, Chung JJ, Akilesh S, et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight.* 2017 Nov 2;2(21):e81836. doi:10.1172/jci.insight.81836.
12. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2003 Oct;60(4):242-247. doi:10.5414/cnp60242.
13. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis.* 2009 Nov;54(5):945-953. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.019.
14. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011 Jun 1;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231.
15. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2207-2212. doi:10.2215/CJN.03470410.
16. Prytula A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):461-468. doi:10.1007/s00467-009-1376-6.
17. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(29):e300. doi:10.1097/MD.0000000000000300.
18. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jun;33(6):1013-1018. doi:10.1007/s00467-018-3900-z.
19. Ivanov DD, Zavalna IM. Infusion reactions to rituximab administration: algorithm of management. *Počki.* 2022;11(2):81-85. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.364. (in Ukrainian).
20. Vakulenko LI, Lytvynova OM, Posmitjuka IV. Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome. *Počki.* 2022;11(2):86-91. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.365. (in Ukrainian).
21. Lagodych YeK. Use of rituximab in pediatric nephrology practice. *Po ki.* 2023;12(1):33-38. doi:10.22141/2307-1257.12.1.2023.392. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.05.2023

Рецензовано/Revised 06.06.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2023 ■

Information about authors

Yelizaveta Lagodich, Assistant of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Liudmyla I. Vakulenko, PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkoi@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Olena M. Lytvynova, Communal Enterprise "Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

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

Ye. Lagodych¹, D. Ivanov¹, L. Vakulenko², O. Lytvynova³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

³Communal Enterprise "Regional Medical Centre of Family Health of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Clinical case of steroid-dependent nephrotic syndrome in a child

Abstract. Nephrotic syndrome (NS) is a common glomerular pathology encountered in pediatric practice. The main clinical signs are massive proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. Among all cases of NS, 75 % of children have a histological variant of glomerular lesions in the form of minimal change disease that is sensitive to hormone therapy, but easily leads to relapse and steroid dependence. These children often need to extend the time of taking hormonal drugs or add other immunosuppressants, which can have significant toxicity. Available immunosuppressant treatment options include cyclophosphamide, cyclosporine A,

tacrolimus, and mycophenolate mofetil. The use of rituximab is a possible alternative treatment for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. However, the efficacy and safety of rituximab in the treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome is still controversial. The purpose was to evaluate the efficacy and safety of rituximab treatment in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome on the example of a clinical case from our own practice.

Keywords: rituximab; pediatric nephrology; nephrotic syndrome; steroid-dependent nephrotic syndrome