

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ® KIDNEYS


Publishing house

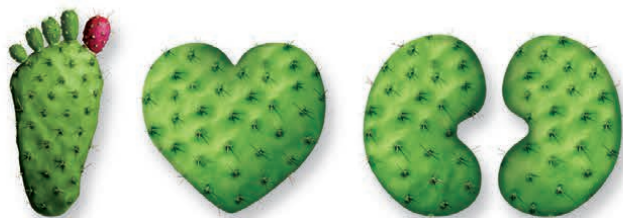
www.mif-ua.com

Том 11,
№ 1, 2022



*Щоденний подвиг
найбільш виснажливий*

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.

2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9.

3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;24:1431-46.

4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;35:1-14.



Пациєнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад, інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пациєнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженою наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 № 1637.

Р. П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торговельною маркою «Teijin Limited», Tokyo, Japan

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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 11, № 1, 2022

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 11, № 1, 2022

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 Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

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

Фото на обкладинці надане Марією Івановою

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 20.04.2022 р., протокол № 4

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,83.
Зам. 2022-kidneys-39. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (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, 2022
© Іванов Д.Д., 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 11, № 1, 2022

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com

office.zaslavsky@gmail.com

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided by Mariia Ivanova

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 publishings of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 20/04/2022, Protocol № 4

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8,83.

Order 2022-kidneys-39. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

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

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (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, 2022

© Ivanov D.D., 2022

© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Оригінальні статті

Fateme Shamekhi
Вплив мутації FN1 на результати
фібронектинової гломерулопатії:
системний огляд та метааналіз..... 6

Чуб О.І., Тесленко С.В., Чуб О.В.
Виявлення плазмідних генів
антибіотикорезистентності ESBLs
та PMQR серед уропатогенів,
виділених від пацієнтів з додіалізною ХХН
та пієлонефритом..... 14

Настанови

Настанови KDIGO 2021 для клінічної практики
з управління гломерулярними хворобами 23

Клінічні практичні рекомендації Британської
ниркової асоціації: інгібування натрійзалежного
котранспортера глюкози 2-го типу (H3KTF-2)
у дорослих із хворобою нирок 34

Оновлення щодо застосування толваптану
для лікування автосомно-домінантного
полікістозу нирок (АДПН): консенсусна
заява від імені Робочої групи ERA зі спадкових
захворювань нирок, Європейської довідкової
мережі з рідкісних захворювань нирок
та Polycystic Kidney Disease International 41

Погляд на проблему

Іванов Д.Д.
Нирковозамісна терапія та глобальні проблеми:
світовий досвід та наші виклики 44

Клінічне спостереження

Чуб О.І., Дядик О.О., Іванов Д.Д.
Мезангіопроліферативний гломерулонефрит
із депозитами моноклональних імуноглобулінів:
чому нефробіопсія має вирішальне значення.....49

Огляд

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.
Вплив оксидантного, карбонільного
та нітрозативного стресів на перебіг хронічної
хвороби нирок (аналітичний огляд) 57

Офіційна інформація

Всесвітній день нирки — 2022 в Україні 66

Всесвітній день нирки — 2022 в Україні.
Здоров’я нирок для всіх 71

Для наших пацієнтів

Діагностика захворювань нирок 75

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Original Articles

Fateme Shamekhi
Effect of FN1 mutation on outcomes
of fibronectin glomerulopathy in a systematic
review and meta-analysis..... 6

O.I. Chub, S.V. Teslenko, O.V. Chub
Expression of plasmid-mediated
resistance genes ESBLs
and PMQR among uropathogens,
isolated from non-dialysis CKD
patients with pyelonephritis..... 14

Guidelines

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases 23

UK Kidney Association Clinical
Practice Guideline: Sodium-Glucose
Co-transporter-2 (SGLT-2)
Inhibition in Adults with Kidney Disease 34

An update on the use of tolvaptan for autosomal
dominant polycystic kidney disease:
consensus statement on behalf
of the ERA Working Group on Inherited
Kidney Disorders, the European Rare Kidney
Disease Reference Network and Polycystic
Kidney Disease International 41

Looking at the Problem

D.D. Ivanov
Kidney replacement therapy and global issues:
world experience and our challenges 44

Clinical Observation

O.I. Chub, O.O. Dyadyk, D.D. Ivanov
Mesangial proliferative glomerulonephritis
with monoclonal immunoglobulin deposits:
why nephrobiopsy is crucial 49

Review

L.D. Denova, D.D. Ivanov
Influence of oxidative, carbonyl,
and nitrosative stresses on the course
of chronic kidney disease (analytical review)..... 57

Official Information

World Kidney Day 2022 in Ukraine 66

World Kidney Day 2022 in Ukraine.
Kidney health for everyone 71

For Our Patients

Diagnosis of kidney disease 75

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.352>



Шановні друзі і колеги!

Слоган цього номера: «Щоденний подвиг найбільш виснажливий». І це до нього цитата із «Голосу України» (<http://www.golos.com.ua/rus/article/303020>):

«У житті є речі незбагненні. Хтось здійснює подвиг миттєвий — і увічнюється. А хтось вершить щоденний подвиг, і люди його не помічають. Але минає час, і стає зрозуміло, хто від нас пішов, кого нам не вистачає, до кого звертатимемося через роки».

(Оригінальний текст: «В жизни есть вещи непостижимые. Кто-то совершает подвиг мгновенный — и увековечивается. А кто-то вершит подвиг ежедневный, и люди его не замечают. Но проходит время, и становится понятно, кто от нас ушел, кого нам не хватает, к кому будем обращаться спустя годы»).

З повагою, Дмитро Іванов ■



Fateme Shamekhi

Imam Khomeini Hospital Complex, National Tehran Medical College, National Tehran of University Medical Sciences, Tehran, Iran

Effect of FN1 mutation on outcomes of fibronectin glomerulopathy in a systematic review and meta-analysis

Abstract. Background. Fibronectin glomerulopathy is an inherited kidney disease that is characterized with extensive depositions of fibronectin in mesangium and subendothelial space. The aim of study is to assess effect of fibronectin gene on decreased renal function and likeliness of recurrence of the disease after kidney transplantation. **Materials and methods.** In retrospective descriptive studies, fifty-seven patients with fibronectin glomerulopathy were enrolled in this research. Relative risk and Odds ratio for assessing effect measures of risk factor on outcomes of disease were used. **Results.** Of fifty-seven patients with fibronectin glomerulopathy, thirty-six patients (36/57, 63.1 %) were male and twenty-one patients were female (21/57, 36.8 %). Relative risk and Odds ratio of end-stage kidney disease (ESKD) in nephrotic-range proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria were assessed 1.33 and 1.39, respectively. Relative risk and Odds ratio of end-stage kidney disease with kidney replacement therapy (KRT) in patients with positive FN1 gene (as risk or contributing factor) versus patients with negative FN1 gene was assessed 0.66 and 0.50, respectively. Risk of recurrence after kidney transplant with nephrotic-range proteinuria was assessed 0.83 (95% confidence interval of 0.1213 to 5.7244) and odds ratio of recurrence after kidney transplant with nephrotic proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria was assessed 0.75 (95% confidence interval of 0.03757 to 14.9733) in the current research. **Conclusions.** Relative risk and odds ratio of end-stage kidney disease in nephrotic-range proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria were assessed 1.33 and 1.39, respectively. Therefore, it appears risk of fibronectin gene 1 on end-stage kidney disease with kidney replacement therapy be low.

Keywords: fibronectin; fibronectin glomerulopathy; kidney failure; lobular appearance

Introduction

Fibronectin glomerulopathy (FNG) or glomerulopathy with fibronectin deposits (GFND) is a rare hereditary condition with an autosomal dominant inheritance. Burgin et al described this disease for the first time in 1980 year [1]. The main features of this glomerulopathy is immunoreactivity of glomerulus with a monoclonal immunoglobulin on serum fibronectin. Fibronectin glomerulopathy is diagnosed and confirmed with kidney biopsy. The deposits of fibronectin at first are deposited in the mesangium and then in subendothelial area. They are red with trichrome stain and stain intensely with the period acid Schiff (PAS) stain. The deposits are negative with the congo red T and

S stains. The deposits are made of granular to occasional fibrillary material, with and thioflavins fibrils measuring 14 to 16 nm in diameter. Mutations of fibronectin gene (FN1) are located in 1q32 chromosome and timely diagnosis prevents this disease in the next probands. Progression to end-stage renal disease may be done slowly in some patients. Recurrence of disease after kidney transplantation has been documented [2]. The aim of this research is to assess effect of FN1 gene mutation as risk factor on progressive kidney failure. Confirmation by genetic analysis helps to the better recognition of the entity in the next probands and prevention of disease. Today's science moves toward genomics detection of diseases.

Materials and methods

Among screened 5374 full-text articles obtained in this research paper, 5250 articles were excluded due to unrelated subject, review articles and other studies. Then 124 full-text articles were eligible and 100 articles were excluded due to non case report. All case reports were obtained via electronic search in PubMed central (PMC), PubMed and Google Scholar database. These 24 articles included 57 case reports that were examined 57 patients with fibronectin deposits in kidney biopsy and renal dysfunction for systematic review and meta-analysis synthesis. Patients with kidney disorders and pathologic characteristics of fibronectin deposition in kidney biopsy were considered for this research. Risk and odds of end-stage kidney disease progression (need to persistent hemodialysis) in patients with positive FN1 gene (as risk or contributing factor) and risk of graft loss after kidney transplant according to Banff 2013 classification were primary outcomes in this study. Decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR), elevated urinary albumin creatinine ratio (UACR) for detecting proteinuria and mortality rate were secondary outcomes in this study. The paper has written based on advanced searching via PubMed central (PMC), PubMed and Google Scholar databases to identify published articles since inception to April 2022. The mentioned search used the following search terms of fibronectin nephropathy, GFND and advanced search with fibronectin and kidney. The author reviewed references of all included articles and performed handsearching of related journals to identify the additional relevant studies. The search strategy was used to obtain titles and abstracts of studies that might be relevant to the review. The 5383 titles and abstracts were screened via electronic search in PMC, PubMed and Google Scholar by author, respectively. Total records of 5383 articles were screened and after deduplication 5374 articles identified. Of them, 5250 articles were excluded due to non-related subject, review articles, others and 124 full-text articles were considered for eligibility. However studies and reviews that might include relevant data or information studies were retained initially. The 100 articles were excluded due to not case reports. Then 57 case reports in 24 published articles that were examined 57 patients with fibronectin deposits in kidney biopsy and renal dysfunction were included for qualitative and quantitative synthesis. Data extraction was carried out by author and studies that reported in non-English language journals were to be translated before assessment. Where more than one publication of one study existed, reports were viewed and studied then the publication with the most complete data was included. All patients with pathologic characteristics of fibronectin deposition in kidney biopsy with decreased eGFR were considered in this research. Clinical features such as age, sex, different symptoms and physical signs were extracted from this study. Furthermore, biochemical variables of serum creatinine (SCr), eGFR, urine protein, genetic testing at initial presentation, imaging, management and outcomes were collected. The most recent American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines defines an

office blood pressure (BP) < 120 mm Hg as normal, and office BPs in the range of 120 to < 130/80 mm Hg are defined to be high. An office BP $\geq$ 130/80 mmHg would account as the threshold for hypertension [3]. Three missense mutations have been seen in the fibronectin gene — W1925R, L1947R and Y973C that can lead to formation of abnormal cysteine (Cys) — Cys bonds and protein folding. Therefore, the fibronectin deposits are produced in the extracellular matrix (ECM) of the glomerulus [4]. Case reports were analyzed using criteria developed by the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool for case reports that has different assessment tools for each study design in question. The evaluation tool has 8 items for case reports.

Statistical analysis

Data were entered in Microsoft Excel 2010 software. Categorical variables are recorded as frequency (N) and percentage (%). The continuous variables were determined as to whether they were normally distributed using the kolmogorove-smirnov or shapiro-wilk test. Continuous variables with normal distribution reported as mean $\pm$ standard deviation (SD). Nonparametric variables are expressed as median and interquartile range (Q1, Q3 and IQR). Comparisons between continuous variables with normally distributed (ND) data assessed by two-tailed one-sample t test analysis. Relative risk and Odds ratio for assessing effect measures of risk factor on outcomes of disease were used. Significance was assessed with p-value of < 0.05.

Results

Author identified total records of 5383 after searching through PubMed and Google scholar databases as electronic method and then screened 5374 articles after deduplication. During this research, 5250 articles were discarded due to unrelated subject and 124 articles became eligible. Thereafter, 100 articles excluded for non-case reports and to end 57 patients in twenty-four published articles were included and enrolled for participate in this present research (Fig. 1). Twenty-four published articles (57 case reports or participants) were considered for inclusion in this research. Extracted data were planned with analytic (experimental) type of clinical studies with randomized clinical trials design in systematic review and meta-analysis article in the present research. Sample sizes ranged from 57 to 64 patients in this study that eight patients excluded from this study. Participants were referred to single center in eleven case reports and these situations were not mentioned in thirteen case reports. All patients included in this study had kidney diseases in relation with fibronectin deposition in kidney biopsy. Patients were excluded from the study if they were not diagnosed as fibronectin glomerulopathy in kidney biosy specimens. Assessment of risk of bias and quality of included articles performed using Joanna Briggs Institute critical appraisal tools for case reports. In this research, eight of patients (8/57, 14 %) achieved 8 score, twenty-three of patients obtained seven score (23/57, 40.3 %), twenty-five of patients obtained six score (25/57,

43.8 %), one patient (1/57, 1.7 %) achieved four sore [Table S1*]. Among screened 5383 full-text articles obtained in this research paper, 5374 articles were excluded due to unrelated subject, review articles and other studies. Then 124 full-text articles were eligible and 100 articles were excluded due to not case report (n = 100). Finally 24 published

*Unfortunately, for technical reasons, we cannot place additional materials in the article [tables, links to which are given in square brackets]. For more information please contact the author of the article (see address for correspondence).

articles were included in this study. These 24 articles included 57 case reports that were examined 57 patients with fibronectin deposition in kidney biopsy and renal dysfunction for qualitative and quantitative synthesis [Table S2]. Fifty-seven patients were enrolled in this research with median age of 30 with Q1 of 21, Q3 of 47.5 and IQR of 26.5 years old and age range of 4 to 88 years old. Thirty-six out of fifty-seven patients (36/57, 63.1 %) were male and twenty-one patients were female (21/57, 36.8 %). The mean average of age in male and female levels were assessed 35.80 ± 19.63 and 37.28 ± 18.63 years old, respectively.

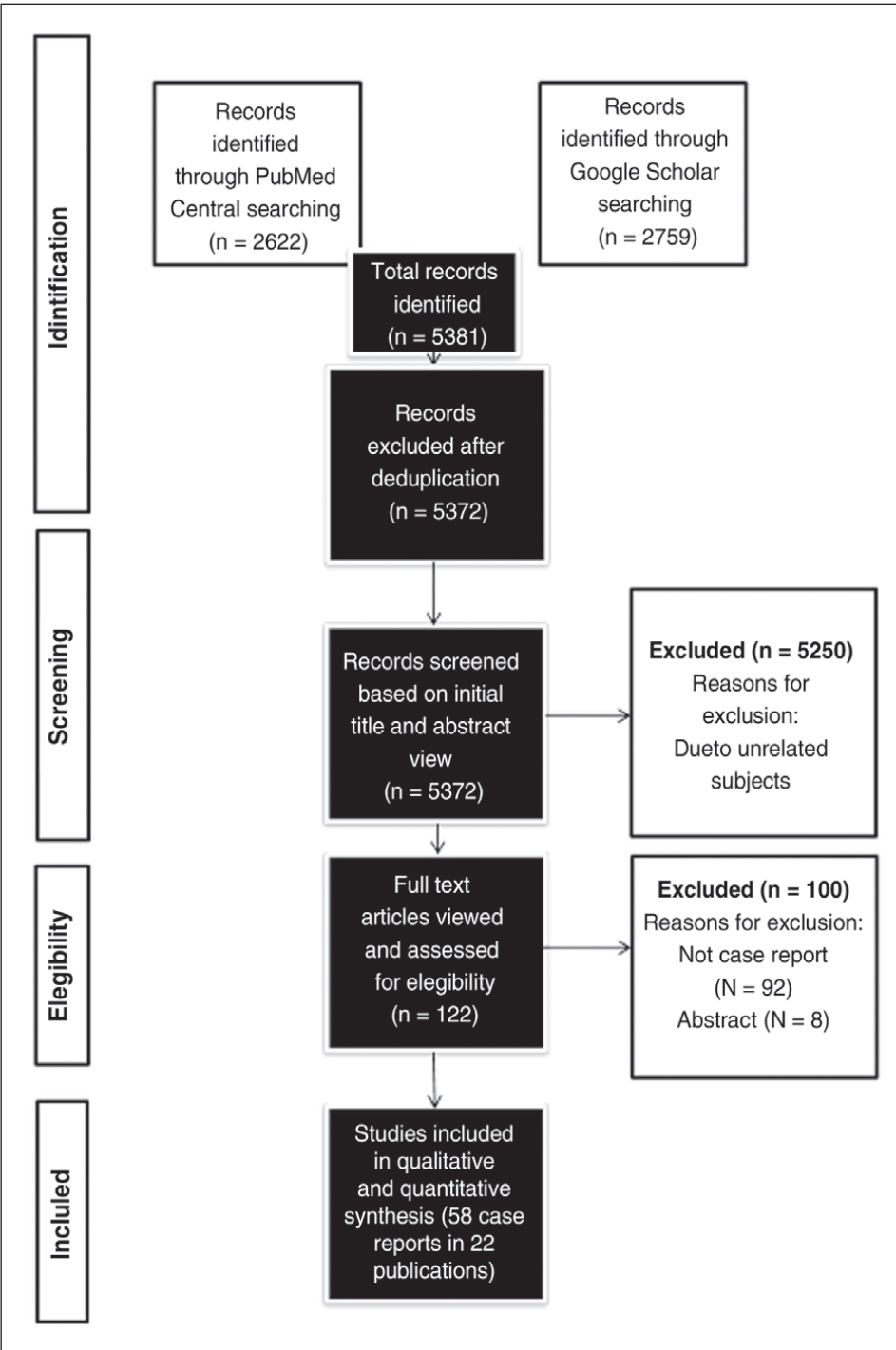


Figure 1. Workflow of included studies

There wasn't statistical significant level between two sex groups (p-value: 0.78). Twenty-three of fifty-seven patients (23/57, 40.3 %) were from Switzerland ethnicity, fourteen of fifty-seven patients (14/57, 24.5 %) from Japanese, six of fifty-seven patients from Italian ancestry (6/57, 10.5 %), four of fifty-seven patients from Chinese (4/57, 7 %), two of fifty-seven patients from USA, Netherland, Brazil (2/57, 3.5 %) and one patient (1/57, 1.7 %) from India, Burma and Caucasian race [Table S3]. Fourteen of fifty-seven patients were mentioned history of nephrotic syndrome and family history of proteinuria or renal dysfunction (14/57, 24.5 %), ten out of fifty-seven patients with history of proteinuria (10/57, 17.5 %), six of fifty-seven patients gave history of hematuria and hypertension (6/57, 10.5 %), five of fifty-seven patients had history of edema (5/57, 8.7 %), three of fifty-seven had history of kidney impairment (3/57, 5.2 %), two of fifty-seven mentioned history of chronic obstructive airway disease (2/57, 3.5 %) and one out of fifty-seven patients with unknown family history (1/57, 1.7 %) in this research [Table S4a-b]. In sign of patients, two of fifty-seven patients (2/57, 3.5 %) developed significant elevated weight and one of fifty-seven patients (1/57, 1.7 %) presented with tachycardia (pulse rate above 100 beat per minute) in this research. Twenty-three of fifty-seven patients (23/57, 40.3 %) had hyperten-

sion based on 2017 AHA/ACC guidelines, seven of fifty-seven patients (7/57, 12.2 %) revealed lower extremity edema, two of fifty-seven patients (2/57, 3.5 %) had peritoneal fluid and anemia, one of fifty-seven patients (1/57, 1.7 %) showed generalized, scrotal edema and bilateral pleural effusion [Table S5]. Blood urea nitrogen (Bun) level was measured in sixteen patients (16/57, 28.07 %) with fibronectin glomerulopathy that elevated Bun levels were seen in five of sixteen patients (5/16, 31.2 %) with the mean average of 115.34 ± 91.03 mg/dl. Serum creatinine level (SCr) was measured in forty-four patients (44/57, 77.1 %) and thirteen of forty-four patients (13/44, 29.5 %) showed elevated SCr with the median of 1.6 mg/dl (IQR of 0.98 mg/dl) in this research. Forty-eight of fifty-seven patients (48/57, 84.2 %) had proteinuria above 150 mg/day using 24-hr urine collection PER or spot UPCR or dipstick test from urinalysis or dipstick test from 24-hr urine collection sample and proteinuria was not measured in nine out of fifty-seven patients (9/57, 15.7 %) in this research. 24-hr proteinuria was measured in thirty-nine of fifty-seven patients (39/57, 68.4 %) and there was significant proteinuria in thirty-five out of thirty-nine patients (35/39, 89.7 %) with the median of 3.9 g/d (IQR of 6 g/day). Random spot UPCR was measured in eight out of fifty-seven patients (8/57, 14.03 %) and there was significant proteinuria in eight of fifty-seven patients (8/57, 14.03 %) in spot urine protein to creatinine ratio with the median of 3.49 g/g Cr (IQR of 4.75 g/g Cr). Proteinuria using urinalysis was measured in thirteen out of fifty-seven patients (13/57, 22.8 %) and twelve of thirteen patients (12/13, 92.3 %) revealed semiquantitative proteinuria with the median of 2.5⁺ (IQR of 1⁺). Dipstick test from a specimen of 24-hr urine collection was seen in four of fifty-seven patients (4/57, 7.01 %) with the mean average of $2.75 \pm 1^{+}$ in this research. Nephrotic range proteinuria (> 3.5 g/day) from 24-hr urine

collection sample was seen in seventeen of thirty-five patients (17/35, 48.5 %) with the median of 5.42 g/day (IQR of 3.37 g/24 hr). Nephrotic range proteinuria using UPCR specimen was seen in four out of eight patients (4/8, 50 %) with 8.86 ± 5.7 g/g in this research. Relative risk and Odds ratio of ESKD in nephrotic-range proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria were assessed 1.33 and 1.39, respectively. Therefore it can be said that patients with nephrotic proteinuria have more risk to experience ESKD versus patients with non-nephrotic proteinuria (positive association). Moreover, they have more likely to experience ESKD with KRT than patients with non-nephrotic range proteinuria. Serum albumin levels were measured in sixteen out of fifty-seven patients (16/57, 28 %) and quantitative serum albumin levels were measured in fourteen out of fifty-seven patients (14/57, 24.5 %). There was hypoalbuminemia in seven of fourteen patients (7/14, 50 %) with the mean average 2.15 ± 0.57 g/dl in this research. Hematuria was measured in twenty-one of fifty-seven patients (21/57, 36.8 %) in urinalysis. Seventeen of twenty-one patients (17/21, 80.9 %) showed hematuria (red blood cells) and two of twenty-one patients (2/21, 9.5 %) revealed positive occult blood in urinalysis in initial presentation. Estimated GFR and Cr clearance were measured in six out of fifty-seven patients (6/57, 10.5 %) in this research. Decreased eGFR found in three of six patients (3/6, 50 %) with and hyperfiltrating eGFR was seen in one out of six patients (1/6, 16.6 %) in this research. Two out of six patients (2/6, 33.3 %) had normal eGFR with the mean average of 101.69 ml/min/1.73 m². Creatinine clearance was measured in six out of fifty-seven patients (6/57, 10.5 %) and decreased CrCl detected in one of six patients (1/6, 16.6 %) in this research. Three of six patients had normal values of CrCl (3/6, 50 %) with the mean average of 102.33 ± 6.34 ml/min and two of six patients (2/6, 33.3 %) developed increased

Table 1. Methods for calculating of statistical analyses in patients with fibronectin glomerulopathy

Risk ratio and Odds ratio of ESKD due to fibronectin gene mutation					
Disease +/- Exposure +/-	ESKD with KRT	Non-ESKD with KRT	Total	Relative Risk	Odds ratio
Positive FN1 gene (Group I)	3 (a)	6 (b)	9 (n1)	$a/a + b \div c/c + d$ $3/3 + 6 = 0.33$ $1/1 + 1 = 0.50$ $0.33 \div 0.50 = 0.28$	$a \times d/b \times c$ $3 \times 1 = 3$ $1 \times 6 = 6$ $3 \div 6 = 0.5$
Negative FN1 gene (Group II)	1 (c)	1 (d)	2 (n0)		
	4 (m1)	7 (m0)	9 (N)	0.66	0.50
Effect of fibronectin gene on ESKD as outcome in RCT					
Frequency and percentage of fibronectin gene testing	Frequency and percentage of ESKD with KRT in positive fibronectin gene patients	Frequency and percentage of non-ESKD with KRT in positive fibronectin gene patients	Frequency and percentage of ESKD with KRT in negative fibronectin gene patients	Frequency and percentage of non-ESKD with KRT in negative fibronectin gene patients	Proportion difference with p-value
16/57 (28.07 %)	3/14 (21.4 %)	6/14 (42.8 %)	1/2 (50 %)	1/2 (50 %)	28.6 % (95% CI of -19.65 to 71.4 %); 0.397

Notes: CI, confidence interval; ESKD, end-stage kidney disease; KRT, kidney replacement therapy; RCT, randomized clinical trial.

CrCl with the mean average of 126.5 ± 3.5 ml/min. Anti-nuclear antibody was measured in thirteen out of fifty-seven patients (13/57, 22.8 %) and three of thirteen patients (3/13, 23 %) had positive antinuclear antibody (ANA). Total cholesterol level was measured in ten out of fifty-seven patients (10/57, 17.5 %) and there was total hypercholesterolemia in seven of ten patients (7/10, 70 %) but quantitative total hypercholesterolemia detected in six of ten patients (6/10, 60 %) with mean average of 341.71 ± 53.2 mg/dl. Hemoglobin was measured in five out of fifty-seven patients (5/57, 8.7 %) and anemia found in four of five patients (4/5, 80 %) with mean average of 9.2 ± 0.75 g/dl in this research [Table S6a-g]. Kidney biopsy was performed in all patients (57/57, 100 %) in this research. Pathologic characteristics of patients with fibronectin glomerulopathy include Glomeruli (g), vessels (v), tubules (t), interstitium (i) and peritubular capillaries (ptc). In light microscopy (LM), thirty-eight of fifty-seven patients (38/57, 66.6 %) had enlarged glomeruli, fourteen of fifty-seven patients showed lobular appearance in their glomeruli (14/57, 24.5 %), eight of fifty-seven patients (8/57, 14 %) had sclerotic glomeruli. Tubular atrophy in five of fifty-seven patients (5/57, 8.7 %) and interstitial fibrosis in three of fifty-seven patients (3/57, 5.2 %) were seen. In immunofluorescence (IF), deposition of immunoglobulins, complements and light chains were seen in fifty-one of fifty-seven patients (51/57, 89.4 %) in this research. Immunoglobulin deposition was not seen in six of fifty-seven patients (6/57, 10.5 %). In electron microscopy (EM), extensive granular deposits in mesangial and subendothelial space were seen in twenty-two of fifty-seven patients (22/57, 38.5 %) and fibrillar deposits were seen in two out of fifty-seven patients (2/57, 3.5 %). Mesangial deposition was seen in two out of fifty-seven patients (2/57, 3.5 %), mesangial and subepithelial deposition was seen in one out of fifty-seven patients (1/57, 1.7 %), mesangial and paramesangial deposition found in one out of fifty-seven patients (1/57, 1.7 %) in EM. The size of fibrils was measured in fourteen of fifty-seven patients (14/57, 24.5 %) with mean average of 13.18 ± 3.63 nm in this research [Table S7]. A co-operative clinico-genetic study by clinicians in charge of surviving members of the mentioned families will contribute to the understanding of the pathogenesis of the nephropathy and will help to preventing affecteds of this inherited disease in future probands. Genetic testing was performed in sixteen of fifty-seven patients (16/57, 28 %) that fourteen of sixteen patients (14/16, 87.5 %) had positive genetic testing for FN1 mutation while it was negative in two of sixteen patients (2/16, 11.1 %). Eight of them (8/14, 57.1 %) were heterozygous and seven of them (7/14, 50 %) had missense mutation. Two of fourteen patients (2/14, 50 %) had deletion in FN1 gene [Table S8]. There was cardiomegaly in chest x-ray of one patient in this research. Kidney ultrasonography was performed in eight out of fifty-seven patients (8/57, 14 %) and there was normal kidney sonography in eight of eight patients (8/8, 100 %) with fibronectin nephropathy in the present study. One patient revealed thymoma in chest computed tomography (CT) scan and another patient showed lipomatose liver and kidney cyst in abdominal CT scan [Table S9].

Seven of fifty-seven patients (7/57, 12.2 %) consumed angiotensin II receptor blockers and four of fifty-seven patients (4/57, 7 %) used angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEis) in the current research. Treatment with term of renin angiotensin system inhibitors (RASis) used in one of fifty-seven patients (1/57, 1.7 %) in the present research. Oral prednisolon was used in six of fifty-seven patients (6/57, 10.5 %). Oral mizoribine consumed in two of fifty-seven patients (2/57, 3.5 %) in this research. Seven of fifty-seven patients (7/57, 12.2 %) underwent hemodialysis and eight of fifty-seven patients (8/57, 14 %) became kidney transplantation [Table S10a-b]. Serum creatinine level was measured in twenty-two of seventy-seven patients (22/57, 38.5 %) and elevated serum creatinine was seen in eleven of twenty-two patients (11/22, 50 %) in this research. Ten of twenty-two patients (10/23, 45.4 %) found elevated SCr with the mean average of during follow up period. Seven of fifty-seven patients (7/57, 12.2 %) persisted on kidney failure with kidney replacement therapy (hemodialysis). Relative risk and Odds ratio of ESKD with KRT in patients with positive FN1 gene (as risk or contributing factor) versus patients with negative FN1 gene was assessed 0.66 (95% confidence interval of 0.126–3.52) and 0.50 (95% confidence interval of 0.022–11.08), respectively. Therefore, there was negative association between patients with positive FN1 gene and ESKD with KRT. Moreover, patients with negative FN1 gene achieved less to ESKD with KRT than patients with positive FN1 gene. Comparison of patients of ESKD with KRT in positive FN1 gene versus ESKD patients with KRT in negative FN1 gene was assessed with p-value of 0.39 (Table 1). Recurrence of fibronectin glomerulopathy after kidney transplantation was seen in three of eight patients (3/8, 37.5 %) in current research. Recurrence proportion (fixed effect) of fibronectin glomerulopathy after kidney transplant was assessed 12.25 % with 95% confidence interval of 3.38 to 28.69. Random effect of FGN after kidney transplantation was assessed 26.66 % and 95 % confidence interval of 1.19 to 68.59 (Fig. 2). Risk of recurrence after kidney transplant with nephrotic-range proteinuria versus non-nephrotic proteinuria was assessed 0.83 (95% confidence interval of 0.1213 to 5.7244). Therefore, there was negative association between recurrence and nephrotic-range proteinuria in current research. Odds ratio of recurrence after kidney transplant with nephrotic proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria was assessed 0.75 (95% confidence interval of 0.03757 to 14.9733) in current research. This findings means nephrotic-range proteinuria have 0.75 percent more odds to experience recurrence post-transplant (0.75 %). Effect of nephrotic-range proteinuria on recurrence after renal transplant versus non-nephrotic range proteinuria patients was assessed 100 % (3/3) versus 50 % (1/2) with proportion difference of 50 % and p-value of 0.22 (Table 2). Decreased eGFR using creatinine were decreased in four of fifty-seven patients (4/57, 7 %) with mean average of 64.25 ± 13.86 ml/min/1.73 m² in this research. Proteinuria using 24-hr urine collection was measured in thirteen of fifty-seven patients (13/57, 22.8 %) during follow up and quantitative value was not mentioned in two of thirteen pa-

tients (2/13, 15.3 %). The mean average of significant proteinuria (> 150 mg/d) during follow up was assessed 2.94 ± 2.22 g/day in this research. Nephrotic-range proteinuria was seen in one of four out of thirteen patients (4/13, 30.7 %) with the mean average of 5.37 ± 1.63 in this research. Proteinuria in spot UPCr specimens were measured in four of fifty-seven patients (4/57, 7.01 %) with mean average of 5.00 ± 3.02 g/g Cr that this value decreased in one of four patients (1/4, 25 %) in this research. Two out of four patients (2/4, 50 %) found nephrotic-range proteinuria using spot UPCr with the mean average of 7.76 ± 1.76 g/g. Five of fifty-seven patients (5/57, 8.7 %) passed away during follow up [Table S11]. Probability of renal survival in nephrotic-range proteinuria was higher than patients with non-nephrotic proteinuria using Kaplan-Miere analysis. Probability of decreased kidney function in nephrotic-range proteinuria was assessed 45.4 % (5/11) versus patients with non-nephrotic proteinuria with assessment of 58.3 % (7/12). Comparison between decreased renal function in nephrotic-range proteinuria (group I) and non-nephrotic proteinuria (group II) was assessed nonsignificant with p-value of 0.54 with 95% CI of -24.5 to 45.82 (Fig. 3).

Discussion

Fibronectin glomerulopathy is an inherited disorder with extensive deposition of fibronectin substance in the glomeruli. It is may be as primary glomerulopathy or be secondary

to a metabolic defect as recurrence of the disease after kidney transplantation. It has been described in Caucasians and Asians. In most patients progression to kidney failure is slow [5]. This research revealed 63.1 % of patients were male and 36.8 % belonged to female group. Median age of patients in this research was 30 years old that these findings were approximately in agreement with study by Zhang et al that 57.8 % of patients were male and 42.1 % were female [6]. Fibronectin glomerulopathy manifests with proteinuria after age of 20 years old. Eighty-four percent (84.2 %) of patients presented with significant proteinuria in our research and nephrotic range proteinuria accounted 48.5 % of it while this value in study by Zhang et al. was reported 73.6 %. Furthermore, RR and OR of nephrotic-range proteinuria as a risk factor in progressive renal failure to KRT was more than 1 in our study. This means that there is positive association between nephrotic-range proteinuria and risk of progressive kidney and patients with nephrotic-range proteinuria have more chance to achieving to ESKD in current research. Fourteen of sixteen patients (87.5 %) revealed mutations in FN1 gene in our research while mutations of FN1 gene were detected in two of nineteen patients (10.5 %) in Zhang et al. study. Another important point in current research is role of FN1 gene in achieving to ESKD with KRT. Our research showed negative association between FN1 gene as risk factor or contributing factor and risk of ESKD. Moreover, patients with positive FN1 gene showed fewer odds in achieving to

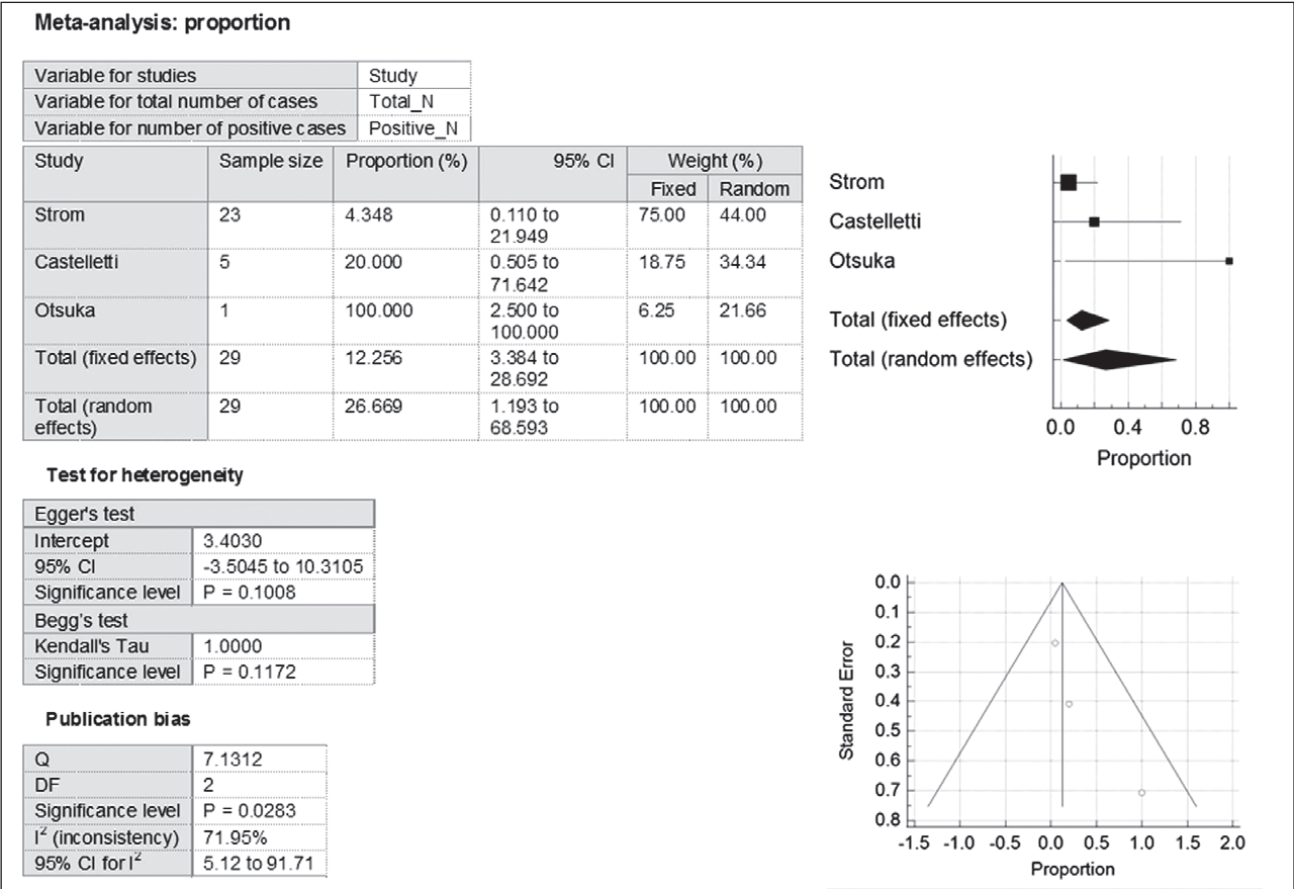


Figure 2. Forest and funnel plot of recurrence proportion in fibronectin glomerulopathy after kidney transplantation in meta-analysis

ESKD with KRT in current research. Another important result in this research is recurrence of FNG after kidney transplantation. Risk of recurrence after kidney transplantation in patients with nephrotic-range proteinuria was assessed 0.83 in current research that few cases in literature review have been reported sofar. According to existing data and rarity of FNG, it must be talked that fibronectin glomerulopathy is a disease that may be missed without pathologic findings and genetic testing. Differential diagnosis of this disease are amyloidosis, fibrillary glomerulonephritis (FGN), immunotactoid glomerulonephritis (ITGN) and collagenofibrotic glomerulopathy (CG). Normal GBM comprise collagen type 4, 5 and 6 and type III collagen is usually seen in the interstitium and blood vessels throughout the body but it is not found in the glomeruli. Elevated blood levels of N-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) accumulation of similar collagen fibers in other organs including liver, spleen, myocardium and thyroid gland is indicative of systemic nature of disease. So source of collagen III fibers may be mesangial cells or as a part of systemic disorder with secondary mesangial deposits [7]. CG is an inherited autosomal recessive disorder and it is diagnosed by marked elevated levels of type III procollagen peptides in serum and accumulation of type III collagen in mesangium and subendothelial areas in kidney biopsy. DNA-JB9 is an autoantigen and immunohistochemical marker for diagnosis of fibrillary glomerulonephritis in EM of kidney biopsy specimens. This marker is a novel proteomic biomarker

for FGN: Dnaj homolog subfamily B member 9 that is a member of the molecular chaperone gene family [8]. Differences between FGN and ITGN is based on appearance, diameter and pattern of microfibrils or microtubules in EM, type of immunoglobulin deposits (monoclonal or polyclonal IgG), serum total complement levels (hypocomplementemia in ITGN) and incidence of other systemic diseases (low in

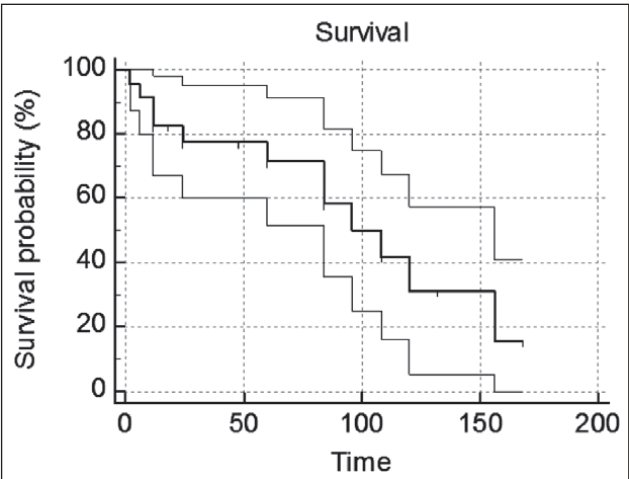


Figure 3. Probability of renal survival in patients with nephrotic-range proteinuria (Group I) versus non-nephrotic range proteinuria patients (Group II) in the present research. Time has assessed based on month

Table 2. Methods for calculating of statistical analyses in patients with fibronectin glomerulopathy

Risk ratio and Odds ratio of recurrence due to proteinuria					
Disease +/- Exposure +/-	Recurrence after renal transplant	Non-recurrence after renal transplant	Total	Relative Risk	Odds ratio
Nephrotic-range proteinuria (Group I)	1 (a)	2 (b)	3 (n1)	a/a + b ÷ c/c + d 1/2 + 1 = 0.33	a × d/b × c 1 × 3 = 3
Non-nephrotic range proteinuria (Group II)	2 (c)	3 (d)	5 (n0)	2/2 + 3 = 0.40 0.33 ÷ 0.40 = 0.83	2 × 2 = 4 3 ÷ 4 = 0.75
	3 (m1)	5 (m0)	8 (N)	0.83	0.75
Effect of proteinuria on recurrence as outcome in RCT					
Frequency and percentage of baseline SCr level measurement after renal transplant	Frequency and percentage of recurrence based on ↑ SCr level > 2 fold normal value or KRT initiation in patients with nephrotic range proteinuria	Frequency and percentage of non-recurrence based on ↑ SCr level > 2 fold normal value or KRT initiation after renal transplant in patients with nephrotic range proteinuria	Frequency and percentage of recurrence based on ↑ SCr level > 2 fold of baseline level or KRT initiation after renal transplant in patients with non-nephrotic range proteinuria	Frequency and percentage of non-recurrence based on ↑ SCr level > 2 fold of baseline level or KRT initiation after renal transplant in patients with non-nephrotic proteinuria	Proportion difference with p-value
5/8 (0.63 %)	3/3 (100 %)	0/3 (0 %)	1/2 (50 %)	1/2 (50 %)	50 % (95% CI of −19.3% to 90.5%); p-value: 0.22

Notes: KRT, kidney replacement therapy; RCT, randomized clinical trial; SCr, serum creatinine.

FGN vs. high in ITGN). Therefore correct diagnosis can be achieved by close understanding of these diseases, nature of inheritance and specific serum and tissue markers. Lack of access to full-text articles of eight papers are accounted for limitations in this research. They existed as abstract form and did not put in this research [Bayder, Chen, Sato, Bric, Niimi, Nadamuni, Zhang, Gempeler et al.].

Conclusions

Relative risk and odds ratio of end-stage kidney disease in nephrotic-range proteinuria versus non-nephrotic range proteinuria were assessed 1.33 and 1.39, respectively.

Acknowledgements. The author to wish thanks National University of Tehran Medical Sciences, College of Medicine and Imam Khomeini Hospital Complex. This paper has been written for medical students and higher degrees.

Availability of data and supplementary online material. Author requested that the datasets be located in figshare repository.

References

1. Burgin M., Haffmann E., Reutter F.W. Familial glomerulopathy with giant fibrillary deposits. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 1980. 3. 313-26. doi: 10.1007/BF00430861.
2. Herrera G.A., Turbat-Herrera E.A. Renal diseases with organized deposits-An algorithmic approach to classification and clinical

copathologic diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010. 134. 512-31. DOI: 10.1043/1543-2165-134.4.512.

3. Ku E., Lee B.J., Wei J., Weir M.R. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019. 74. 12031. 10.1053/j.ajkd.2018.12.044.

4. Raparia K., Usman I., Kanwar Y.S. Renal morphologic lesions reminiscent of diabetic nephropathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013. 137. 351-9. Doi: 10.5858/arpa.2012-0243-RA.

5. Thomas P.P. Fibrillary, immunotactoid and fibronectin glomerulopathies. In: Nur Elhudaş Text Book of glomerular diseases, 2012. 581-9.

6. Zhang T., Zhang W., Zuo K., Cheng Z. Clinicopathologic features and outcomes in fibronectin glomerulopathy: A case series of 19 patients. *Front. Med.* 2020. 7. 1-7. 10.3380/fmed.2020.00439.

7. Modi S.S., Balasubramaniam S., Sunikumar K. Collagenofibrotic glomerulopathy: A case of glomerular deposition disease in the indian subcontinent and review of the literature. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2020. 31. 681-6. <https://www.sjkdt.org/text.asp?2020/31/3/681/289454>.

8. Nasr S.H., Vrana J.A., Dasari S., Bridoux F., Fidler M.E., Kaaki S., et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int. Rep.* 2018. 3. 56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.017>.

Received 04.02.2022

Revised 16.02.2022

Accepted 20.02.2022 ■

Information about author

Fateme Shamekhi Amiri, Unrecorded Academic member of Nephrology, Imam Khomeini Hospital Complex, National Tehran Medical College, National Tehran of University Medical Sciences, Tehran, Iran; contact phone: +98911 311 1780; e-mail: fa.shamekhi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5686-273X>

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.

Author contributions. The author contributed in study concept, design, data collection, definition of intellectual content, literature search, clinical studies, data acquisition, data analysis, statistical analysis, manuscript preparation, manuscript editing, manuscript review and guarantor.

Funding source. There is no specific funding source for this article.

Fateme Shamekhi

Imam Khomeini Hospital Complex, National Tehran Medical College, National Tehran of University Medical Sciences, Tehran, Iran

Вплив мутації FN1 на результати фібрoneктинової гломерулопатії: системний огляд та метааналіз

Резюме. Актуальність. Фібрoneктинова гломерулопатія — спадкове захворювання нирок, яке характеризується значимим відкладенням фібрoneктину в мезангії та субендотеліальному просторі. **Мета дослідження:** оцінити вплив гена фібрoneктину на зниження функції нирок та ймовірність рецидиву захворювання після трансплантації нирки. **Матеріали та методи.** У ретроспективних описових дослідженнях було знайдено 57 пацієнтів з фібрoneктиновою гломерулопатією. Для оцінки впливу фактора ризику на результати захворювання використовували відносний ризик і відношення шансів. **Результати.** З 57 пацієнтів з фібрoneктиновою гломерулопатією було 36 чоловіків (63,1 %) і 21 жінка (36,8 %). Відносний ризик і відношення шансів у термінальній стадії захворювання нирок при протеїнурії нефротичного діапазону було порівняно з такими при протеїнурії ненефротичного діапазону, ці показники становили 1,33 і 1,39 відповідно. Відносний ризик і відношення шансів в термінальній стадії захворювання нирок при замісній нирковій терапії у

пацієнтів із позитивним геном FN1 (як фактор ризику або фактор, що сприяє) було порівняно з цими показниками у пацієнтів із негативним геном FN1 — вони становили 0,66 та 0,50 відповідно. У поточному дослідженні ризик рецидиву після трансплантації нирки з протеїнурією нефротичного діапазону становив 0,83 (95% довірчий інтервал від 0,1213 до 5,7244), а відношення шансів рецидиву після трансплантації нирки з нефротичною протеїнурією порівняно з ненефротичною протеїнурією становило 0,75 (95% довірчий інтервал від 0,03757 до 14,9733). **Висновки.** Відносний ризик і відношення шансів кінцевої стадії захворювання нирок при протеїнурії нефротичного діапазону порівняно з протеїнурією ненефротичного діапазону становили 1,33 та 1,39 відповідно. Таким чином, ймовірно, ризик розвитку гена фібрoneктину 1 на термінальній стадії захворювання нирок при замісній нирковій терапії є низьким.

Ключові слова: фібрoneктин; фібрoneктинова гломерулопатія; ниркова недостатність; вигляд часток

Чуб О.І.^{1,2}, Тесленко С.В.³, Чуб О.В.⁴¹Медичний центр «Рішон», м. Харків, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна³ТОВ «Медлюкс», м. Харків, Україна⁴КНП «Міська клінічна лікарня № 19» ХМР, м. Харків, Україна

Виявлення плазмідних генів антибіотикорезистентності ESBLs та PMQR серед уропатогенів, виділених від пацієнтів з додіалізною ХХН та пієлонефритом

Резюме. Щорічно у світі реєструється близько 150 мільйонів випадків інфекцій сечової системи (ІСС), на лікування яких витрачається приблизно 6 мільярдів доларів на рік. У США реєструється близько 8 мільйонів амбулаторних візитів з приводу ІСС та понад 100 000 госпіталізацій щорічно, частіше за все з приводу пієлонефриту. Лікування ІСС лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів. Згідно зі звітом CDC (Centers for Disease Control and Prevention), у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25 000 смертельних випадків унаслідок антибіотикорезистентних інфекцій. Згідно з даними рапорту Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 (аналіз даних за 2020 рік), більше ніж 54 % виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного антибактеріального препарату (АБП). У 2020 році найбільший відсоток резистентності встановлено до амінопеніцилінів (54,6 %), фторхінолонів (23,8 %), цефалоспоринов 3-ї генерації (14,9 %) і аміноглікозидів (10,9 %). Резистентність до карбапенемів становила 0,2 %. 87,4 % штамів, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринов, були продуцентами ESBLs. Використання антибактеріальних препаратів широкого спектра дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Значна поширеність ESBLs-продукуючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, у свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae*. У статті відображені дані щодо антибактеріальної чутливості виділених уропатогенів та їх взаємозв'язок з наявністю/відсутністю плазмідних генів ESBLs та PMQR.

Ключові слова: інфекції сечових шляхів; пієлонефрит; хронічна хвороба нирок; антибіотики; резистентність; плазміни; ESBLs; PMQR

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) займають провідні позиції в структурі інфекційних захворювань, поступаючи лише респіраторним інфекціям. Щорічно у світі реєструється близько 150 мільйонів випадків ІСС, на лікування яких витрачається приблизно 6 мільярдів доларів на рік [1–4]. В Україні поширеність ІСС становить близько 40 %, серед них домінуючою ІСС є пієлонеф-

рит. У США реєструється близько 8 мільйонів амбулаторних візитів з приводу ІСС та понад 100 000 госпіталізацій щорічно, частіше за все з приводу пієлонефриту. Більше того, близько 15 % усіх амбулаторно призначених антибіотиків у США припадає на ІСС [4, 5].

Лікування ІСС лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП) [6]. Згідно зі звітом CDC (Centers for Disease Control and

Prevention), у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25 000 смертельних випадків внаслідок антибіотикорезистентних інфекцій [7]. Згідно з даними рапорту Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 (аналіз даних за 2020 рік), більше ніж 54 % виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП. У 2020 році найбільший відсоток резистентності встановлено до амінопеніцилінів (54,6 %), фторхінолонів (23,8 %), 3-ї генерації цефалоспоринів (14,9 %) і аміноглікозидів (10,9 %). Резистентність до карбапенемів становила 0,2 % (рис. 1). 87,4 % штамів, резистентних до цефалоспоринів 3-ї генерації, були продуцентами β-лактамаз розширеного спектра дії (ESBLs) [8].

Резистентність до цефалоспоринів 3-ї генерації і карбапенемів загалом була вищою у *K.pneumoniae*, ніж у *E.coli*. У той час як у більшості країн резистентність до карбапенемів залишалася рідкою для штамів *E.coli*, 30 % країн рапортують про більше ніж 25 % резистентності у *K.pneumoniae*. Резистентність до фторхінолонів у штамів *E.coli* варіювала в діапазоні від 10 до 48,2 % поміж країнами; до цефалоспоринів 3-ї генерації — від 5,8 до 41,4 %; аміноглікозидів — від 5,5 до 34,2 % (рис. 2) [8].

В Україні, згідно з опублікованими даними рапорту Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022, штами *E.coli* мали такі рівні резистентності: до

амінопеніцилінів — 71,4 %, цефалоспоринів 3-ї генерації — 53,3 %, фторхінолонів — 41,9 %, аміноглікозидів — 35,7 %, карбапенемів — 4,4 %. Комбінована резистентність становила 17,5 % (рис. 3) [8].

За підрахунками, до 2050 року антибіотикорезистентність (АБР) щороку спричинить близько 10 мільйонів смертельних випадків, що призведе до зменшення внутрішнього валового продукту на 2–3,5 % у всьому світі, що коштуватиме до \$ 100 трлн [9].

Причини АБР складні та багатокомпонентні, вони охоплюють питання санітарії та гігієни, практику тваринництва, інформованість громадськості та її діяльність, а також дії системи охорони здоров'я. Однак невідповідне призначення АБП є ключовим фактором для виникнення АБР, що обумовлено попитом пацієнтів, вартістю АБП, відсутністю знань про відповідну тактику антибактеріальної терапії у конкретному випадку та/або затримкою лабораторних результатів. Неналежне використання (зловживання або надмірне використання) знижує ефективність АБП і призводить до селекції та поширення резистентних штамів [9].

Тільки у 2015 році приблизно 269 мільйонів АБП було видано аптеками амбулаторно у США, тобто кожен п'ятий з шести людей щорічно отримує щонайменше один антибіотик. Близько 30 % цих призначень

Table 8 *E. coli*: total number of invasive isolates tested (N = 98 567)^a and AMR percentage (%) per phenotype, EU/EEA, 2020

AMR pattern ^b	Number of isolates	Percentage of total ^c
Fully susceptible (to included antimicrobial groups)	45 338	46.0
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (all single resistance)	32 535	33.0
Aminopenicillins	29 512	29.9
Fluoroquinolones	2 547	2.6
Other antimicrobial groups	476	0.5
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (all two-group combinations)	10 026	10.2
Aminopenicillins + fluoroquinolones	5 660	5.7
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins	2 493	2.5
Aminopenicillins + aminoglycosides	1 710	1.7
Other antimicrobial group combinations	163	0.2
Resistance to three antimicrobial groups		
Total (all three-group combinations)	6 742	6.8
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones	4 417	4.5
Aminopenicillins + fluoroquinolones + aminoglycosides	1 830	1.9
Other antimicrobial group combinations	495	0.5
Resistance to four antimicrobial groups		
Total (all four-group combinations)	3 902	4.0
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides	3 873	3.9
Other antimicrobial group combinations	29	< 0.1
Resistance to five antimicrobial groups		
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides + carbapenems	24	< 0.1

^a Only isolates with complete susceptibility information for aminopenicillins (amoxicillin or ampicillin), third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime), carbapenems (imipenem or meropenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacin) and aminoglycosides (gentamicin or tobramycin) were included in the analysis. This represented 71% (98 567/138 793) of all reported *E. coli* isolates.

^b Only AMR combinations > 1% of the total are specified.

^c Not adjusted for population differences in the reporting countries.

Рисунок 1. Рівні чутливості/резистентності штамів *E.coli* до найбільш поширених АБП за 2020 рік

Table 7a Total number of invasive isolates tested (N) and percentage of isolates with AMR phenotype (%) in EU/EEA, by bacterial species and antimicrobial group/agent, population-weighted EU/EEA mean, 2016–2020

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2016 ^a		2017 ^a		2018 ^a		2019 ^a		2020 ^a		2020 EU/EEA country range ^b
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	108 239	59.0	125 866	58.7	133 700	57.5	130 603	57.1	105 827	54.6	34.1–67.5
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/cefazidime) resistance	123 944	14.9	140 584	14.9	152 720	15.1	157 918	15.1	137 465	14.9	5.8–41.4
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	122 437	0.1	140 438	0.1	151 457	0.1	156 871	0.3	134 032	0.2	0.0–0.8
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	125 161	25.2	141 562	25.7	154 698	25.3	161 718	23.8	137 785	23.8	10.0–48.2
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^c	124 480	11.6	141 788	11.4	154 266	11.1	161 432	10.8	134 683	10.9	5.5–34.2
<i>K. pneumoniae</i>	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides ^d	121 582	6.4	135 108	6.3	148 206	6.2	154 844	5.9	132 705	5.7	1.6–18.7
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/cefazidime) resistance	30 633	31.4	32 969	31.2	38 436	31.7	41 057	31.4	39 579	33.9	0.0–79.1
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	30 309	7.4	32 960	7.1	38 140	7.5	40 714	8.0	39 006	10.0	0.0–66.3
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	30 769	30.3	32 924	31.5	38 770	31.6	41 617	31.3	39 794	33.8	0.0–74.4
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^e	30 209	24.4	33 136	24.1	38 555	22.7	41 484	22.4	38 733	23.7	0.0–67.0
<i>P. aeruginosa</i>	Combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides ^d	29 589	20.6	31 613	20.5	37 402	19.5	40 270	19.4	38 094	21.0	0.0–58.3
	Piperacillin-tazobactam resistance	15 125	17.5	16 428	16.7	18 607	16.8	19 465	17.0	19 695	18.8	4.4–64.3
	Ceftazidime resistance	15 219	14.4	16 512	14.7	18 960	14.1	19 959	14.3	20 014	15.5	2.9–54.3
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	15 573	18.2	17 109	17.4	19 233	17.2	20 238	16.6	20 414	17.8	3.6–48.9
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	15 504	18.8	16 951	20.2	19 211	19.7	20 384	18.9	20 279	19.6	3.2–52.9
<i>Acinetobacter</i> spp.	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^e	15 525	14.0	16 979	13.2	19 186	11.8	20 344	11.5	12 840	9.4	0.0–37.1
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) ^f	15 628	13.4	17 129	13.0	19 306	12.6	20 406	12.1	20 421	12.1	0.0–47.1
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	5 590	32.6	6 186	33.1	6 526	31.9	5 958	32.4	7 542	38.0	0.0–96.4
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	5 596	37.5	6 098	37.4	6 496	36.2	5 923	36.6	7 392	41.8	0.0–98.2
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^g	5 562	32.7	6 042	32.2	6 459	31.3	5 915	32.7	7 306	37.1	0.0–96.4
<i>S. aureus</i>	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides ^d	5 418	28.3	5 872	28.2	6 294	28.3	5 682	29.4	7 140	34.1	0.0–95.1
	MRSA ^h	57 730	17.7	66 279	16.8	72 882	16.4	74 718	15.7	72 314	16.7	1.4–49.1
	Penicillin non-wild-type ⁱ	15 666	13.1	17 212	12.9	18 676	12.9	18 235	12.2	8 032	15.6	3.9–56.3
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	16 027	16.6	17 613	15.7	19 217	15.2	18 940	14.5	8 362	16.9	3.5–43.8
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^j	15 182	8.4	16 584	8.2	18 082	7.8	17 529	7.3	7 739	9.0	0.0–37.5
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	12 910	31.8	13 930	29.7	15 343	27.1	13 596	26.8	14 279	29.0	4.1–51.6
	Vancomycin resistance	12 511	12.3	14 213	14.9	15 992	17.3	16 549	18.2	18 151	16.8	0.0–56.6

^a Number of EU/EEA countries: 30.
^b Number of EU/EEA countries: 29.
^c Lowest and highest national AMR percentage among reporting EU/EEA countries (n = 29).
^d The aminoglycoside group includes only gentamicin and tobramycin from 2020 onwards.
^e The aminoglycoside group includes only tobramycin from 2020 onwards.
^f MRSA is based on oxacillin or cefoxitin, but AST results reported as cloxacillin, dicloxacillin or methicillin are accepted as a marker for oxacillin resistance if oxacillin is not reported. Data from molecular confirmation tests (detection of *mecA* gene by PCR or a positive BP2A-agglutination test) are given priority over phenotypic AST results.
^g Penicillin results are based on penicillin or, if not available, oxacillin. For *S. pneumoniae*, the term penicillin non-wild-type is used in this report, referring to *S. pneumoniae* isolates reported by local laboratories as susceptible, increased exposure (I) or resistant (R) to penicillin, assuming MIC to benzylpenicillin above those of wild-type isolates (>0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data. Laboratories not using EUCAST clinical breakpoints in the period 2016–2018 might have used different interpretive criteria for the susceptibility categories.

Рисунок 2. Рівні резистентності основних бактеріальних штамів до АБП по європейських країнах за 2016–2020 роки

Total number of invasive isolates tested (n) and percentages of isolates with resistance phenotype (%) ^a , by bacterial species and antimicrobial group/agent, Ukraine, 2016–2020													
Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2016			2017			2018			2019		
		n	%	n	n	%	n	n	%	n	n	%	n
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	0	ND	11	81.8 ^a	12	58.3 ^a	17	76.5 ^a	21	71.4 ^a		
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/cefazidime) resistance	0	ND	11	36.4 ^a	18	44.4 ^a	39	41.0 ^a	45	53.3 ^a		
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	0	ND	11	0.0 ^a	18	0.0 ^a	31	6.5	45	4.4		
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	0	ND	11	45.5 ^a	37	44.4 ^a	37	35.1	43	41.9		
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	0	ND	10	30.0 ^a	18	22.2 ^a	35	20.0	42	35.7		
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	0	ND	10	30.0 ^a	18	16.7 ^a	34	11.8	40	17.5		
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/cefazidime) resistance	0	ND	30	56.7	37	83.8	72	91.7	95	84.2		
<i>K. pneumoniae</i>	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	0	ND	29	27.6 ^a	37	43.2	67	61.2	99	53.5		
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	0	ND	29	69.0 ^a	38	78.9	71	83.1	95	78.9		
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	0	ND	25	56.0 ^a	35	65.7	69	76.8	82	61.0		
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	0	ND	25	40.0 ^a	34	58.8	68	70.6	78	57.7		
	Piperacillin-tazobactam resistance	0	ND	7	<10 isolates	9	<10 isolates	12	41.7 ^a	24	54.2 ^a		
	Ceftazidime resistance	0	ND	8	<10 isolates	10	70.0 ^a	15	60.0 ^a	27	59.3 ^a		
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	0	ND	9	<10 isolates	10	100.0 ^a	16	56.3 ^a	27	70.4 ^a		
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	0	ND	8	<10 isolates	9	<10 isolates	15	73.3 ^a	26	57.7 ^a		
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance ^b	0	ND	7	<10 isolates	9	<10 isolates	15	53.3 ^a	25	56.0 ^a		
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) ^b	0	ND	7	<10 isolates	9	<10 isolates	12	41.7 ^a	22	54.5 ^a		
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	0	ND	30	40.0	28	75.0 ^a	44	72.7	48	77.1		
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	0	ND	25	80.0 ^a	29	86.2 ^a	41	90.2	47	87.2		
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	0	ND	18	50.0 ^a	27	81.5 ^a	40	85.0	43	76.7		
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides	0	ND	18	50.0 ^a	26	65.4 ^a	38	76.3	42	64.3		
<i>S. aureus</i>	MRSA ^c	0	ND	19	0.0 ^a	20	0.0 ^a	60	1.7	83	18.1		
	Penicillin non-wild-type ^d	0	ND	6	<10 isolates	1	<10 isolates	8	<10 isolates	9	<10 isolates		
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	0	ND	6	<10 isolates	1	<10 isolates	8	<10 isolates	9	<10 isolates		
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^d	0	ND	6	<10 isolates	1	<10 isolates	8	<10 isolates	9	<10 isolates		
	High-level gentamicin resistance	0	ND	18	44.4 ^a	19	63.2 ^a	29	51.7 ^a	36	41.7		
	Vancomycin resistance	0	ND	12	16.7 ^a	8	<10 isolates	12	0.0 ^a	19	0.0 ^a		
		0	ND										

ND: no data available.
a <10 isolates: no percentage is displayed if <10 isolates were available for analysis.
b A small number of isolates were tested (n < 30), and the percentage resistance should be interpreted with caution. See Annex 3 for more information.
c The aminoglycoside group includes only tobramycin from 2020 onwards.
d MRSA is calculated as resistance to cefoxitin or, if not available, oxacillin.
e Penicillin results are based on penicillin, assuming MIC to benzylpenicillin above those of wild-type isolates (> 0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data. Laboratories not using EUCAST clinical breakpoints might define the cut-off values for the susceptibility categories differently.

були непотрібними. Щорічно амбулаторно та в стаціонарах США виписується 47 мільйонів непотрібних рецептів антибіотиків [9] (рис. 4).

Ще у 2013 році CDC опублікувала ініціативний документ Antibiotic Resistance Threats in the United States, у якому відображено 4 стратегії для боротьби з антибіотикорезистентністю:

- 1. Запобігання інфекціям запобігає поширенню резистентності.
- 2. Відстеження АБР.
- 3. Оптимізація призначень та використання антибіотиків.
- 4. Розробка нових препаратів та діагностичних процедур.

Мета дослідження: визначити плазмідні гени антибіотикорезистентності ESBLs та PMQR серед уропатогенів, виділених від пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок (ХХН) та пієлонефритом.

Матеріали та методи
Дизайн дослідження

У дослідження було включено 105 дорослих хворих з додіалізною ХХН та пієлонефритом, які були госпіталізовані до нефрологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої допомоги, Україна. Діагноз епізоду пієлонефриту встановлювався згідно з критеріями Європейської асоціації урологів [10].

Критерії включення в дослідження: наявність задокументованої ХХН І–ІV стадій за критеріями KDIGO [11]; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначалась за формулою СКД-EPI; підтверджений епізод пієло-

Рисунок 3. Рівні резистентності уропатогенів до АБП в Україні за 2016–2020 роки

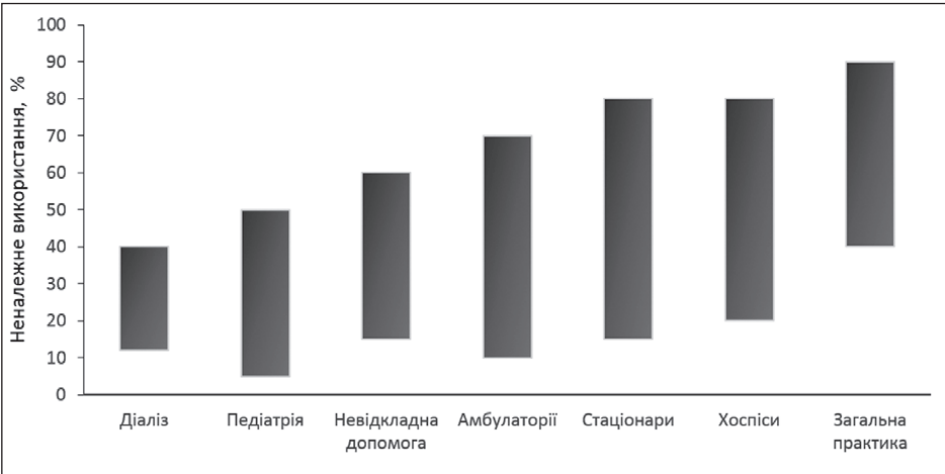


Рисунок 4. Відсоток нецільових призначень антибіотиків залежно від рівня медичної допомоги

нефриту з лихоманкою, больовим синдромом, симптомами інтоксикації, наявністю або відсутністю дизурії.

Критерії виключення: онкологічні захворювання, неконтрольована артеріальна гіпертензія, серцева недостатність III–IV класу за НУНА; прийом більше однієї дози антибіотика упродовж 72 годин перед госпіталізацією; неврологічні захворювання; активні захворювання сполучної тканини та системи крові.

Бактеріальні штами

Для бактеріологічного дослідження відбиралась середня порція сечі у стерильний контейнер, яка оброблялась у відділенні медичної біології Харківської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги протягом 2 годин після збору. Зразки сечі інокулювали на кров'яний агар або хромогенне середовище ChromID CPS (bioMerieux, Франція), після чого позитивні випадки інкубували при 37 °C протягом 24 годин, а негативні випадки — при 37 °C протягом 48 годин. Зразки вважалися клінічно значущими, якщо кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) становила $\geq 10^5$ КУО/мл сечі. У бактерій, які виросли у відповідній кількості, у подальшому оцінювалась морфологія

колоній, забарвлення за Грамом, рухливість та біохімічні реакції.

Визначення чутливості до антибіотиків

Антимікробну чутливість ізолятів визначали методом дискової дифузії Кірбі — Бауера на чашках з агаром Мюллера — Хінтона. За розміром зони навколо кожного антимікробного диска ізолят інтерпретували як чутливий, проміжний або резистентний згідно з критеріями CLSI [12]. Визначали чутливість до наступних антибіотиків:

ампіцилін, амоксицилін/клавуланат, цефтріаксон, цефепім, цiproфлоксацин, левофлоксацин, нітроксолін, фурамаг, амікацин, гентаміцин, нітрофурантоїн, меропенем (ТОВ «Аспект»), ко-тримоксазол, фурагін, фосфоміцин (HIMEDIA Laboratories, Pvt. Ltd., Мумбаї, Індія).

Визначення плазмідних генів антибіотикорезистентності

Повну екстракцію ДНК проводили для всіх зразків методом теплового шоку. Скринінг на наявність плазмідних генів резистентності ESBLs та PMQR проводили за допомогою аналізу секвенування полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Праймери для визначення генів резистентності подані в табл. 1. Продукти ПЛР аналізували електрофорезом у агарозному гелі та фарбували етидієм броміду. Плазмідна ДНК, використана як маркер молекулярної маси, була гідролізована ферментом *pus19* HpaII [13].

Статистика

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета для статистичних досліджень для соціальних

Таблиця 1. Праймери плазмідних генів резистентності ESBLs та PMQR

Resistance genes	Primers	Amplicon size (bp)
blaTEM	5'-ATG AGT ATT CAA CAT TTC CG 5'-CCA ATG CTT AAT CAG TGA GG	858
blaSHV	5'-ATG CGT TAT ATT CGC CTG TG 5'-AGC GTT GCC AGT GCT CGA TC	862
blaCTX-M	5'-SCS ATG TGC AGY ACC AGT AA 5'-ACC AGA AYV AGC GGB GC	585
Qnr A	qnrAF ATT TCT CAC GCC AGG ATT TG qnrAR GAT CGG CAA AGG TTA GGT CA	516
aac(6')-Ib-cr	aacIbF TTG CGA TGC TCT ATG AGT GGC TA aacIbR CTC GAA TGC CTG GCG TGT TT	482
QepA	qepAF AAC TGC TTG AGC CCG TAG AT qepAR GTC TAC GCC ATG GAC CTC AC	596

наук (SPSS), версія 20. Категоріальні дані (стать, стан та чутливість до антибіотиків) були наведені у вигляді кількості та відсотка. Відсотки в різних категоріях порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат. Статистичний аналіз проводили з використанням пропорцій чутливих, стійких та проміжних продуктів. Різниця вважалася значущою, якщо ймовірність того, що випадковість пояснює результати, була зменшена до менше ніж 5 % ($p \leq 0,05$). Для кожного потенційного фактора ризику коефіцієнти шансів і 95% довірчі інтервали були розраховані за допомогою багатоваріантного аналізу.

Етика

Кожен пацієнт був поінформований про збір даних, і від кожного учасника було отримано письмову інформовану згоду. Протокол дослідження затверджено етичною комісією Харківської академії післядипломної освіти (протокол № 2 від 22.02.2013). Анонімність гарантована під час і після дослідження. Дослідження неінвазивне і повністю відповідає Гельсинській декларації як заяві про етичні принципи медичних досліджень за участю людей, затверджені Всесвітньою медичною асоціацією.

Результати

Серед 105 обстежених пацієнтів було 14 (13,3 %) чоловіків та 91 (86,7 %) жінка, середній вік $56,9 \pm 1,7$ року з діапазоном від 21 до 86 років. Серед них 21 (20 %), 28 (26,7 %), 27 (25,7 %) та 29 (27,6 %) осіб мали ХХН I, II, III та IV ст. відповідно. Хворих госпіталізували з такими симптомами: лихоманка, нудота, блювання, больовий синдром у реберно-хребтовому куті. Пацієнти були розділені на дві групи лікування: група 1 ($n = 56$) — пацієнти, які отримували цефалоспори (цефтріаксон, цефепім), та група 2 ($n = 49$) — пацієнти, які отримували фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин).

Із 105 пацієнтів 84 (80 %) мали позитивну бактеріологічну культуру. Серед них виділено 115 різних мікро-

організмів, із яких 34 (29,6 %) були грампозитивними та 81 (70,4 %) — грамнегативними бактеріальними штамами. Більшість ізолятів ($n = 73$) були отримані від пацієнтів віком від 18 до 65 років, тоді як 42 ізоляти — від пацієнтів віком понад 65 років. Загалом *Escherichia coli* була найпоширенішим мікроорганізмом (53/115, 46,1 %), тоді як серед грампозитивних бактерій домінуючими збудниками були штами *Enterococcus* spp. та *Staphylococcus* spp. (табл. 2).

Крім цього, серед 81 грамнегативного штаму в 39 (48,1 %) виділені різні типи плазмідних генів резистентності, серед яких 27 (69,2 %) були продуцентами бета-лактамаз розширеного спектра (ESBLs), а 12 (30,8 %) були позитивними на опосередковані плазмідами гени стійкості до фторхінолонів. Більшість генів ідентифіковано у штамів *P.mirabilis*, *E.coli* та *Serratia* spp. із поширеністю 62,5; 52,8 та 50 % відповідно. Крім того, серед 28 (52,8 %) плазмідопозитивних ізолятів *E.coli* 20 (71,4 %) і 8 (28,5 %) мали гени ESBL та детермінанти PMQR відповідно. З п'яти штамів *P.mirabilis* 4 (80 %) та 1 (20 %) були позитивні на ESBL та гени PMQR відповідно. Два з восьми штамів *P.aeruginosa* (25 %) мали гени PMQR. Частота генів ESBL та PMQR в ізолятах *K.pneumoniae* становила 66,7 та 33,3 % відповідно. Найпоширенішими генами серед ESBL була β -лактамаза типу blaTEM, серед PMQR — ефлюкс-насос QerA (табл. 3).

Результати бактеріологічних досліджень

Найвища стійкість серед ESBL-продукуючих штамів спостерігалася до ампіциліну (92,6 %), амоксициліну/клавуланату (66,7 %), цефотаксиму (59,3 %), фторхінолонів (51,9 %) та гентаміцину (40,8 %). Крім того, лише меропенем (96,3% чутливість), фосфоміцин (92,6%) і нітроксолін (85,2%) проявили високу інгібуючу активність проти ESBL-продукуючих бактерій. Рівні резистентності серед PMQR-позитивних штамів були такими: ампіцилін — 100 %, амоксицилін/клавула-

Таблиця 2. Виділені уропатогени у пацієнтів з додіалізною ХХН та пієлонефритом, n (%)

Організм	Загалом ($n = 115$)	Чоловіки ($n = 6$)	Жінки ($n = 78$)	≤ 65 р. ($n = 54$)	≥ 65 р. ($n = 30$)
<i>E.coli</i>	53 (46,1)	1 (16,7)	52 (66,7)	31 (57,4)	22 (73,3)
<i>K.pneumoniae</i>	9 (7,8)	3 (50)	6 (7,7)	6 (11,1)	3 (10)
<i>P.mirabilis</i>	8 (6,9)	0 (0,0)	8 (10,3)	4 (7,4)	4 (13,3)
<i>P.aeruginosa</i>	8 (6,9)	2 (33,3)	6 (7,7)	8 (14,8)	0 (0,0)
<i>E.cloacae</i>	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,3)
<i>Serratia</i> spp.	2 (1,7)	1 (16,7)	1 (1,3)	0 (0,0)	2 (6,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	17 (14,8)	2 (33,3)	15 (19,2)	12 (22,2)	5 (16,7)
<i>Staphylococcus</i> spp.	12 (10,4)	0 (0,0)	12 (15,4)	11 (20,4)	1 (3,3)
<i>Corynebacterium</i>	4 (3,5)	0 (0,0)	4 (5,1)	0 (0,0)	4 (13,3)
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)

нат — 66,7 %, ципрофлоксацин — 66,7 %, левофлоксацин — 58,3 %, аміноглікозиди — 50 %. Найактивнішим протимікробним засобом проти PMQR-продуцентів був меропенем (100% чутливість). Показники чутливості до АБП *in vitro* PMRG-негативних штамів бактерій були вірогідно вищими. Рівні чутливості ізольованих уропатогенів залежно від експресії різних типів PMRG наведені на рис. 5.

Бактеріологічна ефективність лікування у пацієнтів, інфікованих бактеріями з плазмідними генами резистентності, була нижчою, ніж у пацієнтів з PMRG-негативними штамми, на контрольному візиті (тест ефективності лікування), бактеріологічна ефективність АБТ в PMRG-негативній групі становила 94,6 % (70/74), тоді як в PMRG-позитивній групі — 64,5 % (20/31) (рис. 6).

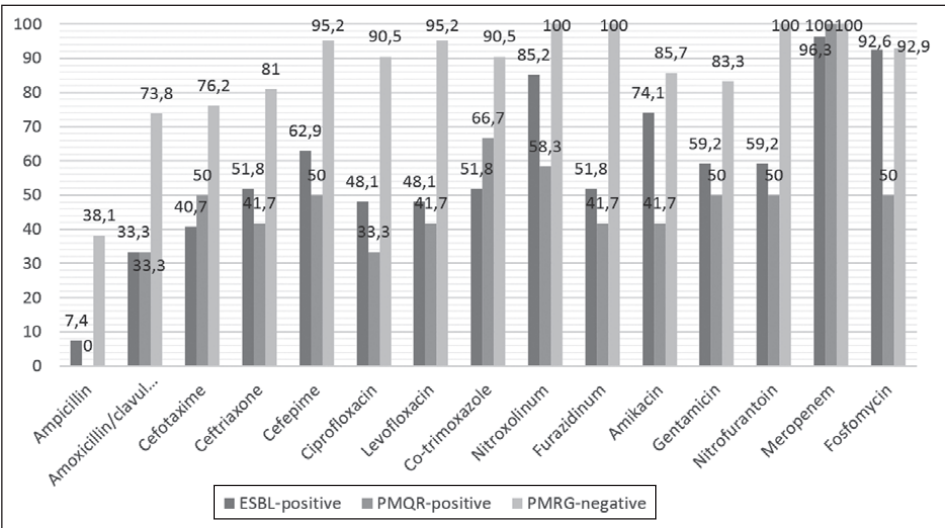


Рисунок 5. Рівні чутливості АБП (%) залежно від експресії плазмідних генів резистентності ESBLs та PMQR

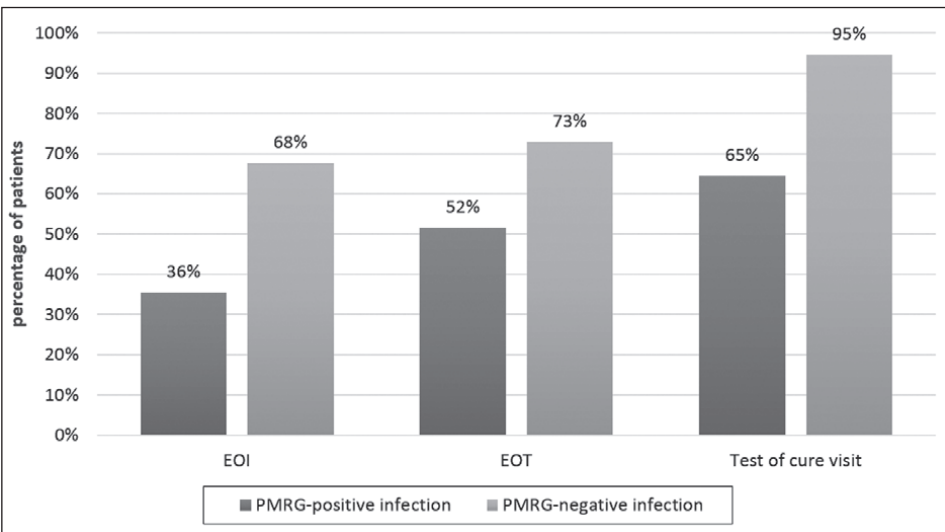


Рисунок 6. Бактеріологічна ефективність терапії залежно від експресії PMRG (відсоток пацієнтів з підтвердженою бактеріологічною ерадикацією)

Обговорення та висновки

Хронічна хвороба нирок, безперечно, залишається серйозною проблемою суспільства. Близько 850 млн людей страждають від різних варіантів захворювань нирок. Один з 10 дорослих має ХХН. Прогнозується, що до 2040 року ХХН буде четвертою причиною смерті у світі. Вартість діалізу та трансплантації у високорозвинених країнах становить 2–3 % річного бюджету [14].

ХХН асоціюється зі значними серйозними інфекційними ускладненнями, що зустрічаються в 3–4 рази частіше, ніж у загальній популяції. Інфекції є важливою причиною захворюваності та смертності серед пацієнтів із нирковою недостатністю і другою провідною причиною смерті після серцево-судинних подій. Зростаюча резистентність до антибактеріальних препаратів істотно погіршує і так жакливі прогнози.

Згідно з даними рапорту Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 [8], більше ніж 54 % виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП. У 2020 році

Таблиця 3. Плазмідні гени резистентності ESBL та PMQR серед виділених уропатогенів, n (%)

Уропатогени	Разом	ESBLs-продуценти			PMQR-продуценти		
		bla (TEM)	bla (SHV)	bla (CTXM)	QnrA	AAC(6')Ibcr	QepA
<i>E.coli</i>	28/53 (52,8)	10 (18,9)	4 (7,5)	6 (11,3)	2 (3,8)	2 (3,8)	4 (7,5)
<i>K.pneumoniae</i>	3/9 (33,3)	–	–	2 (22)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)
<i>P.mirabilis</i>	5/8 (62,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
<i>P.aeruginosa</i>	2/8 (25)	–	–	–	2 (25)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Serratia spp.</i>	1/2 (50)	1	–	–	–	–	–

найбільший відсоток резистентності встановлено до амінопеніцилінів (54,6 %), фторхінолонів (23,8 %), цефалоспоринів 3-ї генерації (14,9 %) і аміноглікозидів (10,9 %). Резистентність до карбапенемів становила 0,2 %. 87,4 % штамів, резистентних до цефалоспоринів 3-ї генерації, були продуцентами β -лактамаз розширеного спектра дії. У нашому дослідженні рівень резистентності штамів був вищим, і ми отримали такі дані щодо антибактеріальної чутливості: до ампіциліну — 23,5 %, цефалоспоринів 3-ї генерації — 71,6 %, ципрофлоксацину — 70,4 %, левофлоксацину — 76,5 %, гентаміцину — 70,4 %, меропенему — 100 %. Виявлення плазмідних генів резистентності становило 48,1 %. Отримані дані підтверджують, що лікування інфекцій у пацієнтів з ХХН лімітовано та ускладнюється формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів.

Використання антибактеріальних препаратів широкого спектра дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Значна поширеність ESBLs-продукуючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, у свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae*. Згідно з європейським рапортом, рівень резистентності до карбапенемів залишається невисоким (0,0–0,8 %) [8]. У нашому дослідженні рівень чутливості до карбапенемів був високим (100 %), лише для штамів з генами ESBL — 96,3 %.

Нераціональне використання АБП є ключовим фактором для виникнення АБР, що обумовлено попитом пацієнтів, вартістю АБП, відсутністю знань про відповідну тактику антибактеріальної терапії у конкретному випадку та/або затримкою лабораторних результатів. Неналежне використання (зловживання або надмірне використання) знижує ефективність АБП і призводить до селекції та поширення резистентних штамів [9].

Як ми зазначали вище, тільки у 2015 році приблизно 269 мільйонів АБП було видано аптеками амбулаторно у США, тобто кожен п'ятий з шести людей щорічно отримує щонайменше один антибіотик. Близько 30 % цих призначень були непотрібними. Щорічно амбулаторно та в стаціонарах США виписується 47 мільйонів непотрібних рецептів антибіотиків [9]. Якщо в європейських та американських медичних центрах відсоток непотрібних призначень антибіотиків сягає 50 % і навіть більше, то нескладно припустити, який відсоток нецільової АБТ можна очікувати в нашій країні, де в будь-якій аптеці можна купити будь-який антибіотик. У нашому дослідженні було підтверджено вірогідний вплив попереднього використання АБП (упродовж 1 року) з колонізацією штамів з плазмідними генами антибіотикорезистентності (OR 1,41; 95% CI: 0,60–3,33).

Також було підтверджено зниження бактеріологічної ефективності терапії у пацієнтів з PMRG-позитивними патогенами (94,6 % vs. 64,5 %), що є передумовою для подовження лікування, рецидивуючого перебігу захворювання, необхідності повторного ви-

користання антибіотиків, призначення більш сильних препаратів та АБП резерву, що, у свою чергу, призведе до погіршення функції нирок та прогресування ХХН.

Беручи до уваги все вищесказане, ми можемо припустити, що виділення та виявлення ESBL- та PMQR-продукуючих уропатогенів є важливим для вибору найефективнішого антибіотика для емпіричного лікування. Оскільки більшість генів ESBL і PMQR переносяться плазмиди, ці гени можуть легко передаватися серед госпіталізованих пацієнтів. Це основний фактор збільшення поширеності штамів як з ESBL-, так і з PMQR-генами. Крім того, терапевтичні альтернативи для лікування пацієнтів із ІСШ з резистентними уропатогенами та/або тяжкохворих пацієнтів із численними супутніми захворюваннями, особливо пацієнтів, які перебувають у стаціонарі, обмежені. Існує серйозна нестача науково обґрунтованих досліджень, які б керували вибором емпіричної антибіотикотерапії для багатьох пацієнтів у цих умовах. Необхідні подальші клінічні дослідження для створення рекомендацій щодо ведення пацієнтів з плазмідопосередкованою резистентністю та розширення кількості доступних варіантів емпіричної терапії цих мультирезистентних інфекцій.

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

Список літератури

1. Kolman K.B. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care*. 2019 Jun. 46(2). 191–202. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31030820>
2. Pietrucha-Dilanchian P., Hooton T.M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr*. 2016 Dec. 4(6). Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28087935>
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2014 Mar. 28(1). 1–13.
4. American Urology Association. 2019. Available online: <https://www.auanet.org/education/adult-uti.cfm>
5. Thomas A. Waller, Sally Ann L. Pantin, Ashley L. Yenior, George G.A. Pujalte. Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. *Prim. Care Clin. Office Pract*. 2018. 45. 455–466.
6. Bader M.S., Loeb M., Brooks A.A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad. Med*. 2017 Mar. 129(2). 242–258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27712137>
7. Centres for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/resources/publications.html>
8. Dr Hans Henri P. Kluge. WHO Regional Director for Europe. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2020; data 2022. 164 p.
9. Ribero Pombo M.H., Gandra S., Thompson D., Lamkang A., Pulcini C., Laxminarayan R. Global Core Standards for Hospital Antimicrobial Stewardship Programs: International Perspectives and Future Directions. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health. 2018. 52 p. Available from: <https://cddep.org/publications/checklist-for-hospital-antimicrobial-stewardship-programming/>

10. Bonkat G. (Chair), Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E. et al. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2022. 78 p. Available online: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>.

11. Levin A. et al. Kdigo Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of CKD. KDIGO Public Review Draft. 2012. 150. Available online: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23 (ISBN 1-56238-865-7 [Print]; ISBN 1-56238-866-5 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite

2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2013. <http://123doc.org/document/1992706-clsi-2013-performance-standard-for-antimicrobial-susceptibility-testing-2013.htm>

13. Sundsfjord A. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. DAHL APMIS. 2004. 112. 815-37.

14. Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli et al. Kidney Health for Everyone, Everywhere — from prevention to detection and equitable access to care. NDT. 2020 March. 35. Iss. 3. 367-374. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz283>

Отримано/Received 08.02.2022

Рецензовано/Revised 15.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2022 ■

Information about authors

Olga Chub, PhD, nephrologist, Assistant at the Department of Cardiology, Therapy and Nephrology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>

S.V. Teslenko, MD, dermatologist, bacteriologist, head of Limited Liability Company "Medlux", Kharkiv, Ukraine

O.V. Chub, MD, PhD, Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital № 19" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

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

O.I. Chub^{1,2}, S.V. Teslenko³, O.V. Chub⁴

¹Medical Center "Rishon", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³Limited Liability Company "Medlux", Kharkiv, Ukraine

⁴Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital № 19" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

Expression of plasmid-mediated resistance genes ESBLs and PMQR among uropathogens, isolated from non-dialysis CKD patients with pyelonephritis

Abstract. Urinary tract infections (UTIs) are thought to be the most common group of bacterial infections, worldwide. It is estimated that the proportion of UTIs remains at a high level reaching 150 million episodes per year worldwide and accounting for \$6 billion in health care expenditures. In USA more than 100,000 hospital admissions per year are the UTIs patients, among them the patients with pyelonephritis are the most frequent. For the US outpatients, approximately 15 % of antibiotics used are prescribed for UTIs. However, recent studies in Europe and the United States have demonstrated a steady increase in the rate of uropathogen resistance to commonly prescribed antibiotics, and this obviously will lead to a reduction in therapeutic possibilities of UTI. CDC has estimated that more than 2 million infections and 23,000 deaths are due to antibiotic resistance each year. By 2050, it is estimated, that antibiotic resistance will cause 10 million deaths every year. Infection is an important cause of morbidity and mortality among patients with kidney failure and is the second leading cause of death following CVD. At the EU/EEA level, more than half

(54 %) of the *E.coli* isolates reported to EARS-Net for 2020 were resistant to at least one of the antimicrobial groups under regular surveillance, i.e. aminopenicillins, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides and carbapenems. A majority (87.4 %) of the third-generation cephalosporin-resistant *E.coli* isolates from 2020 were extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive. Use of broad-spectrum antimicrobials is a known risk factor for colonization and spread of resistant *Enterobacteriaceae*, including *E.coli*. The high levels of ESBLs and increasing resistance to key antimicrobial groups might also lead to an increased consumption of carbapenems, which in turn can increase the selection pressure and facilitated the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. The article presents data on the antibacterial susceptibility of isolated uropathogens, and their association with the presence or absence of plasmid-mediated resistance genes ESBLs and PMQR.

Keywords: urinary tract infections; pyelonephritis; chronic kidney disease; antibiotics; resistance; plasmids; ESBLs; PMQR

Настанови KDIGO 2021 для клінічної практики
з управління гломерулярними хворобами

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline
for the Management of Glomerular Diseases

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100(4S). S1-S276.

Розділ 3. Мембранозна нефропатія
3.1. Діагноз

Практичний пункт 3.1.1. Біопсія нирки не потрібна для підтвердження діагнозу мембранозної нефропатії (МН) у пацієнтів з нефротичним синдромом і позитивним тестом на антитіла до PLA2R.

Практичний пункт 3.1.2. Пацієнти з МН повинні бути обстежені на наявність асоційованих станів незалежно від того, відсутні чи ні антитіла до PLA2R і/або антитіла до THSD7A.

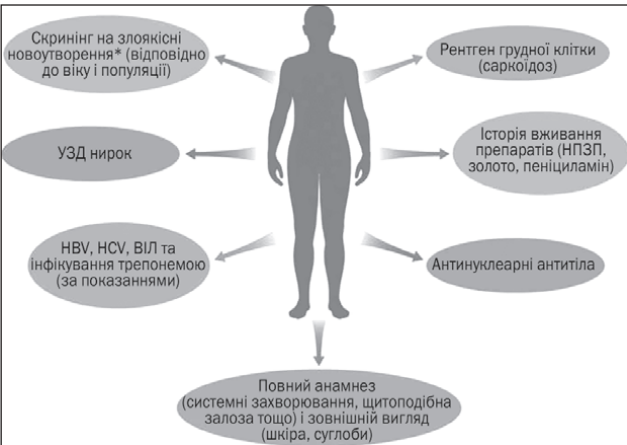


Рисунок 29. Оцінка пацієнтів із МН щодо супутніх станів. Пацієнта з МН необхідно обстежити на наявність супутніх станів незалежно від наявності чи відсутності антитіл до PLA2R або антитіл до THSD7A. *Залежно від країни; результативність скринінгу раку не дуже висока, особливо в молодих пацієнтів. Багато центрів виконуватимуть рентгенографію грудної клітки або комп'ютерну томографію (КТ), виявлятимуть дефіцит заліза й вимагатимуть від пацієнтів участі в національній програмі скринінгу на рак молочної залози і товстої кишки; тест на простатоспецифічний антиген (PSA) проводиться в дорослих чоловіків віком > 50–60 років. HBV — вірус гепатиту В; HCV — вірус гепатиту С; ВІЛ — вірус імунodefіциту людини; НПЗП — нестероїдні протизапальні засоби

Chapter 3: Membranous nephropathy
3.1. Diagnosis

Practice Point 3.1.1: A kidney biopsy is not required to confirm the diagnosis of membranous nephropathy (MN) in patients with nephrotic syndrome and a positive anti-PLA2R antibody test.

Practice Point 3.1.2: Patients with MN should be evaluated for associated conditions, regardless of whether anti-PLA2R antibodies and/or anti-THSD7A antibodies are present or absent.

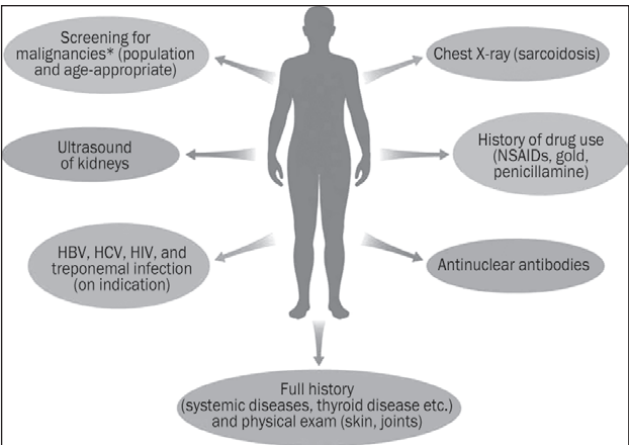


Figure 29. Evaluation of patients with MN for associated conditions. Patient with MN should be evaluated for associated conditions, independent of the presence or absence of anti-PLA2R antibodies or anti-THSD7A antibodies. *Varies per country; the yield of cancer screening is not very high, especially in younger patients. Many centers will perform chest X-ray or computed tomography (CT) scan, look for iron deficiency, and require the patients to participate in the national screening program for breast and colon cancer; a prostate-specific antigen (PSA) test is done in adult males aged > 50–60 years. HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; HIV — human immunodeficiency virus; NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs

3.2. Прогноз

Практичний пункт 3.2.1. У пацієнтів із МН використовуйте клінічні й лабораторні критерії для оцінки ризику прогресуючої втрати функції нирок (рис. 30).

3.3. Лікування

Практичний пункт 3.3.1. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із первинною МН:

- усі пацієнти з первинною МН і протеїнурією повинні отримати оптимальну підтримуючу допомогу;
- імуносупресивна терапія повинна бути обмежена в пацієнтів з ризиком прогресуючої втрати функції нирок (рис. 31).

Практичний пункт 3.3.2. Імуносупресивна терапія не потрібна пацієнтам із МН, протеїнурією < 3,5 г/добу, альбуміном у сироватці > 30 г/л за даними бромкрезолового фіолетового (БКФ) або імунометричного аналізу і рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м².

Практичний пункт 3.3.3. Імуносупресивна терапія не потрібна пацієнтам із МН, нефротичним синдромом і нормальною рШКФ, якщо немає хоча б одного фактору ризику прогресування захворювання або наявних серйозних ускладнень нефротичного синдрому (наприклад, ГУН, інфекції, тромбоемболічні явища).

3.2. Prognosis

Practice Point 3.2.1: In patients with MN, use clinical and laboratory criteria to assess the risk of progressive loss of kidney function (Figure 30).

3.3. Treatment

Practice Point 3.3.1: Considerations for treatment of patients with primary MN:

- All patients with primary MN and proteinuria should receive optimal supportive care.
- Immunosuppressive therapy should be restricted to patients considered at risk for progressive kidney injury (Figure 31).

Practice Point 3.3.2: Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, proteinuria < 3.5 g/d, serum albumin > 30 g/l by bromocresol purple (BCP) or immunometric assay, and eGFR > 60 ml/min per 1.73 m².

Practice Point 3.3.3: Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, nephrotic syndrome, and normal eGFR, unless at least one risk factor for disease progression is present or serious complications of nephrotic syndrome (e.g., AKI, infections, thromboembolic events) have occurred.

Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
— Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/день і сироватковий альбумін > 30 г/л АБО — Нормальна рШКФ, протеїнурія < 3,5 г/день або знижена > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА	— Нормальна рШКФ, протеїнурія > 3,5 г/день і без зниження > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА — Не відповідає критеріям високого ризику	— рШКФ < 60 мл/хв на 1,73 м²* і/або протеїнурія > 8 г/день протягом > 6 місяців АБО — Нормальна рШКФ, протеїнурія > 3,5 г/день і без зниження > 50 % після 6 місяців консервативної терапії іАПФ/БРА І ЩОНАЙМЕНШЕ одне з наступного: — сироватковий альбумін < 25 г/л† — PLA2Rab > відн.од/мл‡ — сечовий α₁-мікроглобулін > 40 мкг/л — сечовий IgG > 1 мкг/хв — сечовий β₂-мікроглобулін > 250 мг/день — індекс селективності > 0,20§	— Нефротичний синдром, що загрожує життю АБО — Швидке погіршення функції нирки без іншого пояснення

Рисунок 30. Клінічні критерії оцінки ризику прогресуючої втрати функції нирок. ШКФ і СБК використовуються в рутинній клінічній допомозі. Інші біомаркери можуть бути доступні не в усіх центрах; ця таблиця містить огляд корисних біомаркерів

*Більшість досліджень використовували значення сироваткового креатиніну (SCr) для обґрунтування лікування, а значення SC > 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) часто використовуються для визначення ниркової недостатності. Значення рШКФ 60 мл/хв на 1,73 м² визначає ниркову недостатність у молодій людини. Важливо розуміти, що рШКФ зменшується з віком, а значення SCr 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) відображає рШКФ 50 мл/хв/1,73 м² у пацієнта 60 років і 37 мл/хв/1,73 м² у 60-річної пацієнтки. Отже, застосовуючи рШКФ для оцінки ризику, слід враховувати вік. †Альбумін сироватки слід вимірювати за допомогою БКФ або імунометричного аналізу. ‡Різні значення не перевірені. Антитіла до PLA2R слід вимірювати з інтервалом від 3 до 6 місяців, коротший інтервал потрібен пацієнтам з високим рівнем антитіл до PLA2R на початку дослідження. Імовірні зміни рівня антитіл до PLA2R під час спостереження додати до оцінки ризику. Зникнення антитіл до PLA2R передусє клінічній ремісії і має призвести до утримання від додаткової терапії. Детальних даних бракує. §Індекс селективності розраховується як кліренс IgG/кліренс альбуміну. ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II; БКФ — бромкрезоловий фіолетовий; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; IgG — імуноглобулін G; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази A2 типу M

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/AR8	— 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 m²* 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/AR8 AND at least one of the following: — Serum albumin < 25 g/l† — PLA2Rab > 50 RU/ml‡ — Urinary α₁-microglobulin > 40 µg/min — Urinary IgG > 1 µg/min — Urinary β₂-microglobulin > 250 mg/d — Selectivity index > 0.20§	— Life-threatening nephrotic syndrome OR — Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained

Figure 30. Clinical criteria for assessing risk of progressive loss of kidney function. eGFR and PCR are used in routine clinical care. Other biomarkers may not be available in all centers; this table provides an overview of useful biomarkers

*Most studies have used serum creatinine (SCr) values to guide management, and SCr values > 1.5 mg/dl (133 mmol/l) are often used to define kidney insufficiency. An eGFR value of 60 ml/min per 1.73 m² defines kidney insufficiency in a young adult. It is important to realize that eGFR decreases with age, and an SCr value of 1.5 mg/dl (133 mmol/l) reflects an eGFR of 50 ml/min per 1.73 m² in a 60-year-old male patient and 37 ml/min per 1.73 m² in a 60-year-old female patient. Thus, when using eGFR in risk estimation, age should be taken into account. †Serum albumin should be measured by BCP or immunometric assay. ‡Cutoff values are not validated. Anti-PLA2R antibodies should be measured at 3-to-6-month intervals, the shorter interval being performed in patients with high anti-PLA2R antibodies levels at baseline. Changes in anti-PLA2R antibodies levels during follow-up likely add to risk estimation. Disappearance of anti-PLA2R antibodies precedes clinical remission and should lead to refraining from additional therapy. Detailed data are lacking. §Selectivity index is calculated as clearance of IgG/clearance of albumin. ACEi — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin II receptor blocker; BCP — bromocresol purple; eGFR — estimated glomerular filtration rate; IgG — immunoglobulin G; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor

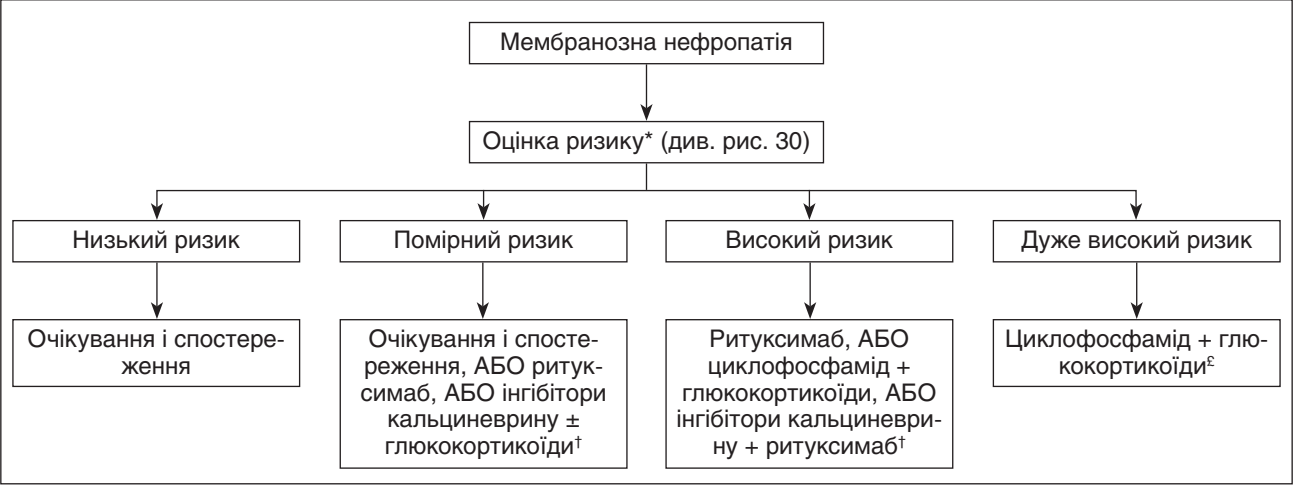


Рисунок 31. Лікування МН з урахуванням ризику

*Див. практичний пункт 3.2.1 і рис. 30 для детального опису оцінки ризику. †Монотерапія інгібіторами кальциневрину (ІНК) вважається менш ефективною. Лікування ІНК протягом 6–12 місяців зі швидкою відміною пов’язане з високою частотою рецидивів. Проте його застосування може бути розглянуте в пацієнтів з нормальною рШКФ і помірним ризиком прогресування, оскільки в багатьох із цих пацієнтів розвивається спонтанна ремісія. Застосування ІНК скоротить період протеїнурії. Пацієнтам з високим ризиком прогресування рекомендується додати ритуксимаб після 6 місяців лікування ІНК, за винятком, можливо, пацієнтів з документально підтвердженим зникненням антитіл до PLA2R після лікування ІНК. ‡Немає достатніх доказів того, що ритуксимаб у стандартних дозах запобігає розвитку ниркової недостатності. Якщо рШКФ падає нижче за 50 мл/хв/1,73 м², дози циклофосфаміду слід зменшити вдвічі. Пацієнтам, які не переносять циклофосфамід або більше не можуть застосовувати циклофосфамід, можна запропонувати ритуксимаб. Рекомендується проконсультуватися з експертним центром. рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; МН — мембранозна нефропатія; PLA2R — рецептор фосфоліпази A2 типу M

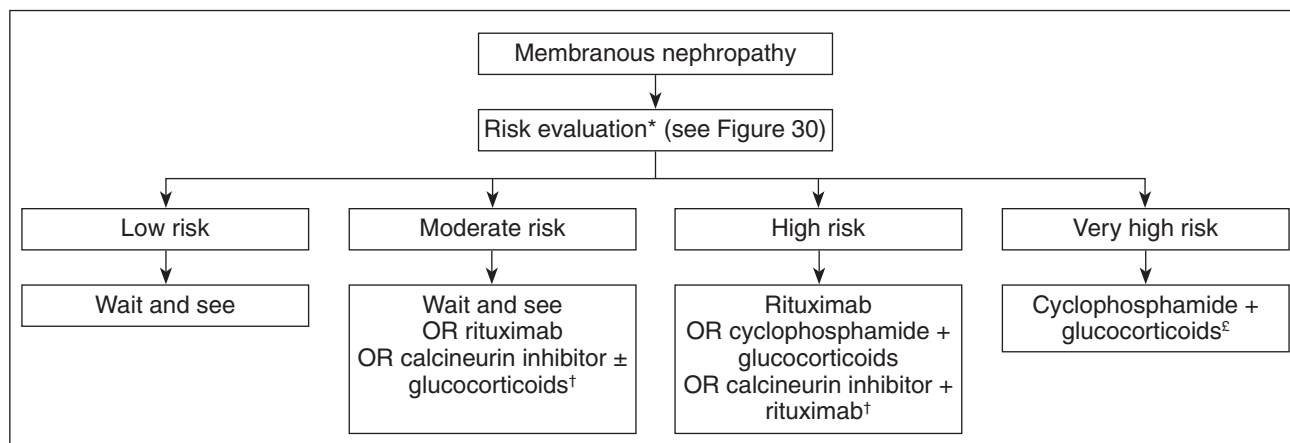


Figure 31. Risk-based treatment of MN

*See Practice Point 3.2.1 and Figure 30 for a detailed description of risk evaluation. †Calcineurin inhibitor (CNI) monotherapy is considered less efficient. Treatment with CNI for 6–12 months with rapid withdrawal is associated with a high relapse rate. Still, its use may be considered in patients with normal eGFR and moderate risk of progression, since many of these patients will develop a spontaneous remission. The use of CNI will shorten the period of proteinuria. In patients with high risk of progression, addition of rituximab after 6 months of treatment with CNI is advised, with the possible exception of patients with documented disappearance of anti-PLA2R antibodies after CNI treatment. ‡There is insufficient evidence that rituximab used in standard doses prevents development of kidney failure. If eGFR falls below 50 ml/min per 1.73 m², the doses of cyclophosphamide should be halved. In patients who do not tolerate or can no longer use cyclophosphamide, rituximab could be offered. Consultation with an expert center is advised. eGFR — estimated glomerular filtration rate; MN — membranous nephropathy; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

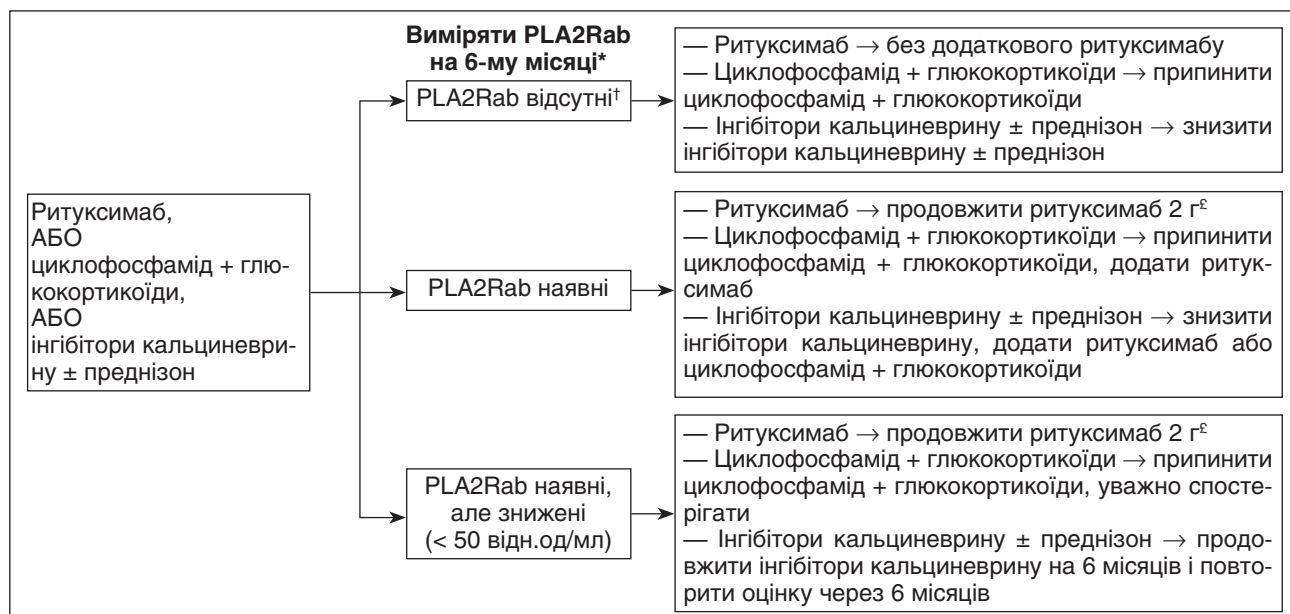


Рисунок 33. Імунологічний моніторинг МН після початку терапії.
Дивіться текст для поточних графіків лікування

Примітка: кумулятивна доза циклофосфаміду не повинна перевищувати 36 г з огляду на ризик зловживаності (розділ 1). З огляду на безпеку ми зазвичай обмежуємо кумулятивну дозу до 25 г (у чоловіків вагою 80 кг 6-місячний циклофосфамід у дозі 2,5 мг/кг/добу дорівнює 18 г і 6-місячний щоденний циклофосфамід у дозі 1,5 мг/кг/добу дорівнює 22 г). Пацієнтам, які бажають завагітніти, слід застосовувати менші дози (максимум 10 г). ІКН навряд чи спричинить пізню імунологічну ремісію; у пацієнтів із стійкими антитілами до PLA2R ці препарати можна застосовувати в комбінації з ритуксимабом. Виснаження В-клітин недостатньо, щоб судити про ефективність терапії ритуксимабом; додаткові дози можуть бути розглянуті, навіть якщо В-клітини в периферичній крові відсутні або дуже низькі. Однак цим пацієнтам рекомендується консультація з експертним центром. рШКФ має бути стабільною; якщо ні, то завжди необхідно оцінити наявність інших причин, і якщо зниження рШКФ пов'язане з активністю МН, слід завжди надавати додаткову терапію. *Деякі центри будуть вимірювати антитіла до PLA2R на 3-му місяці й адаптувати лікування в цей час. У більшості пацієнтів відповідь настає протягом 3 місяців після початку терапії. †Негативний імунофлуоресцентний тест свідчить про імунологічну ремісію. Якщо вимірюється за допомогою імуноферментного аналізу, для визначення повної імунологічної ремісії слід використовувати граничне значення 2 відн.од/мл. ‡Повторне лікування ритуксимабом слід проводити так само, як і початкове лікування: 1 або 2 інфузії по 1 г ритуксимабу кожна з інтервалом у 2 тижні. ІКН — інгібітор кальциневрину; рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; МН — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази А2 типу М

Рекомендація 3.3.1. Пацієнтам із МН і принаймні одним фактором ризику прогресування захворювання ми рекомендуємо використовувати ритуксимаб або циклофосфамід і глюкокортикоїди по черзі протягом 6 місяців або терапію на основі ІКН протягом 6 місяців з вибором лікування залежно від оцінки ризику (рис. 30, 31) (1B).

Практичний пункт 3.3.4. Тривалий моніторинг рівнів антитіл анти-PLA2R через 6 місяців після початку терапії може бути корисним для оцінки відповіді на лікування в пацієнтів із МН і може використовуватися для коригування терапії (рис. 33).

3.4. Особливі ситуації

Практичний пункт 3.4.1. Алгоритм лікування пацієнтів із МН і початковим рецидивом після терапії (рис. 34).

Практичний пункт 3.4.2. Алгоритм ведення пацієнтів з резистентною до лікування МН (рис. 35).

Практичний пункт 3.4.3. Оцінка реципієнта трансплантованої нирки з МН (рис. 36).

Практичний пункт 3.4.4. Алгоритм ведення дітей із МН (рис. 37).

Практичний пункт 3.4.5. Профілактична антикоагулянтна терапія у пацієнтів із МН і нефротичним синдромом повинна базуватися на оцінці ризику тромботичних подій і ризику ускладнень кровотечі (рис. 38).

Recommendation 3.3.1: For patients with MN and at least one risk factor for disease progression, we recommend using rituximab or cyclophosphamide and alternate month glucocorticoids for 6 months, or CNI-based therapy for 6 months, with the choice of treatment depending on the risk estimate (Figure 30, 31) (1B).

Practice Point 3.3.4: Longitudinal monitoring of anti-PLA2R antibody levels at 6 months after start of therapy may be useful for evaluating treatment response in patients with MN, and can be used to guide adjustments to therapy (Figure 33).

3.4. Special situations

Practice Point 3.4.1: Algorithm for the treatment of patients with MN and initial relapse after therapy (Figure 34).

Practice Point 3.4.2: Algorithm for management of patients with treatment-resistant MN (Figure 35).

Practice Point 3.4.3: Evaluation of a kidney transplant recipient with MN (Figure 36).

Practice Point 3.4.4: Algorithm for management of children with MN (Figure 37).

Practice Point 3.4.5: Prophylactic anticoagulant therapy in patients with MN and nephrotic syndrome should be based on an estimate of the risk of thrombotic events and the risk of bleeding complications (Figure 38).

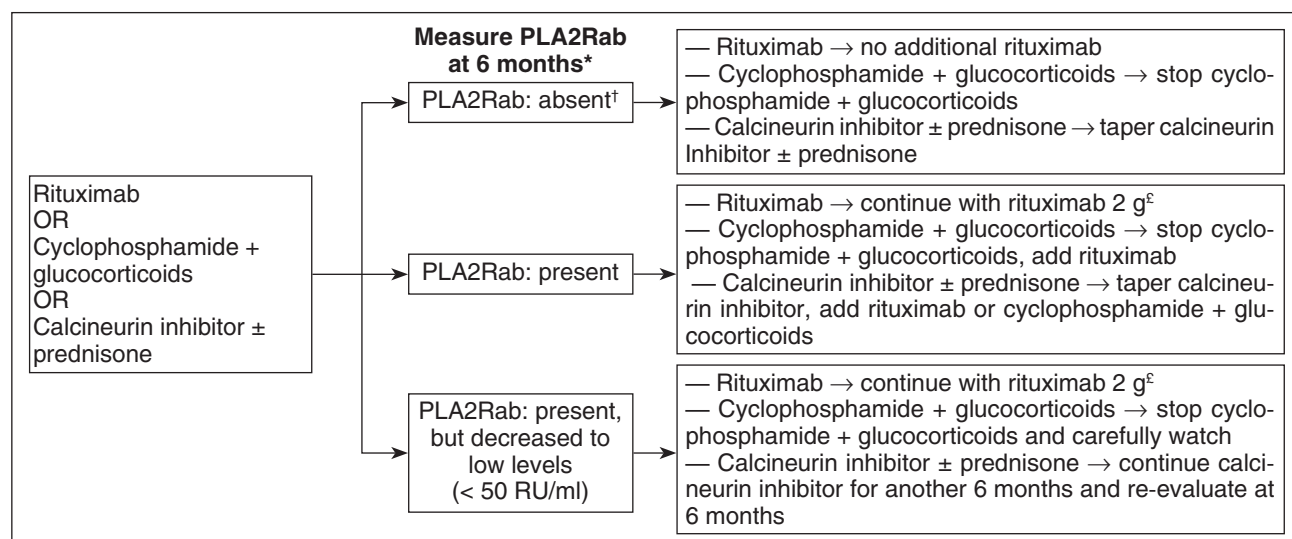


Figure 33. Immunologic monitoring in MN after start of therapy.

See text for current treatment schedules

Note: The cumulative dose of cyclophosphamide should not exceed 36 g in view of the risk of malignancy (Chapter 1). To stay on the safe side, we usually limit the cumulative dose to 25 g (in an 80 kg male: 6 months cyclical cyclophosphamide at a dose of 2.5 mg/kg/d equals 18 g and 6 months daily cyclophosphamide at a dose of 1.5 mg/kg/d equals 22 g). Lower doses (maximum 10 g) must be used in patients who wish to conceive. CNI are unlikely to induce late immunologic remission; in patients with persistent anti-PLA2R antibodies, these drugs may be used in combination with rituximab. B cell depletion is insufficient to judge the efficacy of rituximab therapy; extra doses may be considered even if B cells in the peripheral blood are absent or very low. However, in these patients, consultation with an expert center is advised. eGFR should be stable; if not, then it is always necessary to evaluate for other causes, and if eGFR decrease is attributed to MN activity, always provide additional therapy.

*Some centers will measure anti-PLA2R antibodies at month 3, and adapt treatment at that time. In most patients, response occurs within 3 months after start of therapy. †A negative immunofluorescence test indicates immunologic remission. If measured by enzyme-linked immunosorbent assay, a cutoff value of 2 RU/ml should be used to define complete immunologic remission.

²Retreatment with rituximab should be given similarly to the initial treatment with 1 or 2 infusions of 1 g rituximab each administered 2 weeks apart. CNI — calcineurin inhibitor; eGFR — estimated glomerular filtration rate; MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor

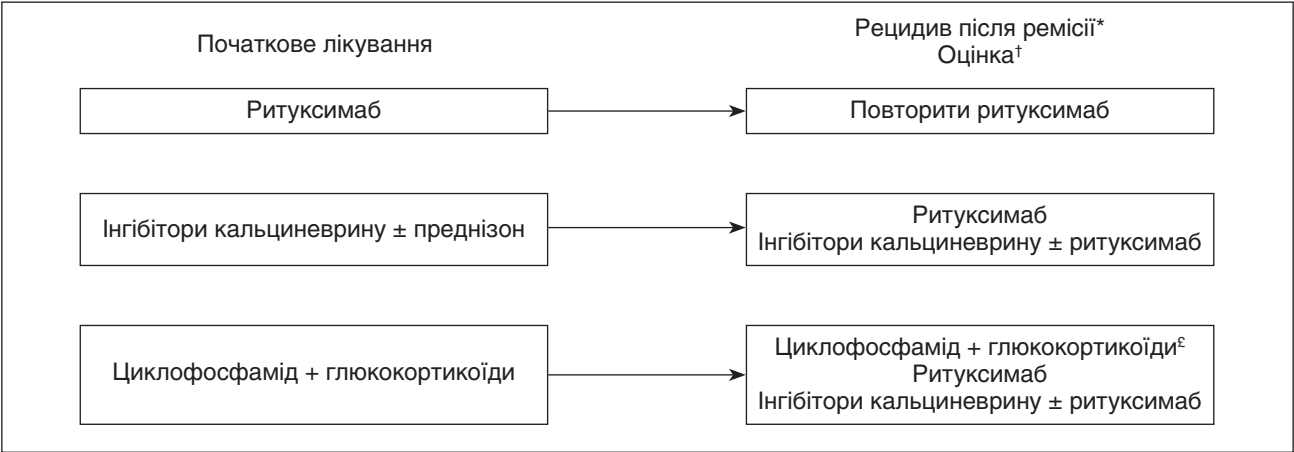


Рисунок 34. Лікування початкового рецидиву після терапії МН. Докладні відомості про загальноприйняті схеми лікування наведені на рис. 32

*Визначення рецидиву є різним. Деякі автори визначають рецидив після ремісії як збільшення протеїнурії > 3,5 г/добу у пацієнтів, у яких розвинулася часткова або повна ремісія. Ми пропонуємо використовувати для оцінки вміст сироваткового альбуміну й СБК. Якщо СБК знизилось до значень між 2–3,5 г/добу без підвищення рівня сироваткового альбуміну до норми, подальше підвищення СБК слід вважати стійким захворюванням, а не рецидивом після ремісії. У пацієнтів із частковою ремісією (що характеризується нормалізацією рівня сироваткового альбуміну) рецидив слід визначати за підвищенням протеїнурії паралельно зі зниженням рівня сироваткового альбуміну. †У цих ситуаціях особливо велике значення має імунологічний моніторинг. Якби в період «клінічної ремісії» антитіла до PLA2R все ще були позитивними, це було б доказом стійкого захворювання. Отже, у пацієнтів з позитивними антитілами до PLA2R доцільно оцінювати антитіла до PLA2R під час ремісії і рецидиву. Курс антитіл до PLA2R повинен передувати клінічному перебігу. У пацієнтів з дуже раннім рецидивом важливо враховувати причини неефективності попередньої терапії (наприклад, комплаєнс, низький рівень препарату, недостатнє виснаження В-клітин, наявність антитіл до ритуксимабу). ‡Циклофосфамід можна повторити; однак лікарі повинні враховувати максимально переносиму дозу: кумулятивна доза не повинна перевищувати 10 г, якщо потрібне збереження фертильності. Сукупна доза не повинна перевищувати 36 г, щоб обмежити ризик злоякісних новоутворень. МН — мембранозна нефропатія; СБК — співвідношення білка/креатиніну; PLA2R — рецептор фосфоліпази A2 типу M

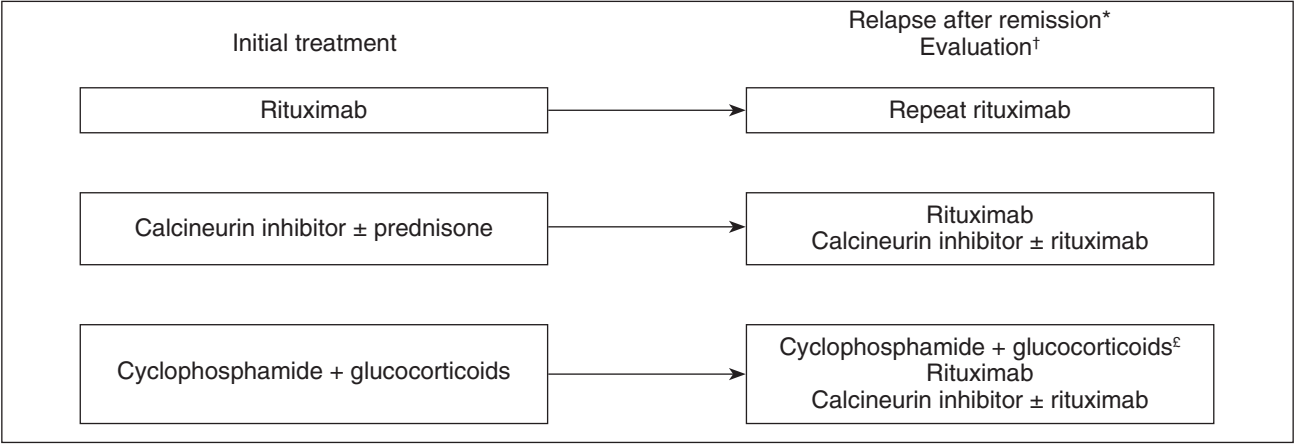


Figure 34. Management of initial relapse after therapy in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32

*The definition of relapse is variable. Some authors define relapse after remission as an increase in proteinuria > 3.5 g/d in patients who developed a partial or complete remission. We suggest that the course of serum albumin and PCR should be used in the evaluation. If PCR decreased to values between 2–3.5 g/d without an increase of serum albumin to normal, the subsequent rise in PCR should be considered resistant disease rather than relapse after remission. In patients with a partial remission (characterized by normalization of serum albumin), a relapse should be defined by an increase of proteinuria paralleled by a decrease in serum albumin levels. †Immunologic monitoring is of particularly great value in these situations. If, in the period of “clinical remission”, anti-PLA2R antibodies were still positive, this would be evidence for resistant disease. Therefore, in patients with positive anti-PLA2R antibodies, it is advised that anti-PLA2R antibodies be evaluated at the time of remission and relapse. The course of anti-PLA2R antibodies should precede the clinical course. In patients with very early relapse, it is important to consider reasons for the failure of the previous therapy (e.g., compliance, low drug levels, insufficient B cell depletion, presence of anti-rituximab antibodies). ‡Cyclophosphamide can be repeated; however, physicians must take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. MN — membranous nephropathy; PCR — protein-creatinine ratio; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

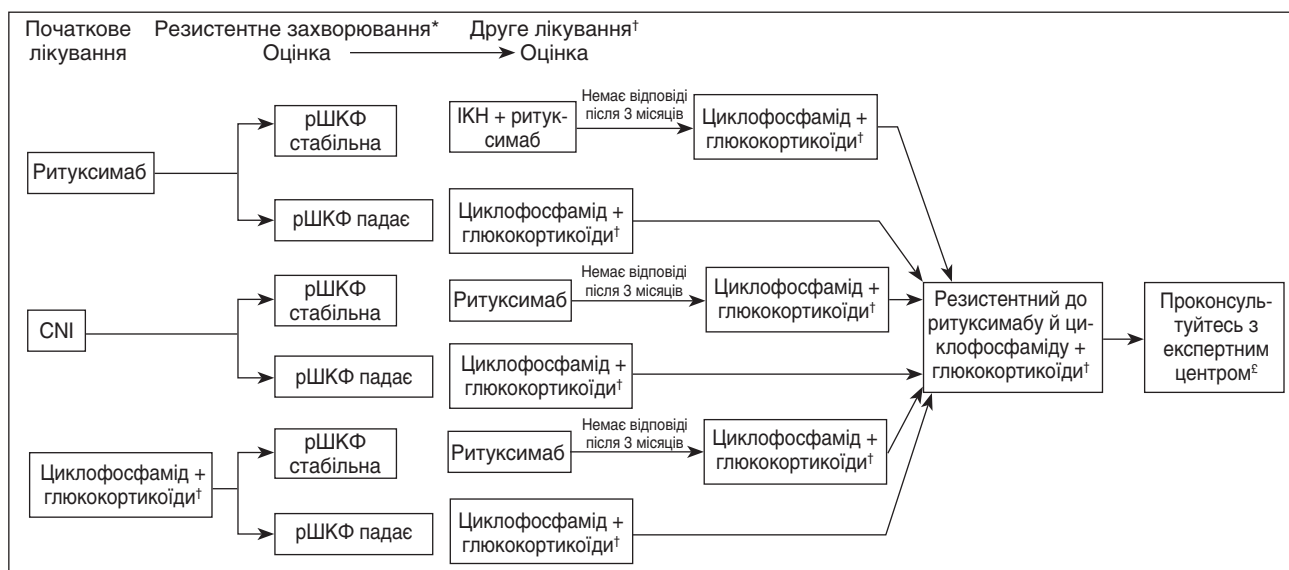


Рисунок 35. Лікування резистентної МН. Деталі загальноприйнятих схем лікування показано на рис. 32

*Оцінка: у пацієнтів з резистентним захворюванням слід перевіряти дотримання й контролювати ефективність (наприклад, відповідь В-клітин, антитіла до ритуксимабу, рівні IgG, лейкоцитопенія під час циклофосфаміду, рівні ІКН). Стійкої протеїнурії недостатньо для визначення резистентності. Якщо протеїнурія зберігається, а сироватковий альбумін підвищився, слід розглянути вторинний фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС). Це також підтверджується зникненням антитіл проти PLA2R. У пацієнтів зі стійкою протеїнурією з нормальними або близькими до нормального рівнями сироваткового альбуміну або пацієнтам зі стійкою протеїнурією, незважаючи на втрату антитіл до PLA2R, слід розглянути можливість проведення біопсії нирки для підтвердження активного МН. †Друге лікування залежить від тяжкості погіршення рШКФ за показаннями. Якщо ритуксимаб обрано для другого лікування, відповідь протеїнурії та антитіл до PLA2R слід оцінити через 3 місяці. Лікування циклофосфамідом слід проводити з урахуванням максимально переносимої дози: кумулятивна доза не повинна перевищувати 10 г, якщо потрібне збереження фертильності. Сукупна доза не повинна перевищувати 36 г, щоб обмежити ризик злоякісних новоутворень. Експертні центри все ще можуть використовувати більше, виходячи з оцінки ризику та користі. ‡Пацієнтам, які не реагували на ритуксимаб або циклофосфамід, слід проконсультуватися з експертним центром. Ці центри можуть вибрати експериментальну терапію (бортезоміб, анти-CD38-терапія і белімуаб) або вищу дозу традиційної імуносупресивної терапії. ІКН — інгібітор кальциневіну; рШКФ — оцінена швидкість клубочкової фільтрації; ФСГС — фокально-сегментарний гломерулосклероз; МН — мембранозна нефропатія; PLA2R — рецептор фосфоліпази А2 типу М

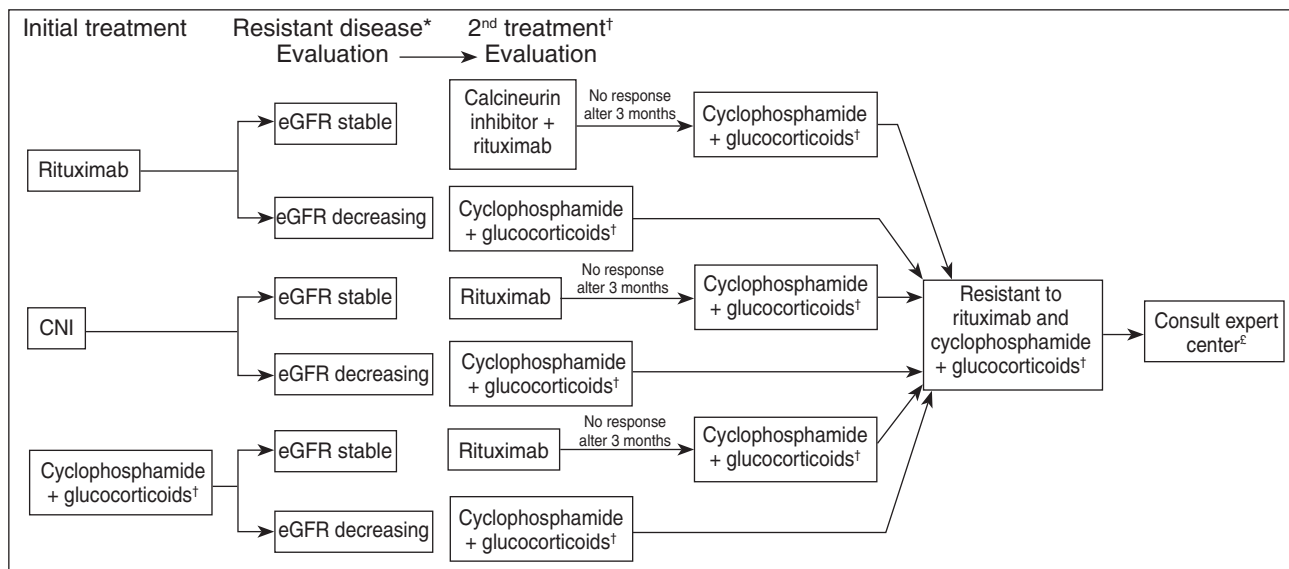


Figure 35. Management of resistant disease in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32

*Evaluation: In patients with resistant disease, compliance should be checked and efficacy monitored (e.g., B cell response, anti-rituximab antibodies, IgG levels, leukocytopenia during cyclophosphamide, CNI levels). Persistent proteinuria is not sufficient to define resistance. If proteinuria persists, while serum albumin has increased, one should consider secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). This would be further supported by the disappearance of anti-PLA2R antibodies. In patients with persistent proteinuria with normal or near-normal serum albumin levels or patients with persistent proteinuria despite loss of anti-PLA2R antibodies, a kidney biopsy should be considered to document active MN. †Second treatment is dependent on the severity of deterioration of eGFR as indicated. When rituximab is chosen as second treatment, the response of proteinuria and anti-PLA2R antibodies should be evaluated after 3 months. Cyclophosphamide treatment should take into account the maximal tolerable dose: the cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. Expert centers may still use more, based on weighing risk and benefits. ‡Patients who did not respond to rituximab or cyclophosphamide should have a consultation with an expert center. These centers may choose experimental therapies (bortezomib, anti-CD38 therapy, and belimumab) or a higher dose of conventional immunosuppressive therapy. CNI — calcineurin inhibitor; eGFR — estimated glomerular filtration rate; FSGS — focal segmental glomerulosclerosis; MN — membranous nephropathy; PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor

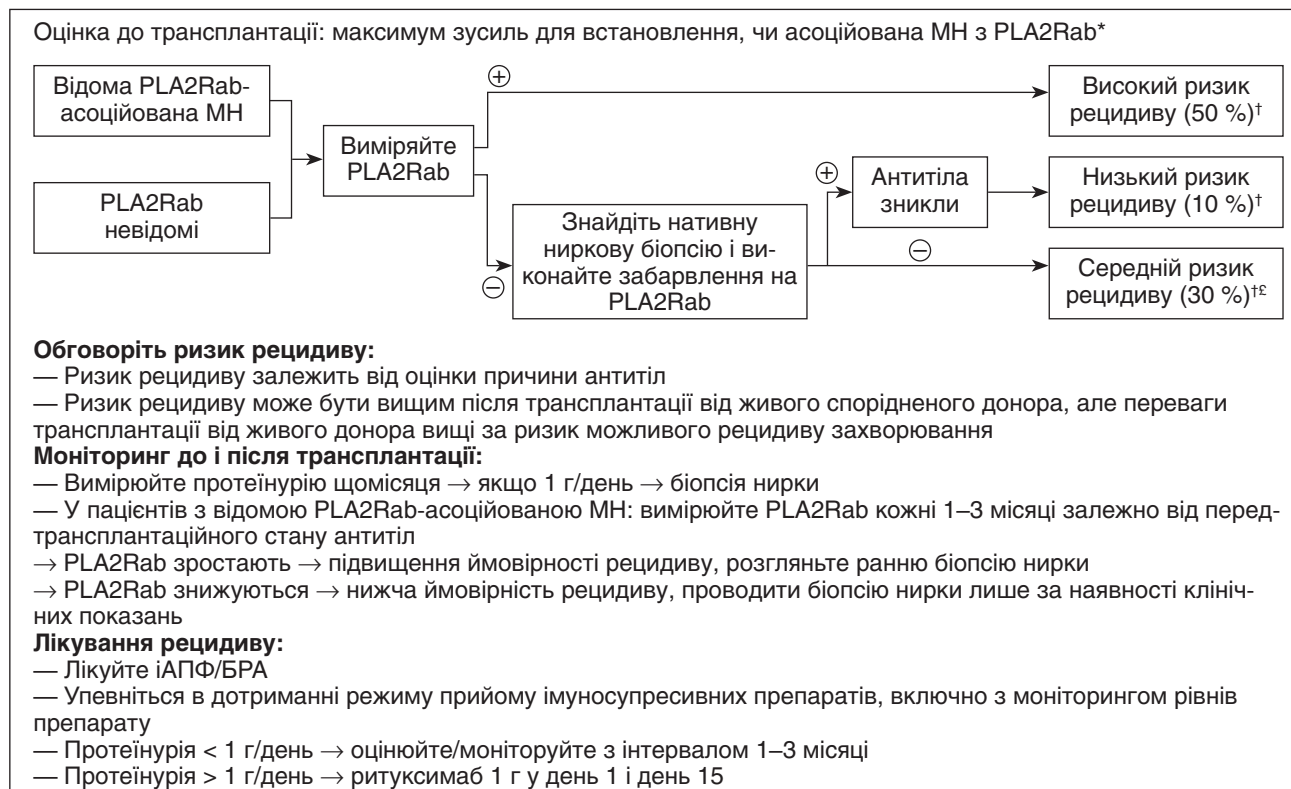


Рисунок 36. Оцінка реципієнта трансплантованої нирки з МН

*Доступні обмежені дані, але той самий алгоритм, імовірно, застосовується до анти-THSD7A-асоційованої МН. †Клінічний рецидив. ‡Оцінена середня частота рецидивів у пацієнтів з МН і неідентифікованим антигеном. Ми вважаємо, що в цих пацієнтів частоту рецидивів можна краще зрозуміти, оцінивши пацієнта на наявність антигену/антитіл THSD7A. МН — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази A2 типу M; THSD7A — домен тромбоспондину типу 1, що містить 7A

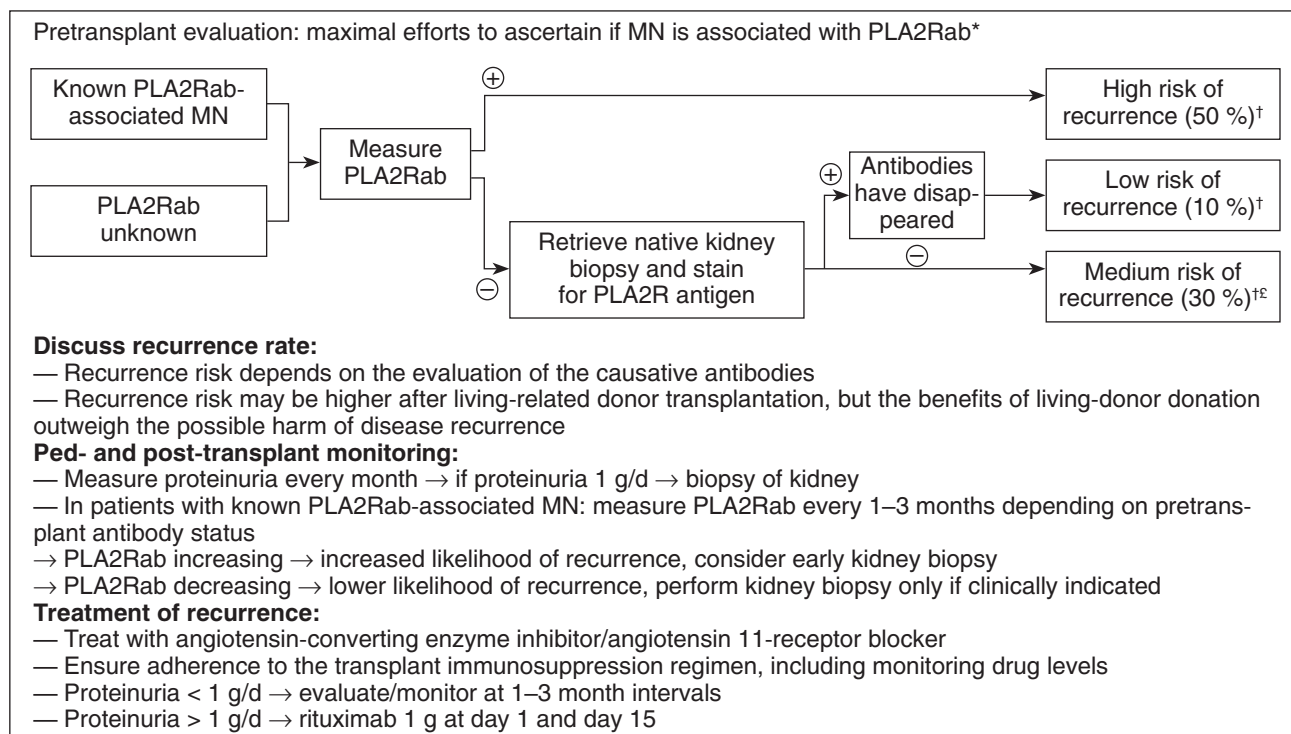


Figure 36. Evaluation of a kidney transplant recipient with MN

*Limited data available, but the same algorithm likely applies to anti- THSD7A-associated MN. †Clinical recurrence. ‡This is the estimated average recurrence rate for patients with MN and unidentified antigen. We suggest that in these patients the recurrence rate can be better estimated by evaluating the patient for THSD7A antigen/antibodies. MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7A — thrombospondin type-1 domain-containing 7A

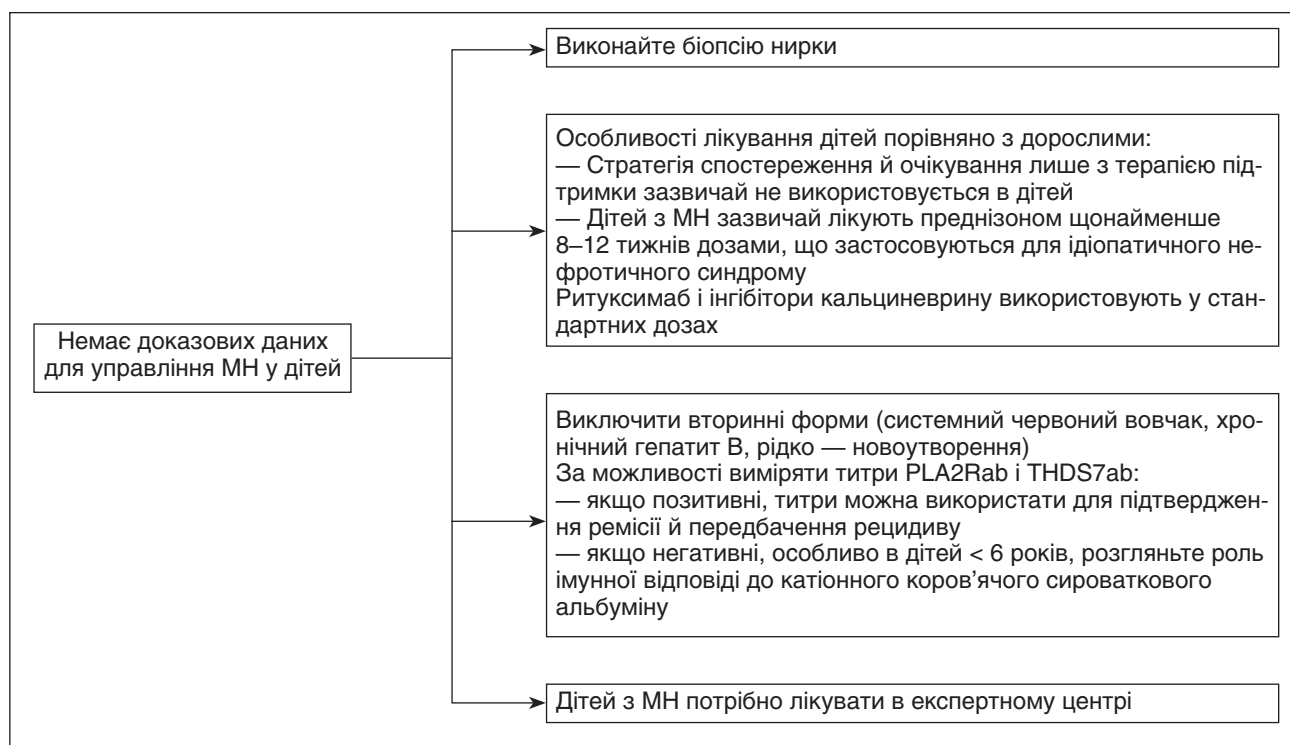


Рисунок 37. Ведення дітей із МН. HBV — вірус гепатиту В; МН — мембранозна нефропатія; PLA2Rab — антитіла проти рецептора фосфоліпази А2 типу М; THSD7Aab — антитіла проти тромбоспондину типу 1, що містить домен 7А

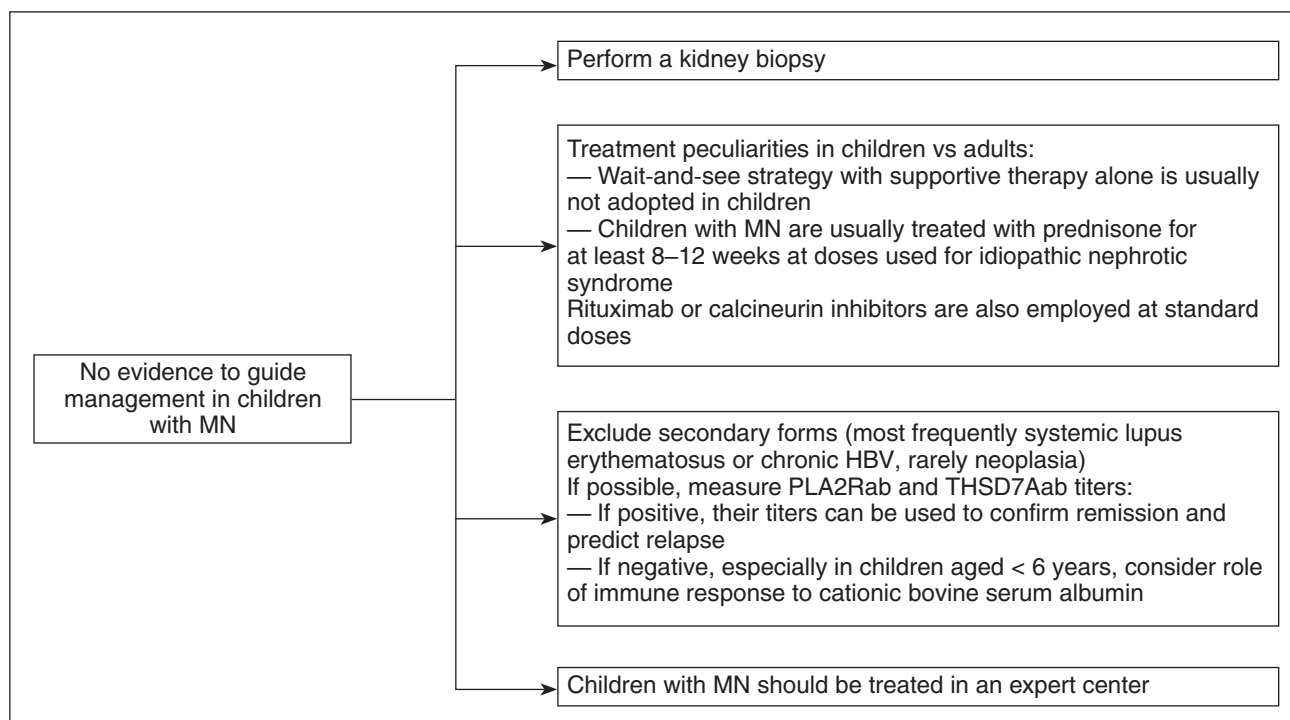


Figure 37. Management of children with MN. HBV — hepatitis B virus; MN — membranous nephropathy; PLA2Rab — antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7Aab — antibodies against thrombospondin type-1 domain-containing 7A

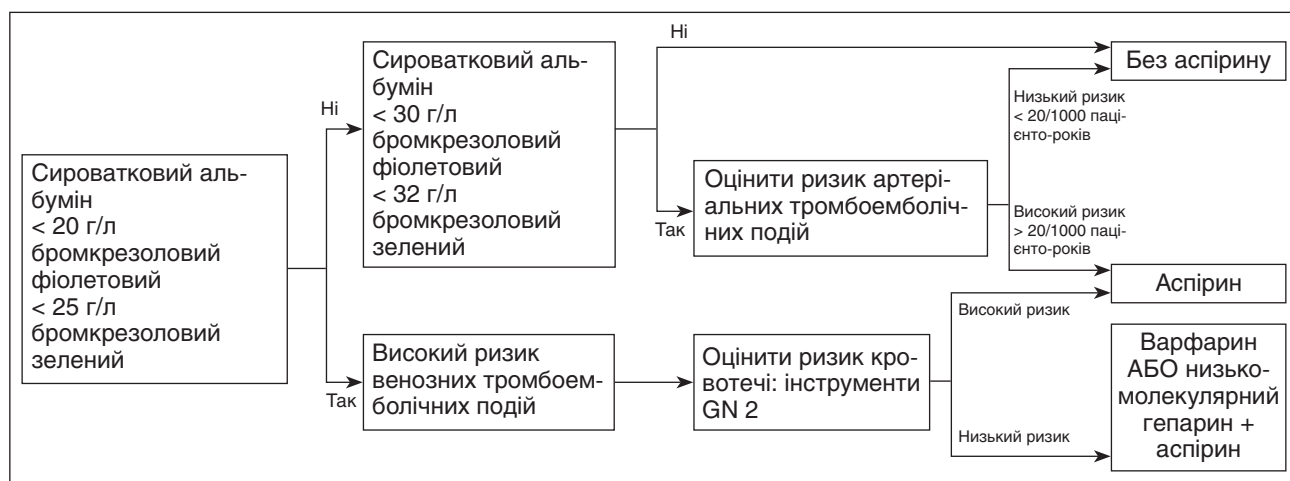


Рисунок 38. Антикоагулянтна терапія у хворих на МН. Адаптовано з Kidney International, том 89, випуск 5, Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Чи слід застосовувати аспірин для первинної профілактики тромботичних подій у пацієнтів з мембранозною нефропатією? С. 981-983, Copyright Copyright 2016, з дозволу Міжнародного товариства нефрології. Запропонований алгоритм антикоагулянтної терапії в пацієнтів з мембранозною нефропатією (МН). Цей алгоритм дає рекомендації для клініцистів.

Запропоновані граничні значення базуються на висновках експертів.

Розглядаючи терапію антикоагулянтами, важливо збалансувати переваги та ризики.

Нижче наведено важливі міркування:

1. Ризик тромботичних подій пов'язаний з рівнем сироваткового альбуміну. Важливо відзначити, що є велика різниця між результатами аналізів на сироватковий альбумін. Концентрація сироваткового альбуміну 25 г/л (2,5 г/дл) з бромкрезоловим зеленим (БКЗ) дорівнює концентрації 20 г/л (2,0 г/дл) з бромкрезоловим фіолетовим (БКФ) або імунонефелометричній оцінці. Імовірно, що більшість досліджень використовували аналіз БКЗ. Розгляньте можливість використання 25 г/л (2,5 г/дл) як порогового значення при використанні БКЗ і 20 г/л (2,0 г/дл) при використанні БКФ або імунонефелометрії.
2. Оцінити ризик венозного тромбозу й ризик кровотечі (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).
3. Пацієнти з МН і нефротичним синдромом також мають ризик розвитку артеріальних тромботичних подій. Ризик артеріальної тромбоемболії (АТЕ) залежить від віку, анамнезу попередніх подій, цукрового діабету, швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), паління й тяжкості нефротичного синдрому (НС). Оцінку ризику можна зробити за допомогою Фремінгемської шкали ризику, включно з попередніми подіями й протеїнурією.
4. Використання аспірину є недостатнім для запобігання венозній тромбоемболії (ВТЕ); застосування варфарину є достатнім для запобігання АТЕ.
5. Лікування варфарином: існує більша варіабельність міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) при нефротичному синдромі й низькій рШКФ; збільшується ризик тромбоутворення відразу після початку прийому високих доз варфарину. Розгляньте можливість розпочати антикоагулянтну терапію з низьких доз низькомолекулярного гепарину, а потім додати варфарин і, коли це терапевтично обґрунтовано, припинити прийом гепарину. Доброю альтернативою є використання низькомолекулярного гепарину + аспірин протягом 3 місяців перед переходом на варфарин, що дозволяє оцінити перебіг протеїнурії.
6. Глюкокортикоїди підвищують ризик тромбоутворення; отже, не можна пропускати антикоагулянтну терапію пацієнтам, які починають терапію преднізолоном.
7. Ризик АТЕ оцінюється за допомогою Фремінгемської шкали ризику з додатковим ризиком у разі низької рШКФ або високої протеїнурії. Оцінка ризику за Фремінгемською шкалою враховує вік, куріння, рівень холестерину в сироватці крові й кров'яний тиск.

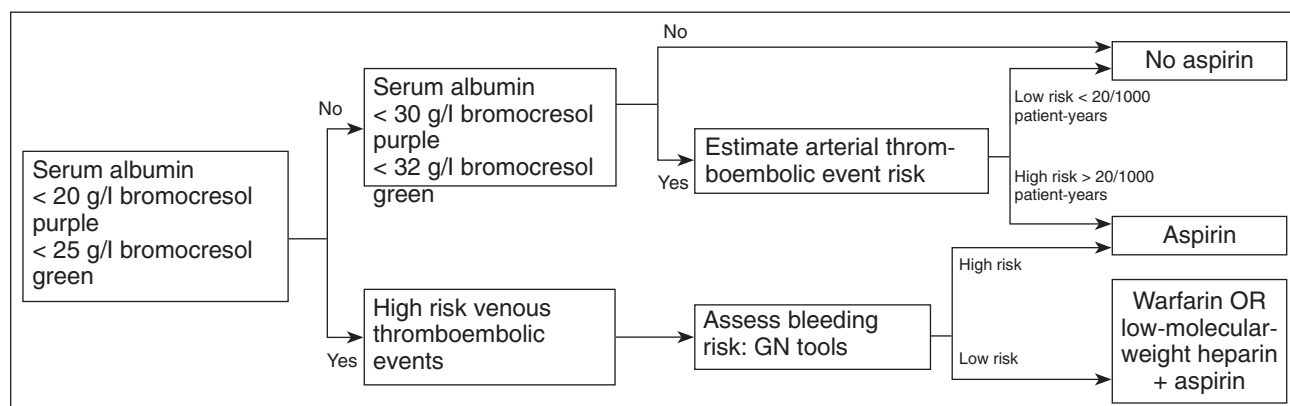


Figure 38. Anticoagulant therapy in patients with MN. Adapted from Kidney International, volume 89, issue 5, Hofstra J.M., Wetzels J.F.M. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981-983, Copyright Copyright 2016, with permission from the International Society of Nephrology. Proposed algorithm for anticoagulant therapy in patients with membranous nephropathy (MN). This algorithm provides guidance for the clinicians.

The proposed cutoff values are based on expert opinion. When considering anticoagulant therapy, it is important to balance benefits and risks. The following are important considerations:

1. The risk of thrombotic events is related to the level of serum albumin. It is important to note that there is a large difference among the serum albumin assays. A serum albumin concentration of 25 g/l (2.5 g/dl) with bromocresol green (BCG) equals a concentration of 20 g/l (2.0 g/dl) with bromocresol purple (BCP), or immunonephelometry. It is likely that most studies have used the BCG assay. Consider using 25 g/l (2.5 g/dl) as a threshold when using BCG, and 20 g/l (2.0 g/dl) when using BCP or immunonephelometry.
2. Assess risk of venous thrombosis and risk of bleeding (<https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html>).
3. Patients with MN and nephrotic syndrome are also at risk of developing arterial thrombotic events. The risk of arterial thromboembolism (ATE) is dependent on age, history of previous events, diabetes, estimated glomerular filtration rate (eGFR), smoking, and severity of nephrotic syndrome (NS). Risk assessment can be done using the Framingham risk score, and including previous events and proteinuria.
4. Use of aspirin is insufficient to prevent venous thromboembolism (VTE); use of warfarin is sufficient to prevent ATE.
5. Treatment with warfarin: there is more international normalized ratio (INR) variability in nephrotic syndrome and low eGFR; there is increased risk of thrombosis immediately after starting high-dose warfarin. Consider starting anticoagulation therapy with low-dose low-molecular-weight heparin and then folding-in warfarin and, when therapeutic, stopping the heparin. A good alternative is to use low-dose low-molecular-weight heparin + aspirin for a period of 3 months before switching to warfarin, allowing for judgment on the course of proteinuria.
6. Glucocorticoids increase the risk of thrombosis; thus, anticoagulant therapy should not be omitted in patients who start prednisone therapy.
7. ATE risk is estimated using the Framingham risk score, with added risk in case of low eGFR or higher proteinuria. The Framingham risk score takes into account age, smoking, serum cholesterol, and blood pressure.

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



Клінічні практичні рекомендації Британської ниркової асоціації: інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2)¹ у дорослих із хворобою нирок

Резюме рекомендацій

Автори:

Співголови робочої групи: асоц. професор Вільям Г. Геррінгтон та д-р Ендрю Х. Франкель

Повний текст рекомендацій доступний за посиланням: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries>

UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease

Summary of Recommendations

Authors:

Working Group co-chairs: Assoc. Prof. William G. Herrington & Dr Andrew H. Frankel

The full guideline is available at: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries>

Резюме рекомендацій

Рекомендації для використання у людей з рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м ²		
Розділ 2. Люди з ЦД 2-го типу		Рівень
1	2	3
1	Ми рекомендуємо призначення іНЗКТГ-2* у разі: а) САК ≥ 25 мг/ммоль, що пов'язане з діабетичною нефропатією; б) встановленої ішемічної хвороби серця або стабільної симптоматичної серцевої недостатності (незалежно від фракції викиду)	1A
2	Ми рекомендуємо призначення іНЗКТГ-2 при САК ≥ 25 мг/ммоль, що пов'язане з недіабетичною причиною [‡]	1B
3	Ми пропонуємо призначення іНЗКТГ-2 для корекції серцево-судинного ризику при рШКФ 25–60 мл/хв/1,73 м ² та САК < 25 мг/ммоль, розуміючи, що вплив на глікемічний контроль буде обмежений	2B
Розділ 3. Особи без ЦД		
1	Ми рекомендуємо призначення іНЗКТГ-2* у пацієнтів зі стабільною симптоматичною серцевою недостатністю (незалежно від фракції викиду)	1A
2	Ми рекомендуємо призначення іНЗКТГ-2* при САК ≥ 25 мг/ммоль, за винятком людей з полікістозом нирок або пацієнтів, які отримують імунологічну терапію з приводу захворювань нирок [‡]	1B

¹Призначення іНЗКТГ-2. — Прим. редактора.

Продовження табл.

1	2	3
*Перегляньте розділ 4 для короткого опису показань/ліцензованого використання. ‡DAPA-CKD надає ключові клінічні докази, за винятком людей із трансплантованою ниркою, полікістозом нирок, вовчаковим нефритом, ANCA-асоційованим васкулітом та тих, хто отримує імунологічну терапію з приводу захворювання нирок протягом останніх 6 місяців.		
Рекомендації до впровадження		
Розділи 2 і 3. Особи з ЦД або без нього (крім 1-го типу)		Рівень
1	Ми рекомендуємо використовувати інгібітори НЗКТГ-2 із доведеною ефективністю для даних показань*	1A
2	Ми рекомендуємо використовувати клінічно прийнятну блокаду РАС одним препаратом у поєднанні з іНЗКТГ-2, коли є показання та переносимість блокади РАС	1A
3	Ми пропонуємо дотримуватися рекомендацій NICE щодо скринінгу на альбумінурію (NICE NG203): одноразове САК ≥ 70 мг/ммоль або підтверджений результат у діапазоні 25–69 мг/ммоль відповідає рекомендаціям щодо використання іНЗКТГ-2 на основі альбумінурії	2C
4	Ми пропонуємо використовувати САК для оцінки значущої протеїнурії, щоб обґрунтувати використання іНЗКТГ-2: тест-смужки для оцінки співвідношення білок/креатинін, як правило, не слід використовувати (NICE NG203). Ми визнаємо, що можуть знадобитися більш доступні підходи до визначення ризику прогресування захворювання нирок, поки місцеві можливості вимірювання САК поліпшаться	2C
5	Ми вважаємо, що застосування для уповільнення прогресування захворювання нирок або ризику серцевої недостатності іНЗКТГ-2 можна продовжувати до тих пір, поки не виникне потреба в діалізі або трансплантації нирки	2B
6	Ми пропонуємо розглянути можливість спільного призначення іНЗКТГ-2 з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, коли кожен призначається окремо	2B
7	Ми вважаємо, що застосування іНЗКТГ-2 є сприятливим для ниркових подій у людей із ЦД 2-го типу, ймовірно, це ефект класу, але недостатньо даних про людей без ЦД, щоб формулювати остаточні висновки	2B
8	Ми вважаємо, що сприятливий вплив призначення іНЗКТГ-2 на серцеву недостатність, ймовірно, буде ефектом класу, незалежно від наявності чи відсутності ЦД	2B
Розділ 5a. Діабетичний кетоацидоз		Рівень
1	Ми рекомендуємо особам із ЦД 1-го типу приймати іНЗКТГ-2 лише під суворим наглядом спеціалістів з діабету	1C
2	Ми рекомендуємо людям із ЦД 2-го типу і великим ризиком діабетичного кетоацидозу (ДКА) (визначений у табл. 5a.1) призначати іНЗКТГ-2 з обережністю після обговорення зі спеціалістами з діабету	1C
3	Ми рекомендуємо припинити прийом іНЗКТГ-2, коли у пацієнта розвивається діабетичний кетоацидоз	1A
4	Ми пропонуємо, щоб після епізоду ДКА та коли був визначений очевидний фактор, що йому сприяє, було проведено обговорення з особою та клінічною групою, щоб з'ясувати, чи є переваги повторного призначення іНЗКТГ-2 або переважають ризики	2D
5	Починаючи прийом іНЗКТГ-2, ми пропонуємо поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми ДКА та надати інструкції щодо тимчасового припинення прийому іНЗКТГ-2 та негайного звернення до лікаря у разі розвитку таких симптомів	1C
6	Ми завжди пропонуємо рекомендації з вимушеного пропуску роботи під час прийому іНЗКТГ-2, також слід нагадувати пацієнтам про це під час кожного перегляду ліків	1C
7	Ми пропонуємо людям, які приймають іНЗКТГ-2, не дотримуватися кетогенної дієти	2C
8	Ми пропонуємо особам, які періодично голодують (наприклад, під час Рамадану), а особливо людям похилого віку, які приймають діуретики або хворіють на ХХН, розглянути можливість відмови від прийому інгібіторів НЗКТГ-2 протягом періоду голодування, а також особам із діабетом у разі поганого самопочуття слід провести тест на кетони	2D
Розділ 5b. Гіпоглікемія		
1	Ми рекомендуємо розглянути можливість зменшення дози інсуліну/сульфонілсечовини/меглітинідів на початку прийому інгібіторів НЗКТГ-2 для зниження ризику гіпоглікемії	1C
2	Ми рекомендуємо при початку прийому інгібіторів НЗКТГ-2 в осіб, які приймають сульфонілсечовину (наприклад, гліклазид) або меглітиніди (наприклад, репаглінід), при $HbA_{1c} < 58$ ммоль/ммоль та $rSHKF > 45$ мл/хв/1,73 м ² розглянути можливість зменшення дози сульфонілсечовини або меглітиніду на 50 % для зниження ризику гіпоглікемії	1C

1	2	3
3	Ми рекомендуємо розпочинати прийом інгібіторів НЗКТГ-2 особам, які приймають інсулін, але при $HbA1c < 58$ ммоль/моль і $rШКФ > 45$ мл/хв/1,73 м ² розглянути можливість зменшення дози інсуліну на 20 %, щоб уникнути гіпоглікемії	1C
4	Ми рекомендуємо на початку лікування інгібіторами НЗКТГ-2 особам, які приймають тільки метформін $\pm$ піоглітазон $\pm$ ДПП-4ї/гліптини або агоністи рецепторів GLP-1, не проводити корекції доз названих ліків	1C
Розділ 5с. Гостре ураження нирки, гіповолемія та калій		
1	Ми рекомендуємо пацієнтам, які почали приймати інгібітори НЗКТГ-2, не проводити звичайної ранньої оцінки функції нирок або рівня калію після початку лікування	1C
2	Ми вважаємо, що, якщо пацієнту проведена індивідуальна оцінка функції нирок протягом перших кількох тижнів після початку прийому інгібітору НЗКТГ-2, зниження рШКФ потрібно інтерпретувати з обережністю та в контексті очікуваного ефекту препарату, щоб уникнути необгрунтованого припинення лікування	2B
3	Ми пропонуємо особі, які приймають діуретики, консультувати щодо симптомів гіповолемії та порадити звернутися за медичною допомогою, якщо у них виникнуть такі симптоми після початку прийому іНЗКТГ-2	2B
4	Ми пропонуємо клініцистам розглянути необхідність консультації та, якщо необхідно, зменшити дозу діуретика або антигіпертензивного засобу в осіб, які, на їх думку, мають високий ризик гіповолемії	2C
5	Ми рекомендуємо тимчасово припинити прийом інгібіторів НЗКТГ-2 під час гострого захворювання (див. рекомендації щодо днів непрацездатності в розділі 5а.1.2)	1C
Розділ 5d. Ризик захворювання периферійних судин та ампутації		
1	Ми пропонуємо уникати застосування інгібіторів НЗКТГ-2 за наявності активних захворювань стоп (інфекція, виразка та ішемія) та утриматися від лікування тих, у кого виникають ускладнення на стопі під час прийому іНЗКТГ-2	2B
2	Ми пропонуємо спільний підхід до прийняття рішень із відповідними консультаціями щодо ризиків та переваг лікування та важливості рутинних профілактичних заходів із догляду за ногами: — для осіб із високим ризиком ампутації (попередні ампутації, наявні хвороби периферійних судин, периферична нейропатія); — повторне призначення інгібіторів НЗКТГ-2 після лікування та повного усунення ускладнень на стопі, які виникали під час прийому іНЗКТГ-2	2B
Розділ 5е. Ризик перелому		
1	В осіб із ХХН, які лікуються інгібіторами НЗКТГ-2, ми пропонуємо проводити моніторинг параметрів кісток, включаючи кальцій, фосфор і ПТГ, відповідно до стадії ХХН (див. NICE NG203)	2D
Розділ 5f. Супутні хвороби та уразливість		
1	Ми пропонуємо підхід до догляду, який враховує уразливість та коморбідність, якщо є доцільність його застосування. Це може включати: — встановлення цілей, цінностей та пріоритетів людини; — розгляд балансу захворювання та тягара лікування (наприклад, прогностичні переваги для людей з обмеженою очікуваною тривалістю життя або слабкістю); — узгодження індивідуального плану управління	2D
Розділ 5g. Мікотичні генітальні інфекції та гангрена Фурньє		
1	Ми рекомендуємо проконсультувати всіх пацієнтів щодо ризику мікотичних генітальних інфекцій перед початком застосування інгібіторів НЗКТГ-2	1D
2	Ми рекомендуємо усім пацієнтам отримувати консультації щодо догляду за собою, щоб підтримувати належну гігієну статевих органів	1C
3	Ми рекомендуємо всіх пацієнтів консультувати щодо симптомів мікотичних генітальних інфекцій і як звернутися за допомогою, включаючи самолікування	1D
4	Ми пропонуємо, щоб для тих пацієнтів, у яких в анамнезі були рецидивуючі мікотичні генітальні інфекції при призначенні іНЗКТГ-2, розглянути можливість запропонувати профілактичне протигрибкове лікування, яке слід переглянути через 6 місяців терапії або раніше, якщо є клінічні показання	2D
5	Ми вважаємо, що терапію іНЗКТГ-2 можна продовжувати під час лікування грибкових генітальних інфекцій	2D

Закінчення табл.

1	2	3
6	Ми підкреслюємо конкретне попередження регулюючого органу з обігу ліків і пропонуємо всім людям проводити консультації щодо симптомів гангрени Фурньє та порадити припинити прийом інгібіторів НЗКТГ-2 та терміново звернутися за допомогою, якщо у них з'являться такі симптоми	2D
Розділ 5h. Інфекція сечових шляхів		
1	Ми рекомендуємо тимчасово припинити прийом інгібіторів НЗКТГ-2 під час лікування пієло-нефриту або уросепсису (див. рекомендації щодо днів непрацездатності в розділі 5a.1.2)	1C
Розділ 5i. Діти, вагітність та грудне вигодовування		
1	Ми пропонуємо не застосовувати інгібітори НЗКТГ-2 дітям віком до 18 років	2D
2	Ми пропонуємо всім жінкам репродуктивного віку перед зачаттям проконсультуватися щодо ризику застосування інгібіторів НЗКТГ-2 під час вагітності	2D
3	Ми пропонуємо припинити терапію іНЗКТГ-2 після планування, підозри або підтвердження вагітності	2D
4	Ми пропонуємо не застосовувати інгібітори НЗКТГ-2 жінкам, які годують груддю	2D
Розділ 7a. Особи з ЦД 1-го типу		
1	Ми рекомендуємо починати прийом інгібіторів НЗКТГ-2 особам із ЦД 1-го типу лише під суворим наглядом спеціалістів з діабету	1C
2	Ми пропонуємо розглянути можливість направлення хворих із ЦД 1-го типу до групи спеціалістів із цукрового діабету для розгляду можливості призначення іНЗКТГ-2, якщо у них рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м ² та САК ≥ 25 мг/ммоль, що пов'язані з діабетичною нефропатією, незважаючи на те, що вони отримують максимально переносиму дозу іАПФ/БРА	2D
3	Ми рекомендуємо всім особам із ЦД 1-го типу, які почали приймати інгібітори НЗКТГ-2, забезпечити моніторинг кетонів, поінформувати про ознаки та симптоми ДКА та негайно звернутися за медичною допомогою, якщо розвивається будь-який із цих симптомів або рівень кетонів перевищує 0,6 ммоль/л	1B
Резюме		
Розділ 7b. Реципієнти нирки		Рівень
1	Зараз недостатньо доказів безпеки та ефективності для надання рекомендацій щодо застосування іНЗКТГ-2 в осіб із функціонуючою трансплантованою ниркою	–
2	Будь-яке застосування іНЗКТГ-2 для лікування цукрового діабету у реципієнта трансплантованої нирки має оцінюватися шляхом міждисциплінарного обговорення	2D
Розділ 7c. Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду та гостра декомпенсована серцева недостатність		
1	На даний момент недостатньо доказів для надання подальших рекомендацій щодо застосування іНЗКТГ-2 в осіб із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю	–

Summary of recommendations

Recommendations for use in people with an eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m²		
Section 2. People with type 2 DM		Grade
1	2	3
1	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with: a) uACR of ≥ 25 mg/mmol attributed to diabetic nephropathy; b) Established coronary disease or stable symptomatic heart failure (irrespective of ejection fraction)	1A
2	We recommend initiating SGLT-2 inhibition in those with a uACR of ≥ 25 mg/mmol attributable to a non-diabetic cause*	1B
3	We suggest initiating SGLT-2 inhibition to modify cardiovascular risk in those with an eGFR 25–60 mL/min/1.73 m ² and uACR < 25 mg/mmol, recognising effects on glycaemic control will be limited	2B
Section 3. People without DM		
1	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with stable symptomatic heart failure (irrespective of ejection fraction)	1A

1	2	3
2	We recommend initiating SGLT-2 inhibition* in those with a uACR of ≥ 25 mg/mmol, excluding people with polycystic kidney disease or on immunological therapy for renal disease* *See section 4 for summary of indications/licensed uses. *DAPA-CKD provides the key clinical evidence and excluded people with a kidney transplant, polycystic kidney disease, lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, and those receiving immunological therapy for renal disease in the last 6 months	1B
Recommendations for implementation		
Sections 2 & 3. People with or without DM (excluding type 1)		Grade
1	We recommend using SGLT-2 inhibitors with demonstrated efficacy for their given indications*	1A
2	We recommend using clinically appropriate single agent RAS blockade in combination with SGLT-2 inhibition, wherever RAS blockade is indicated and tolerated	1A
3	We suggest following NICE guidelines on screening for albuminuria (NICE NG203): a single uACR of ≥ 70 mg/mmol or a confirmed measurement between 25–69 mg/mmol fulfil recommendations for use of SGLT-2 inhibition based on albuminuria	2C
4	We suggest using uACR to assess for sufficient proteinuria to guide SGLT-2 inhibitor use: reagent strips and protein:creatinine ratio should generally not be used (NICE NG203). We recognise that more pragmatic approaches to identifying risk of kidney disease progression may be necessary whilst local access to uACR measurement is improved	2C
5	We suggest that when used to slow kidney disease progression or heart failure risk, SGLT-2 inhibition can be continued until the need for dialysis or kidney transplantation arises	2B
6	We suggest that co-prescription of SGLT-2 inhibition with MRA can be considered, where each are individually indicated	2B
7	We suggest the beneficial effects of SGLT-2 inhibition on renal outcomes in people with type 2 DM are likely to be a class effect, but there is insufficient data in people without DM to be conclusive	2B
8	We suggest the beneficial effects of SGLT-2 inhibition on heart failure are likely to be a class effect, irrespective of the presence or absence of DM	2B
Section 5a. Diabetic ketoacidosis		Grade
1	We recommend that people with type 1 DM should only have SGLT-2 inhibitors initiated under the strict direction of the diabetes team	1C
2	We recommend that people with type 2 DM at greater risk of DKA (defined in Table 5a.1) should have SGLT-2 inhibitors initiated with caution after discussion with the diabetes team	1C
3	We recommend SGLT-2 inhibitors are discontinued when a patient develops DKA	1A
4	We suggest that after an episode of DKA and where a clear contributing factor has been identified, there should be discussion with the person and clinical team to establish whether the benefits of reintroducing an SGLT-2 inhibitor outweigh the risks	2D
5	When initiating SGLT-2 inhibitors, we suggest that individuals should be advised on the signs and symptoms of DKA and be instructed to temporarily withhold SGLT-2 inhibitors and to seek immediate medical advice if symptoms develop	1C
6	We recommend always offering advice on sick day guidance when initiating SGLT-2 inhibitors and reminding them of this at every medication review	1C
7	We suggest that individuals taking SGLT-2 inhibitors should be advised against following a ketogenic diet	2C
8	We suggest that for people who choose to intermittently fast (e.g. for Ramadan), and particularly for those who are elderly, on diuretics or have CKD, consider withholding SGLT-2 inhibitors for the duration of the fasting period and for those people with diabetes ketone testing should be undertaken if unwell	2D
Section 5b. Hypoglycaemia		Grade
1	We recommend considering reducing the dose of insulin/SUs/meglitinides when initiating SGLT-2 inhibitors to reduce the risk of hypoglycaemia	1C
2	We recommend that when initiating SGLT-2 inhibitors in people taking SUs (e.g. gliclazide) or meglitinides (e.g. repaglinide) when the HbA1c < 58 mmol/mol AND eGFR > 45 mL/min/1.73 m ² , consider reducing dose of SU or meglitinide by 50 % to reduce risk of hypoglycaemia	1C
3	We recommend that when starting SGLT-2 inhibitors in people taking insulin when the HbA1c < 58 mmol/mol AND eGFR > 45 mL/min/1.73 m ² , consider reducing the insulin dose by 20 % to avoid hypoglycaemia	1C

Continuation of the table

1	2	3
4	We recommend that when starting SGLT-2 inhibitors in people taking only metformin ± pioglitazone ± DPP-4i/gliptins or GLP-1RA therapy, no dosage adjustment is necessary	1C
Section 5c. Acute kidney injury, hypovolaemia and potassium		
1	We recommend that individuals initiated on an SGLT-2 inhibitor do not routinely require an early assessment of renal function or potassium following initiation of treatment	1C
2	We suggest that if an individual has a renal function assessment within the first few weeks post initiation of an SGLT-2 inhibitor, a decline in eGFR needs to be interpreted with caution and in the context of an expected drug effect to avoid unwarranted discontinuation of treatment	2B
3	We suggest that individuals on diuretics are counselled on the symptoms of hypovolaemia and advised to seek medical attention if they develop any such symptoms after starting SGLT-2 inhibition	2B
4	We suggest that clinicians consider an early clinical review and if appropriate a diuretic or antihypertensive dose reduction in individuals they consider at high risk of hypovolaemia	2C
5	We recommend that SGLT-2 inhibitors are temporarily withheld during acute illness (see sick-day guidance in section 5a.1.2)	1C
Section 5d. Peripheral vascular disease and amputation risk		
1	We suggest avoiding initiation of SGLT-2 inhibitors in the presence of active foot disease (infection, ulceration and ischaemia) and withholding treatment in those who develop foot complications whilst taking an SGLT-2 inhibitor	2B
2	We suggest a shared decision-making approach, with appropriate counselling on risks and benefits of treatment and the importance of routine preventative foot care measures for: — Individuals at high risk of amputation (previous amputations, existing PVD, peripheral neuropathy); — Re-initiation of SGLT-2 inhibitors after treatment and full resolution of a foot complication that occurred whilst taking SGLT-2 inhibitors	2B
Section 5e. Fracture risk		
1	In people with CKD treated with SGLT-2 inhibitors, we suggest monitoring of bone parameters including calcium, phosphate and PTH should be performed as appropriate for CKD stage (see NICE NG203)	2D
Section 5f. Multimorbidity and frailty		
1	We suggest an approach to care that takes account of frailty and multimorbidity where these apply. This can include: — Establishing the person's goals, values and priorities; — consideration of the balance of disease and treatment burden (for example, prognostic benefits in people with limited life expectancy or frailty); — agreeing an individualised management plan	2D
Section 5g. Mycotic genital infections and Fournier's gangrene		
1	We recommend that all people are counselled on the risks of mycotic genital infections prior to initiation of SGLT-2 inhibitors	1D
2	We recommend that all people are counselled on self-care to maintain good genital hygiene	1C
3	We recommend that all people are counselled on the symptoms of mycotic genital infections and how to seek help including self-management	1D
4	We suggest that for those individuals with a history of recurrent mycotic genital infections on SGLT-2 inhibition, consideration is given to offering prophylactic anti-fungal treatment, which should be reviewed after 6 months of therapy or earlier if clinically indicated	2D
5	We suggest that SGLT-2 inhibitor therapy can be continued during the treatment of mycotic genital infections	2D
6	We highlight the specific MHRA warning and suggest that all people are counselled on the symptoms of Fournier's gangrene and advised to stop SGLT-2 inhibitors and to seek urgent help if they develop such symptoms	2D
Section 5h. Urinary tract infection		
1	We recommend temporary discontinuation of SGLT-2 inhibitors when treating pyelonephritis or urosepsis (see sick-day guidance in section 5a.1.2)	1C
Section 5i. Children, pregnancy and breastfeeding		
1	We suggest SGLT-2 inhibitors are not used in children under 18 years of age	2D

End of the table

1	2	3
2	We suggest that all women of child-bearing potential are counselled, prior to conception, on the risks of SGLT-2 inhibitors during pregnancy	2D
3	We suggest SGLT-2 inhibitor therapy is discontinued upon planning, suspicion or confirmation of pregnancy	2D
4	We suggest SGLT-2 inhibitors are not used in women who are breastfeeding	2D
Section 7a. People with type 1 DM		
1	We recommend that SGLT-2 inhibitors be initiated in people with type 1 DM, only under the strict direction of the diabetes team	1C
2	We suggest considering referring people with type 1 DM to the specialist diabetes team, for consideration of an SGLT-2 inhibitor, if they have an eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m ² and an uACR ≥ 25 mg/mmol attributable to diabetic nephropathy despite being on maximum tolerated ACEi/ARB	2D
3	We recommend all people with type 1 DM started on SGLT-2 inhibitors be provided with ketone monitoring, be advised on the signs and symptoms of DKA and to seek immediate medical advice if any of these symptoms develop or ketone levels are > 0.6 mmol/L	1B
Summary statements		
Section 7b. Kidney transplant recipients		Grade
1	There is currently insufficient evidence on safety and efficacy to provide recommendations for use of SGLT-2 inhibition in people with a functioning kidney transplant	–
2	Any use of SGLT-2 inhibition to treat diabetes mellitus in a kidney transplant recipient should be evaluated by multi-disciplinary discussion	2D
Section 7c. Heart failure with preserve ejection fraction and acutely decompensated heart failure		
1	There is currently insufficient evidence to provide further recommendations for use of SGLT-2 inhibition in people with acutely decompensated heart failure	–

Переклад:

проф. Іванов Д.Д., к.м.н. Іванова М.Д., за редакцію проф. Соколової Л.К. ■

Оновлення щодо застосування толваптану для лікування автосомно-домінантного полікістозу нирок (АДПН): консенсусна заява від імені Робочої групи ERA зі спадкових захворювань нирок, Європейської довідкової мережі з рідкісних захворювань нирок та Polycystic Kidney Disease International

An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International

Roman-Ulrich Müller, A. Lianne Messchendorp, Henrik Birn, Giovambattista Capasso, Emilie Cornec-Le Gall, Olivier Devuyst, Albertien van Eerde, Patrick Guirchoun, Tess Harris, Ewout J. Hoorn, Nine V.A.M. Knoers, Uwe Korst, Djallila Mekahli, Yannick Le Meur, Tom Nijenhuis, Albert C.M. Ong, John A. Sayer, Franz Schaefer, Aude Servais, Vladimir Tesar, Roser Torra, Stephen B. Walsh and Ron T. Gansevoort

Nephrol. Dial. Transplant. 2022. 37. 825-839. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>. Advance Access publication date 19 November 2021

Рекомендація 1.1. Ми вважаємо, що лікування толваптаном можна розпочати у дорослих пацієнтів з АДПН віком ≤ 55 років із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², у яких було продемонстровано або є ймовірним швидке прогресування захворювання на основі ієрархічного алгоритму рішення (див. Рекомендацію 6).

Рекомендація 1.2. Ми рекомендуємо не призначати толваптан пацієнтам з показником рШКФ, індексованим за віком, що свідчить про повільно прогресуючу хворобу (< 40 років, немає межі рШКФ; 40–44 роки, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²; 45–49 років, ≥ 75 мл/хв/1,73 м²; 50–55 років, ≥ 60 мл/хв/1,73 м²).

Рекомендація 2.1. Ми рекомендуємо починати лікування толваптаном, як тільки можна визначити швидке прогресування захворювання у пацієнтів віком ≥ 18 років.

Рекомендація 2.2. Ми пропонуємо припинити лікування толваптаном, коли пацієнти наближаються до ниркової недостатності (тобто потребують НЗТ).

Рекомендація 3.1. Підтверджене щорічне зниження рШКФ на ≥ 3 мл/хв/1,73 м² визначає швидке прогресування захворювання. Оцінка втрати рШКФ повинна бути ви-

Recommendation 1.1. We suggest that treatment with tolvaptan can be initiated in adult ADPKD patients ≤ 55 years of age with an eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m² who have demonstrated or who are likely to have rapidly progressive disease based on a hierarchical decision algorithm (see Recommendation 6).

Recommendation 1.2. We recommend not to start tolvaptan in patients with an eGFR indexed for age suggesting slowly progressive disease (< 40 years, no eGFR limit; 40–44 years, ≥ 90 mL/min/1.73 m²; 45–49 years, ≥ 75 mL/min/1.73 m²; 50–55 years, ≥ 60 mL/min/1.73 m²).

Recommendation 2.1. We recommend tolvaptan treatment be started as soon as rapid disease progression can be determined in patients ≥ 18 years of age.

Recommendation 2.2. We suggest tolvaptan treatment be discontinued when patients approach kidney failure (i.e. the need for RRT).

Recommendation 3.1. A confirmed annual eGFR decline ≥ 3 mL/min/1.73 m² defines rapid disease progression. The estimation of eGFR loss should be reli-

рогідною і базуватися на щонайменше п'яти вимірюваннях протягом ≥ 4 років.

Рекомендація 3.2. Ми рекомендуємо оцінити й виключити інші причини зниження рШКФ як основні чинники, особливо у випадку нелінійного зниження рШКФ, у літніх пацієнтів та/або пацієнтів із численними супутніми захворюваннями, які можуть впливати на рШКФ.

Рекомендація 4.1. Ми рекомендуємо використовувати класифікацію Mayo як основний метод прогнозування ризику в рутинному клінічному спостереженні. Щоб забезпечити правильну класифікацію та виключити атипові випадки, рентгенологи/нефрологи, які мають досвід щодо АДПН, повинні переглядати дані МРТ (або КТ) на відповідність класифікації та для виключення атипових випадків (клас 2, див. рекомендацію 4.3).

Рекомендація 4.2. Класи за Mayo 1D і 1E вказують на швидке прогресування захворювання. Пацієнтів класу 1C за Mayo слід уважно розглядати через збіг із повільно прогресуючим захворюванням, і у цих пацієнтів слід шукати додаткові докази швидкого прогресування захворювання.

Рекомендація 4.3. Ми вважаємо, що швидке прогресування захворювання малоімовірно у пацієнтів з атиповою морфологією АДПН, як описано в класифікації Mayo (або за класами Mayo 1A і 1B).

Рекомендація 5.1. Коли первинна оцінка того, чи слід лікувати толваптаном, є непереконливою, ми рекомендуємо отримати повну клінічну картину для оптимального консультування та прийняття рішення.

Рекомендація 5.2. У зв'язку з цим ми пропонуємо використовувати оцінку PROPKD у випадках, коли оцінки рШКФ та/або класифікації Mayo є непереконливими або суперечливими. Оцінка > 6 є показником швидкого прогресування захворювання.

Рекомендація 5.3. Ми рекомендуємо не використовувати зміни загального об'єму нирок з часом як маркер прогресування в окремих пацієнтів.

Рекомендація 6. Ми пропонуємо використовувати ієрархічний алгоритм прийняття рішень, щоб оцінити, чи мають пацієнти з АДПН швидке прогресування або ймовірно швидке прогресування і, відповідно, можуть підлягати лікуванню.

Рекомендація 7. Ми заохочуємо до проведення подальших досліджень, які вивчають нові методи візуалізації та кандидатів у молекулярні біомаркери, що є легкими для вимірювання, недорогі інструменти для прогнозування ризику, але наявних на даний момент доказів недостатньо для підтримки їх використання в клінічній практиці.

Рекомендація 8. Ми вважаємо, що моніторинг ефективності лікування толваптаном на сьогодні має обмежену цінність в окремих пацієнтів, які отримують планове лікування.

Рекомендація 9.1. Ми рекомендуємо починати лікування толваптаном із дози 45 мг вранці та 15 мг у другій половині дня.

Рекомендація 9.2. Ми рекомендуємо цільову дозу 90/30 мг/добу, як правило, для всіх пацієнтів, за винятком випадків, коли виникає непереносимість або є протипоказання при взаємодії з іншими лікарськими засобами.

able and based on at least five measurements over a period of ≥ 4 years.

Recommendation 3.2. We recommend that other causes for eGFR decline should be assessed and excluded as major contributing factors, especially in case of non-linear eGFR decline, in older patients and/or patients with multiple comorbidities that can have an impact on eGFR.

Recommendation 4.1. We recommend the use of the Mayo Classification as the primary method for risk prediction in routine clinical care. MRI (or CT) scans should be reviewed by radiologists/nephrologists experienced in ADPKD to ensure correct classification and exclude atypical cases (Class 2, see Recommendation 4.3).

Recommendation 4.2. Mayo Classes 1D and 1E indicate rapid disease progression. Mayo Class 1C patients should be carefully considered due to the overlap with slowly progressive disease and additional evidence for rapid disease progression should be sought in these patients.

Recommendation 4.3. We suggest that rapid disease progression is unlikely in patients with atypical morphology of ADPKD, as described in the Mayo Classification (or with Mayo Classes 1A and 1B).

Recommendation 5.1. When the initial assessment whether or not to treat with tolvaptan is inconclusive, we recommend that a full clinical picture should be obtained to allow for optimal counseling and decision-making.

Recommendation 5.2. In this regard, we suggest that the PROPKD score should be used in cases in which the eGFR and/or Mayo Classification estimates are inconclusive or contradictory. A score > 6 is an indicator of rapid disease progression.

Recommendation 5.3. We recommend not to use TKV changes over time as a marker of progression in individual patients.

Recommendation 6. We suggest using a hierarchical decision algorithm to assess whether ADPKD patients are rapid progressors or likely rapid progressors and accordingly may qualify for treatment.

Recommendation 7. We encourage further studies examining novel imaging and molecular biomarker candidates as easy to measure, inexpensive tools for risk prediction, but currently available evidence is not sufficient to support their use in clinical routine.

Recommendation 8. We suggest that monitoring tolvaptan treatment efficacy has currently limited value in individual patients in routine care.

Recommendation 9.1. We recommend tolvaptan treatment be started with a dose of 45 mg in the morning and 15 mg in the afternoon.

Recommendation 9.2. We recommend that a target dose of 90/30 mg/day should generally be aimed for in all patients unless this becomes intolerable or is contraindicated by drug interactions.

Recommendation 9.3. We suggest that titration to the target dose should be performed directly after ini-

Рекомендація 9.3. Ми пропонуємо титрування до цільової дози безпосередньо після початку лікування. Підходить як щотижнева, так і місячна схема підвищення дози.

Рекомендація 10.1. Ми рекомендуємо обговорювати з пацієнтами побічні ефекти та вплив на спосіб життя, коли розглядають можливість початку лікування толваптаном. Лікарі повинні знати про побічні ефекти, протипоказання та лікарські взаємодії толваптану.

Рекомендація 10.2. Ми рекомендуємо перевіряти функцію печінки щомісяця протягом перших 18 місяців лікування та кожні 3 місяці після цього.

Рекомендація 10.3. Пацієнтам, у яких спостерігаються ознаки печінкової токсичності після прийому толваптану, препарат не повинен призначатися повторно. Слід виключити альтернативні причини ураження печінки.

Рекомендація 10.4. Ми рекомендуємо регулярно перевіряти рівень натрію в плазмі, а також співвідношення креатинін/сечовина у сироватці крові та масу тіла у пацієнтів, які отримують толваптан.

Рекомендація 11.1. Перед початком лікування толваптаном всіх пацієнтів слід повідомити про поліурію та її практичні наслідки.

Рекомендація 11.2. Пацієнтам, які починають лікування толваптаном, слід надавати консультації щодо заходів, які можуть зменшити поліурію, з акцентом на зменшення споживання натрію.

Рекомендація 11.3. Потенційні ситуації, у яких слід тимчасово припинити прийом толваптану через ризик зневоднення, слід обговорити з усіма пацієнтами перед початком лікування.

Рекомендація 12. Ми пропонуємо не рекомендувати збільшення споживання рідини як альтернативу толваптану. Незважаючи на це, хоча офіційних доказів бракує, здається доцільним рекомендувати пацієнтам з АДПН, які не отримували блокатор V2R, дотримуватися дієти з низьким вмістом солі (3–5 г/день) та споживати багато води (3–4 л/день) для гальмування швидкого прогресування захворювання.

Рекомендація 13. Ми пропонуємо, щоб приймав первинне рішення про лікування та проводив консультування пацієнта щодо цього варіанта лікування нефролог, який має досвід застосування толваптану при АДПН. ■

tiation of treatment. Both a weekly and a monthly dose escalation scheme are appropriate.

Recommendation 10.1. We recommend discussing adverse effects and impacts on lifestyle with patients when considering starting tolvaptan. Treating physicians need to be aware of the adverse effects, contraindications and drug interactions of tolvaptan.

Recommendation 10.2. We recommend measuring liver function monthly during the first 18 months of treatment and every 3 months thereafter.

Recommendation 10.3. Patients showing signs of relevant liver toxicity upon exposure to tolvaptan should not be re-exposed. Alternative causes of liver damage should be excluded.

Recommendation 10.4. We recommend that plasma sodium levels as well as serum creatinine/BUN and body weight should be checked regularly in patients on tolvaptan.

Recommendation 11.1. Polyuria and its practical consequences should be addressed specifically with all patients before starting tolvaptan.

Recommendation 11.2. Counseling should be provided to patients starting tolvaptan regarding measures that can decrease polyuria, with a focus on reducing sodium intake.

Recommendation 11.3. Potential situations in which tolvaptan should be temporarily stopped due to the risk of dehydration should be discussed with all patients before initiation.

Recommendation 12. We suggest that increased fluid intake should not be recommended as an alternative equal to tolvaptan. This notwithstanding, although formal evidence is lacking, it seems prudent to advise ADPKD patients not treated with a V2R blocker to adhere to a low-salt diet (3–5 g/day) and high water (3–4 L/day) intake to improve the rate of disease progression.

Recommendation 13. We suggest that the initial treatment decision and patient counseling regarding this treatment option should be performed by a nephrologist experienced in the use of tolvaptan for ADPKD. ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова ■

Іванов Д.Д.

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

Нирковозамісна терапія та глобальні проблеми: світовий досвід та наші виклики

Резюме. Проблема нирковозамісної терапії (НЗТ) є актуальною в сучасному світі у зв'язку із великою кількістю людей, які мають хронічну хворобу нирок (ХХН). Згідно із сучасними даними, близько 10–11 % людей страждають на ХХН, з яких до 5 % потребують НЗТ. На жаль, кількість людей із ХХН у світі збільшується, що визначає зростаючу потребу у НЗТ. Існують три види НЗТ, а саме: гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз (ПД) і трансплантація нирки. Трансплантація нирки є найефективнішим методом НЗТ, проте її можливості у світі обмежені. Тому більшість людей отримують гемо- або перитонеальний діаліз. Але віддалені ефекти вибору методу діалізу не завжди передбачувані. ПД та ГД демонструють подібну ефективність протягом перших двох років. Подальші дослідження, що проводились, із порівняння ефективності двох методів не дозволяють отримати чітку картину через різницю вихідних даних пацієнтів та різницю у часі початку лікування. Зрозумілим є те, що ПД порівняно з ГД може мати значні переваги у країнах з низьким доходом через ресурсозатратність останнього. Відомі переваги перитонеального діалізу, до яких слід віднести гнучкість використання, високу якість життя та збереження залишкової функції нирок, підвищують його привабливість, особливо для молодих людей із ХХН 5-ї стадії. Основними стратегіями на сьогодні є своєчасне виявлення та запобігання ХХН, контроль супутніх захворювань, а також розробка документів та рекомендацій для стандартизації та підвищення якості нирковозамісної терапії.

Ключові слова: нирковозамісна терапія; хронічна хвороба нирок; перитонеальний діаліз; гемодіаліз; якість життя

Хронічна хвороба нирок (ХХН) займає важливе місце у світовій системі охорони здоров'я. Вагомий економічний та соціальний тягар захворювання зростає щорічно, а вартість адекватної підтримки таких пацієнтів досі залишається непосильною у багатьох країнах світу [1].

ХХН характеризується поступовою втратою функції нирки і, згідно з керівництвами KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012), визначається як будь-яка аномалія структури або функції нирки, наявна протягом 3 місяців і більше, із впливом на загальний стан здоров'я. Оскільки одними з найбільш важливих функцій нирки є фільтрація та виведення надлишку рідини, порушення її функції має визначальний ефект на усі органи та системи організму. Недостатність ниркової функції

може призвести до низки інших патологічних уражень, у тому числі зі сторони серцево-судинної системи [1, 2].

Близько 10 % світової популяції страждає на ХХН, однак поширеність та захворюваність значно варіюють у різних країнах та регіонах. Відомо, що ХХН не має вікової та расової приналежності, але люди із менш розвинених популяцій мають потенційно вищий ризик розвитку захворювання із асоційованими показниками захворюваності та летальності, що пов'язано із соціально-економічними факторами та обмеженим доступом до системи охорони здоров'я. При цьому різні країни вирішують проблему термінальної ХХН у різноманітний спосіб із варіабельним забезпеченням стратегії компонентів підтримки нирки, як-от: запобігання, виявлення, консервативне

лікування, можливість ниркової трансплантації та методи діалізу.

Лідерами у забезпеченні адекватного обсягу лікування на сьогодні є п'ять країн: США, Японія, Німеччина, Бразилія та Італія, що охоплює лише 12 % світової популяції. Країни із середнім рівнем доходу несуть значні витрати на лікування ХХН методом діалізу та трансплантації нирки, а країни із низьким доходом (112) нерідко не можуть дозволити такого лікування взагалі, що призводить до загибелі більше 1 мільйона осіб щорічно [1–4].

За останніми даними Global Burden of Disease study, ХХН займає 18-те місце серед причин смертності в усьому світі станом на 2010 рік, одразу після ВІЛ та СНІДу. **Станом на 2019 рік світова захворюваність на ХХН становила 13,4 % (11,7–15,1 %), а кількість пацієнтів із термінальною ХХН (ХХН5), що потребувала нирковозамісної терапії (НЗТ), сягала 7,083 мільйона.**

Більшість пацієнтів, які отримують адекватну нирковозамісну терапію, є мешканцями розвинених країн з великою старечою популяцією та доступною розвинутою інфраструктурою медичних послуг. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість пацієнтів із ХХН зростатиме разом із старінням популяції (кожна п'ята особа, старша від 65 років, має ХХН), разом із чим зростатиме економічний та соціальний тягар. Тому наголошується на важливості своєчасної діагностики та раннього виявлення захворювання для мінімізації проявів супутніх захворювань зі сторони інших органів та систем, уповільнення прогресування та збереження функції нирки [1, 2, 4, 5].

Основними причинами зростання захворюваності на ХХН є ріст захворюваності на цукровий діабет, гіпертензію, ожиріння та загальне старіння популяції. До менш поширених причин належать вроджені мальформації та нирковокам'яна хвороба. У специфічних регіонах до важливих причин також належать інфекції, зміни клімату, рослинні інтоксикації та загальна токсичність довкілля. Недоступність нирковозамісної терапії у малорозвинених країнах також робить вагомий внесок у несприятливу світову статистику [1, 5–7].

Основні стратегії, спрямовані на сповільнення поширення ХХН, включають оптимізацію діагностичного процесу та зниження серцево-судинних ризиків у населення. Серцево-судинні прояви ХХН разом із діабетом та гіпертензією є першопричинами потенційно летальних ускладнень ХХН, їх своєчасне виявлення та лікування дозволить уповільнити розвиток ХХН до термінальної та зберегти великі кошти. Прості, на перший погляд, алгоритми залишаються недооціненими у багатьох країнах світу, а обізнаність — невисокою як серед населення, так і серед представників системи охорони здоров'я [6, 8].

Для прогнозу прогресування ХХН важливо розуміти її причину, стадію, категорію ШКФ та протеїнурії та наявність супутніх факторів ризику. На

особливу увагу заслуговують пацієнти з 4-ю та 5-ю стадіями (ХХН4, ХХН5, рШКФ 15–29 та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно).

Прогресування до термінальної ХХН (ХХН5) може відбуватись у різний спосіб, але гіпертензія, як субстрат гіперперфузії та ішемії нирки, є ключовим фактором втрати її функції. Управління гіпертензією, за сучасними рекомендаціями, здійснюється низкою фармакотерапевтичних заходів, модифікацією дієти та способу життя. Основними клінічними ознаками погіршення функції нирки є рівень протеїнурії та сироваткового креатиніну, саме на них варто звертати увагу в першу чергу. Основними групами препаратів вибору для лікування гіпертензії при ХХН залишаються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів до ангіотензину-2. Модифікація дієти спрямована на добове зниження кількості солі у раціоні, що сприяє більш ефективному виведенню рідини та фільтрації, забезпечуючи збереження ниркою її функції. Консервативна терапія також спрямована на корекцію проявів цукрового діабету, уражень серцево-судинної системи, мінерального та електролітного балансу, анемії та кардіоренального синдрому, інтоксикації, когнітивних розладів. Зниження маси тіла за наявності її надлишку та фізичні вправи також доказово справляють сприятливий ефект [1, 2, 9].

Нирковозамісна терапія, що показана пацієнтам із ХХН4–5, включає діаліз та ниркову трансплантацію. KDIGO пропонує розпочинати діаліз за наявності одного або більше з наступних симптомів: ознаки термінальної недостатності функції нирки (серозити, аномалії кислотно-основного обміну, свербіж); неможливість консервативного регулювання волемії та рівня артеріального тиску; прогресуюче порушення стану харчування, що не коригується дієтою; порушення когнітивної функції. Зазвичай такі зміни спостерігаються при рШКФ 5–10 мл/хв/1,73 м², що відповідає термінальній ХХН (ХХН5) [2].

Ниркову трансплантацію у дорослих від живого донора дані керівництва пропонують розглянути при ШКФ < 20 мл/хв/1,73 м², за наявності доказів прогресуючої необоротної ХХН у попередні 6–12 місяців [2].

Трансплантація нирки є методом НЗТ, якому надається перевага, але існують множинні перешкоди у його запровадженні, загалом через низку соціальних та економічних труднощів у великій частині світу, а також через обмежений людський ресурс у команді підготовлених медиків для проведення операції та постопераційного догляду. Інші перепони можуть виникати через політичні, юридичні та культурні бар'єри, що існують у деяких країнах [1, 2].

Захворюваність та смертність при термінальній ХХН значною мірою залежить від обсягу та якості проведеного лікування. Порівняно з діалізом трансплантація нирки має нижчі показники смертності та серцево-судинних подій та кращу якість життя. Обмежений доступ до діалізу та/або трансплантації

значно утруднює підтримку здоров'я та якості життя даної групи пацієнтів. За статистикою 2019 року, показник трансплантації у країнах з низьким рівнем доходу залишається жалюгідно малим [1, 2, 6–10].

Щодо діалізу, то на сьогодні успішно використовуються обидва методи: гемодіаліз (ГД) та перитонеальний діаліз (ПД).

ПД призначається постійно або з перервами. Пацієнтам із дуже низькою рШКФ (< 15 мл/хв/1,73 м²) рекомендований постійний ПД. Беззаперечною перевагою ПД є можливість проводити його вдома на відміну від ГД, що проводиться у спеціалізованих центрах. Сесії ГД зазвичай проводяться тричі на тиждень, але збільшення частоти та тривалості сесій може мати переваги у пацієнтів із перевантаженням рідиною. Вибір методу, режиму та локації діалізу є складною задачею, вирішення якої спирається на наявні ресурси, досвід, вік та загальний стан пацієнта. Важливу роль відіграє оцінка готовності пацієнта до співпраці, його освіченість та самостійність. Не менш важливими є оцінка відстані до найближчого центру діалізу та час очікування трансплантації (за наявної можливості) [1, 2, 8].

Віддалені ефекти методу діалізу не завжди передбачувані. ПД та ГД демонструють подібну ефективність протягом перших двох років. Подальші дослідження, що проводились, із порівняння ефективності двох методів не дозволяють отримати чітку картину через різницю вихідних даних пацієнтів та різницю у часі початку лікування. Зрозумілим є те, що ПД порівняно з ГД може мати значні переваги у країнах з низьким доходом через ресурсозатратність останнього [1, 11].

Значна гетерогенність підходу до вибору методу діалізу нерідко продиктована наявністю або відсутністю того чи іншого методу та відсутністю чітких державних або інших організаційних протоколів. Вибір у більшості розвинених країн базується на стандартизованих доказових керівництвах, у той час як менш розвинені країни мають обмежений доступ до подібних документів або не мають його взагалі. Така нерівність призводить до радикальних відмінностей у якості надання допомоги пацієнтам з ХХН [12].

Так, більшість пацієнтів у світі дотримуються методу ГД, у той час як у країнах з низьким доходом переважним вибором є ПД. Основні причини цього — економічні та технічні, а також обмежена кількість навченого персоналу, що забезпечує підтримку відділення ГД. Окрім необхідності окремого приміщення та постійного контролю зі сторони медичного персоналу, відділення ГД потребують кваліфікованого технічного обслуговування та безперервних заходів з епідемічної безпеки (включаючи догляд за фістулою). Актуальним питанням ГД залишається спосіб очистки води та повторне використання діалізату з метою економії коштів, що, наприклад, неможливо у пацієнтів, інфікованих гепатитом В [12].

ПД залишається привабливим вибором у країнах із низьким рівнем доходу завдяки значно нижчій вар-

тості та дещо меншій кількості необхідних умов. Цей метод є простішим у виконанні, зручним для віддалених регіонів, потребує меншої кількості навченого персоналу, більш зручний в умовах масштабних катастроф та стихійних лих. Багато країн у світі досягли зниження загальної вартості лікування ХХН, дотримуючись політики «ініціального ПД». У розвинених країнах із добрими освітніми програмами для пацієнтів, де вони мають можливість самостійно обирати метод діалізу, близько 25 % обирають саме ПД і ефективно його дотримуються. **Актуальною перевагою ПД є більш комфортне управління анемією, що потребує менших доз заліза та препаратів — стимуляторів еритропоезу, оскільки на відміну від ГД не відбувається значної крововтрати.** Прицільної уваги, однак, потребує контроль рівня альбуміну, що може знижуватись через втрату в очерединній рідині. Відновлення сироваткового рівня білка можливо досягнути у тому числі шляхом використання пероральних добавок [11, 13].

Останніми роками популярність ПД зросла також завдяки появі процедури «термінового ПД», що визначається як початок ПД до традиційних двох тижнів від часу встановлення катетера (зазвичай одразу). Поява потреби у даній процедурі зумовлена зростанням раніше недиагностованої ХХН, що маніфестує у термінальній стадії. При терміновому початку діалізу ГД показав більший відсоток ускладнень від формування артеріовенозної фістули, таких як катетерзв'язана бактеріємія, інфікування катетера, ускладнення діалізу та госпіталізація, а ризик смертності при терміновому початку діалізу був на 80 % вищий при ГД протягом 1 року [14].

За часів пандемії COVID-19 ПД показав себе більш придатною опцією вибору НЗТ порівняно із ГД завдяки очевидним перевагам домашнього використання за необхідності ізоляції. Відсутність потреби у зайвому переміщенні до діалізного центру та обмеження соціальних контактів є сприятливим фактором обмеження передачі будь-якої ГРВІ. Стратегія, однак, вимагає постійної підтримки пацієнта, а встановлення катетера розглядається як термінова життєво необхідна процедура, що проводиться лапароскопічно через ризик формування аерозолів [15].

За даними останнього систематичного огляду та метааналізу Swanepoel та ін. (2020), що включав 21 дослідження за участю 29 000 пацієнтів, було оцінено якість життя пацієнтів із термінальною ХХН на ГД та ПД за допомогою інструмента Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL). Параметри оцінки включали наявність та тяжкість симптомів ХХН, статус роботи, соціальний статус та взаємодії, інші симптоми та стан когнітивної функції. Результати виявили, що пацієнти із ХХН5, тобто у термінальній стадії, оцінили свою якість життя як вищу на ПД, ніж ті, хто отримував ГД [16].

Незважаючи на позитивні риси, існують практичні проблеми ПД, що стосуються навчання пацієнтів користування та догляду за катетером, ризику інфек-

ції та здатності пацієнта отримати діалізат та катери за прийнятною ціною. Поліпшення проблеми діалізу можна досягти налаштуванням місцевого виробництва, та це нелегкий процес, і саме вартість є стримуючим фактором доступності ПД у менш розвинених країнах. Важливо пам'ятати, що до 15 % пацієнтів щорічно переходять на ГД після ПД через різноманітні (найчастіше — інфекційні) ускладнення, і на це необхідно зважати для їх адекватної подальшої підтримки [12].

Успіх програм із ПД значною мірою залежить від дотримання міжнародних стандартів, що були розроблені Міжнародним товариством перитонеального діалізу (ISPD) та доступні у вільному доступі (www.ispd.org). Підкреслюється критична роль навчання персоналу, комфортних умов виконання процедури, моніторингу інфекцій та причин переходу на ГД.

За даними Міжнародного товариства нефрологів (ISN, 2020), основними проблемами у лікуванні ХХН4–5 у країнах із низьким та середнім доходом були обмежений доступ до матеріального ресурсу та мала кількість досвідченого персоналу. Це призводило до зниження середньої кількості сесій до однієї на тиждень та обтяжувалось недоступною медикаментозною терапією підтримки. ISN разом із Всесвітньою організацією охорони здоров'я започаткувало ініціативу зі створення нормативного документа — керівництв для осмисленого підходу до проблеми призначення та забезпечення діалізу при термінальній ХХН за обмежених ресурсів. Ця ініціатива спонукає до дискусії та реалістичної оцінки світових потреб пацієнтів із оптимізацією фінансування та максимальною стабілізацією діалізу. Очікується розробка чітких стандартів для забезпечення ефективності та доступності діалізу у підтримуючій терапії та паліативному лікуванні або стратегій за його відсутності [10–13, 15, 17].

Іншою важливою на сьогодні стратегією розвитку у системі охорони здоров'я для пацієнтів з ХХН є активне впровадження трансплантації в загальну світову практику, особливо у країнах із низьким доходом. Мультидисциплінарність цієї процедури диктує необхідність проривного розвитку множинних ланок медичного догляду за успішної реалізації та більшої ефективності місцевої системи охорони здоров'я загалом [18, 19].

На жаль, і досі існує велика кількість пацієнтів, що не мають доступу до жодного засобу НЗТ. Необхідно докласти всіх зусиль для продовження життя таких пацієнтів та покращення його якості [20]. При цьому значення великих досліджень із виявлення і корекції причинних факторів розвитку ХХН, насамперед діабету, залишається вкрай важливим [21], у тому числі у пацієнтів із ХХН та COVID-19 [22].

Основні повідомлення

1. Поширеність, захворюваність та смертність при ХХН мають варіативні показники у різних регіонах та державах, а доступ до адекватного лікування та ре-

сурсів управління хворобою розподілений нерівномірно через низку проблем.

2. Ключовим фактором переходу ХХН до термінальної стадії є порушення перфузії нирки, у тому числі через гіпертензію.

3. Основними методами нирковозамісної терапії на сьогодні є гемодіаліз та перитонеальний діаліз. Ниркова трансплантація, як метод нирковозамісної терапії, все ще не набула значного поширення у світі.

4. Найбільш адекватна нирковозамісна терапія наявна у розвинених країнах із доброю інфраструктурою медичних послуг.

5. Основними причинами неадекватності нирковозамісної терапії є брак фінансових та соціальних ресурсів, некоординована логістика та недосконалість законодавчої бази.

6. Вибір методу діалізу базується на бажаннях та можливостях пацієнта, технічному та матеріальному забезпеченні держави та наявних ресурсах.

7. Перевагами перитонеального діалізу є менша ресурсозатратність та гнучкість використання.

8. Ефективність гемодіалізу та перитонеального діалізу подібна, однак якість життя може бути вищою при виборі перитонеального діалізу.

9. Основними стратегіями на сьогодні є своєчасне виявлення та запобігання ХХН, контроль супутніх захворювань, а також розробка документів та рекомендацій для стандартизації та підвищення якості нирковозамісної терапії.

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

Список літератури

1. Bello A.K., Levin A., Lunney M., Osman M.A., Ye F., As-huntantang G. et al. *Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions*. International Society of Nephrology, Brussels, Belgium, 2019.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney inter. Suppl.* 2013. 3. 1–150.
3. Yang C.-W., Harris D.C.H., Luyckx V.A., Nangaku M., Hou F.F., Garcia Garcia G. et al. *Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care*. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e24–e48. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.010.
4. *World Kidney Day: Chronic Kidney Disease*. 2015. <http://www.worldkidneyday.org/faqs/chronic-kidney-disease/>
5. Lv J.C., Zhang L.X. *Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1165. 3–15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PMID: 31399958.
6. *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (2020)*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).

7. Luyckx V. et al. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney International Reports*. 2019. Vol. 5. Issue 3. P. 263-277.
8. Ameh O. et al. Preventing CKD in Low- and Middle-Income Countries: A Call for Urgent Action. *Kidney International Reports*. 2020. Vol. 5. Issue 3. P. 255-262.
9. McCullough P.A. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney International Supplements*. 2021. 11(1). 35-45. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.001.
10. Luyckx V.A., Smyth B., Harris D.C.H., Pecoits-Filho R. Dialysis funding, eligibility, procurement, and protocols in low- and middle-income settings: results from the International Society of Nephrology collection survey. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e10-e18. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.005.
11. Klinger M., Madziarska K. Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2019 Jan. 28(1). 133-135. doi: 10.17219/acem/76751. PMID: 30156388.
12. Sola L., Levin N.W., Johnson D.W., Pecoits-Filho R., Aljubori H.M., Chen Y. et al. Development of a framework for minimum and optimal safety and quality standards for hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e55-e62. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.009.
13. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y., Albers P., Ayanian J. et al. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American journal of kidney diseases*. 2017. 69(3). A7-A8.
14. Javadi M.M., Khan B.A., Subramanian S. Peritoneal dialysis as initial dialysis modality: a viable option for late-presenting end-stage renal disease. *J Nephrol*. 2019 Feb. 32(1). 51-56. doi: 10.1007/s40620-018-0485-3. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29616470.
15. Wilkie M., Davies S. Peritoneal Dialysis in the time of COVID-19. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2020. 089686082092165. doi: 10.1177/0896860820921657.
16. Chuasuwana A., Pooripussarakul S., Thakkestian A., Ing-sathit A., Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 18. 18(1). 191. doi: 10.1186/s12955-020-01449-2. PMID: 32552800; PMCID: PMC7302145.
17. Swanepoel C.R., McCulloch M.I., Abraham G., Donner J.-A., Alrukhaimi M.N., Blake P.G. et al. Challenges for sustainable end-stage kidney disease care in low-middle-income countries: the problem of the workforce. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e49-e54. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.007.
18. O'Connell P.J., Brown M., Chan T.M., Claure-Del Granado R., Davies S.J., Eiam-Ong S. et al. The role of kidney transplantation as a component of integrated care for chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e78-e85. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.006.
19. Bello A.K., Okpechi I.G., Jha V., Harris D.C.H., Levin A., Johnson D.W. Global variation in kidney care: national and regional differences in the care and management of patients with kidney failure. *Kidney International Supplements*. 2021. 11(2) e1-e3. doi: 10.1016/j.kisu.2020.11.003.
20. Hole B., Hemmelgarn B., Brown E., Brown M., McCulloch M.I., Zuniga C. et al. Supportive care for end-stage kidney disease: an integral part of kidney services across a range of income settings around the world. *Kidney International Supplements*. 2020. 10(1). e86-e94. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.008.
21. Ivanov D.D., Mankovsky B.N. Antihypertensive treatment and kidney function in routine practice in patients with type 2 diabetes mellitus: The results of the prospective "The Scythian" trial in Ukraine. *Open Urology and Nephrology Journal*. 2014. 7(1). 71-76.
22. Ivanov D.D., Ivanova M.D., Crestanello T. Final results of BIRCOV trial (ARB, ACEI, DRI in COVID-19). *Kidneys*. 2021. 10(3). 143-149.

Отримано/Received 15.02.2022

Рецензовано/Revised 23.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2022

Information about author

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

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

D.D. Ivanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Kidney replacement therapy and global issues: world experience and our challenges

Abstract. The problem of renal replacement therapy (RRT) is relevant in today's world due to a large number of people with chronic kidney disease (CKD). According to current data, about 10–11 % of people suffer from CKD, of which up to 5 % need RRT. Unfortunately, the number of people with CKD in the world is increasing, which determines the growing need for RRT. There are three types of RRT, namely: hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. Kidney transplantation is the most effective method of RRT, but its possibilities in the world are limited. Therefore, most people receive hemo- or peritoneal dialysis. But the long-term effects of choosing a dialysis method are not always predictable. The peritoneal dialysis and hemodialysis show similar effectiveness during the first two years. Subsequent studies compa-

ring the efficacy of the two methods do not provide a clear picture due to differences in patient initial parameters and differences in treatment initiation time. It is clear that peritoneal dialysis can have significant advantages in low-income countries due to the resource costs of the latter. The known benefits of peritoneal dialysis, such as flexibility of use, high quality of life, and preservation of residual renal function, increase its attractiveness, especially for young people with stage 5 CKD. The main strategies today are timely detection and prevention of CKD, control of comorbidities, as well as the development of documents and recommendations for standardization and improving the quality of renal replacement therapy.

Keywords: renal replacement therapy; chronic kidney disease; peritoneal dialysis; hemodialysis; quality of life

Чуб О.І.^{1, 2}, Дядик О.О.³, Іванов Д.Д.³¹Медичний центр «Рішон», м. Харків, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит із депозитами моноклональних імуноглобулінів: чому нефробіопсія має вирішальне значення

Резюме. Мезангіопроліферативний гломерулонефрит із депозитами моноклональних імуноглобулінів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональних гаммапатій ренального значення (МГРЗ). Патологічний процес переважно обмежений нирками і проявляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня. Гострий нефритичний синдром зустрічається рідко. Через відсутність критеріїв симптоматичного гематологічного захворювання пацієнти з моноклональними імуноглобулін-асоційованими нефропатіями часто зазнають труднощів з отриманням відповідної хіміотерапії. Концепція МГРЗ диференціює клінічні ситуації розвитку нефропатій, викликаних небезпечними невеликими клонами В-клітин, від ситуації моноклональних гаммапатій невизначеного значення, що не характеризуються будь-яким ушкодженням органів-мішеней. Моноклональна гаммапатія ренального значення — це не самостійне захворювання нирок, не хронічний гломерулонефрит, а стан, при якому ураження нирок вторинне щодо клональної В-клітинної проліферації. Іншими словами, МГРЗ — передпухлинне захворювання в поєднанні з хронічною хворобою нирок, що потребує негайного початку лікування. Нирковий прогноз поганий, із прогресуванням до термінальної стадії ниркової недостатності у 25 % пацієнтів протягом 30 місяців і частими ранніми рецидивами ниркового алотрансплантата. Однак останні дослідження демонструють, що відповідна клон-орієнтовна хіміотерапія може вірогідно покращити ниркові результати, відкриваючи майбутні перспективи для ефективного лікування цього рідкісного захворювання.

Ключові слова: мезангіопроліферативний гломерулонефрит; моноклональна гаммапатія ренального значення; хвороба легких ланцюгів; легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа; легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда; нефробіопсія

Концепція моноклональної гаммапатії ренального значення (МГРЗ) була запропонована Міжнародною групою з вивчення ураження нирок і моноклональної гаммапатії (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [1] та відображає патологічний стан, обумовлений проліферацією клону В-клітин або плазматичних клітин, що не досягає критеріїв, необхідних для початку лікування за онкогематологічними показаннями, але продукує нефротоксичний моноклональний імуноглобулін, що призводить до специфічного ураження нирок із неухильним про-

гресуванням ренальної дисфункції та погіршенням прогнозу хвороби [2].

Під моноклональною гаммапатією (МГ) розуміють наявність аберантного клону В-клітинної лінії диференціювання, що продукує молекулу імуноглобуліну (ІГ) або її частини [3].

Клон — популяція клітин, що виникла з однієї клітини-попередниці, яка успадковує всі її властивості, у тому числі здатність продукувати моноклональний парапротеїн. Моноклональний білок (парапротеїн, або М-протеїн) може мати патологічні властивості, що ре-

алізуються різними шляхами, включаючи депозицію в органах і тканинах, призводячи до їх пошкодження. Клональні клітини мають можливість продукувати повнорозмірну молекулу ІГ або його частину (тільки легкий ланцюг (ЛЛ) або тільки важкий ланцюг). Залежно від етапу диференціювання В-клітин клональну проліферацію можна розділити: 1) на лімфоцитарну; 2) лімфоплазмочитарну; 3) плазмоклітинну [4–7].

Клінічні прояви МГ пов’язані: а) зі збільшенням пухлинної маси; б) патологічними ефектами ІГ.

Моноклональні гампатії характеризуються секрецією цілого моноклонального імуноглобуліну або його фрагменту з популяції В-клітин, лімфоцитарного або плазмочитарного походження. Іноді виділений моноклональний ІГ відповідає за пошкодження органів, проте найчастіше уражається нирка.

Широкий спектр нефропатій асоціюється з моноклональними гампатіями, проте переважно уражаються клубочки. За останні три десятиліття спектр моноклональних ІГ-зв’язаних нефропатій розширився із визначенням нових форм, включаючи хворобу відкладення важких ланцюгів (ХВВЛ), гломерулопатію С3, тромботичну мікроангіопатію та проліферативний гломерулонефрит (ГН) із відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів (МПГНМІД) [7–9]. Сучасна класифікація моноклональних гампатій ренального значення подана в табл. 1.

Ниркові ускладнення, пов’язані з моноклональними ІГ, зазвичай виникають у пацієнтів із млявим перебігом гематологічних порушень, що не відповідають діагностичним критеріям симптоматичної множинної мієломи або В-клітинної лімфоми та зазвичай проявляються аналогічно моноклональній гампатії невідзначеного значення (МГНЗ). Це вказує на те, що нефротоксичність виникає не через швидкість секреції ІГ, що відображає пухлинне навантаження, а, скоріше, через внутрішні патогенні властивості самого моноклонального ІГ. Винятком є нефропатія з відкладенням легких ланцюгів, що незмінно виникає в контексті множинної мієломи великої маси (рідше — макроглобулінемії Вальденстрема) та зазвичай супроводжується характерними для мієломи синдромами CRAB (С — гіперкальціємія (hypercalcemia), R — ураження нирок (renal insufficiency), A — анемія (anemia), B — ураження нирок (bone lesions) [11, 18].

Дані клінічних досліджень щодо різних типів захворювань нирок, пов’язаних із моноклональними ІГ, демонструють, що пригнічення токсичних ІГ зазвичай призводить до поліпшення ниркових симптомів, а іноді й до повного зникнення, якщо лікування розпочате до розвитку необоротних фіброзних змін [12].

До недавнього часу через відсутність критеріїв симптоматичного гематологічного захворювання пацієнти з моноклональними ІГ-асоційованими нефропатіями часто зазнавали труднощів з отриманням

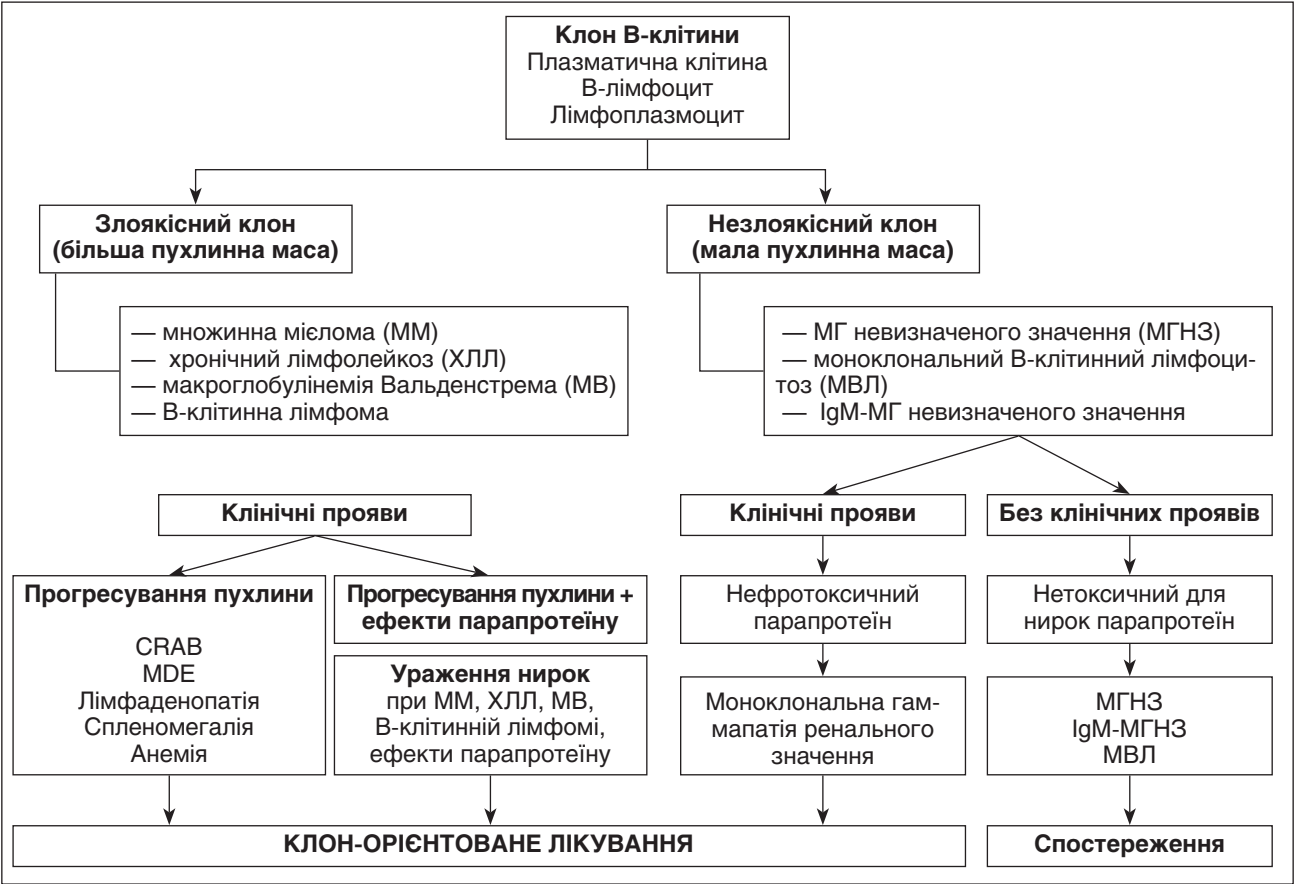


Рисунок 1. Моноклональна гампатія та її клінічні варіанти

відповідної хіміотерапії. Помітний прогрес у лікуванні було досягнуто з уведенням концепції моноклональної гаммапатії ренального значення, яка диференціює клінічні ситуації розвитку нефропатій, викликаних небезпечними невеликими клонами В-клітин, від ситуації МГНЗ, що не характеризується будь-яким пошкодженням органів-мішеней [2].

Нещодавно було введено термін «моноклональна гаммапатія клінічного значення» (МГКЗ). МГКЗ охоплює всі типи уражень органів, викликаних моноклональними ІГ, що продукуються безсимптомними клонами малих В-клітин, які не мають критеріїв для хіміотерапії, через прямі (відкладення в тканини) або непрямі механізми, включаючи активність автоантитіл, утворення імунного комплексу або активацію комплементу [11].

Патоморфологічна класифікація МГРЗ-нефропатій розрізняє ураження нирок (клубочкові або тубулоінтерстиціальні) за складом відкладень та їх ультраструктурним видом. Гломерулярні пошкодження:

— гломерулопатії без моноклональних відкладень ІГ (тромботична мікроангіопатія та гломерулопатія С3), при яких моноклональні імуноглобуліни не викликають пошкодження шляхом свого відкладення, а, скоріше, активізують альтернативний шлях комплементу;

— гломерулопатії з організованими моноклональними відкладеннями ІГ, включаючи ІГ амілоїдоз, імунотактоїдний ГН та криоглобулінемічний ГН;

— гломерулярні захворювання з неорганізованими моноклональними ІГ, переважно представлені моноклональним відкладанням ІГ типу Рандалла (MIDD), що розділяється на хворобу відкладення легких ланцюгів (ХВЛЛ), хворобу відкладення важких ланцюгів та хворобу легких та важких ланцюгів. Проліферативний гломерулонефрит (ГН) з відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів (ПГНМІД) є останнім описаним типом у цій групі.

Проліферативний гломерулонефрит із відкладеннями депозитів моноклональних імуноглобулінів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональної гаммапатії ренального значення. Патологічний процес обмежується нирками і проявляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня [13].

Морфологічно ПГНМІД характеризується переважно мембрано-проліферативним ГН, рідше зустрічаються ендокapілярний ГН, мезангіопроліферативний ГН та атиповий мембранозний ГН [8, 9].

ПГНМІД є рідкісним захворюванням, яке переважно описується у представників європеїдної раси, без

Таблиця 1

Класифікація	Тип/природа відкладень	Тип нефропатії	Склад депозицій/відкладень
Ураження нирок із депозицією організованих імуноглобулінів	Мікротубулярні відкладення	Криоглобулінемія 1-го типу	IgG (IgG3++) IgA, IgM (κ > λ)
		Криоглобулінемія 2-го типу	IgM anti-IgG IgA anti-IgG IgG anti-IgG (κ > λ)
		Імунотактоїдний ГН	IgG1, IgG2, IgG3 (κ > λ)
	Фібрилярні відкладення (позитивні при забарвленні конго червоним)	Амілоїдоз	Легкі ланцюги (λ > κ) Важкі ланцюги (γ1, γ4, α)
	Кристалічні (Crystalline)	Синдром Фанконі	Легкі ланцюги (κ > λ)
		Тубулярна нефропатія	Легкі ланцюги (κ = λ)
Ураження нирок із депозицією неорганізованих імуноглобулінів	Із відкладанням ІГ типу Рандалла	ХВЛЛ	Легкі ланцюги (κ > λ)
		ХБВЛ	Важкі ланцюги (γ > α)
		LHCDD	Легкі та важкі ланцюги
	Non-Randall amorphous deposits	Макроглобулінемія Вальденстрема	IgM
		МПГНМІД	IgG (IgG3++, κ > λ)
			IgM, IgA
			Тільки легкі ланцюги
Ураження нирок без депозиції ІГ	Amorphous C3 deposits	Гломерулонефрит C3, DDD (dense deposit disease)	C3
	Без депозиції (тромботична мікроангіопатія)	Атиповий гемолітичний уремичний синдром	

гендерних відмінностей. Частота морфологічних верифікацій коливається від 0,17 до 3,7 % [8, 14], що у вісім разів нижче, ніж при амілоїдозі з відкладенням імуноглобулінів легких ланцюгів (AL), і у два рази нижче, ніж при ІГ типу Рандалла (Randall-type monoclonal Ig deposition disease, MIDD) [15]. Середній вік на момент захворювання становить 55 років, але хвороба може виникнути в будь-якому віці. Близько 20 % пацієнтів старші від 70 років. У пацієнтів віком понад 20 років частота ПГНМІД при біопсії оцінюється в 0,8 %, переважно спостерігаються монотипні відкладення IgG3 [16].

ПГНМІД у більшості випадків є виключно нирковим захворюванням, без екстраниркових уражень, із депозицією монотипним ІГ в клубочках. Ниркові прояви неспецифічні та різного ступеня вираженості [8, 17]. На момент біопсії протеїнурія зазвичай постійна, складається переважно з альбуміну та становить > 3 г/добу у 70 % пацієнтів. Майже половина пацієнтів мають нефротичний синдром, а у 60 % визначається дифузний набряк. Гематурія, іноді макроскопічна, виявляється у 80 % випадків. Дві третини пацієнтів мають ниркову недостатність, із вихідною середньою ШКФ 36 мл/хв/1,73 м², < 10 % хворих потребують діалізу на момент встановлення діагнозу [8]. Швидко прогресуючий ГН є рідкісним та вказує на тяжкі ендокапілярні та екстракапілярні проліферативні ураження.

Клінічний випадок мезангіопроліферативного гломерулонефриту з депозитами моноклональних імуноглобулінів

Пацієнтка О., 35 років, звернулась на консультацію зі скаргами на периферичні набряки, виражену слабкість, задишку, зниження темпу діурезу, підвищення артеріального тиску. Вважає себе хворою з серпня 2019 року, коли після переохолодження з'явилися ознаки циститу. Лікувалася амбулаторно в лікаря-уролога, із позитивною динамікою. З вересня з'явилися набряки гомілок, які швидко поширювалися по всіх кінцівках. Була госпіталізована до Інституту терапії імені Л.Т. Малої 17.10.2019, де після обстеження встановлений діагноз «гострий гломерулонефрит. Нефротичний синдром». Призначено лікування: мікофенолату мофетил

2 грами з 21.10.2019. На тлі терапії білок у сечі знизився з 9 до 1 г/л. Пацієнтка консультована гематологом (проведена стерильна пункція, дані за мієлому відсутні), білок Бенс-Джонса в сечі +++. При динамічному спостереженні стан пацієнтки був стабільним, протеїнурія 1–1,5 г/добу. Додатково було призначено метилпреднізолон 8 мг, із позитивним ефектом, до повної ліквідації протеїнурії. Через 3 місяці після відміни метилпреднізолону стався рецидив захворювання, стан погіршувався, наростав набряковий синдром, погіршення контролю артеріального тиску, зниження темпу діурезу, у зв'язку з чим звернулась на консультацію.

З анамнезу відомо: у пацієнтки у 12 років був виховний тазостегнового суглоба, після чого діагностований коксартроз, який ускладнився асептичним некрозом, що загрожувало упродовж 2 років; опікова хвороба (36 % тіла) у 9-річному віці.

Об'єктивно: стан пацієнтки середньої тяжкості. Шкіра бліда, післяопікові шрами. Набряковий синдром — верхні та нижні кінцівки, тулуб, живіт, гідроторакс. Оцінка показників життєдіяльності: артеріальний тиск 150/90 мм рт.ст., ЧСС 100/хвилину, ЧДР 22/хвилину. Пальпаторно — у правій здихвинній ділянці пальпується нирка, помірно болісна.

Дані обстеження до лікування наведені в табл. 2.

Пацієнтці проведена нефробиопсія.

При патоморфологічному дослідженні виявлено: у біоптатах нирки до 12 клубочків, вони різного розміру, окремі збільшені за рахунок як дифузної проліферації мезангіальних клітин, набряку та сегментарної проліферації ендотеліальних клітин, так і фібриноїдних змін, в інших клубочках — нерівномірна (переважно від слабко до помірно вираженої) проліферація мезангіальних клітин, сегментарно — набряк ендотеліальних клітин, частина капілярних петель інфільтрована моноцитами, нерівномірно виражене збільшення мезангіального матриксу, в окремих клубочках невеликі ділянки сегментарного склерозу, які мають тенденцію до нодулярного характеру (рис. 2).

У частині капілярних петель набряк, у всіх клубочках нерівномірне, різного ступеня вираженості потовщення, у частині клубочків розщеплення базальних мембран капілярів, окремі капілярні петлі практично не змінені, точкові зрощення периферичних капі-

Таблиця 2. Результати обстежень до лікування

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Креатинін	42,1 мкмоль/л	Добова протеїнурія	3,5 г/добу
ШКФ (CKD-EPI)	127 мл/хв/1,73 м ²	Альбумінурія	1000 мг/г
Сечовина	4,0 ммоль/л	Лейкоцити	3–5 у полі зору
Сечова кислота	174,3 мкмоль/л	Еритроцити	0–1 у полі зору
Загальний білок	44,4 г/л	Циліндри	Відсутні
Альбумін	16,15 г/л	Епітелій плаский	Невелика кількість
Альбумін	19,8 %	Солі	Немає
ШОЕ	13 мм/год	Питома вага	1010

лярних петель із капсулою Боумена, у 7 клубочках — уздовж всього периметра; в просторі капсули Боумена частини кубочків білкові маси, фібрин, нерівномірно виражене потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в окремих клубочках виражене за рахунок склерозу (рис. 3).

У канальцях різко виражені дегенеративні зміни (за типом зернистої, вакуольної, на окремих ділянках гіаліново-краплинної дистрофії), некроз груп клітин епітелію, ділянки атрофії епітелію з потовщенням тубулярної базальної мембрани (до 10 % об'єму біоптату). У просторі канальців — білкові маси, злушений епіте-

лій, просвіт частини канальців різко зменшений та/або відсутній за рахунок виражених дегенеративних змін в епітелії (рис. 1, 2). У стромі — набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу, у тому числі й периваскулярного (до 10 % об'єму біоптату), вогнищеві лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. У судинах різного калібру — потовщення стінки за рахунок дисмукоїдозу, в окремих — ознаки фібриноїдного некрозу. При забарвленні конго червоним негативна реакція (рис. 4).

Імуногістохімічне дослідження: депозити **IgA (переважання)** (рис. 5), **IgG, IgM, C3:** у клубочках нерівномірні сегментарні гранулярні депозити в мезангіальній зоні, уздовж ендотелію капілярів від + до ++, у стромі між канальцями; у перитубулярних капілярах депозитів від + до ++, в епітелії частини канальців депозити у вигляді зернистості від + до ++. **C1q:** негативна експресія. **CD20 (В-лімфоцити):** відсутні позитивні

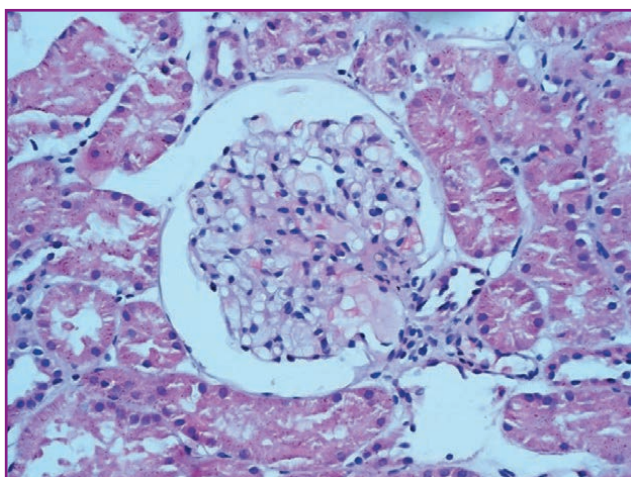


Рисунок 2. У клубочку нерівномірна слабо виражена проліферація мезангіальних клітин, набряк ендотеліальних клітин, сегментарна інфільтрація моноцитами капілярних петель, ділянки сегментарного мезангіального склерозу, виражені дегенеративні зміни в епітелії канальців, набряк стромі. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

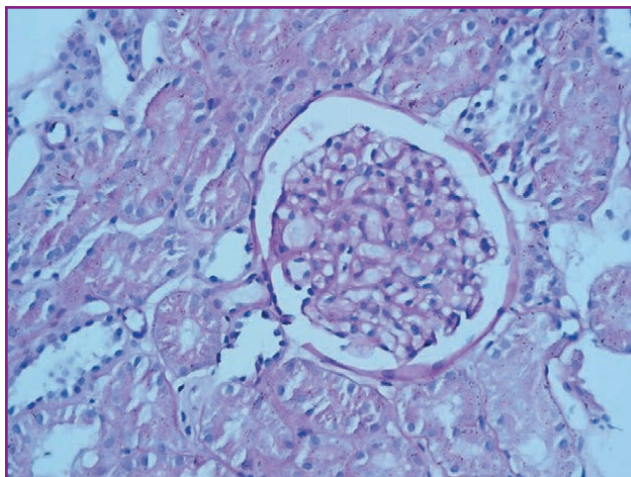


Рисунок 3. У капілярних петлях набряк, нерівномірне потовщення, сегментарне розщеплення базальних мембран капілярів, точкові зрощення периферичних капілярних петель із капсулою Боумена, нерівномірне потовщення базальної мембрани капсули Боумена, виражені дегенеративні зміни в епітелії канальців. PAS-реакція, збільшення $\times 200$

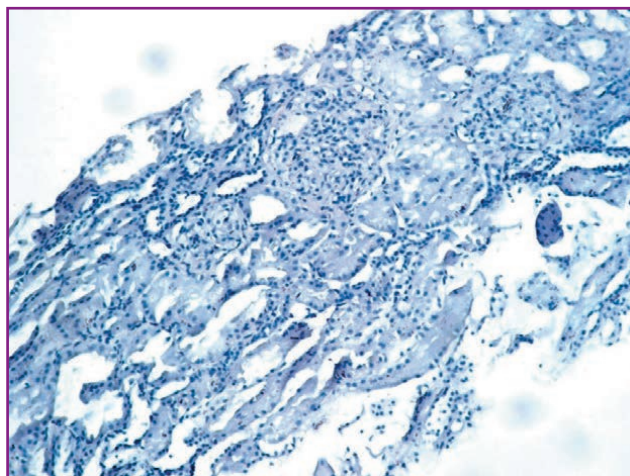


Рисунок 4. Негативна реакція в клубочках, у стромі, судинах. Забарвлення конго червоним, збільшення $\times 100$

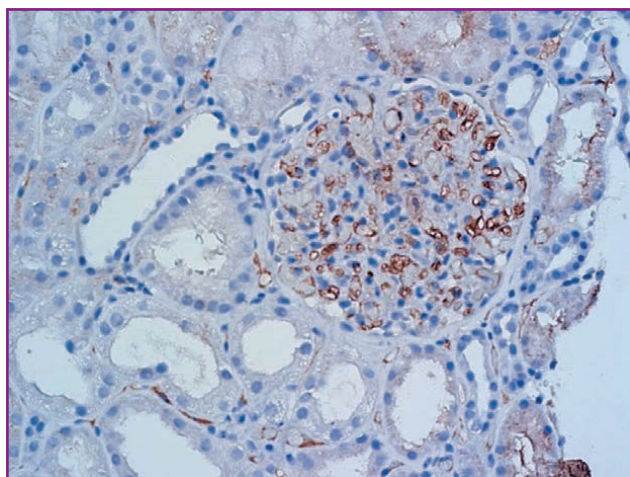


Рисунок 5. У клубочку сегментарні гранулярні депозити в мезангіальній зоні, уздовж ендотелію капілярів до ++, у стромі між канальцями; у перитубулярних капілярах депозитів від + до ++, в епітелії частини канальців депозити у вигляді зернистості до +. Імуногістохімічне дослідження до IgA, збільшення $\times 200$

В-лімфоцити. **АА-амілоїд:** негативна експресія в клубочках, стінках судин, стромі.

Легкі ланцюги імуноглобуліну типу κ та λ: депозити **κ-легких ланцюгів імуноглобуліну(переважання):** у клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель від + до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, депозити в мезангіальній зоні від + до ++, вогнищево депозити в стромі в перитубулярних капілярах від + до ++, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості від ++ до +++ (рис. 6, 7).

Патоморфологічний діагноз: мезангіопроліферативний гломерулонефрит (із переважанням депозитів IgA, меншою мірою IgG, IgM, С3-фракції комплекменту) з вираженим тубулярним та слабко вираженим

інтерстиціальним компонентом, який потребує диференціальної діагностики щодо змін у нирках при не-амілоїдній формі відкладення моноклональних імуноглобулінів — хворобі легких ланцюгів (**Ligh Chain Deposition Disease**), яка входить до числа хвороб із моноклональною депозицією імуноглобулінів (MIDD, Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease).

Ступінь хронізації (Sethi et al., 2017) — **CG 2 (mild chronic changes**, 2 бали): гломерулосклероз (GS) 0, інтерстиціальний фіброз (ІФ) 1, тубулярна атрофія (ТА) 1, артеріолосклероз (CV) 0.

Після отримання даних нефробіопсії додатково призначено визначення парапротейну в крові і сечі (табл. 3).

Таблиця 3. Визначення парапротейну в крові та сечі до лікування

Показник	Результат	Референтні значення
Кров		
IgA, г/л	3,51	0,7–4,0
IgM, г/л	2,24	0,4–2,3
IgG, г/л	6,68	7,0
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа, г/л	4,82	1,38–3,75
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда, г/л	3,12	0,9–2,42
Співвідношення каппа/лямбда	1,5	
Сеча		
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу каппа	Позитивно +++	Негативно
Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів типу лямбда	Позитивно ++++	Негативно

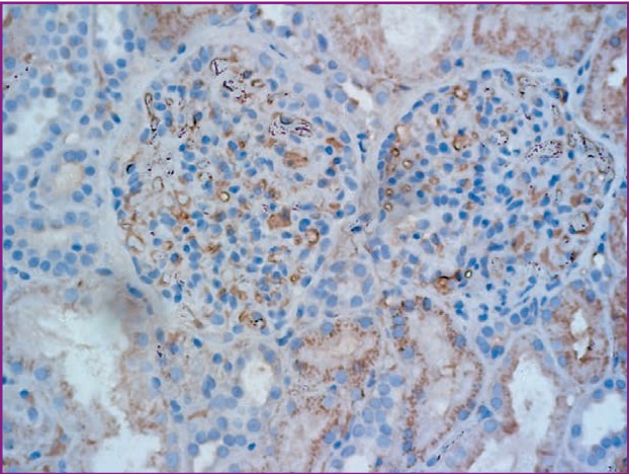


Рисунок 6. У клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель від + до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, окремі депозити в мезангіальній зоні до +, у стромі в перитубулярних капілярах до +, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості до ++. Імуногістохімічне дослідження до λ-легких ланцюгів імуноглобуліну, збільшення ×200

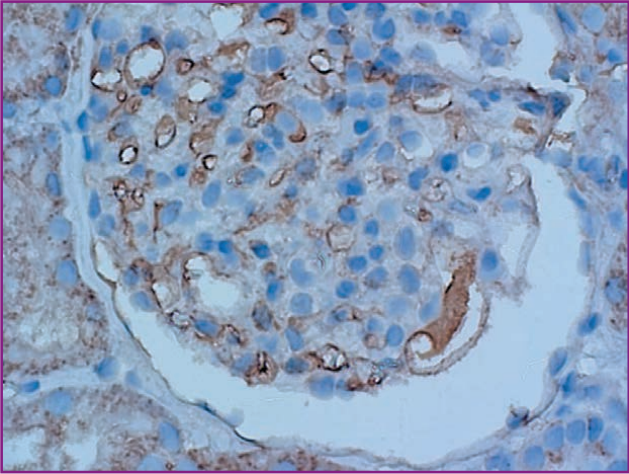


Рисунок 7. У клубочках сегментарні гранулярні депозити вздовж капілярних петель до ++, в окремих потовщених капілярних петлях до ++, депозити в мезангіальній зоні до ++, у стромі в перитубулярних капілярах до ++, в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості до ++. Імуногістохімічне дослідження до κ-легких ланцюгів імуноглобуліну, збільшення ×400

Таблиця 4. Динаміка лабораторних показників на тлі терапії

Показник	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць
Кров			
Креатинін, мкмоль/л	55,9	54,3	65,2
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м²	127	128	121
Сечовина	3,2	2,4	2,7
Сечова кислота, мкмоль/л	161,8	155,9	133,6
Загальний білок, г/л	46,6	60,9	70,4
Альбумін, г/л	19,2	29,4	42,9
Альбумін, %	34,9	41,3	60,7
ШОЕ	13	12	17
ЛЛ типу лямбда	2,12	Не знайдено	Не знайдено
ЛЛ типу каппа	3,87	Не знайдено	Не знайдено
Сеча			
Добова протеїнурія, г/добу	1	0,044	Менше 0,03
Альбумінурія, мг/г	567,8	221,4	21,9
ЛЛ типу лямбда	++	Не знайдено	Не знайдено
ЛЛ типу каппа	++	Не знайдено	Не знайдено

Враховуючи дані обстежень, був установлений діагноз: ХХН І ст.: мезангіопроліферативний гломеруло-нефрит (IgA, IgM, IgG) із депозитами моноклональних імуноглобулінів (ЛЛ типу лямбда та каппа). Нефротич-ний синдром. Хвороба легких ланцюгів.

Додатково рекомендована консультація гематоло-га, консультація кардіолога (із метою виключення ура-ження серця).

Призначена терапія: метилпреднізолон 48 мг/добу; пульс-терапія циклофосфамідом 1 г/місяць, № 3, аце-тилсаліцилова кислота 75 мг/добу, валсартан 40 мг, то-расемід 10 мг/добу.

На тлі терапії стан пацієнтки з позитивною дина-мікою. Повний регрес набрякового синдрому, артері-альний тиск стабільний, не перевищує 120/80 мм рт.ст. Динаміка лабораторних показників під час терапії по-дана в табл. 4. Пацієнтка консультирована кардіологом, ураження серця виключене. Консультація гематолога: хвороба легких ланцюгів. Рекомендовано: трепанобі-опсія кісткового мозку, ректальна біопсія, проте вра-ховуючи, що пацієнтка отримує терапію, результати можуть бути не інформативними. Контроль парапро-теїну крові та сечі в динаміці терапії. Як терапія (після отримання результатів дослідження) можуть бути роз-глянуті: бортезоміб, імуномодуляторні ліки, ВДХТ + АТГСК.

Висновки

1. Моноклональна гаммапатія ренального значен-ня — це не самостійне захворювання нирок, не хро-нічний гломерулонефрит, а стан, при якому ураження нирок вторинне щодо клональної В-клітинної пролі-ферації. Іншими словами, МГРЗ — передпухлинне за-

хворювання в поєднанні з хронічною хворобою нирок, що потребує негайного початку лікування.

2. Проліферативний гломерулонефрит із відкла-деннями депозитів моноклональних імуноглобулі-нів — нещодавно описане захворювання у спектрі моноклональної гаммапатії ренального значення. Патологічний процес обмежується нирками і прояв-ляється хронічною хворобою клубочків, порушенням функції нирок та альбумінурією, іноді нефротичного рівня. Діагностика моноклональних ІГ-асоційованих нефропатій часто зазнає труднощів, у зв’язку з чим не-фробиопсія вирішальна у встановленні діагнозу.

3. Саме мультидисциплінарний підхід, командна робота гематологів, морфологів та нефрологів забез-печить найкращі прогнози, у тому числі і ниркові, та дозволить запобігти прогресуванню хронічної хвороби нирок до термінальних стадій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсут-ність конфлікту інтересів та власної фінансової заці-кавленості при підготовці статті.

Список літератури

1. Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of mono-clonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the Inter-national Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. 15(1). 45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.

2. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gam-mopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012. 120. 4292-4295.

3. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A. et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015. 87. 698-711.

4. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J. Clin. Oncol.* 2016. 34(13). 1544-1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.004.
5. Hutchison C.A., Batuman V., Behrens J. et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. 8. 43-51.
6. Strati P., Nasr S.H., Leung N. et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica.* 2015. 100. 1180-1188.
7. Touchard G. Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In: Touchard G., Aucouturier P., Hermine O., Ronco P. (eds). *Monoclonal Gammopathies and the Kidney.* Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2003. 95-120.
8. Nasr S.H., Satoskar A., Markowitz G.S. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20. 2055-2064.
9. Bridoux F., Javaugue V., Nasr S.H., Leung N. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021. 36. 208-215. doi: 10.1093/ndt/gfz176.
10. Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006. 108 (8). 2520-2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.
11. Ferman J.P., Bridoux F., Dispenzieri A. et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018. 132(14). 1478-1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.
12. Ohashi R., Sakai Y., Otsuka T. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG2j deposit successfully treated with steroids: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2013. 2. 197-203.
13. Alpers C.E., Tu W.H., Hopper J. et al. Single light chain subclass (kappa chain) immunoglobulin deposition in glomerulonephritis. *Hum. Pathol.* 1985. 16. 294-304.
14. Gowda K.K., Nada R., Ramachandran R. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposition disease: the utility of routine staining with immunoglobulin light chains. *Indian J. Nephrol.* 2015. 25. 344-348.
15. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immunocomplex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004. 65. 85-96.
16. Xing G., Gillespie R., Bedri B. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in children and young adults. *Pediatr. Nephrol.* 2018. 33. 1531-1538.
17. Bhutani G., Nasr S.H., Said S.M. et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin. Proc.* 2015. 90. 587-596.
18. Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006. 108 (8). 2520-2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.

Отримано/Received 05.01.2022

Рецензовано/Revised 13.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2022 ■

Information about authors

Olga Chub, PhD, nephrologist, Assistant at the Department of Cardiology, Therapy and Nephrology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>.

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

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

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

O.I. Chub^{1,2}, O.O. Dyadyk³, D.D. Ivanov³

¹Medical Center "Rishon", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Mesangial proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: why nephrobiopsy is crucial

Abstract. Proliferative glomerulonephritis (GN) with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMIDs) is a recently described entity among the spectrum of monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). The disease is renal limited and manifests in chronic glomerular disease, altered renal function and albuminuria, sometimes in the nephrotic range. Acute nephritic syndrome is rare. Until recently, in the absence of criteria for symptomatic haematological disease, patients with monoclonal Ig-related nephropathies often experienced difficulties in getting appropriate chemotherapy. Noticeable progress in management was achieved with the introduction of the concept of monoclonal gammopathy of renal significance, which distinguishes the situation of nephropathies induced by dangerous small B-cell clones from that of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

that does not feature any end-organ damage. Monoclonal gammopathy of renal significance is not an independent kidney disease, not "chronic glomerulonephritis", but a condition in which kidney damage is secondary to clonal B-cell proliferation. In other words, MGRS is a precancerous disease combined with chronic kidney disease that requires immediate treatment. Renal prognosis is poor, with progression to end stage renal disease in 25 % of patients within 30 months and frequent early recurrence on the renal allograft. However, recent studies indicate that clone-targeted chemotherapy may significantly improve renal outcomes, opening future perspectives for the management of this rare disease.

Keywords: mesangial proliferative glomerulonephritis; monoclonal gammopathy of renal significance; light chain disease; kappa light chains; lambda light chains; nephrobiopsy

L.D. Denova, D.D. Ivanov
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review)

Abstract. Oxidative stress is a phenomenon caused by an imbalance of peroxide homeostasis. The concept of oxidative stress was introduced in 1985 and has a clear connection with redox chemistry. The article provides a detailed description of molecular redox switches that control the response to oxidative stress. Four levels of protection of the cell by enzymatic antioxidants from the action of reactive oxygen species are described. It has been shown that antioxidant enzymes play a major role in antioxidant protection rather than low molecular weight antioxidant compounds. Four stages of lipid peroxidation are considered. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of chronic kidney disease. Uraemia increases oxidative stress. Mitochondrial dysfunction is the most important cause of oxidative stress in acute and chronic kidney disease. The effect of molecular stress on the kidneys and the course of chronic kidney disease is described. Some information is presented in the form of tables for the readers' convenience.

Keywords: oxidative stress; nitrosative stress; carboxyl stress; chronic kidney disease; diabetic nephropathy; reactive oxygen species; hydrogen peroxide; superoxide dismutase; catalase; review

Oxidative stress is a process of damage by reactive oxygen species (ROS) to the tissues and organs at the cellular level, which occurs as a result of imbalance of peroxide homeostasis [1, 2].

This process can be the result of both a lack of antioxidant protection (AOP) caused by disruption of endogenous antioxidant production, and the formation of excessive amounts of free radicals (FR) [1].

Free radical is a molecule or a part of it that has an unpaired electron in an outer atomic or molecular orbit. FR can be neutral or charged — the so-called ion radicals [2]. ROS initiate free radical oxidation (FRO), one of the fundamental processes that ensure the normal functioning of any organism [1].

The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging suggests that mitochondria are both the primary sources of ROS and the primary targets for ROS. Mitochondrial damage is a sign of several aging phenotypes, while the accumulation of mitochondrial DNA deletions induces primary mitochondrial damage by accelerating aging. Mitochondrial AOP has a positive effect on life expectancy and mitigates the changes associated with aging [3–8].

ROS are constantly formed in the oxidation process the main source of which is oxidoreductase and autooxidation of low molecular weight substances such as catecholamines [9].

ROS include radicals such as superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl radical ($HO^{\cdot}$), nitric oxide ($NO^{\cdot}$), etc., and non-radical molecules with high reactivity: hydrogen peroxide (H_2O_2), singlet oxygen (1O_2), ozone (O_3), hypohaloids ($HOCl$, $HOCl$, $HOBr$, HOI , $HOSCN$), and others (Table 1). These are small molecules that have high reactivity due to the presence of an unpaired electron at the external electronic level [1, 2, 10, 11].

The primary oxidant is oxygen [11]. Molecular oxygen in the ground state has two unpaired electrons in the outer orbit with the same spin quantum numbers (biradical). Oxidation of any substance by an oxygen molecule is accompanied by filling its outer orbit with a pair of electrons that have parallel spins. This limits the reactivity of molecular oxygen, spin inhibition, so the oxidation processes are relatively slow [12, 13].

In the reactions of metabolism with O_2 , a primary radical is formed — the superoxide anion. The sources for its

formation are enzymes such as nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) (NADPH) oxidase, lipoxygenase, and cyclooxygenase (enzymes of the arachidonic acid cascade), components of the respiratory chain of mitochondria, and electron-transporting smooth endoplasmic reticulum, xanthine oxidase, when involved in purine catabolism, etc. (Table 2) [11].

Also, the source of superoxide anion can be non-enzymatic processes such as autooxidation of cyclic unsaturated compounds (for example, catecholamines, hydroquinones, flavoproteins), glucose and glycation reactions (proteins, lipids, and nucleic acids) [11].

The superoxide anion is rapidly converted to hydrogen peroxide, with the participation of superoxide dismutase (SOD) or spontaneously, can combine with other reactive molecules. Superoxide anion with transition metal cations

(Fenton reaction) or with hydrogen peroxide (Haber-Weiss reaction) forms highly reactive hydroxyl radicals $\text{NO}^\bullet$ [11].

The hydroxyl radical is very toxic. It denatures protein molecules, can cause the formation of inter- and intramolecular crosslinks due to oxidation of the SH group, which can change the tertiary structure of the protein [11].

Hydroxyl radical in interaction with lipid components of membranes initiates lipid peroxidation (LPO) with the formation of lipid radicals ($\text{L}^\bullet$), alkoxyls ($\text{LO}^\bullet$), hydroperoxides (LOON), peroxy radicals ($\text{LOO}^\bullet$), which causes cell dysfunction and death [11].

The most sensitive substrates for FRO are polyunsaturated fatty acids the oxidation products of which are hydroperoxides (ROOH) and peroxides ($\text{ROO}^\bullet$). LPO occurs in four stages: initiation, continuation, branching and breakage of the chain [11].

Table 1. The main types of ROS [9]

Type of ROS	Chemical symbol	The half-life at 37 °C, sec	Properties
Hydrogen peroxide	H_2O_2	10–100	A messenger that activates transcription factors activator protein 1, nuclear factor κB , performs redox regulation of gene expression; has a low rate of interaction with organic substrates
Hydroxyl radical	$\text{HO}^\bullet$	10^{-9}	Diffuses over short distances. It is extremely active in electron transfer and acceptance reactions; involved in the oxidative modification of prostaglandins, lipids, proteins, nucleic acids; a powerful oxidizer
Superoxide anion radical	O_2^-	10^{-6}	It manifests itself as an intracellular messenger (signaling mechanism in the interaction of different subtypes of aspartate and glutamate receptors), affects the activity of chlorine channels, induction of pore formation in the mitochondrial membrane; also involved in the oxidative modification of NH_2 and SH groups of low molecular weight compounds. It is a moderate oxidant, a strong reductant, an antiseptic, and a vasoconstrictor
Molecular oxygen	O_2	$> 10^2$	Moderate oxidant
Singlet oxygen	$^1\text{O}_2$	10^{-6}	Powerful oxidizer
Peroxy radical (alkyl dioxide)	RO_2 ($\text{ROO}^\bullet$)	10^{-2}	It diffuses better, however, has low oxidative activity in comparison with $\text{OH}^\bullet$; participates in the regulation of hemodynamics and acts as a vasodilator
Alkoxyl radical (alkoxide)	$\text{RO}^\bullet$	10^{-6}	Oxidizing properties at the level of $\text{OH}^\bullet$. It is effective when interacting with lipids, causing their oxidative modification
Nitric oxide	$\text{NO}^\bullet$	10^{-3}	It manifests itself as a mediator, a secondary messenger, or a neuromodulator; participates in the formation of interneuronal contacts, immunogenesis, activation of guanylate cyclase, gene expression; diffuses well; is a moderate oxidant, a strong reductant, and a vasodilator
Peroxynitrile	ONOO^- ($\text{O}=\text{NOO}^-$)	10^{-7}	It is an activator of poly (ADP-ribose) polymerase and regulates the level of intracellular nicotinamide adenine dinucleotide; participates in the oxidation of SH groups, metalloproteins and in the break of DNA chains, the nitration reaction of protein tyrosine; has a high diffusion capacity; a powerful oxidizer
Hypochlorite	OCl^-	10^{-6}	Diffusion capacity is higher than that of ONOO^- . It performs redox regulation of the cellular signal through tyrosine kinase; is involved in the oxidation of sulfone and disulfone groups of proteins and DNA, chlorination of tyrosine; is a powerful oxidizer

Initiation: the hydroxyl radical penetrates freely into the lipid layer due to the neutral charge and reacts with polyunsaturated acids forming lipid radicals, which in turn interact with molecular oxygen to form a new radical — lipoperoxide ($\text{LOO}^\bullet$) [11].

Continuation: lipoperoxide interacts with neighboring phospholipid molecules, resulting in the formation of lipid hydroperoxide (LOOH) and a new radical $\text{L}^\bullet$. The alternation of the last two reactions is a chain reaction of LPO [11].

Chain branching: in the presence of F^{2+} , due to its interaction with lipid hydroperoxides (Fenton reaction), chain branching occurs with the formation of alkoxy radicals ($\text{LO}^\bullet$), which initiate new chains of lipid oxidation [11].

Chain breakage: when radicals interact with antioxidants, metal ions of variable valency, or when interacting with each other [11].

Substances formed in the process of LPO can be divided into three classes: 1) lipid peroxides (13-hydroxyoctadecadienoic acid, etc.); 2) reactive lipids with electrophilic properties (4-hydroxynonenal, etc.); 3) receptor agonists (lysophosphatidylcholine, nitrolinoleic acid, etc.) [11].

LPO products (eg, 4-hydroxynonenal) have direct toxicity, can form derivatives with non-lipid compounds — DNA and proteins, disrupting membrane-associated signaling pathways, contributing to DNA damage [11].

LPO is evaluated by intermediate and final products: at the initial stages — hydroperoxides and peroxides, at subsequent stages — malonic dialdehyde (MDA), and as final products of LPO — Schiff bases, compounds formed by the interaction of MDA with free amino groups of biological molecules [11].

Table 2. ROS: properties, formation, neutralization (according to M.K. Zenkov et al.) [1]

Type of ROS	Mechanisms of formation	Biological action	Inhibitors
H_2O_2	O_2 dismutation reaction with or without the participation of SOD; two-electron reduction with flavin oxidases and O_2 xanthine oxidase	Inhibition of lymphocyte proliferation; local acidification of the environment; in a Fenton reaction of OH formation; vasoconstrictive effect; cytotoxicity	Intracellular glutathione peroxidase and catalase; ceruloplasmin
HO_2	In an acidic environment, the addition of H^+ to O_2^- ; reaction of H_2O_2 with organic radicals; in the reactions of reduced flavins with O_2 intermediate	When interacting with organic molecules, it turns into H_2O_2 and O_2^{1-} ; initiates LPO; has a cytotoxic effect	Uric acid; ubiquinone; selenium; α -tocopherol; ascorbic acid
O_2^-	Formation of microsomes and mitochondria in the electron transport chain; NADPH oxidase of phagocytes and O_2 -xanthine oxidase, single-electron reduction; amino acid oxides; during oxidation of oxyhemoglobin	LPO initiation; release of iron from ferritin; destruction of erythrocyte membranes; formation of $\text{HO}^\bullet$, $\text{HO}_2^\bullet$, H_2O_2 , and O_2^{1-} ; intracellular regulation; increased lymphocyte proliferation, cytochrome recovery; vasomotor action	Ascorbic acid; ceruloplasmin; glutathione; tyrosine; NO; Mn-SOD; Cu, Zn-SOD; ubiquinone
$\text{HO}^\bullet$	Fenton reactions: decomposition of H_2O_2 by ions of metals of variable valency; effect on H_2O of ionizing radiation; in the interaction of HOCl with O_2^- , the formation of microsomal oxidation	Induces LPO processes; breaks any C-H bond; causes damage to proteins and nucleic acids; a strong oxidant; it has a strong mutagenic, cytotoxic, and carcinogenic effects	Bases of DNA; uric acid; mono- and polyatomic alcohols, thiourea; benzoate; dimethyl sulfoxide; melatonin
$\text{RO}^\bullet$	Decomposition of organic peroxides by ions of metals of variable valency	It has cytotoxic and carcinogenic effects; induces LPO	Uric acid; ubiquinone; α -tocopherol; ascorbic acid
O_2^{1-}	In reactions with peroxides in spontaneous dismutation of H_2O_2 with $\text{NO}^\bullet$ — by-product, photoinduced reactions	It has a cytotoxic and mutagenic effects; initiates LPO processes; the transition to O_2 is accompanied by radiation at 1260 nm	Glutathione; histidine; carotenoids; α -tocopherol; bilirubin; ascorbate; uric acid
OCl^- OBr^- OI^-	H_2O_2 reaction with eosinophil peroxidase and leukocyte myeloperoxidase	They can initiate and inhibit LPO; cause mobilization of zinc from metalloproteins; inactivate protease inhibitors; have a cytotoxic effect	Uric acid; ceruloplasmin; albumin; amino acids: serine, valine, glycine, alanine
$\text{RO}_2^\bullet$	Reaction of O_2^- , O_2^{1-} , $\text{OH}^\bullet$, $\text{RO}^\bullet$ with unsaturated lipids and fatty acids; O_2 interaction with organic radicals	Formation of $\text{R}^\bullet$ and ROOH when interacting with unsaturated lipids; the recombination reaction is accompanied by biochemiluminescence	Uric acid; selenium; ubiquinone; ascorbic acid; α -tocopherol
$\text{NO}^\bullet$	Oxidation of L-arginine by inducible and constitutive NO synthases	Inhibition of lymphocyte proliferation; cytotoxicity; neuroregulation; relaxation of smooth muscle cells	Melatonin; O_2^- , γ -tocopherol; hemoglobin; L-arginine analogues

Some non-enzymatic antioxidants (Table 3) interact with FR and FRO catalysts (for example, transition metal ions) due to the mobile hydrogen atom. The mobility of a hydrogen atom is due to the unstable bond between the C-H and S-H atoms. As a result, there are inactive radicals of the antioxidant itself, which are unable to continue the chain reaction, inactive and excreted from the body [11].

Sometimes antioxidants do not break but slow down the chain reaction. Such AOP is directed against all types of radicals formed in a cell. Other non-enzymatic antioxidants (such as ascorbic and lipoic acids), when interacting with the oxidant, go from reduced to oxidized; the activity of the corresponding enzymes is required for the regeneration of the initial form of these compounds [11].

Chelate compounds such as uric acid, ferritin, transferrin, hemosiderin, and others play an important role in the non-enzymatic antioxidant system. They are able to neutralize FRO catalysts by binding transition metal ions [11].

Fat-soluble non-enzymatic antioxidants such as ubiquinone, estrogens, vitamin A, vitamin E, and carotenoids have impact on the biological membrane. On the other hand, water-soluble agents: urea, vitamin C, glutathione, lactoferrin, ferritin, lipoic acid, bioflavonoids, transferrin [11] act in the intercellular fluid, cell cytoplasm, lymph and blood plasma.

Glutathione tripeptide (L-γ-glutamyl-L-cysteinyl-L-glycine) plays an important role in the antioxidant system, which exists in the cell in 2 forms: reduced and oxidized (glutathione disulfide) [11].

Glutathione restores and isomerizes the –S–S– bonds by influencing the activity of enzymes by oxidizing SH groups of enzymes such as Ca²⁺ – adenosine triphosphatase, adenylate cyclase, pyruvate kinase, glucose-6-phosphatase [11].

There are four levels of protection of the cell by enzymatic antioxidants from the action of ROS. The first line of defense is SOD, converting the superoxide anion into hydrogen peroxide and molecular oxygen. The second line of defense is carried out by enzymes: catalase, glutathione peroxidase, and peroxiredoxin. Hydrogen peroxide with the participation of catalase decomposes into molecular oxygen and water, and with the participation of glutathione peroxidase and glutathione – into water and glutathione disulfide. The third line carries out the reduction of organic hydroperoxides with the formation of water and glutathione disulfide. This reaction is catalysed by two enzymes – glutathione peroxidase and glutathione transferase, which is unable to affect hydrogen peroxide, and restores only ROOH [11].

If the first three lines of defense are needed to reduce or prevent the progression of LPO and oxidative modification

of proteins and nucleic acids, the fourth line is involved in the neutralization of metabolites of oxidative modification. Glutathione transferase combines a number of oxidized compounds with reduced glutathione such as 4-hydroxy-alkenals and harmful epoxides, and aldehyde dehydrogenase oxidizes MDA [11].

For the last three lines, the auxiliary enzyme is glutathione reductase, which regenerates glutathione from glutathione disulfide by NADPH-dependent reduction. Thioredoxin and glutaredoxin proteins are important for the body's antioxidant system. They are involved in the reduction of intramolecular and intermolecular disulfides [11].

Thioredoxin and glutaredoxin have two cysteine residues in the active site, and can exist in two redox forms: oxidized (–S–S–) and reduced (2SH–). 2SH forms react with disulfides and reduce them to free thiol groups. At the same time, they turn into –S–S– forms. With the help of thioredoxin reductase and coenzymes (restored flavin adenine dinucleotide) FADH₂ and NADPH (for thioredoxin) or reduced glutathione, glutathione reductase and NADPH (for glutaredoxin), –S–S– forms are restored to the initial state of 2SH. NADPH for these reactions is supplied by pentose phosphate [11].

The effectiveness of the antioxidant system can be assessed by the activity of SOD, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, the content of reduced and oxidized glutathione, ascorbic acid, retinol, tocopherol, vitamin F, ceruloplasmin, etc. [11].

Under physiological conditions, ROS produced by phagocytic cells have bactericidal and immunomodulatory effects, participate in the detoxification of xenobiotics and protect the body from pathogens, tumor cells [1, 9, 14].

Under physiological conditions, ROS are formed mainly in the following systems:

1) in small quantities (up to 100 pmol) in the respiratory chain of mitochondria due to the transfer of 5–10 % of electrons from physiological acceptors to molecular oxygen. In this case, the 2amo acceleration O₂^{•–} is mainly generated, its rate directly depends on the degree of conjugation of the respiratory chain. Physical activity (muscle contraction), energy-dependent processes in the kidneys, transmembrane processes, etc. can activate the enzymatic complexes of the respiratory chain of mitochondria, which generate O₂^{•–} (NADP-dependent dehydrogenase, NAD-dependent ubiquinone reductase); O₂^{•–} is believed to be a precursor of all other forms of ROS *in vivo* [9, 15];

2) in the process of activation of NADPH oxidase. Blood phagocytes, chondrocytes, endotheliocytes, and astrocytes are characterized by the expression of this enzyme; activa-

Table 3. AOP components [11]

Non-enzymatic	Enzymatic
Fat-soluble: K vitamins, ubiquinone, some steroid hormones, tocopherols, phospholipids, carotenoids	Enzymes that reduce oxidized compounds: glutathione transferase, sulfiredoxins, glutathione reductase, thioredoxin reductase
Water soluble: homocysteine, vitamins PP, C, P, urea, citrate, lipoic acid, ceruloplasmin, lactoferrin, transferrin, cysteine, selenium, benzoic acid, glutathione	Enzymes that inactivate FR: SOD, glutathione peroxidase, peroxyredoxins, catalase

tion of NADPH oxidase under the action of cytokines (interleukin 1 beta, interferon gamma, tumor necrosis factor beta, some growth factors) is accompanied by the formation of $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 ; NADPH oxidase catalyzes 2mo, accelerates the reduction of O_2 , taking the reducing equivalent from NADPH [9, 51];

3) in the synthesis of prostaglandins (Pg) both in the lipoxygenase pathway — in the process of conversion of arachidonic acid hydroperoxide into hydroxy acid, and in the cyclooxygenase pathway — in the process of PgG_2 conversion to PgH_2 (peroxidase function of PgH synthase); some cytokines (tumor necrosis factor beta), growth factors, peptide hormones (angiotensin) control this process [9, 16];

4) in the system of myeloperoxidase — H_2O_2 -halogens (Cl^- , Br^- , I^-), which is triggered due to the phagocytosis activation and promotes the formation of $O_2^{\cdot-}$, OCl^- and HO [9];

5) with monoamine oxidase-mediated oxidation of adrenaline and dopamine (during spontaneous oxidation, $O_2^{\cdot-}$ is formed, and during catalysed — H_2O_2) [9];

6) when activating glutamate receptors; activation of N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptors on the postsynaptic membrane opens channels permeable to K^+ and Ca^{2+} . Intracellular production of ROS ($O_2^{\cdot-}$ and NO) is a consequence of activation of these receptors, and the result of activation of Ca^{2+} -dependent NO synthase is NO [9];

7) when activating α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptors based on mitochondrial and Ca^{2+} -dependent mechanisms [9];

8) during the synthesis of NO [9].

In the regulation of metabolic processes associated with protein phosphorylation, induction of Ca^{2+} signal, modulation of transcription factors, hydrolysis of phospholipids, ROS play an important role as secondary messengers, whilst hydrogen peroxide under optimal conditions acts as a signal molecule [1, 9, 17].

In the presence of transition metals such as copper and iron, hydrogen peroxide present in the cell promotes the formation of hydroxyl radicals, which are much stronger oxidants than hydrogen peroxide itself. The feature of hydrogen peroxide, in contrast to superoxide, to diffuse freely through the cell membrane increases the damaging effects of FRO [9, 10].

The concentration of superoxide, hydrogen peroxide in the cell is maintained at a very low level but at the same time is not equal to zero [13, 17]. Low concentrations of hydrogen peroxide cause a mitogenic effect and imitate the action of growth factors [9].

Hydrogen peroxide is a small molecule (electroneutral) that is rapidly produced in response to extracellular stimulation and is rapidly degraded by numerous mechanisms, including catalase [9, 17].

Since hydrogen peroxide is a secondary messenger in a cell (for signal transduction and enhancement), catalase is not only an enzyme of the AOP but also a factor influencing signal transduction in the cell [9].

The stability of hydrogen peroxide depends on the redox balance and pH in the cell. Hydrogen peroxide, in comparison with the hydroxyl radical and the superoxide anion radical, is a fairly mild oxidant, which primarily oxidizes cysteine residues in certain proteins. The spatial position of

cysteine next to the polar anion of the acid makes it available for oxidation and provides selectivity of signaling only to certain proteins [9, 10].

In any stressful reactions accompanied by oxidative stress, ROS are involved in the transmission of information from primary mediators: hormones, cytokines, neurotransmitters across the cell membrane to trigger reactions of body adaptation to extreme conditions [1, 18].

Increased production of FR contributes to the development of endothelial dysfunction with dominating vasoconstrictive effects [19].

An indicator of FRO activation is the determination of the content of oxidatively modified proteins [9].

FRO is necessary for further renewal of cells and tissues in adapting to changing environmental conditions. Its second function is protection against infections. The third function — it is involved in the formation of biologically active compounds, including Pg [9].

FRO can lead to endogenous intoxication and an increase in the content of middle molecules (MM) with a molecular weight of 300–5000 Da. The concentration of MM increases with endotoxemia of various origins (toxaemia, burns, myocardial infarction, circulatory shock, uraemia, cancer) and the level of MM correlates with the severity of the disease [9].

MM play the role of endotoxins, being the products of degradation of proteins and their complexes and, by changing the physicochemical properties of membranes, make them more vulnerable to damaging actions, including LPO processes. Oxidative modification is one of the mechanisms of destruction of cellular structures and enzymes, followed by renewal of molecular components [9, 20].

Conjugated dienes, MDA and shifts in serum are products of LPO and reflect the activity of free radical oxidation processes [19, 21–23].

The effectiveness of AOP can be assessed by the activity of SOD, which binds ROS with the formation of hydrogen peroxide, as well as glutathione peroxidase and catalase [19, 24, 25].

LPO is a process in which lipids, primarily polyunsaturated fatty acids, are attacked by FR. Among the secondary products of LPO, the most studied one is MDA [19, 26].

MDA is one of the most reliable markers of oxidative stress in the clinic [19]. Due to the formation of Schiff bases, end products of LPO, MDA destabilizes membranes, promoting their destruction, stimulates platelet aggregation, increases platelet synthesis, promotes platelet adhesion to endothelial cells [19].

Conjugated dienes, which are also products of LPO, have a damaging effect on proteins and lipoproteins [19]. The AOP system counteracts the activity of the LPO. In chronic diseases, especially in their comorbidity, the activity of AOP is reduced, resulting in the insufficient resistance to the damaging effects of the LPO [19].

SOD is a very important component of the AOP system. The antioxidant role of SOD is to bind ROS with the subsequent formation of hydrogen peroxide [19].

Not only lipids but also proteins of plasma membranes are subject to peroxidation under the action of ROS [9]. The

interaction of ROS and protein molecules can lead to oxidative modification of amino acids — oxidation of the sulfhydryl group of cysteine, imidazole group of histidine, cyclic rings of tyrosine, phenylalanine and tryptophan [13].

The negative effect of oxidatively modified proteins is associated with the depletion of cellular antioxidants, due to the fact that oxidative proteins are a source of FR and the trigger of pathological processes under stress [9].

Free radicals cause oxidative DNA damage (about 100 variants of damage have been identified), which has been shown *in vitro*. The result is breaks in the polynucleotide chain of the molecule, modification of the carbohydrate moiety and nitrogenous bases. FRO of proteins can lead to various mutations [13, 27].

Protein peroxidation is the earliest marker of oxidative stress. The dynamics of changes in the products of protein peroxidation is a reflection of the degree of oxidative damage to cells and reserve-adaptation capabilities of the body [9].

Hydroxyl radicals attack monosaccharides, in particular glucose. As a result, oxidized monosaccharides are converted into dicarbonyl compounds and break a possible free radical chain, manifesting themselves as antioxidants [13, 28–30].

The AOP system in the body counteracts the negative effects of oxidative stress. There are various mechanisms of oxidative stress inhibition, which differ in structure and point of application in the chain of branched reactions of FRO processes [9].

The antioxidant system is divided into two parts: enzymatic and non-enzymatic. The activity of antioxidants is determined by stereoelectronic effects of aromatic and chroman rings, ortho- and paraposition of hydroxyl groups, thiol compounds, chelation of metals of variable valency, receptor interactions with the cell membrane, etc. [9, 31, 32].

Enzymatic antioxidants are highly effective. Hydrogen peroxide decomposes copper- and zinc-containing SOD, heme-containing catalase, selenium-containing glutathione peroxidase, which block the formation of a more aggressive hydroxyl radical. Exogenous natural and synthetic antioxidants are the main corrective factors in the depletion of the body's enzyme defenses [9, 33].

Non-enzymatic antioxidants can be both lipophilic: tocopherol, vitamin A, ubiquinone, beta-carotenoids, and hydrophilic: ascorbic acid, lipoic acid, flavonoids, glutathione. Insufficient functioning of the antioxidant system can initiate the development of inflammation, hypersensitivity, and autoimmune reactions [9, 34].

All living organisms (except obligate anaerobes) have a number of hereditary, genetically determined, antioxidant mechanisms of detoxification of potentially dangerous ROS [1].

The multicomponent antioxidant system is represented by high- and low-molecular-weight compounds that exhibit specific and nonspecific antioxidant activity. The antioxidant system has mechanisms to eliminate oxidative damage, which are aimed at repairing, removing or replacing damaged molecules [1, 35].

Specific AOP is aimed at reducing and directly destroying ROS in tissues both enzymatically and non-enzymati-

cally. The action of nonspecific AOP is aimed at preventing the possibility of additional generation of FR by eliminating the pool of metals of variable valency [1, 36].

Enzymatic components of the antioxidant system such as SOD, catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, glutathione reductase play an important role. The actions of antioxidant enzymes are closely related to each other and clearly balanced [1, 3].

SOD protects the body from highly toxic oxygen radicals. SOD is found in all oxygen-absorbing cells, it catalyzes the dismutation of superoxide to oxygen and hydrogen peroxide. The reaction rate is extremely high and is limited only by the rate of oxygen diffusion. The catalytic cycle of this enzyme includes the reduction and oxidation of the metal ion in the active center of the enzyme [9, 10, 37].

There are three forms of SOD: the first, containing copper, is in the cytosol, the second, containing zinc, is extracellular and the third, containing magnesium, is in the mitochondrial matrix. SOD causes inactivation of oxygen radicals that occur during electron transfer reactions or when exposed to metals with variable valency, ionizing, ultraviolet radiation, ultrasound, hyperbaric oxygenation, various diseases [9].

Overproduction of SOD causes decreased gene expression of one of the regulators of oxidative stress — SoxRS, which is activated by O_2 [13].

SOD provides detoxification of the superoxide radical, and catalase — the destruction of hydrogen peroxide. It is known that the resistance of cells to the action of FR is due to these enzymes [9].

Glutathione peroxidase is also an important component of the enzyme unit of the AOP. In the peptide chain of glutathione peroxidase, there is a residue of selenocysteine, a cysteine analogue in which the sulfur atom is replaced by a selenium atom [9].

The active center of the enzyme is selenocysteine. Glutathione peroxidase can reduce hydroperoxides of free fatty acids, hydroperoxides of phospholipids, esterified fatty acids [9].

Glutathione peroxidase is reduced by NADP-dependent enzyme glutathione reductase. Disulfide is formed during the oxidation of two molecules of the reduced form of glutathione [9].

The main antioxidant of erythrocytes is reduced glutathione, it is a coenzyme in the reduction of methemoglobin to functionally active hemoglobin. Detoxification of hydrogen peroxide and hydroperoxides, which are formed by the reaction of ROS with unsaturated fatty acids of the erythrocyte membrane, occurs with the help of reduced glutathione [9, 38, 39].

Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 and caloric restriction reduces the accumulation of oxidized glutathione in the renal cortex [40].

Intensive insulin therapy is able to normalize glutathione synthesis in stress-induced hyperglycaemia [41].

Catalase concentration is highest in the cells of the liver, kidneys, in erythrocytes. Catalase is formed by four identical subunits, each of which contains a prosthetic heme group. The iron atom in the heme is in the trivalent state [9].

For catalase of the human body, the optimal pH is 7 but in the range between pH 6.8 and 7.5, catalase activity does

not change significantly. Catalase is one of the fastest enzymes, it does not lose activity for a long time, almost does not require activation energy, the reaction rate is limited only by the rate of diffusion of the substrate to the active site [9].

One molecule of catalase is able to convert several million molecules of hydrogen peroxide into water and oxygen per 1 second. Catalase degrades hydrogen peroxide, breaking the chain of conversion of superoxide anion into hydroxyl radical ($O_2 \rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH \cdot$). Catalase, also in the presence of hydrogen peroxide, can oxidize various toxins such as formaldehyde, phenols, and alcohols. Competitive inhibitor is cyanide ion, non-competitive inhibitors of this enzyme are heavy metal ions [9, 10, 13].

The effectiveness of the body's adaptive responses can be judged by assessing the state of the AOP system [9].

Recently, there is growing evidence for the important role of oxidative, nitrosative and carbonyl stresses in the development of chronic kidney disease (CKD) [1, 5, 42–45].

There are four main mechanisms of development of oxidative stress in the kidneys in diabetic nephropathy: direct inhibition of cellular antioxidant systems by glucose and its metabolites, accumulation of glycation end products, activation of protein kinase C, activation of renin-angiotensin-aldosterone system. NADPH oxidase is activated in the kidneys, which catalyse the formation of ROS [36, 46–49].

Activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 in the renal tubules in mice with renal ischemic reperfusion injury effectively reduces tubular damage and interstitial fibrosis by inducing the expression of genes associated with cytoprotection against oxidative stress. Moreover, since the kidney performs several functions in addition to blood purification, renoprotection by Nrf2 activation is expected to lead to various benefits. Experiments have shown that the activation of Nrf2 alleviates anemia caused by impaired erythropoietin production, which is a factor in the growth of erythropoiesis, kidney damage, and reduces organ damage exacerbated by anemic hypoxia, which matched clinical water balance [50–57].

There is no doubt that oxidative stress adversely affects the kidneys and the course of CKD, which, in turn, itself contributes to the emergence and intensification of the damaging effects of oxidative stress.

Many questions about the effects of oxidative, nitrosative, and carbonyl stresses on renal status and the course of CKD remain unresolved. In this regard, it is important to seek new or improve diagnostic techniques using already known markers to assess the status of the kidneys and the course of CKD for timely and pathogenetically sound correction of kidney damage.

References

1. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. 1. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-okislitel'nogo-stressa-v-razviti-i-hronicheskoy-bolezni-pochek-i-sposoby-ego-otsenki>.
2. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие. ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России. Москва: Издательство XX, 2018.
3. Chu Y., Lan R.S., Huang R., Feng H., Kumar R., Dayal S., Chan K.S., Dai D.F. Glutathione peroxidase-1 overexpression reduces oxidative stress, and improves pathology and proteome remodeling in the kidneys of old mice. *Aging Cell*. 2020 Jun. 19(6). e13154. doi: 10.1111/ace.13154.
4. Stokman G., Kors L., Bakker P.J., Rampanelli E., Claessen N., Teske G.J.D., Butter L., van Andel H., van den Bergh Weerman M.A., Larsen P.W.B., Dessing M.C., Zuurbier C.J., Girardin S.E., Florquin S., Leemans J.C. NLRX1 dampens oxidative stress and apoptosis in tissue injury via control of mitochondrial activity. *J. Exp. Med*. 2017 Aug 7. 214(8). 2405–2420. doi: 10.1084/jem.20161031.
5. Seraphim D.C.C., Punaro G.R., Fernandes T.O., Ginoza M., Lopes G.S., Higa E.M.S. Assessment of fructose overload in the metabolic profile and oxidative/nitrosative stress in the kidney of senescent female rats. *Exp. Gerontol*. 2017 Dec 1. 99. 53–60. doi: 10.1016/j.exger.2017.09.011.
6. Csiszar A., Toth J., Peti-Peterdi J., Ungvari Z. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation. *Acta Physiol. Hung*. 2007 Mar. 94(1–2). 107–15. doi: 10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.10.
7. Hirakawa Y., Inagi R. Glycative stress and its defense machinery glyoxalase 1 in renal pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017 Jan 17. 18(1). 174. doi: 10.3390/ijms18010174.
8. Melchiorretto E.F., Zeni M., Veronez D.A.D.L., Filipak Neto F., Digner I.S., Fraga R. Stereological study and analysis of oxidative stress during renal aging in rats. *Acta Cir. Bras*. 2020 Dec 18. 35(11). e351106. doi: 10.1590/ACTA351106.
9. Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В. Активні форми кисню (огляд літератури). Молодий вчений. 2014. 9(12). 131–135.
10. Kuma A., Mafune K., Uchino B. et al. Alteration of normal level of serum urate may contribute to decrease in estimated glomerular filtration rate decline in healthy Japanese men. *Renal Failure*. 2021 Dec. 43(1). 1408–1415. doi: 10.1080/0886022x.2021.1988969.
11. Остапченко Л.І., Компанець І.В., Скопенко О.В. та ін. Біохімія. Практикум. Київ: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2018.
12. Оксидативний стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография. Под ред. О.Г. Хурицлав, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. Санкт-Петербург: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. 340 с.
13. Семчишин Г.М., Лушак В.І. Оксидативний стрес і регуляція активності каталаз у *Escherichia coli*. Укр. біохім. журн. 2004. 76(2). 31–42.
14. Ghosh M., Das J., Sil P.C. D(+) galactosamine induced oxidative and nitrosative stress-mediated renal damage in rats via NF-κB and inducible nitric oxide synthase (iNOS) pathways is ameliorated by a polyphenol xanthone, mangiferin. *Free Radic. Res*. 2012 Feb. 46(2). 116–32. doi: 10.3109/10715762.2011.644240.
15. Han Q., Zhang J., Sun Q., Xu Y., Teng X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction involved in ammonia-induced nephrocyte necroptosis in chickens. *Ecotoxicol. Environ. Saf*. 2020 Oct 15. 203. 110974. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110974.
16. Mattace Raso G., Simeoli R., Russo R., Santoro A., Pirozzi C., d'Emmanuele di Villa Bianca R., Mitidieri E., Paciello O., Pagano T.B., Orefice N.S., Meli R., Calignano A. N-palmitoylethanolamine

nolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. *Pharmacol. Res.* 2013 Oct. 76. 67-76. doi: 10.1016/j.phrs.2013.07.007.

17. Aoki K., Yanazawa K., Tokinoya K., Sugawara T., Suzuki T., Yoshida Y., Nakano T., Omi N., Kawakami Y., Takekoshi K. Renalase is localized to the small intestine crypt and expressed upon the activation of NF- κ B p65 in mice model of fasting-induced oxidative stress. *Life Sci.* 2021 Feb 15. 267. 118904. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118904.

18. Zhang F., Lu Z., Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci.* 2020 Oct 15. 259. 118379. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118379.

19. Просолєнко К.О. Показники оксидативного стресу та антиоксидантної активності при коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. 5. 1(23). 179-186. doi: 10.26693/jmbs05.01.179.

20. Rabbani N., Thormalley P.J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Apr. 93(4). 803-813. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.034.

21. Ara C., Dirican A., Unal B., Bay Karabulut A., Piskin T. The effect of melatonin against FK506-induced renal oxidative stress in rats. *Surg. Innov.* 2011 Mar. 18(1). 34-8. doi: 10.1177/1553350610381088.

22. Suzuki D., Miyata T. Carbonyl stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Intern. Med.* 1999 Apr. 38(4). 309-14. doi: 10.2169/internalmedicine.38.309.

23. Fatih Aydın A., Küçükgergin C., Bingül İ., Doğan-Ekici I., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. Effect of carnosine on renal function, oxidation and glycation products in the kidneys of high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017 May. 125(5). 282-289. doi: 10.1055/s-0043-100117.

24. Samarghandian S., Azimi-Nezhad M., Farkhondeh T., Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomed. Pharmacother.* 2017 Mar. 87. 223-229. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.105.

25. Dar M.A., Khan A.M., Raina R., Verma P.K., Wani N.M. Effect of bifenthrin on oxidative stress parameters in the liver, kidneys, and lungs of rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019 Mar. 26(9). 9365-9370. doi: 10.1007/s11356-019-04362-4.

26. Fariás J.G., Zepeda A.B., Calaf G.M. Melatonin protects the heart, lungs and kidneys from oxidative stress under intermittent hypobaric hypoxia in rats. *Biol. Res.* 2012. 45(1). 81-5. doi: 10.4067/S0716-97602012000100011.

27. Othmène Y.B., Hamdi H., Salem I.B., Annabi E., Amara I., Neffati F., Najjar M.F., Abid-Essefi S. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis induced by tebuconazole in the kidney of male Wistar rat. *Chem. Biol. Interact.* 2020 Oct 1. 330. 109114. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109114.

28. Song Y.R., Kim J.K., Lee H.S., Kim S.G., Choi E.K. Serum levels of protein carbonyl, a marker of oxidative stress, are associated with overhydration, sarcopenia and mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2020 Jul 16. 21(1). 281. doi: 10.1186/s12882-020-01937-z.

29. Caimi G., Hopps E., Montana M., Carollo C., Calandrino V., Gallà E., Canino B., Lo Presti R. Behaviour of carbonyl groups in several clinical conditions: analysis of our survey. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020. 74(3). 299-313. doi: 10.3233/CH-190689.

30. Colombo G., Reggiani F., Angelini C., Finazzi S., Astori E., Garavaglia M.L., Landoni L., Portinaro N.M., Giustarini D., Ros-

si R., Santucci A., Milzani A., Badalamenti S., Dalle-Donne I. Plasma protein carbonyls as biomarkers of oxidative stress in chronic kidney disease, dialysis, and transplantation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020 Nov 24. 2020. 2975256. doi: 10.1155/2020/2975256.

31. Mukhopadhyay P., Pan H., Rajesh M., Bátkai S., Patel V., Harvey-White J., Mukhopadhyay B., Haskó G., Gao B., Mackie K., Pacher P. CBI cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model. *Br. J. Pharmacol.* 2010 Jun. 160(3). 657-68. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00769.x.

32. Jia Y., Wang L., Zhao G.Y., Wang Z.Q., Chen S., Chen G. Carbon monoxide inhibits the nuclear-cytoplasmic translocation of HMGB1 in an in vitro oxidative stress injury model of mouse renal tubular epithelial cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2016 Dec. 36(6). 791-795. doi: 10.1007/s11596-016-1663-y.

33. Kumar A., Hammad A., Sharma A.K., Mc-Cardle F., Rustom R., Christmas S.E. Oxidative stress in kidney transplant biopsies. *Exp. Clin. Transplant.* 2015 Apr. 13 Suppl. 1. 207-13.

34. Guzmán-Guillén R., Prieto A.I., Vázquez C.M., Vasconcelos V., Cameán A.M. The protective role of l-carnitine against cylin-drospermopsin-induced oxidative stress in tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquat. Toxicol.* 2013 May 15. 132-133. 141-50. doi: 10.1016/j.aquatox.2013.02.011.

35. Yan J., Wang D., Miao J., Liu C., Wang Y., Teng M., Zhou Z., Zhu W. Discrepant effects of α -endosulfan, β -endosulfan, and endosulfan sulfate on oxidative stress and energy metabolism in the livers and kidneys of mice. *Chemosphere.* 2018 Aug. 205. 223-233. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.04.101.

36. Ishimoto Y., Tanaka T., Yoshida Y., Inagi R. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018 Nov. 45(11). 1097-1105. doi: 10.1111/1440-1681.13018.

37. Santos E.B., Koff W.J., Grezzana Filho T. de J.M., De Rossi S.D., Treis L., Bona S.R., Pêgas K.L., Katz B., Meyer F.S., Marroni N.A., Corso C.O. Oxidative stress evaluation of ischemia and reperfusion in kidneys under various degrees of hypothermia in rats. *Acta Cir. Bras.* 2013 Aug. 28(8). 568-73. doi: 10.1590/s0102-86502013000800003.

38. Hua W., Huang H.Z., Tan L.T., Wan J.M., Gui H.B., Zhao L., Ruan X.Z., Chen X.M., Du X.G. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress. *PLoS One.* 2015 May 22. 10(5). e0127507. doi: 10.1371/journal.pone.0127507.

39. Ossani G.P., Uceda A.M., Acosta J.M., Lago N.R., Repetto M.G., Martino D.J., Toblli J.E. Role of oxidative stress in lithium-induced nephropathy. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019 Oct. 191(2). 412-418. doi: 10.1007/s12011-018-1617-2.

40. Tanaka S., Sugiura Y., Saito H., Sugahara M., Higashijima Y., Yamaguchi J., Inagi R., Suematsu M., Nangaku M., Tanaka T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int.* 2018 Nov. 94(5). 912-925. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.025.

41. Добреля Н.В., Хромов О.С. Цукровий діабет та мале коло кровообігу (частина 1). Фізіол. журн. 2019. 65(2). 97-107.

42. Hara M., Torisu K., Tomita K., Kawai Y., Tsuruya K., Nakano T., Kitazono T. Arginase 2 is a mediator of ischemia-reperfusion injury in the kidney through regulation of nitrosative stress. *Kidney Int.* 2020 Sep. 98(3). 673-685. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.032.

43. Punaro G.R., Lima D.Y., Rodrigues A.M., Puglieri S., Moura M.G., Rogero M.M., Higa E.M.S. Cupuaçu extract reduces nitro-

sative stress and modulates inflammatory mediators in the kidneys of experimental diabetes. *Clin. Nutr.* 2019 Feb. 38(1). 364–371. doi: 10.1016/j.clnu.2017.12.016.

44. Pessoa E.A., Convento M.B., Castino B., Leme A.M., de Oliveira A.S., Aragão A., Fernandes S.M., Carbonel A., Dezoti C., Vattimo M.F., Schor N., Borges F.T. Beneficial effects of isoflavones in the kidney of obese rats are mediated by PPAR- γ expression. *Nutrients*. 2020 Jun 1. 12(6). 1624. doi: 10.3390/nu12061624.

45. Sheehan D., Rainville L.C., Tyther R., McDonagh B. Redox proteomics in study of kidney-associated hypertension: new insights to old diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2012 Dec 1. 17(11). 1560–70. doi: 10.1089/ars.2012.4705.

46. Mohebbati R., Abbasnezhad A., Havakhah S., Mousavi M. The effect of *Nigella sativa* on renal oxidative injury in diabetic rats. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2020 Jul-Aug. 31(4). 775–786. doi: 10.4103/1319-2442.292311.

47. Arany I., Hall S., Reed D.K., Reed C.T., Dixit M. Nicotine enhances high-fat diet-induced oxidative stress in the kidney. *Nicotine Tob. Res.* 2016 Jul. 18(7). 1628–34. doi: 10.1093/ntr/ntw029.

48. Ueno Y., Horio F., Uchida K., Naito M., Nomura H., Kato Y., Tsuda T., Toyokuni S., Osawa T. Increase in oxidative stress in kidneys of diabetic Akita mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002 Apr. 66(4). 869–72. doi: 10.1271/bbb.66.869.

49. Жариков А.Ю., Филинова С.О., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Брюханов В.М. Роль свободнорадикального окисления в почках в нефропротекторном действии блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона при экспериментальном сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021. 2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-svobodnoradikalnogo-okisleniya-v-pochkah-v-nefroprotektornom-deystvii-blokatora-mineralokortikoidnyh-retseptorov-eplerenona-pri>.

50. Nezu M., Suzuki N. Roles of Nrf2 in protecting the kidney from oxidative damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Apr 22. 21(8). 2951. doi: 10.3390/ijms21082951.

51. Su H., Wan C., Song A., Qiu Y., Xiong W., Zhang C. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1165. 585–604. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_29.

52. Stryjak I., Warmuzińska N., Bogusiewicz J., Łuczykowski K., Bojko B. Monitoring of the influence of long-term oxidative stress and ischemia on the condition of kidneys using solid-phase microextraction chemical biopsy coupled with liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 2020 May. 43(9–10). 1867–1878. doi: 10.1002/jssc.202000032.

53. Zhang Y., Wang J., Liu X., Ding L., Wu X., He M., Hou H., Ruan G., Lai J., Chen C. An investigation into the effects of long-term 50-Hz power-frequency electromagnetic field exposure on hemogram, blood chemistry, fibrosis, and oxidant stress status in the liver and the kidney from Sprague-Dawley rats. *Bioelectromagnetics*. 2020 Oct. 41(7). 511–525. doi: 10.1002/bem.22291.

54. Martínez-Lara E., Peña A., Calahorra J., Cañuelo A., Siles E. Hydroxytyrosol decreases the oxidative and nitrosative stress levels and promotes angiogenesis through HIF-1 independent mechanisms in renal hypoxic cells. *Food Funct.* 2016 Jan. 7(1). 540–8. doi: 10.1039/c5fo00928f.

55. Caliskan B., Guven A., Ozler M., Cayci T., Ozcan A., Bedir O., Surer I., Korkmaz A. Ozone therapy prevents renal inflammation and fibrosis in a rat model of acute pyelonephritis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011 Oct. 71(6). 473–80. doi: 10.3109/00365513.2011.587022.

56. Mendonca P., Soliman K.F.A. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jul 24. 9(8). 659. doi: 10.3390/antiox9080659.

57. Ivanova M.D., Gozhenko A.I., Crestanello T., Dmytro D. Ivanov. Early coaching to increase water intake in CKD. *Ann. Nutr. Metab.* 2021. doi: 10.1159/000515276.

Received 01.12.2021

Revised 13.12.2021

Accepted 20.12.2021 ■

Information about authors

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

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

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.

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

Вплив оксидантного, карбонільного та нітрозативного стресів на перебіг хронічної хвороби нирок (аналітичний огляд)

Резюме. Оксидантний стрес — це явище, викликане дисбалансом пероксидного гомеостазу. Поняття оксидантного стресу введено в 1985 році та має чіткий зв'язок з окисно-відновними процесами. У статті детально описані молекулярні редокс-перемикачі, що керують реакцією на оксидантний стрес. Розглянуто чотири рівні захисту клітини ферментними антиоксидантами від дії активних форм кисню. Показано, що саме антиоксидантні ферменти, а не низькомолекулярні антиоксидантні сполуки відіграють головну роль в антиоксидантному захисті. Описано чотири стадії перекисного окиснення ліпідів. Оксидантний стрес

відіграє важливу роль у патогенезі хронічної хвороби нирок. Уремія посилює оксидантний стрес. Мітохондріальна дисфункція є найважливішою причиною оксидантного стресу при гострих і хронічних захворюваннях нирок. Описано вплив молекулярного стресу на нирки та перебіг хронічної хвороби нирок. Деяка інформація для зручності читачів представлена у вигляді таблиць.

Ключові слова: оксидантний стрес; нітрозативний стрес; карбонільний стрес; хронічна хвороба нирок; діабетична нефропатія; активні форми кисню; перекис водню; супероксиддисмутаза; каталаза; огляд

Всесвітній день нирки — 2022 в Україні

У 2022 році Всесвітній день нирки кафедрою нефрології та НЗТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика та Українською асоціацією нефрологів/дитячих нефрологів був організований в 2 етапи, а саме:

— 10 березня у спільному форматі із відділом дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» за участі НДСЛ «Охматдит»;

— 1–2 квітня у спільному форматі із нефрологічною клінікою проф. Д. Іванова.

Обидва заходи проведені згідно з Реєстром наукових медичних форумів, затвердженим МОЗ та НАМН України.

Формат проведення: zoom-meeting 10 березня та 2 квітня із доступними записами, 1 квітня — очний формат у клініці.

10 березня 2022

На відкриття конференції була запрошена для вступного слова **О.О. Дмитрієва**, народний депутат України.

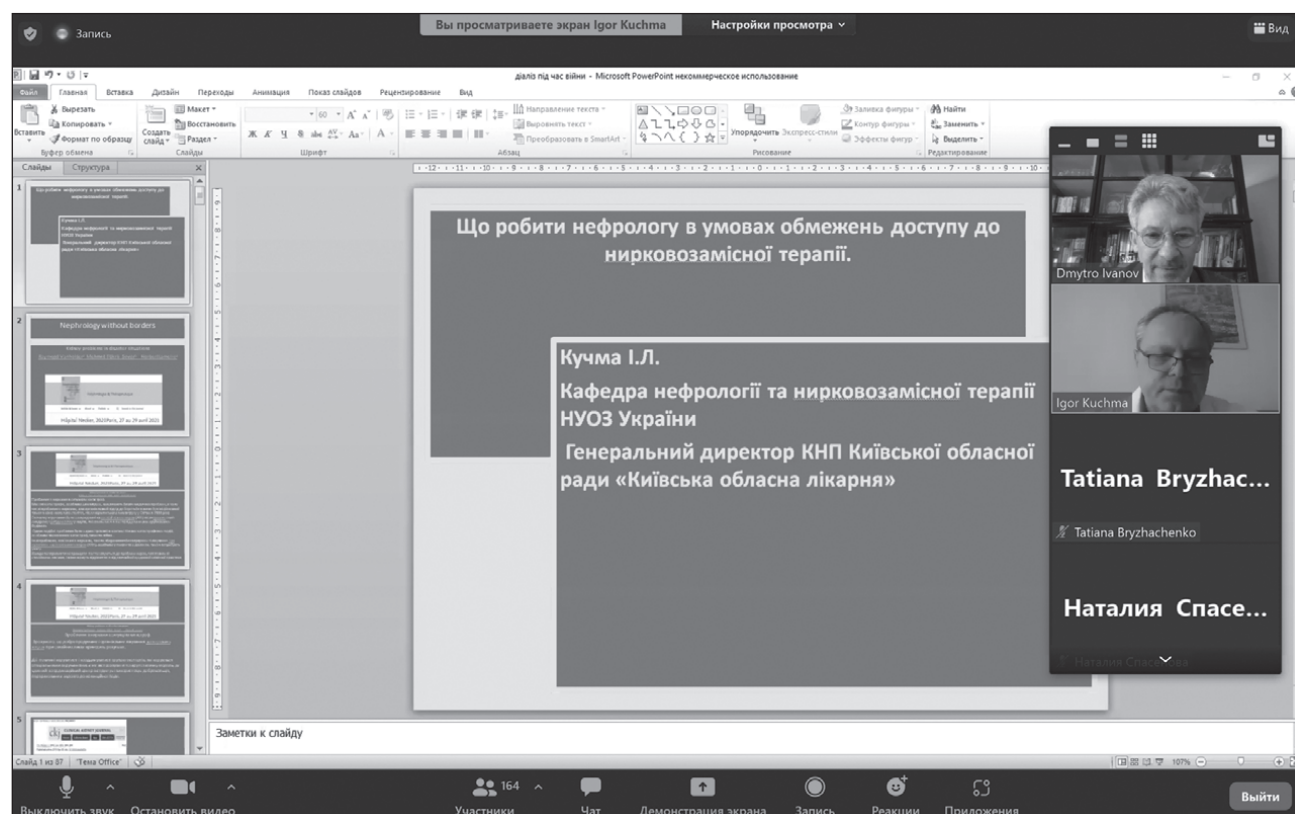
Наукова програма почалась із виступу «**Важливі складові в лікуванні нефрологічних хвороб в умовах обмеженого доступу до спеціалізованої допомо-**

ги» (проф. **Д.Д. Іванов**, завідувач кафедри нефрології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна). У доповіді були розкриті складнощі надання допомоги дітям і дорослим із хворобами нирок, діалізної допомоги та лікування пацієнтів із трансплантованою ниркою.

«**Як допомогти собі і близьким пережити гострий стрес в умовах війни. Формування захисту від стресу в умовах військового стану**» — тема доповіді **К. Гольцберг**, дитячого та сімейного психолога, президента Асоціації дитячих аналітичних психологів, Київ, Україна. Доповідь викликала жвавий інтерес слухачів, адже стресова ситуація стосується людей усіх вікових груп у військовий час.

Проф. **М.Н. Долженко** (завідувачка кафедри кардіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна) виступила з доповіддю «**Стресіндукована артеріальна гіпертензія та ішемія в умовах війни 2022**», корисні практичні поради були сформульовані як для кардіологів, так і для лікарів загальної практики.

«**Що робити нефрологу в умовах обмеженої можливості надання НЗТ**» — доповідь подана **І.Л. Кучмою**, головним лікарем КНП «Київська обласна лікар-



ня», Київ, Україна. Доповідач проаналізував світовий досвід та екстраполював його на сучасну ситуацію в Україні.

Висвітлення проблеми військового стану в медицині було продовжено доповіддю «Імуносупресивна терапія в умовах війни: деякі актуальні питання» **О.С. Вороняк** (лікар-хірург, науковий співробітник відділу трансплантації нирки, Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України). Дефіцит ліків, зокрема імуносупресантів, вимагає нетрадиційних рішень, деякі з них були висвітлені у доповіді.

Особливості ведення хворих, що потребують нирково-замісної терапії, в умовах сьогодення розкрив у своїй однойменній доповіді **О.С. Годик**, лікар-трансплантолог НДСЛ «Охматдит», доцент кафедри дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. Автор надав корисну інформацію з точки зору трансплантологічної служби. Таким чином, послідовність надання нефрологічної допомоги була представлена доповідачами.

Розгляд актуальних питань дитячої нефрології почався із теми «ІАПФ/БРА в педіатричній нефрології», яку розкрила **С.П. Фоміна**, провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна.

Тему «Корекція лікування окремих захворювань сечової системи в умовах обмеженого доступу до стандартної медикаментозної допомоги» висвітлювала **О.В. Лавренчук**, провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна.

Подальший аналіз нозологічних форм серед актуальних питань нефрології наведений у доповіді «Розроблення технології збереження функції нирок — у фокусі сечокам'яна хвороба» від проф. **С.В. Кушніренко**, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, та **О.В. Кушніренко**, ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, Україна.

«Гостре ураження нирок у дітей» — ще одна важлива тема, що розглядалася проф. **О.М. Левченко**, завідувачкою відділення дитячої нефрології, Університетська лікарня Левена, Бельгія.

Окремі питання далі аналізувались у докладі «Рациональна антибактеріальна терапія інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи у дітей в межах медичного округу та її особливості на тлі пандемії COVID-19», що був поданий групою авторів, а саме: **В.В. Безрук**, д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, БДМУ; **Т.П. Андрійчук**, завідувачка нефрологічного відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня», Чернівці, **О.І. Первозванська**, лікарка нефрологічного відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня», Чернівці, Україна.

Тема інфекцій сечової системи є надзвичайно актуальною, адже інфекції сечостатевої системи посідають друге-третє місце серед всіх інфекцій дитячого віку. «Персоналізований підхід до спостереження дитини із рекурентною інфекцією сечової системи» — таку доповідь представила **Т.В. Буднік**, д.м.н., доцент кафедри фундаментальної медицини КНУ імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», Київ, Україна.

3.5.4. Резюме доказів та рекомендацій щодо діагностичної оцінки та лікування рецидивуючих ICC, EAU 2022

Резюме доказів
Розширене рутинне обстеження, включаючи цистоскопію, візуалізацію тощо, має низьку діагностичну ефективність діагностики рІСС.
Підвищене споживання води є ефективною стратегією збереження антимікробних засобів для запобігання рІСС у жінок у перименопаузі з високим ризиком рецидиву, які п'ють невеликий об'єм рідини (< 1,5 л) щодня.
Вагінальна замісна терапія естрогенами показала тенденцію до запобігання рІСС у жінок у постменопаузі.
У кількох РКД з хорошим профілем безпеки імуноактивна профілактика була більш ефективною, ніж плацебо, у пацієнтів з рІСС.
Пробіотики, що містять <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 і RC-14, <i>L. casei</i> shirota або <i>L. crispatus</i> CTV-05, ефективні для відновлення вагінальної флори та профілактики рІСС.
Сучасні наукові дані щодо ефективності продуктів з журавлини для профілактики ICC поділяються.
На підставі обмежених даних, D-манноза може значно зменшити кількість епізодів ICC у окремих пацієнтів.
Згідно з обмеженими доказами, внутрішньоміхурова терапія ГАГ може зменшити кількість ICC на пацієнта на рік та подовжити інтервал часу між епізодами рІСС.
Було показано, що як безперервна антимікробна профілактика низькими дозами, так і посткоїтальна антимікробна профілактика знижують частоту рІСС.
Проспективне когортне дослідження показало, що періодична терапія, що починається самостійно, є ефективною, безпечною та економічною у жінок з рІСС.

Включити звук | Остановить видео | Участники 128 | Чат | Демонстрация экрана | Запись | Реакция | Приложения | Выйти

білка на рівні рибосом. Важливим аспектом ефективності цього препарату є те, що жодного випадку резистентності до ніфурателю за 30 років застосування не було зафіксовано. Окрім того, доведена висока бактерицидна ефективність щодо основних уропатогенів — *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*.

Ніфуратель створює високі концентрації в сечі, особливо в нічний час, виводиться нирками. Завдяки цьому ефективність антибіотикопрофілактики особливо висока. Препарат добре переноситься, не бере участі у внутрішньопечінковій циркуляції. При прийомі Макмірор ризик диспептичних явищ (нудота, блювання, порушення випорожнень) мінімальний. Тому він дозволений для лікування дітей з гастроуденітом і виразковою хворобою та для терапії лямбліозу.

Якщо інфекції сечовивідних шляхів поєднуються з піхвовою інфекцією, доцільно використовувати Макмірор комплекс (ніфуратель + ністатин). Комбінована

терапія забезпечує переконливе клінічне одужання і запобігання рецидивам. При бактеріальному вагінозі, вагінальному кандидозі та змішаному вагініті може спостерігатись висхідний тип інфікування сечового міхура, тому доцільним стає лікування запального процесу уrogenітального тракту.

Проф. Д. Іванов провів майстер-клас «Гломеруло-нефрит. Рекомендації до практики». Доповідач презентував різні форми гломерулонефритів та їх лікування згідно з останніми настановами KDIGO.

Для своєчасного призначення обґрунтованого лікування доцільне проведення нефробіопсії у більшості випадків. Таке дослідження має сенс за можливості: 1) швидкої оцінки; 2) застосування максимально широкої панелі імуногістохімічних фарбників. Такий підхід на сьогодні вже доступний в Україні в нефрологічній клініці проф. Д. Іванова, що було продемонстровано 1 квітня в «клінічний день». Від взяття матеріалу до отримання результату тепер потрібно менше доби.

Zoom Конференція | Вы просматриваете экран Jacek Lange | Настройки просмотра

Дмитро Іванов | Jacek Lange | Олена Бекіна | Natali Zorka | Лешко-Субачус...

Dealing with loss – mourning

1. Denial
2. Anger
3. Barging
4. Depression
5. Acceptance. Farewell.

16. Протокол 1.3. Рекомендації щодо лікування гіперактивного сечового міхура (HBM) у дорослих пацієнтів згідно з останніми рекомендаціями KDIGO.

17. Лікування ГСМ

18. Алгоритм лікування гіперактивного сечового міхура

19. Вправи Кегеля

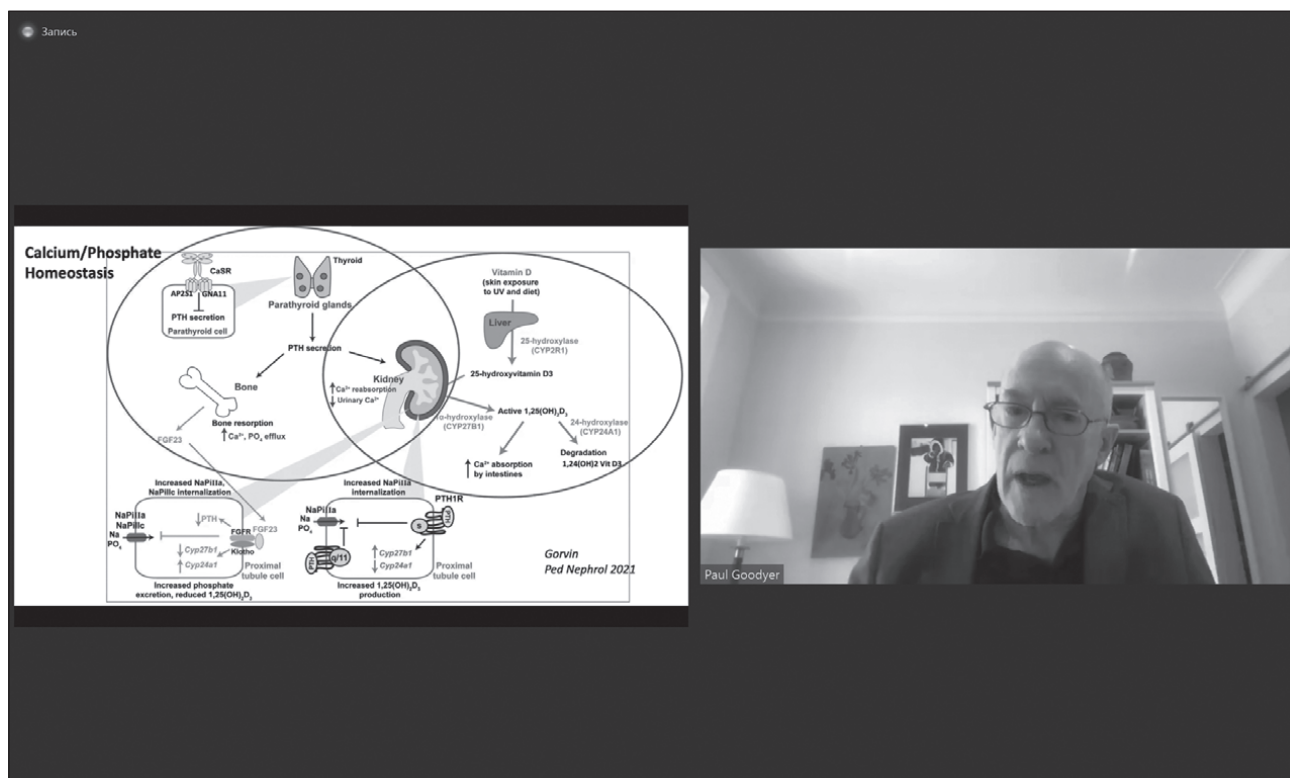
Алгоритм лікування гіперактивного сечового міхура

```

graph TD
    A[Ургентні позиви з/без втримання сечі, Часті сечовипуски] --> B[Аналіз Факторів ризику: Аналіз сечі + аналіз сечі Щоденник сечовипуску Визначення якості життя Дослідження функції міхура та сечового міхура Визначення захворювання сечі]
    B --> C[ГСМ]
    B --> D[Імовірний діагноз]
    C --> E[Зміна способу життя: Проведення м'якої гігієни та туалетних процедур Проведення сечового міхура]
    D --> E
    E --> F[Відсутність ефекту]
    F --> G[Антимускаринова терапія і агоніст бета2-адренорецепторів мірабегрон]
    G --> H[Відсутність ефекту]
    H --> I[Урологічне дослідження]
    I --> J[Неврологічне дослідження]
    I --> K[Ботулінотерапія]
    I --> L[Визначення сечі]
  
```

Лексическая терапия применяется у пациентов при неэффективности предшествующей поведенческой терапии^{1,2}.

Участники: 175 | Чат | Демонстрация экрана | Реакции | Приложения | Выйти



Як це проводиться, було продемонстровано у доповіді експерта «Досвід високоякісних сучасних технологій за допомогою цифрового мікроскопа Grundium 40» **М.Д. Іванової**, к.м.н., PhD, Instituto Europeo di Oncologia-IEO, кафедра патології, Мілан, Італія, та кафедра патологічної та топографічної анатомії, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Застосування подібного підходу було продемонстровано в аналізі клінічного випадку «Мезангіопроліферативний гломерулонефрит з відкладенням моноклональних імуноглобулінів: чому нефробіопсія важлива?», що представили **О.І. Чуб**, к.м.н., доцент, завідувачка відділення кардіології, терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, Україна, та **О.О. Дядик**, д.м.н., проф., завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Хвороби, що призводять до ураження нирок, були розглянуті в доповідях «Цукровий діабет і ХХН» (**Л.К. Соколова**, д.м.н., завідувачка кафедри діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, Київ, Україна), «Ураження нирок у дітей з ревматичними захворюваннями» (**О.А. Ошлянська**, д.м.н., проф., кафедра педіатрії № 1 НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, Київ, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматоїдними захворюваннями), «Вегетативна дисфункція та формування гіпертензії у підлітків та дорослих» (**Л.І. Вакуленко**, д.м.н., професор кафедри педіатрії 2 ДДМУ, Дніпро, Україна) та «Нефрологічний погляд на мультисистемний запальний синдром у дітей з COVID-19» (**Н.С. Лук'яненко**,

д.м.н., проф., ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна, **О.О. Добрик**, к.м.н., доцент, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна). Доповіді викликали велику зацікавленість у слухачів, які ставили чимало запитань.

Синхронний переклад виступу «**Hypercalcemia: lessons from the past for pediatric nephrologists**» **Paul Goodyer**, MD, Prof, McGill University and a Pediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital, IPNA, дозволив слухачам глибоко заникнути в проблему гіперкальціємії. Доповідач — відомий дитячий нефролог, чудовий лектор, який вже не вперше запрошується оргкомітетом до виступу.

Останній блок виступів був присвячений нирково-замісній терапії, а саме: «**ПД як кращий варіант для нетрансплантаційної ЗНТ. Хворі на діалізі та COVID-19**» — власним досвідом поділився президент асоціації пацієнтів **О.М. Нежурін**, Харків, Україна, а також головний лікар КНП «Київська обласна лікарня» **І.Л. Кучма**, який виступив з доповіддю «**Можливості надання діалісної допомоги в умовах обмеженого доступу до ресурсів**».

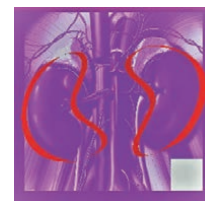
Наприкінці конференції був проведений пленум Української асоціації дитячих нефрологів, рішенням якого продовжено ще на 5 років повноваження президента цієї асоціації **Д.Д. Іванова**.

Під час конференції учасникам було запропоновано відповідати на контрольні запитання доповідачів, що дозволило більшості із 212 учасників підтвердити знання та отримати електронний сертифікат слухача.

Підготувала Іванова М.Д. ■

Всесвітній день нирки — 2022 в Україні

Здоров'я нирок для всіх



Кафедра нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Українська асоціація нефрологів, Українська асоціація дитячих нефрологів та Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова, відділ дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» за участю НДСЛ «Охматдит» проводять науково-практичну конференцію згідно з Реєстром наукових медичних форумів, затвердженим МОЗ та НАМН України

Формат проведення: zoom-meeting

Дата проведення: 10 березня 2022 р.

10:00. Відкриття. Проф. Іванов Д.Д.

10:05. Вступне слово. Дмитрієва О.О., народний депутат України, Київ, Україна

10:15. Важливі складові в лікуванні нефрологічних хвороб в умовах військового стану та обмеженого доступу до спеціалізованої допомоги (майстер-клас). Проф. **Іванов Д.Д.**, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

10:35. Як допомогти собі і близьким пережити гострий стрес в умовах війни. Формування захисту від стресу в умовах військового стану. **Гольцберг К.**, дитячий та сімейний психолог, президент Асоціації дитячих аналітичних психологів, Київ, Україна

11:00. Стресіндукована артеріальна гіпертензія та ішемія в умовах війни 2022. Проф. **Долженко М.Н.**, завідувачка кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

11:20. Що робити нефрологу в умовах обмеженої можливості надання НЗТ. **Кучма І.Л.**, головний лікар КНП КОР «Київська обласна лікарня», Київ, Україна

11:40. Імуносупресивна терапія в умовах війни: деякі актуальні питання. **Вороняк О.С.**, лікар-хірург, науковий співробітник відділу трансплантації нирки, Національний інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України, Київ, Україна

11:55. Особливості ведення хворих, які потребують нирково-замісної терапії, в умовах сьогодення. **Годик О.С.**, лікар-трансплантолог НДСЛ «Охматдит», доцент кафедри дитячої хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

12:10. ІАПФ/БРА в педіатричній нефрології. Фоміна С.П., провідн.н.с., ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

12:25. Корекція лікування окремих захворювань сечової системи в умовах обмеженого доступу до стандартної медикаментозної допомоги. Лавренчук О.В., провідн.н.с., ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

12:35. Розроблення технології збереження функції нирок — у фокусі сечокам'яна хвороба. Проф. Кушніренко С.В., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; **Кушніренко О.В.**, ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, Україна

12:55. Вплив стресу на організм людини. Мартинюк Ю., психолог, дитинолога особливого розвитку, Медична мережа «Добробут», Київ, Україна

13:20. Перерва

13:30. Гостре ураження нирок у дітей. Проф. Левченко О.М., завідувачка відділення дитячої нефрології, Університетська лікарня Левена, Бельгія

14:00. Раціональна антибактеріальна терапія інфекційно-запальних захворювань сечовидільної системи у дітей в межах медичного округу та її особливості на тлі пандемії COVID-19. Безрук В.В., д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет; **Андрійчук Т.П.**, завідувачка нефрологічного відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня», Чернівці, Україна; **Первозванська О.І.**, лікарка нефрологічного відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня», Чернівці, Україна

14:20. Персоніфікований підхід до спостереження дитини із рекурентною інфекцією сечової системи. Буднік Т.В., д.м.н., доцент кафедри фундаментальної медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», Київ, Україна

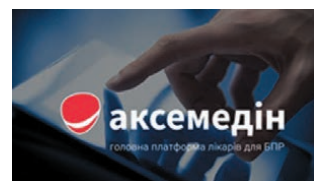
14:40. Нefрологічно значущі ефекти вітаміну D. Актуальність в сучасних умовах. Добрик О.О., к.м.н., доцент кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; **Секунда М.О., Горгота О.М.**, Територіально-медичне об'єднання № 1, Україна

15:00. Діагностичні нюанси мембранозної нефропатії. Іванова М.Д., к.м.н., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, Європейський інститут онкології, Мілан, Італія

15:20. Дискусія. Завершення конференції

Партнери конференції

Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова, Академія «Добробут», журнал «Нирки. Kidneys», «Аксемедін»



Підключитись до конференції Zoom:

<https://us02web.zoom.us/j/85152188209?pwd=RVNoai9tcnRMcCtBNdNvRlhNQmFBUT09>

Ідентифікатор конференції: 851 5218 8209

Код доступу: 9P97YS

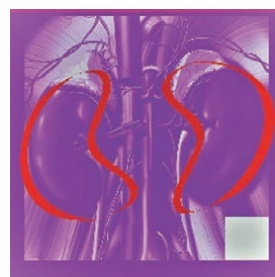
У програмі можливі ситуаційні зміни.

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА у науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню нирки, від Української асоціації нефрологів, 6 балів (ПІБ, номер диплома, спеціальність, місце роботи). ■



1-2 КВІТНЯ 2022

**Здоров'я нирок
для всіх**



Кафедра нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Українська асоціація нефрологів, Українська асоціація дитячих нефрологів проводять науково-практичну конференцію згідно з Реєстром наукових медичних форумів, затвердженням МОЗ та НАМН України

Ми на карті:

<https://www.worldkidneyday.org/2022-campaign/worldwide-activities/>

1 квітня 2022 р.: клінічна програма

2 квітня 2022 р.: онлайн-конференція

Місцезнаходження: Нефрологічна клініка проф. Д. Іванова (м. Київ, В. Васильківська, 296)

Формат онлайн: ТРЦ Gulliver

9:20. Вітання

9:00–10:00. Розділ 1. Скринінг для практики

Цистатин С і сучасні підходи до розрахунку ШКФ. Бевзенко Тетяна Борисівна, д.м.н., доцент, Київ, Україна

Екскреція уромодуліну та її значення в ранній діагностиці хронічної хвороби нирок. Денова Лідія Данилівна, кафедра нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

QxMD та гіперурикемія для діагностики та прогнозу ХХН. Майстер-клас. Іванов Дмитро Дмитрович, д.м.н., проф., кафедра нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, IPNA/ISN

10:00–11:00. Baxter Satellite Symposium. Stress in Nephrology, not only oxidative. Dr. Jacek Lange, MD, PhD, Nephrologist; Psychotherapist; Senior Medical Manager Renal Care, Central and South East Europe, Baxter. **Стрес у нефрології буває не тільки оксидативним.** Д-р Яцек Ланге, доктор медичних наук, доктор філосо-

фії, нефролог; психотерапевт; старший медичний менеджер з ниркової допомоги, Центральна та Південно-Східна Європа, Baxter

11:00–13:15. Розділ 2. Практичні питання нефрології

Симптоми нижніх сечових шляхів: оновлення ЄАУ 2022. Кушніренко Стелла Вікторівна, д.м.н., проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, IPNA

Гломерулонефрит. Рекомендації до практики. Майстер-клас. Іванов Дмитро Дмитрович, д.м.н., проф., завідувач кафедри нефрології та НЗТ, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна, IPNA/ISN

Досвід високоякісних сучасних технологій за допомогою цифрового мікроскопа Grundium 40. Іванова Марія Дмитрівна, к.м.н., PhD, Instituto Europeo di Oncologia-IEO, кафедра патології, Мілан, Італія, та кафедра патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Мезангіопроліферативний гломерулонефрит з відкладенням моноклональних імуноглобулінів: чому нефробіопсія важлива? Чуб Ольга Ігорівна, к.м.н., доцент, завідувачка відділення кардіології, терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна; Дядик Олена Олександрівна, д.м.н., проф., завідувачка кафедри патологічної та топографічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Цукровий діабет і ХХН. Соколова Любов Костянтинівна, д.м.н., завідувачка кафедри діабетології, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, Київ, Україна

13:15–16:00. Розділ 3. Практичні питання дитячої нефрології та підлітків: з чого починаються дорослі проблеми?

Ураження нирок у дітей з ревматичними захворюваннями. Ошлянська Олена Анатоліївна, д.м.н., проф., кафедра педіатрії № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматоїдними захворюваннями, Київ, Україна

Вегетативна дисфункція та формування гіпертензії у підлітків та дорослих. Вакуленко Людмила Іванівна, д.м.н., професор кафедри педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

14:30 (фіксований час виступу). **Hypercalcemia: lessons from the past for pediatric nephrologists.** Paul Goodyer, MD, Prof, McGill University and a Pediatric Nephrologist at the Montreal Children's Hospital, IPNA

Нефрологічний погляд на мультисистемний запальний синдром у дітей з COVID-19. Лук'яненко Наталія Сергіївна, д.м.н., проф., ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна; Добрик Ольга Олександрівна, к.м.н., доцент, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

ПД як кращий варіант для нетрансплантаційної ЗНТ. Хворі на діалізі та COVID-19. Нежурін Олег Миколайович, Харків, Україна

Можливості надання діалізної допомоги в умовах обмеженого доступу до ресурсів. Кучма Ігор Любомирович, головний лікар КНП КОР «Київська обласна лікарня», Київ, Україна

Immunosuppression for nephrology. Yusuf Zonmes, Turkey

16:00. Пленум УАДН

17:00. Підбивання підсумків ■

Пам'ятка пацієнту

Діагностика захворювань нирок

Об'єднаний керівний комітет Всесвітнього дня нирки оголосив 2022 рік роком здоров'я нирок для всіх.

Стара приказка «Латай дірку, допоки невелика» справджується для лікування захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) невиліковна, і якщо її перебіг не контролювати, це може призвести до кінцевої стадії хронічної хвороби нирок (термінальної ниркової недостатності). Людина з ХХН тривалий час може бути безсимптомною і не мати жодних ознак ураження нирок. Однак якщо захворювання нирок діагностоване на ранніх стадіях, своєчасно надане правильне лікування сприятиме вповільненню прогресування ХХН до термінальних стадій. Тому при підозрі на будь-яку проблему з нирками бажано щонайшвидше пройти відповідне обстеження з метою ранньої діагностики ураження нирок.

Кому необхідно перевірити нирки? Хто має високий ризик ураження нирок?

У будь-якої людини можуть виникнути проблеми з нирками, але ризик вищий:

- при симптомах захворювань нирок;
 - цукровому діабеті;
 - погано контрольованій артеріальній гіпертензії;
 - сімейному анамнезі захворювання нирок, діабету та гіпертензії;
 - палінні, ожирінні, похилому віці (старше за 60 років);
 - хронічному прийомі знеболювальних препаратів, особливо нестероїдних протизапальних засобів (ібупрофен, напроксен);
 - вродженій аномалії розвитку сечовивідних шляхів.
- Скринінг осіб із групи високого ризику допомагає в ранньому виявленні та діагностиці захворювань нирок.

Ранні стадії хронічної хвороби нирок, як правило, безсимптомні, тому лабораторні дослідження — єдиний спосіб виявити ураження нирок.

Як діагностувати хворобу нирок? Які аналізи зазвичай проводять?

Щоб діагностувати різні проблеми з нирками, лікар збирає детальний анамнез, ретельно обстежує людину, перевіряє кров'яний тиск, а потім радить відповідні аналізи. До найбільш поширених досліджень належать аналізи сечі, крові та УЗД чи МРТ нирок.

1. Аналізи сечі

Різні дослідження сечі використовуються для діагностики ураження нирок.

Клінічний аналіз сечі

— Це простий, недорогий і дуже корисний діагностичний тест.

— Зміни в клінічному аналізі сечі надають важливі діагностичні підказки, але аналіз сечі в межах норми не обов'язково виключає основні захворювання нирок.

— Білок у сечі (альбумінурія, протеїнурія) спостерігається при різних захворюваннях нирок. Цим не слід нехтувати. Наявність білка в сечі може бути першою, найбільш ранньою та єдиною характерною ознакою хронічної хвороби нирок (і навіть хвороб серця). Наприклад, (мікро)альбумінурія — це перша ознака ураження нирок при цукровому діабеті.

— Виявлення гнійних клітин у сечі може свідчити про інфекцію сечовивідних шляхів (ІСШ).

— Білок та еритроцити в сечі — важливі діагностичні ознаки гломерулонефриту.

Альбумінурія

Альбумінурія (раніше використовували термін «мікроальбумінурія») свідчить про наявну в сечі незначну кількість білка. Цей аналіз найважливіший для діагностики ураження нирок при цукровому діабеті. На цій стадії хвороба має оборотний перебіг за умов належного та скрупульозного лікування. Нормальний рівень альбумінів у сечі не повинен перевищувати 30 мг/л.

Співвідношення показників альбумін/креатинін сечі (САК) — більш сучасний і коректний метод визначення альбумінурії у разовій порції сечі або добовій її кількості. Нормальне значення САК — менше ніж 3.

Інші дослідження сечі

Добова протеїнурія. Пацієнтам із наявним у сечі білком цей аналіз необхідний для визначення загальної кількості втраченого білка за 24 години. Такий аналіз корисний для оцінки тяжкості перебігу захворювання, а також впливу лікування на втрату білка.

Клінічний аналіз сечі дуже важливий для раннього виявлення та діагностики захворювань нирок.

Бактеріологічне дослідження сечі з визначенням чутливості до антибіотиків. Цей аналіз надає цінну інформацію про тип бактерій, що викликають ІСШ, та вибір оптимального антибіотика для лікування. Отримати остаточні результати цього тесту можна протягом 48–72 годин.

2. Аналізи крові

Для встановлення правильного діагнозу при захворюванні нирок можуть знадобитися різноманітні аналізи крові.

Креатинін та сечовина

Рівень креатиніну та сечовини в крові відображає функцію нирок. Креатинін і сечовина — два побічні продукти, що зазвичай виводяться з крові нирками. Коли функція нирок зменшується, рівень креатиніну та сечовини в крові зростає. Нормальний рівень креатиніну в сироватці крові становить від 44 до 80 ммоль/л, а нормальний рівень сечовини в крові не має перевищувати 8,3 ммоль/л. Вищі значення цих лабораторних маркерів свідчать про пошкодження (ураження) нирок. Рівень креатиніну при порушенні функції нирок зростає одночасно із сечовиною.

Визначення креатиніну у сироватці крові — це стандартний аналіз крові, що регулярно використовується для скринінгу та моніторингу захворювань нирок. Проте більш надійним показником є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), яка обчислюється за формулою GFR (EPI). Завантажити додаток yourGFR для її розрахунку можна, наприклад, у Play Market.

За рівнем альбумінурії та рШКФ можна розрахувати 2- та 5-річний ризик розвитку термінальної ниркової недостатності (<https://www.professorivanov.com>).

Гемоглобін

Здорові нирки беруть участь у виробленні еритроцитів, що містять гемоглобін. Низький рівень гемоглобіну може свідчити про анемію. Анемія — часта й важлива ознака хронічних захворювань нирок. Однак анемія нерідко трапляється й при інших захворюваннях. Таким чином, анемія не є специфічним маркером захворювання нирок. Гемоглобін здорової людини повинен бути в межах 135–160 г/л.

Інші аналізи крові

Додаткові аналізи крові, що рекомендуються пацієнтам із захворюванням нирок: визначення рівня цу-

кру в крові, сечової кислоти, сироваткового альбуміну, холестерину, електролітів (натрій, калій та хлорид), кальцію, фосфору, бікарбонату, титрів АСЛО, рівнів С3-комплемента, паратгормона тощо.

3. Інструментальні дослідження

УЗД нирок

УЗД нирок — це просте, корисне, швидке та безпечне (без опромінення) дослідження, яке надає цінну інформацію, таку як розмір нирки, наявність кіст, каменів та пухлин. УЗД також дозволяє визначити, чи блокується відтік сечі із сечовивідних шляхів. На термінальній стадії ХХН УЗД може виявити зменшені розміри нирок.

Мікційна цистографія

Мікційна цистографія — метод, що найчастіше використовується для оцінки інфекції сечовивідних шляхів у дітей. Під час цього рентгенологічного дослідження за стерильних умов сечовий міхур наповнюється контрастною речовиною через сечовий катетер. Після наповнення сечового міхура катетер видаляють і пацієнта просять спорожнити міхур. Рентгеновський знімок під час сечовипускання (мікції) дозволяє побачити контур сечового міхура та уретри. Цей тест корисний для діагностики зворотного відтоку сечі в сечоводи та нирки (відомий як міхурово-сечовідний рефлюкс), а також для виявлення структурних аномалій сечового міхура та уретри.

У деяких ситуаціях для діагностики захворювань нирок можуть бути корисними інші дослідження, такі як ниркова доплерографія, радіонуклідні дослідження, а саме динамічна та статична реносцинтиграфія, ниркова ангіографія.

УЗД нирок — це простий і безпечний тест, що використовується для оцінки розміру, форми та розташування нирок.

4. Інші спеціальні дослідження

Біопсія нирки

Біопсія нирки є важливим дослідженням (золотим стандартом) для діагностики гломерулонефритів, люпус-нефриту, деяких тубулоінтерстиціальних захворювань нирок тощо.

Джерело:

Бережіть свої нирки. Посібник для пацієнтів із хворобами нирок.
<https://kidneyeducation.com/Ukrainian> ■



*«Аксімед»
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



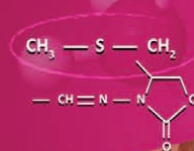
ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

МАКМІРОР

ніфуратель, табл. 200 мг



нітрофуран
останнього
покоління¹

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР® таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання.** Вулвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджками, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вулвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їди для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старші:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийми. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг на прийом 3 рази на день) після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6 років і старші:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийми. Приймають після їди. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/10 000): нудота, гіркота в роті, діарея, *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичний нейропатит. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значущої взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами не встановлено. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грамнегативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus spp.* Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незмінному вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньочеревній циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumel P. Antimicrobial activity of Nifuratel. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32:545, 1985. 2. Cibert J. The treatment of urinary infection with Nifuratel. *Lyon Medical*, 239:47, 1978. 3. Nifuratel in urinary tract infections. Barlow A.M., Cartner R., *Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nifuratel in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., *The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Genitral and Urology Wards*. *J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Кочанюк С. Ю., Герард О. А. Ефективність застосування ніфурателю при ліцензії дисбактеріозу у дітей. *Вопросы практической педиатрии*, 2006 г. Том 1, № 4, 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 7 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.



Грудень 2021

20 ТАБЛЕТОК, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ

Р.П. UA/5045/01/01

МАКМІРОР

НІФУРАТЕЛЬ

Показання: див. інструкцію для медичного застосування.
Склад: Діюча речовина: ніфуратель - 200 мг. Допоміжні речовини: крошечка кукурудзяний, крошечка рисовий, поліметилметакрилат 6000, тальк, магнезій стевар, желатин, гумарабик, сахароза, магнезій карбонат, титану діоксид (E171), віск Е, вода очищена.
Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування.



Полікем С.р.л. В'я Дж. Маркора, 11 -
20121 Мілан - Італія. Виробник: Доппель
Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 -
Квінто Де Стампі - 20089 Роццано (Мі) - Італія



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтуці С.р.л. В'я Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (Мі) — Італія.

Dileo
FARMA

04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27