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

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

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

Том 12, № 4, 2023

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



Open Journal System

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 4, 2023

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277



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

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com

тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане @mesangium88

Українською та англійською мовами

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

Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 12.12.2023 р., протокол № 12

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 7,55.

Зам. 2023-kidneys-46. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Нирки»)

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© НУОЗУ імені П.Л. Шупика, 2023

© Іванов Д.Д., 2023

© Заславський О.Ю., 2023

Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 12, № 4, 2023

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided @mesangium88

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 24960-14900PP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13.08.2021.

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 12.12.2023, Protocol № 12

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7,55.

Order 2023-kidneys-46. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

© Shupyk National Healthcare
University of Ukraine, 2023

© Ivanov D.D., 2023

© Zaslavsky O.Yu., 2023

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 169

Настанови

Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almadini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskienė R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupta A., Knebelmann B., Mandrile G., Mochhala S.S., Prytula A., Putnik J., Rumsby G., Soliman N.A., Bacchetta J.
Клінічні практичні рекомендації щодо первинної гіпероксалурії (ПГО): консенсусна заява експертів від ERKNet і OxalEurope..... 170

Eleni Frangou, Annette Bruchfeld, Gema M. Fernandez-Juarez, Jürgen Floege, Dimitrios Goumenos, Sarah M. Moran, Stefanie Steiger, Kate I. Stevens, Kultigin Turkmen, Andreas Kronbichler
Рекомендації EULAR-2023 щодо ведення СЧВ: короткий огляд лікування люпус-нефриту — перспективи Європейської асоціації нирок (ERA) — робочої групи з імунонефрології (ERA-IWG) 175

Оригінальні статті

Albadran M.F., Mezban S.G., Alfadli E.B., Jareh K.H.
Показання до нефректомії при захворюваннях нирок: аналіз 10-річного досвіду 176

Іванов Д.Д., Джаббарлі Іса Шадоглан огли, Завальна І.М., Денова Л.Д.
Особливості надання нефрологічної допомоги в Україні під час воєнного стану. 180

Погляд на проблему

Звенигородська Г.Ю., Кислова Ю.О., Андруневич Р.Р.
Нові досягнення в дитячій нефрології: результати ESPN 2023 187

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 169

Guidelines

Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almadini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskienė R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupta A., Knebelmann B., Mandrile G., Mochhala S.S., Prytula A., Putnik J., Rumsby G., Soliman N.A., Bacchetta J.
Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: An expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope 170

Eleni Frangou, Annette Bruchfeld, Gema M. Fernandez-Juarez, Jürgen Floege, Dimitrios Goumenos, Sarah M. Moran, Stefanie Steiger, Kate I. Stevens, Kultigin Turkmen, Andreas Kronbichler
EULAR 2023 recommendations for SLE treatment: synopsis for the management of lupus nephritis — the European Renal Association (ERA) — Immunonephrology Working Group (ERA-IWG) perspective 175

Original Articles

M.F. Albadran, S.G. Mezban, E.B. Alfadli, K.H. Jareh
Nephrectomy indications in kidney diseases: 10-years' experience study 176

D.D. Ivanov, Isa Shadoglan Oglu Jabbarli, I.M. Zavalna, L.D. Denova
Features of nephrology care in Ukraine during martial law 180

Looking at the Problem

G.Yu. Zvenigorodskaya, Yu.O. Kislova, R.R. Andrunovich
New advances in pediatric nephrology: ESPN 2023 results 187

Сучасна фармакотерапія	Modern Pharmacotherapy
Кушніренко С.В., Савицька Л.М., Бевзенко Т.Б., Ротова С.О., Лисянська О.Ю., Кушніренко О.В. Корекція азотемії у хворих на хронічну хворобу нирок 192	S.V. Kushnirenko, L.N. Savytska, T.B. Bevzenko, S.O. Rotova, O.Y. Lysianska, O.V. Kushnirenko Correction of azotemia in patients with chronic kidney disease 192
Огляд	Review
Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д., Джаббарлі І. Психосоматичні аспекти нефрологічної патології (огляд літератури)..... 198	V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets, I. Jabbarli Psychosomatic aspects of renal pathology (literature review) 198
Кравець О.В., Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Кріштафор Д.А. Пошкодження нирок при опіковій хворобі. Частина 1. Патоморфологія (огляд літератури) 203	O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.V. Gorbuntsov, D.A. Krishtafor Kidney damage in burn disease. Part 1. Pathomorphophysiology (literature review) 203
Клінічне спостереження	Clinical Observation
Денова Л.Д., Красюк І.В. Клінічний випадок первинного мембранозного гломерулонефриту з нефротичним синдромом і резистентністю до стандартного лікування..... 211	L.D. Denova, I.V. Krasniuk A clinical case of primary membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome and resistance to standard treatment 211

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.422>



Шановні колеги!

Слоган цього номера: «Навчаємося...». До нього максима.

Вчора я був розумним і тому хотів змінити світ. Сьогодні я став мудрим і тому змінюю себе.

З повагою, Дмитро Іванов ■





Клінічні практичні рекомендації щодо первинної гіпероксалурії (ПГО): консенсусна заява експертів від ERKNet і OxalEurope

Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almardini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskienė R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupta A., Knebelmann B., Mandrile G., Mochhala S.S., Prytula A., Putnik J., Rumsby G., Soliman N.A., Bacchetta J.
Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: An expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nature Reviews Nephrology. 2023. 19(3). 194-211.
<https://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1>

Таблиця 1. Консensusні твердження щодо ведення пацієнтів з ПГО або з підозрою на ПГО

№	Положення	Оцінка
1	2	3
Генетика		
1	Ми рекомендуємо генетичне тестування кожного пацієнта з високою клінічною і/або біохімічною підозрою на ПГО	A (наполеглива рекомендація)
2	Ми рекомендуємо пропонувати генетичне консультування пацієнтам із ПГО та їхнім родинам	A (наполеглива рекомендація)
Діагностика		
3	Ми рекомендуємо оцінювати екскрецію оксалатів із сечею разом із креатиніном за допомогою 24-годинного збору сечі	A (наполеглива рекомендація)
4	Ми пропонуємо, щоб разові збори сечі могли використовуватися замість 24-годинних зборів сечі, якщо це клінічно необхідно, за умови, що оцінка оксалату виражається як відношення оксалату до креатиніну	C (помірна рекомендація)
5	Ми рекомендуємо принаймні дві позитивні оцінки сечі (оксалат сечі вище від верхньої контрольної межі) для встановлення гіпероксалурії	B (сильна рекомендація)
6	Підкислення зразків сечі для оцінки рівня оксалату можна проводити в лабораторії протягом 24 годин за умови, що зразок зберігається при 4 °C після збору	B (помірна рекомендація)
7	Ми рекомендуємо використовувати референтні значення, пов'язані з віком, для інтерпретації відношення оксалату до креатиніну в сечі	B (сильна рекомендація)
8	Ми пропонуємо включити оцінку об'єму кристалів оксалату кальцію в сечі, якщо така є, у діагностичне обстеження ПГО ^a	D (слабка рекомендація)
9	Ми пропонуємо вимірювати ПГО метаболітів сечі (гліколят, L-гліцерат, HOG, DHG) у пацієнтів з гіпероксалурією	B (помірна рекомендація)
10	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-1 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли підвищений вміст гліколяту в сечі виявляється за наявності гіпероксалурії, зазначаючи, що нормальні значення гліколяту в сечі не виключають ПГО-1	A (наполеглива рекомендація)
11	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-2 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли в сечі виявляється підвищений L-гліцерат за наявності гіпероксалурії	A (наполеглива рекомендація)
12	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-3 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли підвищені HOG і DHG виявляються за наявності гіпероксалурії, зазначаючи, що нормальні значення HOG у сечі не виключають діагноз ПГО-3	A (наполеглива рекомендація)
13	Ми рекомендуємо вимірювати рівень оксалатів у плазмі лише в пацієнтів із ХХН 4-ї стадії або вище	A (наполеглива рекомендація)

Продовження табл. 1

1	2	3
14	Ми рекомендуємо інтерпретувати рівні оксалату в плазмі на основі контрольних значень, беручи до уваги вплив ниркової недостатності	В (сильна рекомендація)
Консервативне лікування		
15	Ми рекомендуємо негайно розпочати консервативну терапію всім пацієнтам із підозрою на ПГО	В (сильна рекомендація)
16	Ми рекомендуємо почати гіпергідратацію (3,5–4 л/добу в дорослих; 2–3 л/м ² ППТ у дітей, споживати протягом 24 годин) у всіх пацієнтів з підозрою на ПГО та збереженою функцією нирок	А-В (сильна рекомендація)
17	Ми рекомендуємо контролювати гіпергідратацію на основі сечових маркерів; частота моніторингу залежить від тяжкості захворювання	В (помірна рекомендація)
18	Ми рекомендуємо пероральний прийом цитрату калію (0,1–0,15 г/кг) пацієнтам зі збереженою функцією нирок	С (помірна рекомендація)
19	Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з ПГО отримували збалансовану дієту, уникаючи лише продуктів, які містять надзвичайно високий рівень оксалату	Д (слабка рекомендація)
20	Ми рекомендуємо перевірити реакцію на піридоксин у всіх пацієнтів з ПГО-1 і титрувати його дозу залежно від екскреції оксалату із сечею	А (наполеглива рекомендація)
Лікування діалізом		
21	Ми пропонуємо розглянути можливість замісної ниркової терапії до того, як розвинеться ниркова недостатність у пацієнтів із ПГО-1, які мають високий ризик системного оксалозу через високі значення оксалату в плазмі крові, або тих, хто вже страждає від супутніх захворювань	Х (помірна рекомендація)
22	У ситуаціях відсутності доступу або відповіді на оксалат-знижувальну терапію ми рекомендуємо інтенсивний гемодіаліз, дозу якого титрують відповідно до клінічного стану й рівнів оксалатів у плазмі, а також відповідно до рівня переносимості пацієнта та сім'ї	Х (сильна рекомендація)
23	Ми рекомендуємо використовувати високопоточний гемодіалізатор (поверхня капілярів > 1 м ² на 1 м ² ППТ) з максимальним кровотоком (> 150–200 см ³ /хв/м ² ППТ) під час проведення гемодіалізу	С (помірна рекомендація)
24	Ми рекомендуємо персоналізувати режим діалізу на основі клінічних спостережень за оксалозом і рівнями оксалату в плазмі, щоб підтримувати значення оксалату в плазмі в діапазоні значень для пацієнтів з нирковою недостатністю без ПГО	Х (сильна рекомендація)
Трансплантація		
25	Трансплантація печінки при ПГО завжди повинна проводитися з повним видаленням нативної печінки	А (наполеглива рекомендація)
26	Стратегію послідовної або одночасної трансплантації печінки й нирки слід вибирати на основі клінічної ситуації та вподобань місцевого хірурга	В (помірна рекомендація)
27	Ми рекомендуємо поєднувати трансплантацію печінки з трансплантацією нирки в пацієнтів з ПГО-1 і прогресуючою формою захворювання (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²), які не реагують на піридоксин і не мають доступу до терапії RNAi	Х (сильна рекомендація)
28	Трансплантацію печінки можна запропонувати пацієнтам з ПГО-2 і прогресуючою формою захворювання (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²)	С (помірна рекомендація)
29	Ізольовану трансплантацію нирки слід розглядати в пацієнтів із ХХН стадії 5D і ПГО-1, які є гомозиготними щодо мутацій, що реагують на піридоксин	В (сильна рекомендація)
30	Ми рекомендуємо контролювати рівень оксалату в сечі й плазмі принаймні кожні 6 місяців після трансплантації печінки, доки нормальні значення (тобто нижче від верхньої межі норми) не будуть отримані принаймні три рази	С (помірна рекомендація)
31	Ми рекомендуємо контролювати рівні оксалату в сечі й плазмі принаймні кожні 6 місяців після трансплантації нирки для пацієнтів, які отримують терапію піридоксином і/або RNAi, до нормалізації рівня, а потім принаймні раз на рік	С (слабка рекомендація)
Урологія		
32	Ми рекомендуємо дотримуватися рекомендацій EAU щодо хірургічного лікування	Х (сильна рекомендація)
33	Ми пропонуємо PCNL та уретроскопію замість ESWL як втручання для видалення каменів при ПГО	С (помірна рекомендація)

1	2	3
34	Ми рекомендуємо дотримуватися вказівок EAU щодо візуалізації	X (помірна рекомендація)
35	Ми пропонуємо, щоб пацієнти з ПГО підлягали довічному спостереженню з візуалізацією	B (сильна рекомендація)
36	Ми пропонуємо, щоб пацієнти з ПГО підлягали щорічному спостереженню з візуалізацією	D (слабка рекомендація)
Дитячий оксалоз		
37	Інфантильний оксалоз визначається як стадія 5D ХХН через ПГО у віці до 1 року	X (сильна рекомендація)
38	Ми рекомендуємо виконувати рентгенографію кісток лише у випадку кісткових симптомів	C (помірна рекомендація)
39	Ми рекомендуємо проводити огляд очей під час встановлення діагнозу і повторювати його за показаннями	B (сильна рекомендація)
40	Ми рекомендуємо проводити УЗД серця під час діагностики й повторювати його принаймні раз на рік	C (помірна рекомендація)
RNAi-терапія		
41	Ми припускаємо, що переваги терапії RNAi завжди слід зважувати проти потенційних довгострокових ризиків у пацієнтів з ПГО-1	X (сильна рекомендація)
42	Ми рекомендуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 генетично закладена у пацієнтів будь-якого віку, I 2) пацієнти біохімічно не реагують на піридоксин АБО мають мутацію, що відповідає нечутливості до піридоксину, I 3) екскреція оксалатів із сечею перевищує верхню референтну межу в 1,5 раза, I 4) пацієнти демонструють клінічний фенотип ПГО-1, що характеризується активною семенною хворобою, I/АБО нефрокальцинозом, I/АБО порушенням функції нирок	B (сильна рекомендація)
43	Ми рекомендуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 є генетично встановленим у пацієнтів будь-якого віку з мутацією, що відповідає відсутності реакції на піридоксин, і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² , АБО 2) у пацієнтів є підозра на ПГО-1 на підставі виявлення підвищених рівнів оксалатів і гліколятів у плазмі крові зі стадією 5D ХХН, але вони очікують генетичного підтвердження	B (сильна рекомендація)
44	Ми пропонуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 генетично закладений у пацієнтів будь-якого віку, I 2) біохімічно встановлено часткову реакцію на піридоксин до рівня оксалату в сечі, що в 1,5 рази перевищує верхню межу норми, I 3) пацієнти демонструють клінічний фенотип ПГО-1, що характеризується активною семенною хворобою, I/АБО нефрокальцинозом, I/АБО порушенням функції нирок	B (помірна рекомендація)
45	Ми пропонуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 є генетично закладеною, I 2) відсутність реакції на піридоксин встановлено біохімічно АБО пацієнти мають мутацію, що відповідає відсутності реакції на піридоксин, I 3) екскреція оксалатів із сечею перевищує верхню референтну межу в 1,5 раза, I 4) у пацієнтів немає поточної клінічної картини захворювання	C (слабка рекомендація)
46	Якщо терапія RNAi недоступна, ми пропонуємо перевірити інші ліки, які зараз досліджуються (наприклад, стирипентол)	D (слабка рекомендація)
47	Ми не рекомендуємо застосовувати терапію RNAi пацієнтам з ПГО, які реагують на піридоксин і мають нормалізовану екскрецію оксалату із сечею	C (помірна рекомендація)
48	Ми припускаємо, що продовження RNAi та інших специфічних нових методів лікування має базуватися на щорічній переоцінці біохімічної та клінічної ефективності	X (сильна рекомендація)

Примітки: 5D — 5-та стадія, залежна від діалізу; ППТ — площа поверхні тіла; ХХН — хронічна хвороба нирок; DHG — 2,4-дигідроксиглутарат; EAU — Європейська асоціація урології; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ESWL — зовнішня ударно-хвильова літотрипсія; HOG — 4-гідрокси-2-оксиглутарат; PCNL — черезшкірна нефролітомія; ПГО — первинна гіпероксалурія; RNAi — РНК-інтерференція; ^a — оцінка кристалурії недостатня для підтвердження діагнозу ПГО і повинна бути підтверджена генетичним тестуванням або оцінкою оксалату в сечі та специфічних метаболітів.

Таблиця 2. Рекомендоване ведення і моніторинг пацієнтів із ПГО-1 на терапії РНК-інтерференцією

Група	Старт	Критерії припинення після 6 місяців терапії	Піврокові аналізи протягом 5 років і критерії припинення
Група А (VB6 ⁻ , рШКФ > 30)	Рекомендуємо почати терапію	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 %, або погіршення клінічного стану, або ознаки серйозних небажаних явищ (СНЯ)	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група В (VB6 ⁺ , рШКФ > 30)	Ми пропонуємо почати терапію, виходячи з характеристик пацієнта (неповна реакція на VB6, тяжке захворювання)	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 %, або погіршення клінічного стану, або ознаки СНЯ	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група С (VB6 ⁻ , рШКФ < 30)	Рекомендуємо почати терапію	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану, або ознаки СНЯ	Зупинити, якщо зниження Rox становить < 20 % від базового рівня; обговоріть варіанти, якщо зниження Rox становить < 30 % від вихідного рівня. Також припиніть лікування, якщо є докази СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язаного з терапією RNAi
Група D (VB6 ⁺ , рШКФ < 30)	Ми пропонуємо починати терапію на основі характеристик пацієнта (не повністю чутливий до VB6, функція нирок швидко погіршується у випадку рШКФ 20–30)	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ	Припиніть терапію, якщо зниження Rox < 20 % [2, 4]; обговоріть варіанти, якщо Rox становить < 30 %. Також припинити лікування, якщо є ознаки СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язаного з терапією RNAi
Група Е (без генетичного діагнозу, рШКФ < 30)	Ми рекомендуємо починати терапію з щомісячного моніторингу рівня Rox	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ. Також припиніть терапію, якщо підозрюваний діагноз ЛГ не підтверджений генетично	Не застосовуються
Група F (відсутність клінічної картини захворювання)	Ми пропонуємо починати терапію в дорослих і рекомендуємо починати терапію в дітей	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 % від базового рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група G (повний VB6 ⁺)	Ми не рекомендуємо починати терапію	Не застосовуються	Не застосовуються

Рекомендоване планове спостереження за пацієнтами з ПГО-1 на традиційній терапії

Подальше спостереження за біомаркерами ПГО-1

- Вимірюйте рівень оксалату в плазмі лише у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 4-го ступеня або вище; вимірювання слід проводити кожні 3–12 місяців залежно від клінічного статусу, стадії ХХН і типу лікування.
- Оцінка рівня оксалату і креатиніну в сечі кожні 3–12 місяців залежно від клінічного статусу, стадії ХХН і типу лікування.
- Ми пропонуємо контролювати рівень гліколяту в плазмі та сечі, якщо є показання (наприклад, для визначення реакції на піридоксин).

Нирковий літіаз або нефрокальциноз

- Виконуйте ультразвукове дослідження нирок принаймні раз на рік у пацієнтів, які ще не досягли стадії 5D ХХН, щоб оцінити наявність каменів і нефрокальциноз.
- Залежно від УЗД нирок на початковому етапі може знадобитися більш часте спостереження.
- Наскільки це можливо, уникайте опромінювальних обстежень і за потреби використовуйте сканування з низькою дозою.

Оцінка зростання

- Побудуйте зріст (або довжину) і вагу на діаграмах росту немовлят (за місяць), дітей дошкільного віку (3 місяці) і дітей старшого віку (6 місяців).
- Обчисліть річну швидкість зростання.

— Вимірюйте окружність голови кожні 3 місяці в немовлят і маленьких дітей.

Метаболізм кісток і здоров'я скелета

— Вимірюйте сироваткові рівні інтактного паратиреоїдного гормону (іPTH), кальцію, фосфору, лужної фосфатази (ALP) і бікарбонатів кожні 1–12 місяців залежно від клінічного статусу та стадії ХХН.

— Перевірте кісткову остеопатію шляхом фізичного огляду.

— Виконайте рентгенографію в разі кісткових симптомів.

Оцінка очей і сітківки

— Виконуйте огляд очного дна принаймні раз на рік при інфантильних формах ПГО-1 перед трансплантацією.

— Розгляньте можливість обстеження очного дна принаймні раз на рік у пацієнтів із ПГО-1 та оцінюваною швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

— При неінфантильних формах ПГО-1 або після трансплантації в пацієнтів з інфантильною ПГО-1 виконайте огляд очного дна на початковому етапі й адаптуйте частоту спостереження до початкових результатів і глобального розвитку захворювання.

Серце

— Виконуйте ультразвукове дослідження серця (бажано за допомогою спекл-трекінг-ультразвуку) принаймні раз на рік пацієнтам із ПГО-1 із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

— При неінфантильних формах ПГО-1 або після трансплантації в пацієнтів з інфантильною ПГО-1 виконайте ультразвукове дослідження серця (бажано за допомогою спекл-трекінг-ультразвуку) на початку й адаптуйте частоту спостереження до початкових результатів і глобального розвитку захворювання.

— У разі порушення серцевої діяльності на УЗД серця може бути проведена МРТ серця.

Ендокринні функції

— Перевіряйте рівень тиреотропного гормону і тироксину принаймні раз на рік; частіше, якщо після лікування.

— Перевіряйте рівень 25-гідроксिवітаміну D принаймні раз на рік.

— Майте на увазі ризик розвитку гіпогонадізму в підлітків і дорослих.

Рекомендовані біохімічні аналізи у пацієнтів, які отримують терапію RNAi.

Пацієнти з ЛГ і ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м²

— Необхідно перевіряти кожні 3–6 місяців протягом першого року або терапії, а потім кожні 6 місяців протягом 5 років, а потім раз на рік.

— Аналізи повинні включати оцінку рівня оксалатів, гліколатів, цитратів, кальцію та креатиніну в сечі (2×24 години), а також оцінку функції нирок, електrolітів, рівня вітаміну B₆ (за показаннями), ферментів печінки, ультразвукове дослідження кісток і серця (включаючи спекл-трекінг) і огляд очей.

Пацієнти з ПГО і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² або стадією 5D хронічної хвороби нирок

— Аналізи, які слід проводити кожні 3 місяці, включають оцінку рівня оксалатів у плазмі крові, функції нирок, електrolітів, рівня вітаміну B₆ (за показаннями), печінкових ферментів.

— Щороку слід проводити УЗД кісток і серця (включно із спекл-трекінгом) і огляд очей.

Реципієнти трансплантованої нирки з ПГО

— Припускаючи, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації трансплантованої нирки становить > 30 мл/хв/1,73 м², дотримуйтеся вказівок, викладених для пацієнтів з первинною гіпероксалурією і рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² з додаванням вимірювання рівня оксалатів у плазмі до нормалізації параметрів. ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.424>

EULAR 2023 recommendations for SLE treatment:
synopsis for the management of lupus nephritis —
the European Renal Association (ERA) —
Immunonephrology Working Group (ERA-IWG)
perspective

Eleni Frangou¹, Annette Bruchfeld^{2,3}, Gema M. Fernandez-Juarez⁴, Jürgen Floege⁵,
Dimitrios Goumenos⁶, Sarah M. Moran⁷, Stefanie Steiger⁸, Kate I. Stevens⁹, Kultigin Turkmen¹⁰,
Andreas Kronbichler¹¹

¹Department of Nephrology, Limassol General Hospital, Limassol, Cyprus; University of Nicosia Medical School, Nicosia, Cyprus

²Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

³Department of Renal Medicine, Karolinska University Hospital and CLINTEC Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴Department of Nephrology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; Instituto de Investigacion la Paz, IDIPaZ, Spain

⁵Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

⁶Department of Nephrology and Renal Transplantation, Patras University Hospital, Patras, Greece

⁷Cork University Hospital, University College Cork, Cork, Ireland

⁸Renal Division, Department of Medicine IV, Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

⁹Glasgow Renal and Transplant Unit, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, UK

¹⁰Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

¹¹Department of Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

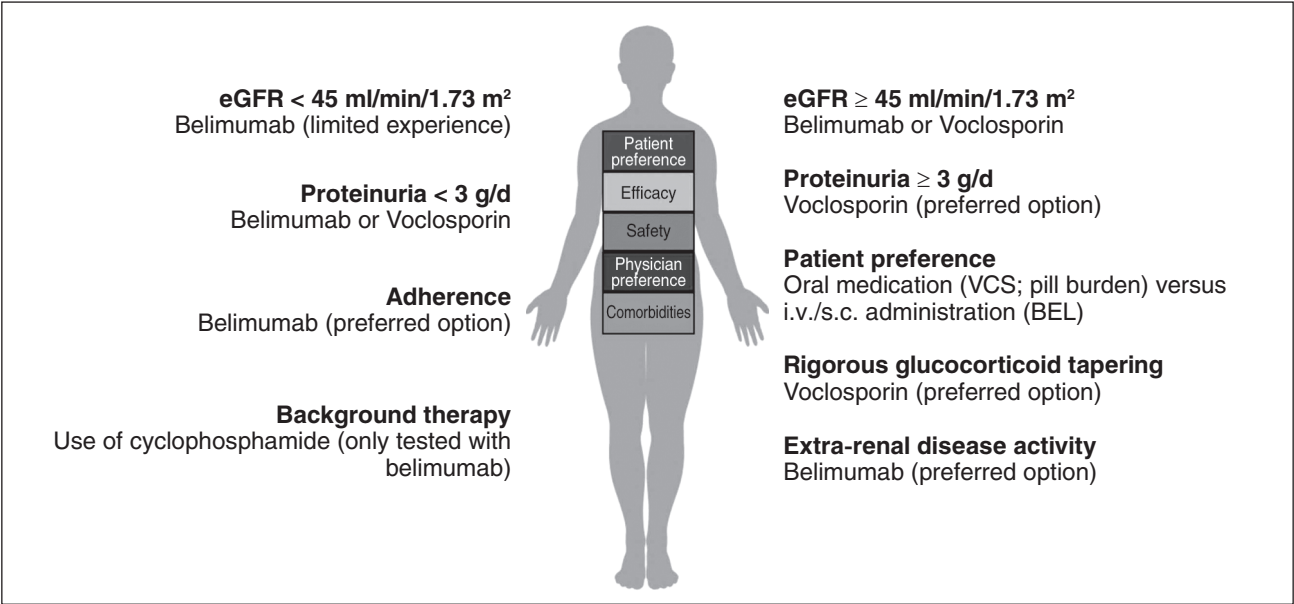


Figure 1. Specific considerations when evaluating the optimal currently approved add-on therapy of a patient with active lupus nephritis (LN) class III–V

Notes: BEL — belimumab; eGFR — estimated glomerular filtration rate; i.v. — intravenous; s.c. — subcutaneous; VCS — voclosporin.

M.F. Albadran , S.G. Mezban , E.B. Alfadli , K.H. Jareh 

Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq

Nephrectomy indications in kidney diseases: 10-years' experience study

For citation: Počki. 2023;12(4):176-179. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.425

Abstract. Background. Nephrectomy, a performance surgery in urology practice, may lead to an irreversibly kidney injuries during surgical removal. This study aims to describe 10-years of experience with nephrectomy, its indications and complications in kidney diseases. **Materials and methods.** Data for all the patients who underwent nephrectomy were collected including demographics, age, sex, education, smoking, alcohol consumption, aetiology, past medical and surgical history and comorbidity. Indications for nephrectomy were stones, obstruction, tumors, pyelonephritis and autosomal dominant polycystic kidney disease. Among complications, thrombocytopenia, fever, hyperkalemia, hypertension, ileus, pneumonia, pneumothorax, septic shock, surgical site infection, hyperglycemia, bleeding and postoperative nausea and vomiting were recorded. Preoperative preparation included laboratory tests such as complete blood count, renal function test and liver function test. It is reasonable to perform renoscintigraphy before nephrectomy to consider partial nephrectomy. However, in our study we performed it routinely because nearly all patients underwent ultrasonography or/and computed tomography scan of abdomen/pelvis to detect pathologies. A percutaneous polyurethane catheters or stents were placed. A guidewire was inserted into the kidney via the rigid cystoscope. **Results.** A total of 50 nephrectomies were performed. The median age of patients was 45 years ranging from 14 to 73 years. About 60 % of the patients were females and 40 % were males. Patients were educated (48 %), smoking (56 %), alcoholic (12 %), with past medical and surgical history (50 %), comorbidities (46 %) and lived in rural region (44 %) and urban areas (56 %). Stones and obstruction accounted for the majority of cases, 52 and 36 %, respectively. Most of the nephrectomies were performed with laparoscopic approach (58 %). Open surgery was done in 15 cases (30 %) because of adhesions and emphysema. Complications related to laparoscopy and open surgery occurred in 17 (34 %) of patients. Thrombocytopenia, fever, hyperkalemia, hypertension, ileus, pneumonia, pneumothorax, septic shock, surgical site infection, hyperglycemia, bleeding and postoperative nausea and vomiting were recorded. **Conclusions.** Stone disease and obstruction were the most common benign conditions requiring nephrectomy. The laparoscopic approach can be feasible for most benign kidney diseases requiring nephrectomies with adequate expertise. Complication rate in it is comparable with that of open surgery.

Keywords: nephrectomy; kidney diseases; nephrolithiasis; stone; laparoscopy

Introduction

Commonly, nephrectomy is a performance surgery in urology practices may lead to an irreversibly kidney injuries during surgical removal. Recently, the laparoscopic approach is rising the usage for managing the damaging of renal tissues as a result of the resources availability as well as exposure of more urologists to minimally invasive techniques [1].

Simple nephrectomy is a traditional name used for nephrectomies of the benign conditions; however, these are associated with complications because the frequent presence of dense

peri-nephric adhesions [1–5]. Zelfhof et al. have suggested that the term “simple” should be changed to “benign” based on observation of raised complications for benign conditions when compared with radical nephrectomy database [1].

The rate of nephrectomy for simple indications has been declining in developed countries because of early detection and treatment, however, a large proportion of cases still land up with nephrectomy in our locality. There is a requirement to determine the contributors to the losing kidneys and take appropriate options to institute early management in high-

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

For correspondence: Safaa Gatea Mezban, Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq; e-mail: Medicalresearch602@yahoo.com

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

risk cases. In developing countries, there is a much higher nephrectomy rate done for benign conditions compared to developed countries [6, 7].

The purpose of this study was to describe the 10-years of experience with nephrectomy, its indications and complications in kidney diseases.

Materials and methods

Ethical consideration

An ethical clearance had been obtained from the ethical committee of the Department of Urology and Renal Transplantation Center (No. 1505 in May 2013) and an informed consent has been signed after explaining the objectives of the study.

Study design and setting

A retrospective study carried out in the Department of Urology and Renal Transplantation Center from June 2013 to May 2023.

Inclusion criteria:

1. Malignant: renal cell carcinomas (RCC), urothelial carcinomas and nephroblastomas.
2. Benign: benign tumors, infectious-related and non-infectious-related.

Exclusion criteria:

1. Pregnancy.
2. Contraindications to the anaesthesia.
3. Hemodynamic instability.
4. Loss of follow up.

Data collection

Data for all the patients who underwent nephrectomy were collected including demographics, age, sex, education, smoking, alcohol, residency, aetiology, past medical and surgical history and comorbidity. Indications for nephrectomy were stones, obstruction, tumors, pyelonephritis and autosomal dominant polycystic kidney disease and complications were thrombocytopenia, fever, hyperkalemia, hypertension, ileus, pneumonia, pneumothorax, septic shock, surgical site infection (SSI), hyperglycemia, bleeding and postoperative nausea and vomiting (PONV).

Preparation

Preoperative preparation including laboratory tests (complete blood count, renal function test, liver function test). It is reasonable to perform renoscintigraphy before nephrectomy to evidence partial nephrectomy. However, in our study we performed routinely because nearly all cases underwent ultrasonography or/and computed tomography scan of abdomen/pelvis to detection of pathologies.

Procedure

A total of 50 nephrectomies were performed. A percutaneous polyurethane placed or stents were inserted. A guidewire was inserted into the kidney via the rigid cystoscope. Procedure done according to [8–10].

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences software ver. 25 (IBM, Chicago, USA) was used to analysed results.

The mean $\pm$ standard deviation, frequency and percentage were expressed the descriptive data. Chi-square test was used to determine the difference. P value of less 0.05 is considered significant.

Results

The basic demographic data of the patients are shown in Table 1. The median age was 45 years ranged from 14 to 73 years. About 60 % of the patients were females and 40 % were males. Patients were well educated (48 %), smoking (56 %), alcoholic (12 %), with past medical and surgical history (50 %) and comorbidities (46 %).

Stone and obstruction accounted for the majority of cases, 52 and 36 %, respectively. The indications for nephrectomy listed in Table 2.

Most of the nephrectomies were performed with laparoscopic approach 29 (58 %), which was significantly better to performed than open surgery which was done in 15 cases (30 %) because of adhesions and emphysema, showed in Table 3.

Complications related to laparoscopy and open surgery occurred in 17 (34 %) of patients. Thrombocytopenia, fever, hyperkalemia, hypertension, ileus, pneumonia, pneumothorax, septic shock, SSI, hyperglycemia, bleeding and PONV were recorded in Table 4. In this study, there was no case of death reported postoperatively.

Discussion

In 1869 Gustav Simon performed the first planned nephrectomy for the treatment of uretero-vaginal fistula [11]. There is a gradual decline in the number of nephrectomies in developed countries because of early diagnosis and introduction of modern antibiotics and minimally invasive techniques [12].

Table 1. Patient characteristics

Variables		n	%
Age, mean $\pm$ SD (median), years		47.5 $\pm$ 8.7	(45)
Sex	Male	20	40
	Female	30	60
Education (primary, secondary and high)		24	48
Smoking (yes)		28	56
Alcohol (yes)		6	12
Past medical and surgical history (positive)		25	50
Comorbidities (yes)		23	46

Table 2. Indications for nephrectomy

Indication	n	%	P
Stones	26	52	0.066
Obstruction	18	36	
RCC	6	12	
Pyelonephritis	17	34	
Autosomal dominant polycystic kidney disease	5	10	
Pheochromocytoma	3	6	

In this study, the median age was 45 years. About 60 % of the patients were females and 40 % were males. Patients were well educated (48 %), smoking (56 %), alcoholic (12 %), with past medical and surgical history (50 %) and comorbidities (46 %). These findings are dissimilar to study of Ezomike et al. [6] in Malawi and Khan et al. [13] in Pakistan.

In present study stone and obstruction accounted for the majority of cases. Stone disease was the major contributor to loss of renal units stressing the require for early diagnosis and management of renal stones. In a study by Ezomike et al., the majority of nephrectomies were done for benign conditions [6]. Similarly, another study from Pakistan also had most nephrectomies performed for benign diseases, mostly kidney stones [13].

Most of the nephrectomies in this work were performed with laparoscopic approach (58 %), which was significantly better to performed than open surgery which was done in 15 cases (30 %). The first laparoscopic nephrectomy was performed by Clayman in 1990 for oncocytoma of the kidney [14].

Complications related to laparoscopy and open surgery occurred in 17 (34 %) of patients like thrombocytopenia, fever, hyperkalemia, hypertension, ileus, pneumonia, pneumothorax, septic shock, SSI, hyperglycemia, bleeding and PONV were reported. The advantages of laparoscopy in reducing the postoperative pain, a shorter hospital stay, earlier return to normal activities, and improved cosmetic compared with the open approach are well documented [15–21].

Routinely, with improvement in the instrumentation and the dissemination of skills, laparoscopic renal surgery is now practiced in many centers around the world.

Overall, we suggest that the laparoscopic approach is feasible in most cases requiring nephrectomy for kidney diseases.

Table 3. Nephrectomy approaches

Approach	n	%	P
Laparoscopic	29	58	0.014
Open	15	30	
Laparoscopic + open	6	12	

Table 4. Complications of nephrectomy

Complication	n	%
Thrombocytopenia	1	2
Fever	4	8
Hyperkalemia	1	2
Hypertension	2	4
Ileus	1	2
Pneumonia	4	8
Pneumothorax	1	2
Septic shock	2	4
SSI	2	4
Hyperglycemia	1	2
Bleeding	1	2
PONV	3	6

Conclusions

Stone disease and obstruction were the most common benign conditions requiring nephrectomy. The laparoscopic approach can be feasible for most benign kidney diseases requiring nephrectomies with adequate expertise with comparable complication rates with open surgery.

References

1. Zelhof B, McIntyre IG, Fowler SM, Napier-Hemy RD, Burke DM, Grey BR; British Association of Urological Surgeons. Nephrectomy for benign disease in the UK: results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):138-144. doi:10.1111/bju.13141.

2. Breish MO, Whiting D, Sriprasad S. Laparoscopic Nephrectomy in Patients with Previous Abdominal Surgery. *Cureus.* 2020 Feb 14;12(2):e6991. doi:10.7759/cureus.6991.

3. Hadjipavlou M, Khan F, Fowler S, Joyce A, Keeley FX, Sriprasad S; BAUS Sections of Endourology and Oncology. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumours: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):62-71. doi:10.1111/bju.13114.

4. El-Asmar JM, Ayoub CH, Kfoury P, Abou-Mrad A, El-Hajj A. Surgical Complications Requiring Reoperation in Open Versus Minimally Invasive Radical Nephrectomy: A Contemporary Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program. *World J Surg.* 2023 Apr;47(4):856-862. doi:10.1007/s00268-022-06869-3.

5. Keshavamurthy R, Gupta A, Manohar CS, Karthikeyan VS, Singh VK. Is simple nephrectomy the right nomenclature? - Comparing simple and radical nephrectomy to find the answer. *J Family Med Prim Care.* 2022 Mar;11(3):1059-1062. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1014_21.

6. Ezomike UO, Modekwe VI, Ekenze SO. Paediatric nephrectomy: Patterns, indications and outcome in a developing country. *Malawi Med J.* 2018 Jun;30(2):94-98. doi:10.4314/mmj.v30i2.8.

7. Demirta A, Gleser AS, Smez G, Demirta T, Tombul T. Two-step treatment model for the adult patients with an obstructed kidney functioning below 10% of its capacity: a pilot study. *Clin Exp Nephrol.* 2020 Feb;24(2):185-189. doi:10.1007/s10157-019-01801-x.

8. Chiruvella M, Tamhankar AS, Ghouse SM, et al. Laparoscopic nephrectomy simplified - A "two-window technique" for safer approach to hilum for a novice. *Indian J Urol.* 2018 Oct-Dec;34(4):254-259. doi:10.4103/iju.IJU_231_18.

9. Nasrallah G, Souki FG. Perianesthetic management of laparoscopic kidney surgery. *Curr Urol Rep.* 2018 Jan 18;19(1):1. doi:10.1007/s11934-018-0757-4.

10. Jindal T, Mukherjee S, Koju R, S N, Phom D. Simplifying Laparoscopic Nephrectomy for Beginners: Double Window Technique With En Bloc Hilar Stapling. *Cureus.* 2021 Jul 1;13(7):e16090. doi:10.7759/cureus.16090.

11. Gchter A, Halling T, Shariat SF, Moll FH. Transfer of Knowledge in Urology: A Case Study of Jacob Eduard Polak (1818-1891) and the Introduction of Contemporary Techniques of Lithotomy and Lithotripsy from Vienna to Persia in the Mid-19th Century: A New Analysis of Scientific Papers from the 19th Century. *Urol Int.* 2019;102(1):1-12. doi:10.1159/000492156.

12. Pang HYM, Chalmers K, Landon B, et al. Utilization Rates of Pancreatectomy, Radical Prostatectomy, and Nephrectomy in New York, Ontario, and New South Wales, 2011 to 2018. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e215477. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5477.

13. Khan TM, Anwar MS, Shafique Z, et al. Risk Factors of Nephrolithiasis in a Tertiary Care Hospital in Rawalpindi: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022 Jun 24;14(6):e26274. doi:10.7759/cureus.26274.

14. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic Nephrectomy: Initial Case Report. *J Urol.* 2017 Feb;197(2S):S182-S186. doi:10.1016/j.juro.2016.10.074.
15. Jarzowski P, Listopadzki S, Stupski P, Jarzowski M, Brzozczyk B. Simultaneous bilateral native nephrectomy by retroperitoneal approach. *Int Braz J Urol.* 2020 Jul-Aug;46(4):538-544. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0435.
16. Chen Y, Zheng H, Liang G, Wang D, Qiu J, Fang Y. Comparison of Transperitoneal and Retroperitoneal Laparoscopic Nephrectomy for Non-functional Tuberculous Kidneys: A Single-Center Experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Mar;28(3):325-329. doi:10.1089/lap.2017.0270.
17. Wang B, Tian Y, Peng Y, et al. Comparative Study of Retroperitoneal Laparoscopic Versus Open Ipsilateral Nephrectomy After Percutaneous Nephrostomy: A Multicenter Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020 May;30(5):520-524. doi:10.1089/lap.2019.0746.
18. Kurt O, Buldu I, Turan C, Yazici CM. Does laparoscopic transperitoneal simple nephrectomy for inflammatory and non-inflammatory kidneys differ? *Springerplus.* 2016 Aug 17;5(1):1358. doi:10.1186/s40064-016-2945-3.
19. Gülpınar MT, Akçay M, Sancak EB, et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic nephrectomy outcomes in atrophic and hydronephrotic kidneys. *Turk J Urol.* 2015 Dec;41(4):181-184. doi:10.5152/tud.2015.97523.
20. Wu G, Wang T, Wang J, Yuan H, Cui Y, Wu J. Complete retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma without patient repositioning: a single-center experience. *J Int Med Res.* 2020 Nov;48(11):300060520973915. doi:10.1177/0300060520973915.
21. Li K, Hu C, Huang W, et al. A modification with threading cannula needle-assisted 4-point suspension fixation for retroperitoneal laparoscopic pyeloplasty in children with ureteropelvic junction obstruction: a cohort study in single center. *Int Urol Nephrol.* 2019 Feb;51(2):193-199. doi:10.1007/s11255-018-2048-x.

Received 10.08.2023

Revised 26.09.2023

Accepted 12.10.2023 ■

Information about authors

Mohammad Fawzi Hamzah Albadran, Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq; <https://orcid.org/0009-0002-4206-3299>

Safaa Gatea Mezban, Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq; e-mail: Medicalresearch602@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-4165-1934>

Eman Badr Alfadli, Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq; e-mail: emalbadr@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-3806-7379>

Kifah Hassan Jareh, Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq; e-mail: kifahjareh@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9948-1354>

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.

Authors' contribution. M.F. Albadran, S.G. Mezban, E.B. Alfadli, K.H. Jareh — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, and project administration, software, validation, visualization, original draft preparation, and writing, review and editing.

Albadran M.F., Mezban S.G., Alfadli E.B., Jareh K.H.

Department of Surgery, Urology and Renal Transplantation Center, Al-Sadder Teaching Hospital, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq

Показання до нефректомії при захворюваннях нирок: аналіз 10-річного досвіду

Резюме. Актуальність. Нефректомія — операція, що виконується в урологічній практиці, — може призвести до необоротного пошкодження нирки під час хірургічного видалення. **Мета дослідження:** описати 10-річний досвід нефректомії, показання до неї та ускладнення при захворюваннях нирок. **Матеріали та методи.** Були зібрані дані всіх пацієнтів, які перенесли нефректомію, включаючи демографічні дані, вік, стать, освіту, куріння, споживання алкоголю, етіологію, медичний і хірургічний анамнез та супутню патологію. Показаннями до нефректомії були камені, обструкція, пухлини, пієлонефрит і автосомно-домінантний полікістоз нирок. Серед ускладнень зареєстровані тромбоцитопенія, лихоманка, гіперкаліємія, гіпертензія, кишкова непрохідність, пневмонія, пневмоторакс, септичний шок, інфекція в місці хірургічного втручання, гіперглікемія, кровотеча та післяопераційна нудота й блювання. Передопераційна підготовка включала лабораторні тести, такі як загальний аналіз крові, печінкові та ниркові проби. Доцільно виконати реносцинтиграфію перед нефректомією, щоб розглянути можливість часткового видалення органу. Однак у нашому дослідженні ми проводили її планово, оскільки майже всі пацієнти проходили ультразвукове дослідження або/та комп'ютерну томографію черевної порожнини/таза для виявлення патологій. Черезшкірно вводили поліуретанові катетери або встановлювали стенти. Провідник введено в нирку через жорсткий цисто-

скоп. **Результати.** Загалом було виконано 50 нефректомії. Середній вік пацієнтів становив 45 років, коливаючись від 14 до 73 років. Жінок було приблизно 60 %, чоловіків — 40 %. Пацієнти були освіченими (48 %), курили (56 %), споживали алкоголь (12 %), мали обтяжений медичний та хірургічний анамнез (50 %), супутні захворювання (46 %), проживали як у сільській місцевості (44 %), так і у міських районах (56 %). У більшості випадків (52 і 36 %) виявлено відповідно камені або обструкцію. Більшість нефректомії виконано за допомогою лапароскопічного методу (58 %). Відкрите оперативне втручання з приводу спайкового процесу та емфіземи мало місце в 15 випадках (30 %). Ускладнення, пов'язані з лапароскопією та відкритою операцією, виникли в 17 (34 %) пацієнтів. Були зареєстровані тромбоцитопенія, гарячка, гіперкаліємія, гіпертензія, кишкова непрохідність, пневмонія, пневмоторакс, септичний шок, інфекція в місці хірургічного втручання, гіперглікемія, кровотеча та післяопераційна нудота й блювання. **Висновки.** Кам'яна хвороба та непрохідність були найпоширенішими доброякісними станами, що вимагали нефректомії. За належного досвіду лапароскопічний підхід можна застосовувати при більшості доброякісних захворювань нирок, що потребують нефректомії. Рівень ускладнень при цьому буде порівняним із таким за відкритої хірургії.

Ключові слова: нефректомія; хвороби нирок; нефролітіаз; камені; лапароскопія

Іванов Д.Д. , Джаббарлі Іса Шадоглан огли , Завальна І.М. , Денова Л.Д. Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Особливості надання нефрологічної допомоги в Україні під час воєнного стану

For citation: *Роски. 2023;12(4):180-186. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.426*

Резюме. Актуальність. Усі наявні у світовій літературі дані досліджень з цієї проблеми здебільшого не опубліковані та стосуються надання гемодіалісної допомоги у Сирії, Афганістані та Сербії в період військових конфліктів, а також екстремальних природних явищ, наприклад, у Туреччині, Японії та США. За цей час суттєво змінилися технічне та інформаційне забезпечення та методики лікування фармпрепаратами. Тому нові реалії та екстремальні умови надання нефрологічної допомоги в умовах воєнного стану потребують нових поглядів та алгоритмів для збереження життя та здоров'я пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). **Мета:** презентувати дані клінічного спостереження та лікування пацієнтів з ХХН 1–5Д/Т стадії в Україні під час воєнного стану. Об'єкт дослідження — ХХН 1–5Д/Т стадії у пацієнтів в Україні під час воєнного стану. Предмет дослідження — організація надання нефрологічної допомоги пацієнтам з ХХН 1–5Д/Т стадії в Україні під час воєнного стану. **Матеріали та методи.** Дослідження ретро-, проспективне, досліджувалась первинна документація пацієнтів, які звертались по нефрологічну допомогу за період з 24 лютого 2022 року по 24 жовтня 2023 року. Для аналізу отриманих результатів використовували доступні у відкритих джерелах дані, які піддавались SWOT-аналізу та, за можливості, статистичній обробці за допомогою онлайн-калькуляторів. **Результати.** За даними ООН, населення України під час військових дій зменшилось на понад 6 млн, з них дітей не менше ніж 25 %. Крім того, документована внутрішня міграція, що об'єктивно також негативно вплинула на можливості надання кваліфікованої нефрологічної допомоги. Щодо надання медичної допомоги нефрологічні пацієнти, які становлять у середньому 10 % від популяції, формують доволі значну групу. Найбільш доступна статистика під час воєнного стану в Україні є по пацієнтах, що отримували нирково-замісну терапію. У перші 6 місяців від початку військових дій еміграція у вигляді біженців у ЄС становила 602 пацієнти, що отримували діаліз, понад 400 лишилися на територіях, що тимчасово не контролюються Україною. Проте із всього довоєнного реєстру вірогідної інформації про понад 1000 пацієнтів, які отримували нирково-замісну терапію, ми досі не маємо. Під час військових дій нами запропоновано виділяти 4 зони, які відрізняються за характеристиками щодо можливостей надання нефрологічної допомоги. **Висновки.** З початком воєнного стану в Україні виникли першочергові труднощі в наданні нефрологічної допомоги. Результати дослідження показали, що ці труднощі пов'язані з невідповідністю спеціалізованої медичної служби до викликів сьогодення та вирішення питань, які виникають у воєнний час, і зумовлені дефіцитом кадрів, медикаментів та витратних матеріалів. Проте воєнний стан дав поштовх для розвитку нових рішень, які виявились досить успішними у поліпшенні надання нефрологічної допомоги.

Ключові слова: воєнний стан в Україні; нефрологічна допомога в Україні; аналіз нефрологічної допомоги в Україні

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

Для кореспонденції: Джаббарлі Іса Шадоглан огли, кафедра нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: dc.jabbarli@gmail.com

For correspondence: Jabbarli Isa Shadoglan Ogli, Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute of Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: dc.jabbarli@gmail.com

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

Графічне резюме



Вступ

Унаслідок війни виникають дві групи постраждалих, а саме серед військових та мирного населення [1]. У них можуть розвиватися хвороби *de novo*, загострюватися хронічні захворювання та виникати ушкодження внаслідок саме військової активності (рис. 1) [2].



Рисунок 1. Групи постраждалих унаслідок військових дій

Метою дослідження став аналіз даних клінічного спостереження та лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–5Д/Т стадії в Україні під час воєнного стану.

Об'єктом дослідження є ХХН 1–5Д/Т стадії у пацієнтів в Україні під час воєнного стану.

Предмет дослідження — організація надання нефрологічної допомоги пацієнтам з ХХН 1–5Д/Т стадії в Україні під час воєнного стану.

Матеріали та методи

Дослідження ретро-, проспективне, досліджувалась первинна документація пацієнтів, які звертались по нефрологічну допомогу за період з 24 лютого 2022 року

по 24 жовтня 2023 року. Для аналізу отриманих результатів використовували доступні у відкритих джерелах дані, які піддавались SWOT-аналізу та, за можливості, статистичній обробці за допомогою онлайн-калькуляторів.

Результати

За даними ООН, населення України під час військових дій зменшилось на понад 6 млн [3], з них дітей не менше ніж 25 %. Крім того, документована внутрішня міграція [4], що об'єктивно також негативно вплинула на можливість надання кваліфікованої нефрологічної допомоги [1].

Щодо надання медичної допомоги нефрологічні пацієнти, які становлять у середньому 10 % від популяції, формують доволі значну групу. Найбільш доступна статистика під час воєнного стану в Україні є по пацієнтах, що отримували нирково-замісну терапію. У перші 6 місяців від початку військових дій еміграція у вигляді біженців у ЄС становила 602 пацієнти, які отримували діаліз [5], понад 400 лишились на територіях, що тимчасово не контролюються Україною. Проте із усього довоєнного реєстру вірогідної інформації про понад 1000 пацієнтів, які отримували нирково-замісну терапію, ми досі не маємо.

Під час військових дій нами запропоновано виділяти 4 зони, які відрізняються за характеристиками щодо можливостей надання нефрологічної допомоги (рис. 2) [6].

Хвороби військових, як гострі, так і хронічні, недостатні для аналізу на сьогодні. Тому для мирного населення важливі три зони: там, де ця допомога не може бути надана (Луганська, Донецька, частково Харків-

ська, Херсонська та Запорізька області), там, де обмежені можливості надання нефрологічної допомоги (центральна частина України), і ті території, де повністю збережені і навіть розширені порівняно із довоєнним станом можливості надання спеціалізованої нефрологічної допомоги (захід України, зокрема Львів).

Другий суттєвий фактор, що визначив організацію надання нефрологічної допомоги, — період розвитку військових дій [7]. Відповідно нами виділено наступні періоди (рис. 3) [6], кожен з яких оцінювався SWOT-аналізом.

Стрес від розв’язання війни, відсутність рекомендацій, що робити хронічним хворим та як надавати допомогу гострим пацієнтам в умовах обмежених ре-

сурсів, брак харчів, у деяких районах — води, відсутність достатньої кількості бомбосховищ, неможливість дістатися до них, брак інформації, смерть та інвалідизація близьких, соціальна дезадаптація та порушення комунікації стали тією чи іншою мірою негативними факторами, що характеризують та залишаються діючими у весь період військових дій. Ці негативні фактори є універсальними для військових конфліктів, вони посилюють обмеженість ресурсів для надання медичної допомоги, проте багато у чому ними можна керувати завдяки консенсусним рекомендаціям фахівців [8].

Наступний фактор, який визначав можливості надання нефрологічної допомоги, — кількість медичного персоналу та його співвідношення із населенням,



Рисунок 2. Зони військових дій за характеристиками щодо можливостей надання нефрологічної допомоги



Рисунок 3. Етапи розвитку надання нефрологічної допомоги під час військового стану в Україні

чисельність якого змінилася в окремому регіоні [9]. У перші 3 місяці від початку війни до 40 % медичного персоналу у південно-східних частинах України виїхало, і навпаки, у західному регіоні кількість лікарів і медичних сестер збільшилась, проте на менший відсоток. Ця характеристика майже зрівнялася із довоєнним станом через 6 місяців після початку війни. Проте кількість медичного персоналу і на сьогодні не досягла довоєнного рівня.

Порушення комунікації пацієнтів із лікарями у перші місяці від початку військових дій спонукало до формування віртуальних взаємодій як прояву віртуальної нефрології. Надання консультацій через месенджери, контроль стану за допомогою відеозв'язку як на території України, так і для емігрантів за кордоном, конференц-дзвінки стали нормою під час воєнних дій в Україні.

До негативних факторів слід віднести порушення логістики у плані досягнення пацієнтом місця лікування та порушення логістики забезпечення медичними препаратами і витратними матеріалами для проведення гемодіалізу. Цей фактор був найбільш значущим у перші 3 місяці, він викликав паніку, непорозуміння, розпач. Його наслідками стали зменшення об'єму надання допомоги, зменшення застосування ліків, що викликало, імовірно, стресовий підйом артеріального тиску на 18–24 % для САТ та 12–17 % для ДАТ (вибіркові дані по 912 пацієнтам) та знизило можливості для його корекції у хронічних хворих. Важливим у цей час стало швидке надання гуманітарної допомоги, у першу чергу з боку ЄС та США.

Після стабілізації стану та менеджменту логістичних ланцюгів ми отримали наступний виклик — блекаут. Діалізні центри та лікарні державою віднесені до об'єктів критичної інфраструктури, тому значних негативних наслідків для більшості пацієнтів це не мало. Хоча в окремих лікарнях довелося робити запаси води та застосовувати електрогенератори. Проте амбулаторні пацієнти, що отримували перитонеальний діаліз за допомогою циклерів, в окремих областях мусили зменшити діалізну дозу. Ситуація вирівнялась протягом місяця після поставок станцій підзарядки, застосування

електрогенераторів, переводу частини пацієнтів на гемодіаліз.

Детальний аналіз ситуації в Україні наведено міжнародними експертами [5, 10]. Усі ці негативні фактори ми кваліфікуємо як такі, що можна модифікувати або керувати ними, і такі, що не піддаються суттєвій модифікації і управлінню (табл. 1).

Але негативні наслідки впливу військових дій призвели також до адаптації хворих, лікарів, медичного персоналу до викликів війни. І це дозволило сформувати цілу низку позитивних започаткувань для поліпшення надання нефрологічної допомоги. Перше — порушення комунікації пацієнтів із лікарями у перші місяці від початку військових дій спонукало до формування virtual healthcare та virtual care nephrology [6, 11].

Прикладом віртуальної нефрології може бути консультативне спостереження і ведення пацієнта А., 1985 року народження, із діагнозом: хронічна хвороба нирок II ст.: гломерулонефрит (IgA-нефропатія, Updated Oxford Classification 2016: M0 E1 S1 T1 C2 — нефробиопсія від 20.12.2021 року), COVID-19, легкий перебіг. Із анамнезу хвороби відомо, що хворіє протягом останніх 5 років, коли уперше було виявлено еритроцитурію та протеїнурію під час планового медичного огляду. Проведено біопсію нирки 20.12.2021 року, отримує ренопротективну терапію (іРААС+іНЗКТГ2) та патогенетичну терапію (ритуксимаб за схемою), має позитивну динаміку за рШКФ, яка збільшилась із 46 до 68 мл/хв/м², проте САК залишається у сталих межах 48–59 мг/л. У жовтні 2023 року захворів на COVID-19, під час якого рШКФ зменшилась до 32,7 мл/хв/м² (креатинін виріс до 219 мкмоль/л, сечовина — до 11,76 (до COVID-19 була 8,1 ммоль/л)), альбумінурія зросла до 1600 мг/л. Віддалено консультувався щодня, було призначено: уміфеновір 200 мг 4 рази на день 7 днів, тивортин 50 мг в/в — 5 діб, парацетамол — 2 дні. Після одужання рШКФ підвищилась до 57 мл/хв/м², альбумінурія знизилась до 600 мг/л [6].

Основними менеджерами відновлення комунікації із пацієнтами, організації нефрологічної допомоги стали профільні нефрологічні асоціації: Українська асоціація дитячих нефрологів і Українська асоціація нефрологів. Потім були сформовані ініціативні групи в месенджерах, які стали засобом для комунікації, перш за все між лікарями. Об'єднуючим фактором також стало продовження виходу фахового журналу «Нирки», щорічних навчальних курсів на вебплатформі Аксемедін — Accelerator of Medical Information (акселератор медичної інформації). Аксемедін — це освітньо-інформаційна онлайн-платформа, яку створено в Україні для професіоналів у медицині. Завдяки її використанню нефрологічна інформація збрала понад 70 тис. переглядів серед всіх лікарів України. Слід відзначити, що лікарі чоловічої статі обмежені у своєму пересуванні за кордон, а всі лікарі — певною мірою по території країни в цілому [6].

Наявні виклики в діагностиці та лікуванні спонукали до винаходу рішень, часом нетривіальних і нестандартних. Припинення можливості відправляти біологічні зразки за кордон для проведення генетичних

Таблиця 1. Військові фактори, що вплинули на процес надання медичної допомоги

Умовно модифіковані	Такі, що не піддаються медичному менеджменту
Організація спілкування між персоналом та з пацієнтами	Території активних бойових дій
Оптимізація забезпечення ліками та витратними матеріалами для діалізу	Обмежені ресурси
Активність та готовність (бажання) медперсоналу до адаптації та змін	Обумовлені війною порушення логістики
Антистресові заходи	Міграція (внутрішня та зовнішня)

досліджень призвело до активації виконання нефробиопсій із імуногістохімічним аналізом (44 біопсії). Була використана цифрова модель із залученням хмарної технології, що дало можливість в одному центрі проводити біопсії із отриманням результату протягом однієї доби. Фактично одна лабораторія зробила більше нефробиопсій, ніж по всій Україні у довоєнний час [6].

Складнощі для пацієнтів із отриманням пульс-терапії циклофосфаном у зв'язку з необхідністю приїзду в стаціонар, неможливість динамічного контролю за сироватковою концентрацією циклоспориноу через обмежені ресурси, брак достатньої кількості мофетилу мікофенолату спонукали до застосування ритуксимабу, який отримували як гуманітарну допомогу, при всіх прогресуючих гломерулопатіях. Це дозволило зменшити навантаження на нефрологів, отримати унікальний досвід і, що більш важливо, досягти значних позитивних результатів у пацієнтів із зниженням протеїнурії із $1,1 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,1$ ($n = 22$). Загальна кількість інфузій ритуксимабу зросла у 4,5 раза порівняно із довоєнним часом (рис. 4).

Значні успіхи досягнуті у пацієнтів, що отримують нирково-замісну терапію [12]. З огляду на обмежені можливості на окремих територіях та в окремі періоди ми стали активно запроваджувати інкрементний діаліз та розширений діаліз із цільовим рівнем Kt/V не менше ніж 1,2.

Для ілюстрації інкрементного діалізу наводимо клінічне спостереження із нашої клініки. У пацієнта зростав креатинін до 560 мкмоль/л, рШКФ знизилась до 11–9 мл/хв/м², проте самопочуття пацієнта лишалося цілком задовільним. Враховуючи небезпечні показники для життя, а саме: калій 7 ммоль/л та рівень сечовини 42 ммоль/л, була рекомендована терапія — гемодіаліз інкрементним методом. Імпантовано двоохросвітний катетер для проведення сеансу гемодіалізу за життєвими показаннями. АВ-фістулу було сформовано через 2 місяці від початку ЗНТ, оскільки у зв'язку із військовими діями планова хірургічна допомога не надавалась, лише ургентна. Пацієнт отримував сеанси гемодіалізу спочатку один раз на тиждень по 5 годин, креатинін крові знаходився у межах 320–410 мкмоль/л перед наступним сеансом гемодіалізу. Необхідність переходу на дворазовий на тиждень діаліз виникла через 6 місяців [6].



Рисунок 4. Застосування нових підходів

Клінічною ілюстрацією розширеного гемодіалізу може бути випадок пацієнта В., 1962 р.н., із діагнозом: хронічна хвороба нирок 5Д ст.: полікістозна хвороба, сеанси програмного гемодіалізу з 7.10.2019 року. Ренопаренхімна артеріальна гіпертензія III ст., 2 ст., ризик 4. Цереброваскулярна хвороба: залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу в вертебробазиллярному басейні (2017). Ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз. СН 2А із збереженою систолічною функцією ЛШ. Анемія. Пацієнт отримує лікування розширеним діалізом у нашій клініці із 03.2022 р. Сеанси програмного гемодіалізу тривалістю 6 годин, із використанням діалізатора Theranova 500. Ефективність сеансу гемодіалізу оцінюється 1 раз на місяць підрахунком діалізної дози — $Kt/V = 1,4$. Під час кожного сеансу гемодіалізу вимірюємо діалізну дозу системою моніторингу Diascan на апараті «штучна нирка» Artis — $Kt/V = 1,4–1,5$ [6].

Ці підходи дозволи індивідуалізувати терапію діалізом та не допустити статистично значущого зростання смертності при ХХН 5Д. Також була активізована трансплантаційна активність понад 60 % у дорослих і майже вдвічі у дітей. У центрах трансплантації впроваджується генотипування донорів і реципієнтів, визначення донорспецифічних антитіл і віртуального перехресного збігу, розпочато одночасну трансплантацію нирок і підшлункової залози. Впроваджено сучасні технологічні процеси (лапароскопічна та роботизована (DaVinci®) донорська нефректомія, Cell-saver при значних кровотечах, Kidney-assist тощо). Усім пацієнтам перед трансплантацією проводять HLA-типування та крос-матч [6, 10, 13–19].

Обговорення

Згідно з отриманими даними, у багатьох діалізних центрах в Україні у період воєнного стану (зокрема, у нашому центрі) була зменшена кількість діалізних процедур із 3 до 2. Ці показники значно гірші, ніж у мірний час.

Деяка частина пацієнтів (близько 6 %), які отримують нирково-замісну терапію, мігрували в сусідні країни, де їм надається необхідне лікування в повному обсязі [6, 20–22].

Третина пацієнтів мала складнощі під час переміщення, наприклад, суттєвий перерив у діалізній терапії (протягом 4 днів або довше), що значно погіршувало їх стан здоров'я. Такі пацієнти після прибуття до приймаючої країни часто потребували госпіталізації. Результати нашого дослідження можуть допомогти оптимізувати надання нефрологічної допомоги населенню в екстремальних ситуаціях, вплинути на якість допомоги та швидкість реагування медичної служби на особливі потреби вразливих груп населення з нирковою недостатністю під час збройних конфліктів та інших надзвичайних ситуацій [6].

Дані за першу половину 2023 року в Україні свідчать про наявність профіциту діалізних місць для пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, який сформувався внаслідок того, що із загальної кількості пацієнтів, що потребують НЗТ

[14] (біля 10 тисяч осіб), «зникли» пацієнти із ХХН 5-ї ст. (понад 1000 осіб) [6, 23, 24].

В Україні створено відповідний реєстр для координації роботи трансплантологічної служби. Ліки після трансплантації пацієнти отримують від держави безкоштовно [6].

Висновки

З початком воєнного стану в Україні виникли первинні труднощі в наданні нефрологічної допомоги. Результати дослідження показали, що вони пов'язані з непередбачуваністю спеціалізованої медичної служби до викликів сьогодення та вирішення питань, які виникають у військовий час, і обумовлені дефіцитом кадрів, ліків і витратних матеріалів.

Тривалі військові дії на великих територіях в Україні значною мірою вплинули на можливість надання нефрологічної допомоги населенню, зокрема людям із ХХН. Згідно з нашим досвідом, найбільш тяжкі негативні наслідки виникають в перші місяці війни. Задля запобігання їм є важливим проведення тренінгів та навчання персоналу, пропаганда знань щодо надзвичайних ситуацій для людей із ХХН, підготовка приміщень та запасу медикаментів, витратних матеріалів для лікування пацієнтів, підготовка комунікаційних зв'язків. Поширення здобутого нами досвіду на світовому рівні, імовірно, може мати певну користь для нефрологічної спільноти.

За період воєнного стану в Україні оцінка виділених нами періодів свідчить про позитивні зміни в наданні спеціалізованої нефрологічної допомоги.

Подяки. ERA Renal Disaster Relief Task Force (RDRTF), German Society for Pediatric Nephrology (GPN), the German Society for Nephrology (DGfN) and the Board of Trustees for Dialysis and Transplantation (KfH), професорам Elena Levtchenko, Lionel Rostang, Dr. Lutz T. Weber, Mariia Ivanova, Valerie Luyckx, гуманітарній програмі Direct Relief.

Матеріали цієї роботи використані для надання Д.Д. Івановим Nephrology care in Ukraine: almost 2 years of wartime experience; in: Kidney360.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Фінансування. Власним коштом.

Внесок авторів. Іванов Д.Д. — ідея статті, аналіз і редагування тексту; Джаббарли Іса, Завальна І.М., Денова Л.Д. — написання тексту.

References

1. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Ukraine - Complex Emergency Fact Sheet 22, FY 2023. Available from: <https://reliefweb.int/report/ukraine/ukraine-complex-emergency-fact-sheet-22-fiscal-year-fy-2023>.
2. Garry S, Checchi F. Armed conflict and public health: into the 21st century. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Aug 18;42(3):e287-e298. doi:10.1093/pubmed/fdz095.
3. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Ukraine Refugee Situation. Available from: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine>. Accessed: November 7, 2023.
4. United Nations Regional Information Center for Western Europe. The UN and the war in Ukraine: key information. Available from: <https://unric.org/en/the-un-and-the-war-in-ukraine-key-information/>. Accessed: October 23, 2023.
5. Tuğlular S, Luyckx V, Vanholder R, et al. Lessons learned during the war in Ukraine: a report from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Aug 31;38(9):1960-1968. doi:10.1093/ndt/gfad053.
6. Ivanov DD. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). *Počki*. 2023;12(2):100-106. doi:10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.
7. United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Movement Picture: Russia-Ukraine International Armed Conflict and impacted countries, February 2022 - June 2023. Available from: <https://reliefweb.int/report/ukraine/movement-picture-russia-ukraine-international-armed-conflict-and-impacted-countries-february-2022-june-2023>. Accessed: November 8, 2023.
8. Sever MS, Vanholder R, Luyckx V, et al. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 23;38(1):56-65. doi:10.1093/ndt/gfac247.
9. Council of the European Union; European Parliament. Council Implementing Decision (EU) 2022/382 of 4 March 2022 establishing the existence of a mass influx of displaced persons from Ukraine within the meaning of Article 5 of Directive 2001/55/EC, and having the effect of introducing temporary protection. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32022D0382>. Accessed: February 26, 2023.
10. Ivanov DD. Professor D Ivanov's report at the KfH-Symposium Nephrologie and Rezertifizierung für Hypertensiologeninnen DHL® 19 (November, 2022, online-seminar). *Po ki*. 2023;11(4):212-217. doi:10.22141/2307-1257.11.4.2022.385.
11. Denova LD, Ivanov DD, Andrunovich RR, Korzh OM, Krasnyuk EK. Nephrological care in the conditions of martial law in Ukraine. *Po ki*. 2022;11(3):7-20. doi:10.22141/2307-1257.11.3.2022.372. (in Ukrainian).
12. Stepanova N. War in Ukraine: the price of dialysis patients' survival. *J Nephrol*. 2022 Apr;35(3):717-718. doi:10.1007/s40620-022-01308-x.
13. Bodas M, Kirsch TD, Peleg K. Top hazards approach - rethinking the appropriateness of the All-Hazards approach in disaster risk management. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2020 Aug;47:101559. doi:10.1016/j.ijdr.2020.101559.
14. Sever MS, Sever L, Vanholder R. Disasters, children and the kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2020 Aug;35(8):1381-1393. doi:10.1007/s00467-019-04310-x.
15. ChildFund International. The Devastating Impact of Natural Disasters. Available from: <https://www.childfund.org/stories-and-news/2013/february/the-devastating-impact-of-natural-disasters/>. Accessed: June 4, 2022.
16. Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED). 2021 Disasters in numbers: Extreme events defining our lives. Available from: <https://www.emdat.be/publications/>. Accessed: June 4, 2022.
17. Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, et al. One year of the full-scale war in Ukraine and kidney replacement therapy: Where do we stand now? A brief report of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney

Transplant Specialists. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2023;(77):3-8. doi:10.31450/ukrjnd.1(77).2023.01.

18. Bello AK, Okpechi IG, Levin A, et al. *ISN Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology: An Assessment of Global Kidney Health Care Status focusing on Capacity, Availability, Accessibility, Affordability and Outcomes of Kidney Disease*. Brussels, Belgium: ISA; 2023. 192 p.

19. Navarro Milián I, Royo Aspa JM, Garc a JU, Arestiz bal PU, Vilellas Ariño A, Vilellas Ariño M; School for a Culture of Peace (ECP). *Alert 2021! Report on conflicts, human rights and peacebuilding*. Barcelona: Icaria; 2021. 173 p.

20. Save the Children International. *Stop the war on children*. Available from: <https://www.stopwaronchildren.org/>. Accessed: April 5, 2022.

21. Uniformed Services University; Center for the Study of Traumatic Stress. *Disasters and Poverty: Natural Disasters Disproportionately Affect the World's Low-Income Countries*. Available from: <https://www.cstsonline.org/resources/resource-master-list/disasters-and-poverty-natural-disasters-disproportionally-affect-the-worlds-low-income-countries>. Accessed: August 25, 2022.

22. United Nations High Commissioner for Human Rights (OHCHR). *Ukraine: civilian casualty update 24 September 2023*. Available from: <https://www.ohchr.org/en/news/2023/09/ukraine-civilian-casualty-update-24-september-2023>.

23. Vanholder R, De Weggheleire A, Ivanov DD, et al. *Continuing kidney care in conflicts*. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Aug;18(8):479-480. doi:10.1038/s41581-022-00588-7.

24. Smith RS, Zucker RJ, Frasso R. *Natural Disasters in the Americas, Dialysis Patients, and Implications for Emergency Planning: A Systematic Review*. *Prev Chronic Dis*. 2020 Jun 11;17:E42. doi:10.5888/pcd17.190430.

Отримано/Received 09.10.2023

Рецензовано/Revised 24.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.11.2023 ■

Information about authors

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

Jabbarli Isa Shadoglan Oglu, Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0003-2713-579X>

Zavalna I.M., Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

Denova L.D., Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>.

Conflicts of interests. Not declared.

Information about funding. At the authors' own expense.

Authors' contribution. D.D. Ivanov — concept of the article, analysis and editing of the text, writing; Jabbarli Isa, I.M. Zavalna, L.D. Denova — writing.

D.D. Ivanov, Isa Shadoglan Oglu Jabbarli, I.M. Zavalna, L.D. Denova

Postgraduate Education Institute of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of nephrology care in Ukraine during martial law

Abstract. Background. All the research data available in the world literature on this problem are mostly unpublished and relate to the provision of hemodialysis care in Syria, Afghanistan and Serbia during military conflicts, as well as extreme natural phenomena, for example, in Turkey, Japan and the USA. During this time, technical and information support and methods of treatment with pharmaceuticals have changed significantly. Therefore, new realities and extreme conditions of providing nephrology care in the conditions of martial law require new views and algorithms to preserve the life and health of patients with chronic kidney disease (CKD). The purpose: to present data on clinical observation and treatment of patients with CKD stage 1–5 D/T in Ukraine during martial law. The object of the study is CKD stage 1–5 D/T in patients in Ukraine during martial law. The subject of the research is the organization of providing nephrology care to patients with CKD stage 1–5 D/T in Ukraine during martial law. **Materials and methods.** The study is retro- and prospective; the primary documentation of patients who applied for nephrology care from February 24, 2022 to October 24, 2023 was examined. To study the obtained results, we used data available in open sources, which were subject to SWOT analysis and, if possible, statistical processing using online calculators. **Results.** According to the United Nations, the population of Ukraine during the military operations decreased by more than 6 million, of which at least 25 % were children. In addition, internal

migration is documented, which objectively also negatively affected the ability to provide qualified nephrology care. Regarding the provision of medical care, nephrology patients, who make up an average of 10 % of the population, form a fairly significant group. The most available statistics during the martial law in Ukraine are on patients receiving renal replacement therapy. In the first 6 months from the beginning of hostilities, emigration in the form of refugees to the European Union amounted to 602 patients receiving dialysis, more than 400 remained in the territories temporarily not controlled by Ukraine. However, from the entire pre-war registry, we still do not have reliable information about more than 1,000 patients who received renal replacement therapy. During the military operations, we proposed to distinguish 4 zones, which differ in their characteristics in terms of the possibilities of providing nephrology care. **Conclusions.** With the beginning of martial law in Ukraine, primary difficulties arose in the provision of nephrology care. The results of the study showed that these difficulties are related to the unpreparedness of specialized medical care for current challenges and to solve issues that arise in wartime, and are due to a shortage of personnel, medicines and consumables. However, martial law gave impetus to the development of new solutions that proved to be quite successful in improving the provision of nephrology care.

Keywords: martial law in Ukraine; nephrology care in Ukraine; analysis of nephrology care in Ukraine

Звенігородська Г.Ю.¹ , Кислова Ю.О.² , Андруневич Р.Р.³ 

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», м. Львів, Україна

³КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

Нові досягнення в дитячій нефрології: результати ESPN 2023

For citation: *Роски. 2023;12(4):187-191. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.427*

Резюме. 28 вересня — 1 жовтня 2023 у Вільнюсі, Литва, відбувся 55-й Європейський конгрес дитячих нефрологів (ESPN), на якому було подано нові досягнення у світовий дитячий нефрології. Програма включала 66 сесій з доповідями, курси СМЕ (безперервної медичної освіти), виступили 117 запрошених спікерів, відбулися засідання робочих груп з різних питань дитячої нефрології, надруковано близько 450 тез та обговорено 292 постерні доповіді, серед яких були 2 від авторів з України. Цікавим були курси СМЕ для молодих лікарів, що готували їх до міжнародного іспиту, і 5-хвилинні доповіді відомих спеціалістів, що значно збільшило кількість поданого матеріалу. Серед інноваційних підходів у дитячій нефрології були розглянуті такі препарати, як фінеренон (селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), спарсентан (антагоніст рецепторів ангіотензину/ендотеліну) при синдромі Альпорта, фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС), ІgA-нефропатії; дапагліфозин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок і піоглітазон при протеїнурії. Були подані нові підходи до лікування ІgA-нефропатії — контроль протеїнурії з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), тонзилектомія, ритуксимаб, екулізумаб; ФСГС — плазмаферез, ритуксимаб (CD20), офатумумаб (CD20), абатацепт (CD80/86), белатасепт (CD80/86), даратумумаб (CD38); мембранозної нефропатії — контроль протеїнурії з іАПФ, ритуксимаб, інгібітор кальциневрину, глюкокортикостероїди, циклофосфамід; мембранопротрофікативного гломерулонефриту — контроль протеїнурії з іАПФ; С3-гломерулонефриту — контроль протеїнурії з іАПФ, екулізумаб. Розглянуті окремі положення з настанов щодо ВК-поліомавірусу (ВКРyV), зокрема, пропонується щомісячний скринінг ВКРyV-ДНКемії в плазмі крові до 9-го місяця, потім кожні 3 місяці до 24-го місяця, після чого проводити додатковий скринінг кожні 3 місяці до кінця третього року після трансплантації педіатричних реципієнтів нирки (С, слабкий). У педіатричних пацієнтів зі стабільною функцією нирок і високим рівнем ВКРyV-ДНКемії, незважаючи на зниження імуносупресивної терапії, ми пропонуємо розглянути можливість біопсії ниркового алотрансплантата, оскільки підвищення рівня креатиніну може сповільнюватися в дітей зі значним ураженням нирок, включно з відторгненням (А, сильний).

Ключові слова: ESPN 2023; дитяча нефрологія; хронічна хвороба нирок; трансплантація в дітей; біологічна терапія

28 вересня — 1 жовтня 2023 у Вільнюсі, Литва, відбувся 55-й Європейський конгрес дитячих нефрологів (ESPN), у якому взяли участь 913 делегатів (766 — особисто) із 73 країн світу. Дитячі нефрологи України також долучилися до даного заходу. Під час конгресу було проведено 66 сесій з доповідями, курси СМЕ

(Continuing medical education — безперервна медична освіта), виступили 117 запрошених спікерів, відбулися засідання робочих груп з різних питань дитячої нефрології, надруковано близько 450 тез та обговорено 292 постерні доповіді. Окремо слід зазначити, що навчання молодих нефрологів (до 40-річного віку), яке

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

Для кореспонденції: Звенігородська Ганна Юріївна, доцент кафедри педіатрії № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com

For correspondence: Zvenigorodska Hanna, associate professor of the Department of Pediatrics 2, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com

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

традиційно відбувається напередодні основного конгресу, є безкоштовним при затвердженні форми-подання і є основою підготовки до іспиту з дитячої нефрології в країнах ЄС — IPNA-ESPN Master for Junior Classes (4th Cycle).

Традиційно під час конгресу наукові сесії були присвячені гломерулярним хворобам, діалізу і трансплантації, САКУТ-синдрому й тубулопатіям, хронічній хворобі нирок (ХХН), гіпертензії. 55-й Конгрес ESPN підсумував останні досягнення в дитячій нефрології, окреслив подальші напрямки роботи та розвитку, була можливість ознайомитися з новітніми методами діагностики й лікування, результатами клінічних досліджень.

Так, щодо клінічних досліджень нефротичного синдрому в дітей були наведені попередні дані вивчення першого епізоду стероїд-чутливого нефротичного синдрому (СЧНС) NEPHROVIR-3. Дослідження мало на меті визначити вплив левамізолу на запобігання рецидиву при першому епізоді СЧНС. Левамізол у дозі 2,5 мг/кг через день призначався пацієнтам, які досягли ремісії після 4-го тижня прийому преднізолону строком на 6 місяців. Спостереження за пацієнтами проводили протягом 2 років. Виявлено вірогідне зменшення (на 30 %) кількості рецидивів СЧНС у перші 12 місяців після дебюту, а також подовження тривалості ремісії після першого рецидиву. Причому доведено, що 6-місячний курс левамізолу добре переносився і таблетки могли використовуватись у дітей віком 2–6 років.

Міжнародне сліпе плацебо-контрольоване дослідження LEARNS також вивчає вплив левамізолу на частоту й запобігання рецидиву СЧНС у перший рік після дебюту захворювання і на якість життя пацієнтів. Дослідження INTENT зосереджене на визначенні альтернативного режиму лікування стероїд-чутливого ідіопатичного нефротичного синдрому в дітей за допомогою мікофенолату мофетилу. Дизайн включає дітей із першим епізодом СЧНС, які досягли ремісії за допомогою стандартного лікування преднізолоном. Далі експериментальній групі пропонується призначати терапію мікофенолату мофетилу з метою вивчення частоти рецидивів протягом наступних 24 місяців.

Що стосується IgA-нефропатії та IgAV-гломерулонефриту, то й досі немає багатоцентрових досліджень даних захворювань, а отже, підходи до діагностики й лікування в дітей розрізняються. Продовжують вивчатися в дитячій практиці такі препарати, як фінеренон (селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), спарсентан (антагоніст рецепторів ангіотензину/ендотеліну) при синдромі Альпорта, фокально-сегментарному гломерулосклерозі (ФСГС), IgA-нефропатії та дапагліфлозин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок (ХХН).

Широко обговорювалися питання антибіотикопрофілактики в дітей з різним ступенем міхурово-се-

човідного рефлюксу (МСР). Так, група дослідників з 39 центрів у Європі вивчали вплив тривалої антибіотикопрофілактики на запобігання інфекції сечової системи (ІСС) у новонароджених (1–5 міс. життя) з МСР ІІІ, ІV, V без ІСС в анамнезі протягом 24 місяців. Виявилося, що антибіотикопрофілактика має невелику, але все ж таки вірогідну перевагу в запобіганні першому епізоду ІСС порівняно з її відсутністю. Хоча формування нових рубців нирки і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) були однаковими в обох групах.

На секції з трансплантації нирок були продемонстровані криві для 5-річного виживання трансплантата, стратифіковані за різними віковими групами (до 5 років, 6–11 років, 12–19 років) — найвищий рівень втрати трансплантата від посмертних донорів у реципієнтів наймолодшого віку, що, імовірно, пов'язано з хірургічними труднощами трансплантації (імовірно, за рахунок недотримання схем імуносупресії). Найвищий показник втрати трансплантата в реципієнтів від наймолодших посмертних донорів. У той же час вік родинного донора не впливає на ризик втрати трансплантата, незалежно від віку реципієнта. Продемонстрована модель Маркова, або онлайн-калькулятор (Online Risk Calculator, <http://transplantmodels.com/esrdrisk>), який дозволяє порівняти, розрахувати відсоток і спрогнозувати виживаність пацієнтів, які мають трансплантацію від живого донора, і визначити потребу в наступній посмертній трансплантації, і навпаки, початкову посмертну трансплантацію з можливістю наступної трансплантації від живого донора.

Також було озвучено проблеми, що виникають при посмертній трансплантації: збільшений час холодової ішемії, ішемічне реперфузійне пошкодження, катастрофічні події донора перед фіксацією смерті мозку, що могли порушити функцію нирок, вплив часу серцево-легеневої реанімації донора, невідомі медичні стани донора. Розширені критерії донора (вік 60 років або 50–60 років, ті, які мають або гіпертензію в анамнезі, або підвищену концентрацію креатиніну, або смерть через серцево-судинну катастрофу) не підходять молодим реципієнтам через низький рівень виживаності.

Крім того, обговорювались протоколи імуносупресії та результати трансплантації при несумісності за АВО та HLA.

Звісно, трансплантована нирка має обмежений час роботи, тому діти, які потребують нирковозамісної терапії, починаючи з раннього дитинства, імовірно, будуть потребувати другої або третьої трансплантації нирки за життя. Трансплантація від живого донора забезпечує довгострокову виживаність трансплантата і є кращим варіантом для дітей. Крім того, трансплантація нирки є кращим варіантом нирковозамісної терапії, про що свідчить рівень смертності дітей перших 4 років життя, які перенесли трансплантацію нирок, — 1,78 проти 4,71 у дітей того ж віку, які мали діаліз, незалежно від типу.

Багато уваги приділялось вакцинації до і після трансплантації нирки. Усе більше доказів свідчить про те, що отримання живих ослаблених вакцин після трансплантації нирок є безпечним і необхідним через порушення колективного імунітету. Було продемонстровано дані консорціуму експертів з інфекційних захворювань, трансплантології, вакцинації та імунології щодо введення вакцин проти вітряної віспи та кору, краснухи, паротиту (КПК) після трансплантації. Вакцина КПК рекомендована під час спалаху або подорожі до ендемічних зон ризику. Пацієнтам, які отримували антипроліферативні засоби (наприклад, мофетилу мікофенолат), препарати, що виснажують Т-клітини, або ритуксимаб, або мають стійке підвищене вірусне навантаження вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ), або перебувають у стані функціональної толерантності, слід вакцинуватися з обережністю й прожити більш поглиблену оцінку, щоб визначити переваги вакцинації. КПК і вакцина проти вітряної віспи вважаються безпечними для пацієнтів, які клінічно здорові, у яких минув понад 1 рік після трансплантації нирки та 2 місяці після епізоду гострого відторгнення, підлягають ретельному моніторингу і відповідають певним критеріям низького рівня імуносупресії.

Були висвітлені стратегії III Міжнародного консенсусу щодо стандартизованого підходу до профілактики/превентивної терапії безсимптомної вірусемії цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ), лікування різного ступеня тяжкості ЦМВ у реципієнтів із трансплантованою ниркою, оскільки ЦМВ залишається одним з найпоширеніших ускладнень після трансплантації нирки та підвищує ризики ускладнень, втрати трансплантата, захворюваності та смертності. Окрім застосування валганцикловіру, ганцикловіру подані результати застосування інгібіторів mTOR (еверолімусу), який асоціюється з меншою реплікацією ЦМВ.

Обговорювались фактори ризику посттрансплантційного лімфопроліферативного розладу (ПТЛР), як раннього (упродовж 1 року після трансплантації), так і пізнього (> 12 місяців).

Фактори ризику раннього ПТЛР:

- первинна інфекція ВЕБ (приблизно 90 % випадків);
- обсяг імуносупресивної терапії;
- вік реципієнта (немовлята, діти дошкільного віку).

Фактори ризику для пізнього ПТЛР:

- тривала імуносупресивна терапія;
- старший вік реципієнта.

Під час обговорення вірусних інфекцій у пацієнтів з трансплантованою ниркою були висвітлені рекомендації щодо імунізаційної профілактики:

- відсутні ефективні та схвалені вакцини проти ВЕБ, тому їх не можна рекомендувати для профілактики ВЕБ-інфекції та розвитку ПТЛР у дітей із трансплантованими нирками;
- препарати анти-CD20 не рекомендують використовувати для профілактики передачі ВЕБ після трансплантації і/або захворювання на ВЕБ.

Були подані рекомендації (TTS Guideline 2023) щодо поширеності, діагностики, лікування ВК-поліомавірусу (ВКРyV) у реципієнтів трансплантованої нирки в Європі. Вони пропонують проводити щомісячний скринінг на ДНК ВКРyV у плазмі до 9-го місяця, потім кожні 3 міс. до 24-го місяця, далі додатковий скринінг кожні 3 міс. до кінця третього року після трансплантації.

На симпозиумах, які присвячені урологічним питанням, було приділено увагу мікційній уросонографії як процедурі, яка має високу діагностичну точність, чутливість і специфічність для виявлення навіть мінімального рефлюксу. Широко використовується для діагностики рефлюксу в дівчаток, для спостереження за пацієнтами з виявленим рефлюксом, диференціальної діагностики між рефлюксуючою та нерефлюксуючою дилатацією сечовивідних шляхів, діагностики МСР у трансплантованих пацієнтів. Обмеження даного методу полягають у неможливості візуалізації уретри й сечоводу під час сечовипускання.

На секції з трансплантації нирок були подані захворювання, які найчастіше рецидивують після трансплантації нирки, і біомаркери для раннього їх виявлення:

- IgA-нефропатія — 10–40 % (IgA, Gd-IgA1, aGd-IgA1-ab, IgG-IgA, sigA-CD89 complex);
- ФСТС — 20–40 % (suPAR, aCD40 ab, aAT1R ab);
- мембранозна нефропатія (МН) — 10–40 % (PLA2R ab, THSD7A ab);
- мембранопроліферативний гломерулонефрит (МПГН) — 20–60 % (комплемнт, C3Nef).

Також були наведені можливі шляхи вирішення:

- IgA-нефропатія — контроль протеїнурії з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), тонзилектомія, ритуксимаб, екулізумаб;
- ФСТС — плазмаферез, ритуксимаб (CD20), офатумумаб (CD20), абатацепт (CD80/86), белатасепт (CD80/86), даратумумаб (CD38);
- МН — контроль протеїнурії з іАПФ, ритуксимаб, інгібітор кальциневрину, глюкокортикостероїди, циклофосфамід;
- МПГН — контроль протеїнурії з іАПФ;
- C3-гломерулонефрит — контроль протеїнурії з іАПФ, екулізумаб.

Велика увага була приділена інфекційним ускладненням після трансплантації. Найбільше уваги було приділено ЦМВ, вірусу Епштейна — Барр і ВК-поліомавірусу.

Наводимо основні тези щодо діагностики й лікування інфекційних ускладнень.

Вірус Епштейна — Барр

Контроль рівня ВЕБ шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР):

- кожні 2 тижні в перші 3 місяці після Tx;
- 1 раз на місяць із 3–6 місяців після Tx;
- 1 раз на три місяці до 1 року після Tx.

У зв'язку з відсутністю вакцин з доведеною ефективністю ми не можемо рекомендувати їх, щоб запобігти ВЕБ-інфекції, захворюванню/ПТЛР.

Використання імуноглобуліну не рекомендується для запобігання ВЕБ-інфекції та розвитку ПТЛР (1А).

Використання анти-CD20 не рекомендується для запобігання розвитку трансформації у ПТЛР (1А).

Використання ацикловіру, ганцикловіру не рекомендується як хіміопрофілактика для запобігання ВЕБ-інфекції (включно з ПТЛР) у ВЕБ-позитивних реципієнтів (1А/1В).

ВК-поліомавірус (витяг із настанов)

Пропонується щомісячний скринінг ВКРyV-ДНКемії в плазмі крові до 9-го місяця, потім кожні 3 місяці до 24-го місяця, після чого проводити додатковий скринінг кожні 3 місяці до кінця третього року після трансплантації в педіатричних реципієнтів нирки (С, слабкий).

У педіатричних пацієнтів зі стабільною функцією нирок і високим рівнем ВКРyV-ДНКемії, незважаючи на зниження імуносупресивної терапії, ми пропонуємо розглянути можливість біопсії ниркового алотрансплантата, оскільки підвищення рівня креатиніну може сповільнюватися в дітей зі значним ураженням нирок, включно з відторгненням (А, сильний).

Ми пропонуємо не використовувати додаткову терапію, включно з лефлуномідом, цидофовіром і фторхінолонами, через відсутність досліджень і можливі небажані ефекти, що виникають через супутнє зниження імуносупресії (D, слабкий).

Цитомегаловірус

Кількісне визначення ЦМВ методом ПЛР є золотим стандартом для діагностики, моніторингу хвороби та лікування.

Моніторинг ЦМВ під час терапії:

— ПЛР щотижня;

— у разі високої чутливості аналізу (нижня межа кількісного визначення < 200 МО/мл) — припинення терапії після 1 негативного результату і контроль через 1 тиждень;

— у разі низької чутливості — припинення терапії після 2-кратного негативного результату;

— гістологія та імуногістохімія при тканинно-інвазивних захворюваннях ЦМВ.

Лікування:

— валганцикловір для лікування безсимптомної вірусемії ЦМВ (раніше: в/в ганцикловір для дітей віком до 5 років);

— валганцикловір або внутрішньовенно ганцикловір для терапії легкого або середнього ступеня тяжкості ЦМВ-хвороби залежно від віку, прихильності тощо (раніше: в/в ганцикловір дітям до 12 років);

— внутрішньовенно ганцикловір для лікування тяжкої форми ЦМВ.

Терапевтичні можливості:

— доза валганцикловіру = 2 профілактичні дози на день, зважаючи на ШКФ;

— доза ганцикловіру в/в 5 мг/кг 2 рази на день, зважаючи на ШКФ;

— зниження імуносупресії (якщо можливо), перехід на інгібітор mTOR, якщо необхідно.

Тема війни в Україні та лікування нефрологічних пацієнтів була висвітлена спільно з польськими колегами, зокрема, на початку повномасштабного вторгнення, у перші три місяці війни 34 пацієнти з нефрологічними захворюваннями (12 — перитонеальний діаліз, 10 — гемодіаліз, 9 — реципієнти після Тх, 3 — пацієнти з уродженими нефротичними синдромами) і 40 членів їх сімей були евакуйовані для продовження лікування в Польщі. Ми мали змогу особисто подякувати за підтримку України та всебічну допомогу, яка була надана, і нагадати, що війна в Україні триває.

Наші колеги подали 2 доповіді (усна та стендова із обговоренням), які викликали величезний інтерес [1, 2]. Інтеграція наших знань у світовий простір набуває реальних масштабів.

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

References

1. Ivanov D, Lagodych Y, Bezruk V, et al. Lessons of war: children's nephrological care in Ukraine. Su-3MP 100. In: Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(Suppl 2):43–257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.
2. Lagodych Y, Ivanov D, Vakulenko L, Zavalna I, Melnyk I. Use of Rituximab in glomerular pathology in children. Fr-P 101. In: Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(Suppl 2):43–257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.

Отримано/Received 03.10.2023

Рецензовано/Revised 31.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2023 ■

Information about authors

Hanna Zvenigorodska, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: anna.zvenigorodska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0111-6051>

Yuliya Kislova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Saint Nicholas Hospital, Municipal non-profit enterprise "Lviv Territorial Medical Union", Lviv, Ukraine; e-mail: ykyslova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1902-9471>

Andrunevich Roman, Pediatric Nephrologist of the ENT Department of ENT "West Ukrainian Specialized Children's Medical Center", Lviv, Ukraine; e-mail: andrunevych.r@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-5645-257X>

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.

G.Yu. Zvenigorodskaya¹, Yu.O. Kislova², R.R. Andrunovich³

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Saint Nicholas Hospital, MNPE "First Territorial Medical Association of Lviv", Lviv, Ukraine

³West Ukrainian Specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

New advances in pediatric nephrology: ESPN 2023 results

Abstract. On September 28 — October 1, 2023, the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) 55th Annual Meeting was held in Vilnius, Lithuania, where new achievements in the world of pediatric nephrology were presented. The program included 66 sessions with reports, continuing medical education courses, 117 invited speakers, meetings of working groups on various issues of pediatric nephrology were held, about 450 abstracts were printed and 292 poster presentations were discussed, including two by authors from Ukraine. Courses for young doctors, preparing them for the international exam, and 5-minute reports by well-known specialists became interesting in the organization of continuing medical education, which significantly increased the amount of presented material. Among the innovative approaches in pediatric nephrology, the following drugs have been considered: finerenone (a selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist), sparsentan (an angiotensin/endothelin receptor antagonist) for Alport syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy, dapagliflozin (a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) for chronic kidney disease and pioglitazone for proteinuria. New approaches have been introduced: to IgA nephropathy — proteinuria control with

angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), tonsillectomy, rituximab, eculizumab; to focal segmental glomerulosclerosis — plasmapheresis, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), abatacept (CD80/86), belatacept (CD80/86), daratumumab (CD38); to membranous nephropathy — proteinuria control with ACEi, rituximab, calcineurin inhibitors, glucocorticoids, cyclophosphamide; to membranoproliferative glomerulonephritis — proteinuria control with ACEi; to C3 glomerulopathy — proteinuria control with ACEi, eculizumab. Specific provisions of the BK polyomavirus (BKPyV) guidelines were considered, in particular, monthly screening for BKPyV-DNAemia in blood plasma is suggested until month 9, then every 3 months until month 24, after which additional screening every 3 months until the end of the third year after transplantation in pediatric kidney recipients (C, weak). In pediatric patients with stable renal function and high BKPyV-DNAemia, despite reduction in immunosuppressive therapy, we suggest consideration of renal allograft biopsy, as creatinine elevation may be decreased in children with significant renal involvement, including rejection (A, strong).

Keywords: ESPN 2023; pediatric nephrology; chronic kidney disease; transplantation in children; biological therapy

Кушніренко С.В. , Савицька Л.М. , Бевзенко Т.Б. , Ротова С.О. ,
Лисянська О.Ю. , Кушніренко О.В. 

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

Корекція азотемії у хворих на хронічну хворобу нирок

For citation: *Počki. 2023;12(4):192-197. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.428*

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) стала одним з найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що ХХН стане 5-м найпоширенішим хронічним захворюванням у 2040 році. Причини ХХН багатофакторні й різноманітні, але симптоми на ранніх стадіях часто незначні й мовчазні. Для більшості пацієнтів із ХХН фармакологічне лікування передбачає більш загальний підхід, який не залежить від нефросклерозу. Вважається, що на додаток до ренопротекторного ефекту актуальним залишається питання корекції азотемії в пацієнтів із ХХН. Азотемія — це біохімічна аномалія, що визначається як підвищення або накопичення азотистих продуктів, креатиніну в крові та інших вторинних продуктів життєдіяльності в організмі. Підвищення рівня азотистих відходів пов'язане з нездатністю ниркової системи адекватно фільтрувати продукти життєдіяльності. Це типова ознака як гострого ураження нирок, так і ХХН. Для корекції азотемії у хворих на ХХН доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування Дуонефрилу[®] (екстракт леспедези головчастої в поєднанні з силімарином), який містить науково обґрунтовану комбінацію речовин рослинного походження, що має нефропротекторні властивості. Дуонефрил[®] у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню і поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації і гіпоазотемічної дії при ХХН на фоні цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та при інших ураженнях нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; азотемія; леспедеза головчаста; силімарин; Дуонефрил[®]

Хронічна хвороба нирок (ХХН) стала одним з найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що ХХН стане 5-м найпоширенішим хронічним захворюванням у 2040 році [1]. Глобальна захворюваність на ХХН і її поширеність варіюють залежно від різних визначень захворювання, різних систем охорони здоров'я, соціального розподілу і факторів ризику ХХН, причому поточна стандартизована поширеність ХХН (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) оцінюється в 10–15 % [2–4]. Причини ХХН багатофакторні й різноманітні, але симптоми на ранніх стадіях часто незначні й мовчазні. Швидкість прогресування дуже різниться, але пацієнти стикаються як з підвищеним

ризиком термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), так і з підвищеним серцево-судинним ризиком.

Для більшості пацієнтів із ХХН фармакологічне лікування передбачає більш загальний підхід, який не залежить від патології нефросклерозу. Цей підхід рідко дає лікувальний ефект, натомість він спрямований на уповільнення прогресування захворювання й затримку ниркової недостатності. Хоча було зроблено багато спроб розробити нові методи лікування ХХН, стандартною терапією, підтвердженою найкращими доказами, залишається застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 і нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [5, 6].

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

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, д.м.н., професор, завідувачка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: stella-alex@i.ua

For correspondence: Stella Kushnirenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua

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

Вважається, що на додаток до ренопротекторного ефекту актуальним залишається питання корекції азотемії в пацієнтів із ХХН.

Азотемія — це біохімічна аномалія, що визначається як підвищення або накопичення азотистих продуктів (blood urea nitrogen (BUN)), креатиніну в крові та інших вторинних продуктів життєдіяльності в організмі. Результати тесту BUN вимірюються у мг/дл у США і в ммоль/л на міжнародному рівні. Загалом нормальним вважається показник від 6 до 24 мг/дл [7, 8].

Підвищення рівня азотистих відходів пов'язане з нездатністю ниркової системи адекватно фільтрувати (зниження рШКФ) продукти життєдіяльності. Це типова ознака як гострого ураження нирок (ГУН), так і ХХН.

Симптоми азотемії включають нечасте сечовипускання, відчуття втоми, нудоту, сплутаність свідомості, слабкість, задишку, біль чи тиск у грудях, набряк ніг, стіп чи кісточок, нерегулярне серцебиття, кому чи судоми. Можливі ускладнення можуть включати свербіж, нудоту, блювання, пошкодження головного мозку, а також слабкість або оніміння рук чи ніг.

Залежно від причин розрізняють три типи азотемії: преренальну азотемію, ренальну азотемію та постренальну азотемію:

— **преренальна азотемія** виникає через інсульт/травму. Найчастіше ми спостерігаємо це у вигляді гіпоперфузії або зниження припливу крові до нирок через зменшення об'єму крові різної етіології, наприклад, при фізіологічному шоку, зневодненні, крововиливі, надлишковому діурезі, опіках і навіть внутрішньосудинному виснаженні через низький онкотичний тиск (застійна серцева недостатність і печінкова недостатність);

— **ренальна азотемія** виникає внаслідок ушкодження структури нирки; уражені структури включають клубочки, ниркові каналці й інтерстицій, а також судинну мережу нирок. Це може бути результатом запальних станів, таких як васкуліт, токсини, ліки, інфекції та пошкодження внаслідок гіпоперфузії;

— **постренальна азотемія** виникає через проблеми із сечоводом і сечовим міхуром. Зазвичай у хворого є деякий діагноз обструкції, що спостерігається за наявності у хворого таких факторів ризику, як рецидивуючі інфекції сечової системи, нефролітіаз, гідронефроз, доброякісна гіперплазія передміхурової залози та інші.

Для корекції азотемії у хворих на ХХН доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування Дуонефрилу® (компанія «Нутрімед», Україна), який містить науково обґрунтовану комбінацію речовин рослинного походження, що має нефропротекторні властивості. Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) — 300 мг, силімарин (*Silymarin*) — 50 мг.

Дуонефрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню й поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника рШКФ і гіпоазотемічної дії при ХХН на фоні цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби та при інших ураженнях нирок. Екстракт леспедези головчастої

(*Lespedeza capitata*) отримують з рослини родини бобових, що походить з північно-східної Америки. Біологічно активними компонентами екстракту є проантоціанідини й флавоноїди, зокрема леспедезин, добре відомий природний компонент із сечогінними й нефропротекторними властивостями. Екстракт леспедези може застосовуватись при нирковій недостатності, зокрема особами із захворюваннями серця і/або ожирінням, через нормоліпідемічні, гіпоазотемічні й діуретичні властивості. Флавоноїди леспедези характеризуються потужними антиоксидантними властивостями, які реалізуються в тканинах нирки шляхом запобігання розвитку мікрозапалення ниркових клубочків. Силімарин є флаволігнаном, який отримують з розторопші плямистої *Silybum marianum*. Розторопша та її флавоноїди є одними з найбільш широко використовуваних нутрицевтиків у США та Європі з величезною доказовою базою і широким профілем безпеки. За рахунок потужної антиоксидантної дії силімарин сприяє підвищенню рівня двох додаткових антиоксидантів, глутатіону й супероксиддисмутази, у тому числі в нирковій тканині. Силімарин концентрується в клітинах нирок, де він сприяє відновленню і регенерації шляхом збільшення синтезу білка і нуклеїнових кислот. У рандомізованому контрольованому дослідженні встановлена ефективність силімарину в зниженні протеїнурії в пацієнтів із ЦД 2-го типу з нефропатією. Силімарин має позитивний вплив на запобігання або зменшення тяжкості нефротоксичності цисплатину.

Лікарські рослини в історичному контексті довели, що вони є цінним джерелом молекул з високим терапевтичним потенціалом, і в наш час все ще є важливим резервом для створення нових лікарських засобів [9]. Приблизно половина лікарських препаратів, що були розроблені протягом останніх кількох десятиліть і схвалені Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA), або були продуктами натурального походження чи їх синтетичними похідними, або мали в основі прототип молекули, отриманої з натурального продукту.

Основні рослини, що використовуються в США у пацієнтів із ХХН [10]:

1. Рослини, що інгібують АПФ

- *Allium sativum* (часник) цибулина, Liliaceae;
- *Crataegus* spp. (глід) трава, Rosaceae;
- *Ganoderma lucidum* (рейші) плодове тіло, Polyporaceae;
- *Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста) трава, Fabaceae;
- *Salvia miltiorrhiza* (шавлія китайська, дан шен) корінь, Lamiaceae.

2. Рослини з нефропротекторними властивостями

- *Parietaria judaica* (настінниця розлога) трава, Urticaceae;
- *Rheum palmatum* (ревінь пальчастий) корінь, Polygonaceae;
- *Silybum marianum* (розторопша плямиста) насіння та екстракт силімарин, Asteraceae;

— *Urtica dioica* (кропива дводомна) насіння, *Urticaceae*.

3. Імуномодуючі/адаптогенні рослини

— *Astragalus membranaceus* (астрагал перетинчастий) корінь;

— *Cordyceps* spp. (кордицепс) міцелій;

— *Codonopsis* spp. (кодонопсис) корінь;

— *Glycyrrhiza glabra* і *G. uralensis* (солодка) корінь.

Про інтерес до силімарину як лікарського засобу природного походження свідчить експоненційне зростання кількості публікацій на цю тему [11].

Силімарин — це стандартизований екстракт, отриманий з насіння розторопші *S. marianum* [12]. *Silybum marianum* (розторопша плямиста) — лікарська рослина з сімейства складноцвітих *Asteraceae*, що походить із середземноморських регіонів Європи, Близького Сходу та Північної Африки [13]. Вона відома багатьом як придорожна колюча рослина зі сріблястим листям і великими фіолетовими квітами.

Розторопша використовується в медицині в Європі протягом тисяч років з I століття нашої ери. Її лікувальні властивості згадувалися в працях грецького лікаря і ботаніка Діоскорида (40–90 рр. н.е.), який рекомендував її як засіб для лікування зміїних укусів. Англійський травник XVI століття Ніколас Калпепер рекомендував розторопшу при жовтяниці та для виведення каменів. У XIX столітті німецький вчений Йоганнес Готфрід Радемахер показав, що екстракти або настоянки з насіння розторопші корисні для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки [14].

За період понад 2000 років розторопша як лікарська рослина в народній медицині використовувалася для лікування захворювань печінки, нирок, ревматизму, розладів шлункового тракту, серцевих розладів і розладів, пов'язаних із жовчним міхуром, таких як жовтяниця, гепатит і цироз печінки [15].

Дослідження останніх років також показали, що фармакологічні ефекти силімарину не обмежуються лікуванням захворювань печінки. Він має багатообіцяючі ефекти щодо захисту підшлункової залози, нирок, міокарда й центральної нервової системи, оскільки проявляє антиоксидантну, протизапальну, антифіброзну дію та стимулює синтез білка [16]. Накопичені дані вказують, що силімарин і його біологічно активні сполуки можуть використовуватися для лікування різних захворювань шкіри, таких як мелазма, фотостаріння, розацеа, атопічний дерматит, псоріаз, акне і радіодерматит [13]. Силімарин має добрий профіль безпеки, оскільки є безпечним навіть у дозах до 13 г/добу [17].

Силімарин має чотири основні ізомери — силібінін, ізосилібінін, силікристин і силідіанін, але найбільш поширеним і біологічно активним з них є силібінін (інша назва — силібін). Приблизно 50–60 % силімаринового комплексу становить силібінін, а інші ізомери флавоногліканів становлять приблизно 35 %: силікристин ~ 20 %, силідіанін ~ 10 % та ізосилібінін ~ 5 % [14]. Силібін, що зустрічається в природі, є сумішшю двох діастереомерів, названих силібіном А і силібіном В, у приблизно рівних частинах.

Силібін є потенційним антиоксидантом, який поглинає активні форми кисню, що утворюються як у нормальних метаболічних процесах, так і під час нейтралізації токсичних речовин. Силімарин також підвищує активність ендогенних антиоксидантів, таких як глутатіонпероксидаза і супероксиддисмутаза [18].

Під час досліджень було виявлено, що ізоформа 3 силібіну має частковий агоністичний ефект щодо ядерних рецепторів активації проліферації пероксисом PPAR- γ [17]. Це говорить про те, що потенціал силімарину ще до кінця не розкритий, оскільки рецептори PPAR- γ є ключовим регулятором метаболізму глюкози й ліпідів [19].

Кілька досліджень показали, що силімарин може пригнічувати проліферацію пухлинних клітин, зокрема простати, молочної залози, товстого кишечника, яєчників, легень і сечового міхура. Ці ефекти опосередковані зупинкою клітинного циклу у фазі G1/S, індукцією інгібіторів циклінзалежної кінрази, наприклад p15, p21 і p27, та інгібуванням запального фактора транскрипції (наприклад, ядерного фактора каппа В (NF- κ B)) та антиапоптозних білків Bcl-xL. Пригнічення NF- κ B-регульованих генних продуктів: циклооксигенази-2, ліпоксигенази, фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1 реалізує протизапальну дію силімарину [15].

На сьогодні арсенал препаратів для запобігання або лікування ХХН відсутній, тому ми обмежуємося застосуванням ренопротективних препаратів. Саме в такій ситуації використання рослинних продуктів, зокрема силімарину, може бути цінним, оскільки останні дані свідчать про те, що силімарин може бути настільки ж важливим для здоров'я нирок, як і для здоров'я печінки. Силімарин накопичується в клітинах нирок, де він сприяє відновленню і регенерації шляхом збільшення синтезу білка та нуклеїнових кислот. Одне з досліджень показало, що відбувається збільшення реплікації клітин на 25–30 %, що було пов'язано із силібіном і силікристином.

Силімарин може бути ефективним для профілактики передчасної смерті, спричиненої нефропатією, у хворих на ЦД [20].

Потенційна ефективність силімарину в лікуванні діабетичної нефропатії була показана в кількох дослідженнях. Зокрема, рандомізоване контрольоване дослідження встановило його ефективність у зниженні протеїнурії в пацієнтів з вираженою діабетичною нефропатією та екскрецією альбуміну із сечею > 300 мг/добу на фоні ЦД 2-го типу. При оцінці первинної кінцевої точки, абсолютної зміни співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі, було виявлено, що група, яка отримувала силімарин, продемонструвала зменшення співвідношення альбуміну/креатиніну на 50 % через 3 місяці лікування [21]. Це зниження було пов'язане з антиоксидантною та протизапальною дією силімарину, оскільки було виявлено зниження екскреції із сечею фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і малонового діальдегіду [22].

Завдяки сприятливому впливу силімарину на нирки цей антиоксидант також використовується для за-

побігання ускладненням, спричиненим гемодіалізом (ГД) і перитонеальним діалізом (ПД). Пацієнти із ЦД і особливо з ТСНН, які перебувають на ГД, мають підвищений ризик окисного пошкодження клітин, оскільки в них зменшується кількість вільних тіолів, які здатні поглинати кисневі радикали. У пацієнтів із ЦД і ТСНН на фоні прийому силібіну відновлювався тіоловий статус клітинної поверхні лімфоцитів периферичної крові. Також відбувалося поліпшення активації Т-клітин і зниження рівня ФНП- α і запалення. Ці ефекти можна пояснити активацією γ -глутамілтрансферази в мембрані лімфоцитів і функціональним поліпшенням внутрішньоклітинної γ -глутаміл-цистеїнсинтетази та/або глутатіонсинтетази, яка регулює синтез глутатіону [23].

У дослідженні для оцінки ефективності силімарину в пацієнтів на ГД, які були випадковим чином розподілені на чотири групи й отримували силімарин, вітамін Е, силімарин + вітамін Е або плацебо протягом 3 тижнів, найкращі результати отримано в групі «силімарин + вітамін Е», у якій зафіксовано зниження рівня малонового діальдегіду сироватки крові й підвищення глутатіонпероксидази й гемоглобіну в еритроцитах. Крім того, лікування пацієнтів на ПД силімарином протягом 8 тижнів продемонструвало суттєве підвищення рівня гемоглобіну, а також зниження рівня ФНП- α в сироватці крові, що вказує на ефективність силімарину в лікуванні окиснювального стресу і запалення в умовах ПД. У рандомізованому клінічному дослідженні пацієнтів із ТСНН, які отримували лікування ПД, призначення силімарину призвело до підвищення активності антиоксидантного ендогенного ферменту каталази в еритроцитах і підвищення рівня гемоглобіну порівняно з плацебо [24].

Окремо варто зупинитися на нефропротекторних властивостях силімарину. У клінічному дослідженні 60 пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримували цисплатин, були рандомізовані у дві групи: у дослідній групі разом із цисплатином призначали силімарин за 7 діб до введення цисплатину, а в контрольній групі призначали тільки цисплатин. Азот сечовини крові й сироватковий креатинін перевіряли в день введення, через 3 і 7 діб після введення цисплатину. Через два тижні рівні азоту сечовини і креатиніну сироватки крові були значно нижчими в дослідній групі порівняно з контрольною групою. Крім того, у дослідній групі ці показники знизилися, а в контрольній групі вони підвищилися через два тижні після введення цисплатину [25]. Також попереднє використання силімарину пригнічувало пошкодження ниркових каналців, спричинене адриоміцином [26].

Нефрозахисний ефект силімарину було підтверджено й у дітей, зокрема, на фоні терапії метотрексатом. У дітей були значно нижчі показники сечовини крові, креатиніну сироватки, цистатину С і N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази в сечі в разі застосування силімарину протягом тижня після введення метотрексату [27].

Гістопатологічні, біохімічні результати й оцінка апоптозу показують, що силімарин чинить захисну дію щодо нефротоксичності такролімусу [28]. Схожі

результати отримано і щодо запобігання за допомогою силімарину нефротоксичності ванкоміцину: рівні малонового діальдегіду, азоту сечовини й креатиніну сироватки були значно нижчими в разі поєднаного застосування ванкоміцину й силімарину [29].

Ще одним аспектом позитивного впливу силімарину на перебіг ХХН є його антиазотемічний ефект. Під час експериментальних досліджень виявлено вплив силімарину на зниження рівня сечовини сироватки крові у тварин з гіперглікемією [30], а також зниження рівня креатиніну й сечовини у тварин з індукованою нефропатією [31].

Дуоневрил® рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, що сприяють нормалізації функціонального стану нирок. Біологічно активні речовини препарату Дуоневрил® сприяють збільшенню ниркової фільтрації та діурезу (прискорюючи виведення азотистих шлаків, можуть сприяти зменшенню азотемії), зменшують окисний стрес і запобігають мікрозапаленню за рахунок поліпшення антиоксидантного захисту клітин на різних рівнях, що обумовлює нефропротекторні властивості при ЦД і токсичному ушкодженні нирок хіміопрепаратами. Спосіб вживання і рекомендована кількість для щоденного споживання: вживати дорослим по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Рекомендований курс вживання — 3 місяці, проте він має визначатися лікарем індивідуально з урахуванням характеру й особливостей функціонального стану нирок. За необхідності курс можна повторити.

Пацієнти з ХХН часто відчувають неприємні симптоми. Вони можуть бути шлунково-кишковими (запор, нудота, блювання і діарея), психологічними (тривога і смуток), неврологічними (запаморочення, головний біль та оніміння), серцево-легеневими (задишка і набряки), дерматологічними (свербіж і сухість шкіри), болісними (біль у м'язах, судоми, біль у грудях і животі), можуть включати сексуальну дисфункцію, розлади сну і втому [32]. Ці симптоми часто виникають класстерами, причому один з них є головним симптомом, а інші — вторинними. Уремічні токсини часто вважаються основною причиною симптомів, пов'язаних із ХХН, але лікування уремії (корекція азотемії та прогресуючих симптомів ниркової недостатності) за допомогою діалізу часто не усуває їх і може викликати появу додаткової симптоматики. Дійсно, симптоми можуть посилюватися на тлі супутніх захворювань, фармакотерапії, залежно від способу життя й режиму харчування, замісної ниркової терапії та віку. Пацієнти із захворюваннями нирок, включно з тими, хто залежить від діалізу або трансплантації, повинні відчувати активну підтримку в управлінні симптомами через ідентифікацію та націлювання на неприємні симптоми за допомогою індивідуального підходу.

Дуоневрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню й поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника рШКФ і гіпоазотемічної дії при ХХН і ГУН. Такий підхід може

допомогти мінімізувати тягар і наслідки захворювання нирок і привести до поліпшення результатів лікування пацієнтів, включно з якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, і більш активною участю в житті.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за сприяння компанії «Нутрімед», Україна.

References

- Borg R, Carlson N, Sndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol*. 2023 Mar 1;2023:9609266. doi: 10.1155/2023/9609266.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2135-47. doi: 10.1681/ASN.2015050542.
- Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Feb;13(2):104-114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease - Public review draft. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf. Accessed: Dec 12, 2023.
- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>. Accessed: Dec 12, 2023.
- Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. 2023 May 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—.
- Schrier RW, Shchekochikhin D, Gins P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2625-8. doi: 10.1093/ndt/gfs067.
- Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv*. 2015 Dec;33(8):1582-1614. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
- Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Nov;6(6):407-18.
- Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin—new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem*. 2007;14(3):315-38. doi: 10.2174/092986707779941159.
- Bhattacharya S. Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2011;1(1):69-79.
- Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, et al. Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules*. 2022 Aug 21;27(16):5327. doi: 10.3390/molecules27165327.
- Gillesen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
- Emadi SA, Ghasemzadeh Rahbardoar M, Mehri S, Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum* L.) and its main constituent, silymarin, on cancer, and their related patents. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Oct;25(10):1166-1176. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63200.13961.
- Xie Y, Zhang D, Zhang J, Yuan J. Metabolism, Transport and Drug-Drug Interactions of Silymarin. *Molecules*. 2019 Oct 14;24(20):3693. doi: 10.3390/molecules24203693.
- Kazazis CE, Evangelopoulos AA, Kollas A, Vallianou NG. The therapeutic potential of milk thistle in diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2014 Summer;11(2):167-74. doi: 10.1900/RDS.2014.11.167.
- Soto C, Recoba R, Barr n H, Alvarez C, Favari L. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003 Nov;136(3):205-12. doi: 10.1016/s1532-0456(03)00214-x.
- Pferschy-Wenzig EM, Atanasov AG, Malainer C, et al. Identification of isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Nat Prod*. 2014 Apr 25;77(4):842-7. doi: 10.1021/np400943b.
- Rafieian-Kopaie M, Nasri H. Silymarin and diabetic nephropathy. *J Renal Inj Prev*. 2012 Jan 1;1(1):3-5. doi: 10.12861/jrip.2012.02.
- Meyers CM, Briggs JP. Silymarin for diabetic nephropathy: the challenges of botanical product research. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):887-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.002.
- Fallahzadeh MK, Dormanesh B, Sagheb MM, et al. Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):896-903. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.005.
- Dietzmann J, Thiel U, Ansorge S, Neumann KH, Tger M. Thiol-inducing and immunoregulatory effects of flavonoids in peripheral blood mononuclear cells from patients with end-stage diabetic nephropathy. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 15;33(10):1347-54. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01043-2.
- Asgharpour M, Alirezai A. Herbal antioxidants in dialysis patients: a review of potential mechanisms and medical implications. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):351-361. doi: 10.1080/0886022X.2021.1880939.
- Momeni A, Hajigholami A, Geshnizjani S, Kheiri S. Effect of silymarin in the prevention of Cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr;9(4):OC11-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12776.5789.
- El-Shitany NA, El-Haggag S, El-desoky K. Silymarin prevents adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol*. 2008 Jul;46(7):2422-8. doi: 10.1016/j.fct.2008.03.033.
- Hagag AA, Elgamsy MA, El-Asy HM, Mabrouk MM. Protective Role of Silymarin on Hepatic and Renal Toxicity Induced by MTX Based Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016043. doi: 10.4084/MJHID.2016.043.
- Terzi F, Ciftci MK. Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity. *BMC Complement Med Ther*. 2022 Dec 13;22(1):331. doi: 10.1186/s12906-022-03803-x.
- Guzel S, Sahinogullari ZU, Canacankatan N, Antmen SE, Kibar D, Coskun Yilmaz B. Potential renoprotective effects of silymarin against vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2020 Nov;43(6):630-636. doi: 10.1080/01480545.2019.1584208.
- Vessal G, Akmal M, Najafi P, Moein MR, Sagheb MM. Silymarin and milk thistle extract may prevent the progression of dia-

betic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ren Fail.* 2010 Jul;32(6):733-9. doi: 10.3109/0886022X.2010.486488.

31. Ahmed OM, Mahmoud AM, Samah FA, Saber NY. Silymarin and hydroethanolic extracts of *Silybum marianum* leaves and fruits attenuate diethylnitrosamine/phenobarbital-induced nephrotoxicity via their antioxidant and anti-inflammatory actions. *American Journal of Biochemistry.* 2016;6(2):21-29. doi:10.5923/j.ajb.20160602.01.

32. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Mar;18(3):185-198. doi: 10.1038/s41581-021-00518-z.

Отримано/Received 20.07.2023

Рецензовано/Revised 13.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2023 ■

Information about authors

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

Liubov Savytska, MD, PhD, Assistant, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: likar.l.savycka@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-8875-322X>

Tetiana Bevzenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tanya.bevzenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9042-6651>

Svitlana Rotova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rotova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3324-3212>

Oksana Lysianska, MD, PhD-student, Assistant, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2737-8738>

Oleksii Kushnirenko, MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5671-7156>

Conflicts of interests. The material was prepared with the assistance of the Nutrimed company, Ukraine.

S.V. Kushnirenko, L.N. Savytska, T.B. Bevzenko, S.O. Rotova, O.Y. Lysianska, O.V. Kushnirenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of azotemia in patients with chronic kidney disease

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) has become one of the most common non-infectious chronic diseases in the world. The World Health Organization predicts that CKD will become the 5th most common chronic disease in 2040. The causes of CKD are multifactorial and varied, but early symptoms are often subtle and silent. For most patients with CKD, pharmacological treatment involves a more general approach that does not depend on the nephrosclerosis. It is believed that in addition to the renoprotective effect, the issue of correcting azotemia in patients with CKD remains relevant. Azotemia is a biochemical abnormality defined as an increase or accumulation of nitrogenous products, creatinine in the blood and other secondary waste products in the body. An increase in the level of nitrogenous wastes is associated with the inability of the renal system to adequately filter waste prod-

ucts. This is a typical sign of both acute kidney injury and CKD. For the correction of azotemia in patients with CKD, it is advisable and pathogenetically justified to use Duonefril® (Lespedeza capitata extract in combination with silymarin), which contains a scientifically based combination of substances of plant origin with nephroprotective properties. Duonefril® in combination with traditional approaches helps preserve and improve the filtration function of the kidneys, due to an increase in the estimated glomerular filtration rate and a hypoazotemic effect in CKD against the background of diabetes mellitus, hypertension and other kidney conditions.

Keywords: chronic kidney disease; acute kidney injury; estimated glomerular filtration rate; azotemia; Lespedeza capitata; silymarin; Duonephril®

Безрук В.В.¹ , Іванов Д.Д.² , Шкробанець І.Д.³ , Джаббарлі І.² 

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Психосоматичні аспекти нефрологічної патології (огляд літератури)

For citation: *Počki. 2023;12(4):198-202. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.429*

Резюме. У статті наведено аналіз теоретичних і практичних результатів досліджень щодо комплексного вивчення проблеми виникнення і розвитку психосоматичних розладів, зокрема в пацієнтів з нефрологічною патологією (сечостатева система). У статті приділяється увага питанням вегетативних дисфункцій і можливості використання хронопсихологічного прогнозування розвитку психосоматичних розладів у пацієнтів із нефрологічною патологією.

Ключові слова: психосоматичний розлад; сечостатева система; огляд

Радикальні соціально-економічні й політичні зміни в країні та суспільстві торкаються кожної людини, ускладнюють умови її життя [1, 2]; унаслідок військової агресії серед громадян України констатується зростання частоти виникнення психосоматичних розладів [3, 4], тому одним з актуальних питань є виявлення зв'язку між змістом, інтенсивністю й характеристикою психоемоційного навантаження та особливостями нозології, від якої страждає пацієнт (специфічність ураження органа або системи органів) [5, 6], а також змінами в логістиці надання спеціалізованої медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів (воєнний стан) [7–10].

У медичній практиці парадигма щодо здоров'я нирок як медико-соціального пріоритету є актуальною, особливо в проблематиці хронічної хвороби нирок та її глобального значення, сутність якого полягає в наявності кореляцій між мінімальним пошкодженням нирок (незначне або прогресуюче збільшення рівня креатиніну у сироватці крові) і загальною та кардіоваскулярною смертністю [11–15].

Термін «психосоматика» (у перекладі з грецької *psyche* — «душа», *soma* — «тіло») вперше (1818 р.) використав німецький лікар і психолог Йоганн Крістіан Август Хайнрот (Johann Christian August Heinroth, 1773–1843) [16].

У сучасних умовах партнерська участь пацієнтів у процесі лікування стала обов'язковою ланкою розви-

тку пацієнт-орієнтованої моделі медичної допомоги і рекомендована ВООЗ [17–19].

Персоналізація в наданні медичної допомоги — це напрям сучасної медицини, сутність персоналізованого підходу зводиться до того, що в центр лікувального процесу пацієнта ставиться людина як особистість, а не її хвороба. Тому психосоматична медицина — це концептуальний підхід до здоров'я та хвороби пацієнта, що розглядає психосоматичні стани як взаємодію психологічних, соціальних і біологічних чинників та орієнтує лікарів різного фаху на особистісний підхід до пацієнта [20–22].

На сьогодні з'ясовані основні чинники ризику розвитку й патогенетичні ланки формування психосоматичних розладів, однак жодна з них не дає вичерпного пояснення психосоматичних розладів [23–27].

Актуальною проблемою в сучасній медичній практиці, у вирішенні якої психосоматичний підхід є провідним, вважаються розлади вегетативної регуляції. Соматоформна вегетативна дисфункція (СВД) — це стан порушення нейрогуморальної регуляції внутрішніх органів (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, органів дихання, залоз внутрішньої та зовнішньої секреції, видільної системи тощо) [28–30]. Згідно з МКХ-10 [31] виділяються окремі розлади цієї групи (рубрика F45.3 «Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи») із зазначенням орга-

на або системи, які розглядаються хворим як джерело симптоматики:

— «F45.30 — Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) серця і серцево-судинної системи» включає невроз серця; синдром Да Коста; нейроциркуляторну астенію (на тлі співіснування в медичній літературі термінів «соматоформна вегетативна дисфункція» і «нейроциркуляторна дистонія», остання поглинається СВД, виступаючи одним з її варіантів;

— «F45.31 — Соматоформна дисфункція ВНС верхньої частини шлунково-кишкового тракту» вибирає в себе: невроз шлунка; психогенну аерофагію; гикавку; диспепсію; пілороспазм тощо;

— «F45.32 — Соматоформна дисфункція ВНС нижньої частини шлунково-кишкового тракту» поєднує: психогенний метеоризм; синдром подразненого кишечника; синдром газової діареї;

— «F45.33 — Соматоформна дисфункція ВНС органів дихання» включає, серед іншого, психогенні форми кашлю й задишки;

— «F5.34 — Соматоформна дисфункція ВНС сечостатевої системи» включає психогенне підвищення частоти сечовипускання; психогенну дизурію;

— «F5.38 — Соматоформна дисфункція ВНС інших органів, у тому числі порушення терморегуляції».

Проведений аналіз джерел наукової літератури з даного напрямку пошуку вказав на широку зацікавленість як загальними питаннями психосоматичної медицини, так і причинами формування, проявами, діагностикою, лікуванням і можливими наслідками психосоматичних розладів при патології серцево-судинної системи [32–35], шлунково-кишкового тракту [36–38], органів дихання [39–41], залоз внутрішньої та зовнішньої секреції [42–46]. У той же час наукових досліджень щодо психосоматичних аспектів у нефрологічній практиці та дотичних фахових напрямках суттєво менше [47–51].

Соматоформна дисфункція ВНС реалізується через клінічні прояви вегетативно-вісцеральних дисфункцій — порушення вегетативної регуляції внутрішніх органів у результаті функціональних порушень у вегетативних структурах різного рівня — і проявляється порушеннями функцій шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи (наприклад, нейрогенні розлади сечового міхура за гіпер- або гіпоректорним типом), дихання тощо [28–30, 32, 34, 36, 40, 42, 48, 51].

У роботі Т.В. Будник (2019), присвяченій проблематиці лікувальної тактики нейрогенного сечового міхура в дітей з позиції усвідомлення ролі вегетативного гомеостазу, вказано на важливість диференційованого підходу до корекції зазначеного розладу з урахуванням характеру порушення вегетативного тону; так, за результатами дослідження встановлено, що для дітей з гіперактивним сечовим міхуром характерне переважання ваготонії зі зменшенням впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи й підвищенням або нормальним тонусом вагуса в 94 % випадків обстежень [30].

F. Wuestenberghs et al. (2022) оцінювали наявність больового синдрому в сечовому міхурі у хворих на функціональну диспепсію. За результатами дослідження

було встановлено, що в пацієнтів з больовим синдромом у сечовому міхурі, який нашаровувався на функціональну диспепсію, вираженість диспептичних симптомів, рівень тривоги, депресії та безсоння були вищими, а якість життя та якість сну були знижені ($p < 0,0001$), частка таких коморбідних пацієнтів становила 26,9 % від усіх обстежених (усього в дослідженні були обстежені 1453 пацієнти) [49].

Серед проблем інвалідності й реабілітації інвалідів особливе місце посідає інвалідність, спричинена хронічною хворобою нирок (ХХН) [11, 15], яка має вагому соціально-економічну складову, пов'язану з переважанням хворих молодого працездатного віку і розвитком тяжких ускладнень хвороби; такі пацієнти перебувають у складних психоемоційних умовах і потребують психологічної реабілітації [12–14]. І.Б. Селезньова, Л.О. Сторожук, Т.В. Довгалюк (2017) у своїй роботі, присвяченій дослідженню психосоматичних розладів у пацієнтів із ХХН (обстежені 74 пацієнти, серед яких із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) І ст. було 9 осіб, із ХНН ІІ ст. — 14 пацієнтів, із ХНН ІІІ ст. — 28, із ХНН ІV ст. — 23), встановили, що більше ніж у половини хворих з ХХН (62 %) визначаються порушення емоційної та мотиваційної сфери, у 38 % пацієнтів у картині психологічних порушень наявні ознаки астенічного стану, які проявляються зниженням функціональних можливостей при здійсненні основних видів життєдіяльності. Серед хворих зі збереженою функцією нирок і ХНН І ст. депресія, що відповідає критеріям неспонтанного депресивного епізоду за МКХ-10, спостерігається у 25 % випадків і не перевищує мінімального ступеня вираженості ($53,9 \pm 7,2$ бала). У хворих із ХНН ІІ–ІІІ стадії депресивні розлади зустрічаються вірогідно частіше — у 60 % випадків, і ступінь їх вираженості значно більший ($p < 0,05$) [52].

Нами набуто власного досвіду щодо психосоматичного впливу в пацієнтів із ХХН під час воєнного стану. У перші три місяці від початку бойових дій унаслідок гострого стресу в пацієнтів спостерігали підвищення систолічного артеріального тиску на 11 ± 3 мм рт.ст. і діастолічного — на 5 ± 1 мм рт.ст., що потребувало підсилення антигіпертензивної терапії [7, 10]. У подальшому спостерігали відновлення вихідних значень, проте майже кожна четверта людина потребувала продовження посиленої антигіпертензивної терапії. Цей класичний приклад стресового емоційного впливу на судинну реакцію найпотужніше проявляється в людей, які вже мають серцево-судинні захворювання.

Іншим прикладом психосоматичної реакції під час воєнного стану став розвиток депресивних станів, невіра в необхідність лікування, безперспективність подальшої терапії на думку пацієнтів. Порушення постачання ліків, зміни в режимах нирково-замісної терапії та тимчасова неповна кількість персоналу були об'єктивними причинами формування таких реакцій з боку пацієнтів. Трансплантаційна активність значно зросла в останні 1,5 року, але, на жаль, це не стало значним промотором позитивних емоцій для більшості людей із ХХН [53].

Слід також відзначити можливі позитивні психосоматичні реакції, у тому числі під час військових дій

в Україні. У нашій клініці була застосована імунобіологічна терапія для прогресуючих гломерулярних хвороб у 14 пацієнтів і подвійна імуносупресивна терапія [10]. Ці новітні для України технології дали надію на одужання й досягнення ремісії в пацієнтів, які вірили в успіх лікування і таким чином формували позитивні психосоматичні зв'язки.

Наведені психосоматичні реакції демонструють взаємозв'язок між активністю лікаря, сприйняттям його роботи пацієнтом і зовнішнім соціальним фоном, на якому ці події реалізуються. У сучасній Україні психосоматичні реакції є очікуваним наслідком, вони частково відповідають існуючому досвіду при військових конфліктах [54], проте потребують як медичних, так і державних, управлінських рішень для збереження здоров'я населення, особливо з огляду на тривалість військових дій.

З огляду на те, що психосоматичні стани розглядаються як взаємодія психологічних, соціальних і біологічних (хронобіологічних) чинників, цікавими, але неоднозначними, на нашу думку, є дослідження І.І. Савенкової (2014), присвячене теоретико-методологічним основам психосоматичного підходу щодо діагностики, корекції та профілактики психосоматичних захворювань, зокрема сечостатевої системи, що здійснюється за допомогою хронопсихологічного прогнозування (рис. 1) перебігу цих порушень [55].

За результатами дослідження автором створена модель «психологічного профілю особистості» хворих на психосоматичні захворювання, зокрема пацієнтів із захворюваннями сечостатевої системи [55].

Висновки

Переважає більшість наукових досліджень свідчить, що базисом для психосоматичних розладів є розлади вегетативної регуляції — соматоформна вегетативна дисфункція, яка є складним і часто рецидивуючим патологічним процесом, що розвивається під впливом стресових чинників.

Наявні результати клінічних досліджень щодо психосоматичних аспектів нефрологічної патології вказують на вплив стресових чинників і розладів вегетативної регуляції на формування порушень з боку сечостатевої системи та присутність обтяжуючих патофізіологічних і соціальних чинників. У той же час немає патогенетичної моделі, яка б давала вичерпне

пояснення розвитку психосоматичних розладів на тлі нефрологічної патології; алгоритми діагностики й лікування психосоматичних розладів є не досконалими й повинні оновлюватися.

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Безрук В.В. — концепція та дизайн роботи, пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Іванов Д.Д. — пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Шкробанець І.Д. — пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Джаббарлі І. — аналіз літературних джерел.

References

1. Margraf J, Lavallee K, Zhang X, Schneider S. Social Rhythm and Mental Health: A Cross-Cultural Comparison. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150312. doi:10.1371/journal.pone.0150312.
2. Omelchenko YaM. Importance of the types of significant adults' stress responses for development of personal stress tolerance. *Psychological journal*. 2019;5(12):169-81. doi:10.31108/1.2019.5.12.11. (in Ukrainian).
3. Denisenko T. How did the war affect the health of Ukrainians? Available from: <https://life.pravda.com.ua/health/2023/02/15/252874/>. Accessed: September 19, 2023. (in Ukrainian).
4. Slabkyj GO, Rogach IM, Kachala LO, Kachala TV. Regarding the impact of the war with the Russian Federation on the state of health of the population of Ukraine. In: *Proceeding of the LXX-VII Final Scientific Conference of the Teaching Staff of the Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training of UzhNU*. 2023, February 27-28; Uzhgorod, Ukraine. Uzhgorod; 2023. 56-57 pp. (in Ukrainian).
5. Kornatsky VM, Mikhal'chuk VM, Dyachenko LO, et al. The effects of stress on the development and course of diseases. *World of medicine and biology*. 2017;(59):194-202. (in Ukrainian).
6. Psychosomatic conditions during the war. *Ukrainian Medical Journal*. 2022;(151):1-3. doi:10.32471/umj.1680-3051.151.233846. (in Ukrainian).
7. Denova LD, Ivanov DD, Andrunevich RR, Korzh OM, Krasnyuk EK. Nephrological care in the conditions of martial law in Ukraine. *Počki*. 2022;11(3):122-135. doi:10.22141/2307-1257.11.3.2022.372. (in Ukrainian).
8. Greenaway C, Fabreau G, Pottie K. The war in Ukraine and refugee health care: considerations for health care providers in Canada. *CMAJ*. 2022 Jul 11;194(26):E911-E915. doi:10.1503/cmaj.220675.
9. Piccoli GB, Brunori G, Gesualdo L, Kalantar-Zadeh K. The impact of the Russian-Ukrainian war for people with chronic diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jul;18(7):411-412. doi:10.1038/s41581-022-00574-z.
10. Ivanov DD. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). *Po ki*. 2023;12(2):100-106. doi:10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.

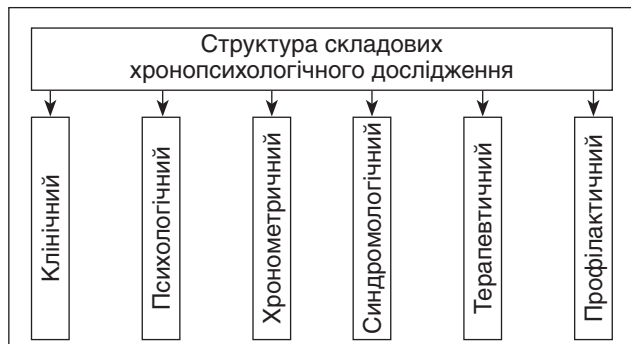


Рисунок 1. Структура хронопсихологічного дослідження (Савенкова І.І., 2014) [55]

11. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:307-325. doi:10.1007/5584_2016_84.
12. Lv JC, Zhang LX. 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.
13. Caplin B, Yang CW, Anand S, et al. The International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: report of the working group on approaches to population-level detection strategies and recommendations for a minimum dataset. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):4-10. doi:10.1016/j.kint.2018.08.019.
14. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021 Sep;100(3):516-526. doi:10.1016/j.kint.2021.06.028.
15. Rao IR, Bangera A, Nagaraju SP, et al. Chronic kidney disease of unknown aetiology: A comprehensive review of a global public health problem. *Trop Med Int Health.* 2023 Aug;28(8):588-600. doi:10.1111/tmi.13913.
16. Steinberg H, Herrmann-Lingen C, Himmerich H, Johann Christian August Heinroth: psychosomatic medicine eighty years before Freud. *Psychiatr Danub.* 2013 Mar;25(1):11-16.
17. World Health Organization (WHO); WHO Regional Office for Europe. Sixty-sixth Regional Committee for Europe: Copenhagen, 12-15 September 2016: resolution: strengthening people-centred health systems in the WHO European Region: framework for action on integrated health services delivery. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/338249?&locale-attribute=zh>. Accessed: September 19, 2023.
18. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
19. Moroz GZ, Holovanova IA, Bychkova SA, Dzyzinska OO. Current aspects of engaging patients to shared decision-making and partner participation in the treatment process (review). *Clinical and Preventive Medicine.* 2023;(24):89-98. doi:10.31612/2616-4868.2(24).2023.13. (in Ukrainian).
20. Beaver NA, Koch GD, Waltz JA, Konski AF. Personalized Medicine: Insights Into Current Legal Issues. *Personalized Medicine Bulletin.* 2016, Sep 19:7.
21. Zhdan VM, Holovanova IA, editors. *Organizacijno-pravovi ta social'no-ekonomichni zasady funkcionuvannja systemy gromads'kogo zdorov'ja v Ukraini: kolektyvna monografija* [Organizational, legal and socio-economic principles of functioning of the public health system in Ukraine: collective monograph]. Poltava: Tehservis; 2021. 193 p. (in Ukrainian).
22. Braig ZV. Personalized medicine: From diagnostic to adaptive. *Biomed J.* 2022 Feb;45(1):132-142. doi:10.1016/j.bj.2019.05.004.
23. Mattsson B, Mattsson M. The concept of "psychosomatic" in general practice. Reflections on body language and a tentative model for understanding. *Scand J Prim Health Care.* 2002 Sep;20(3):135-138. doi:10.1080/028134302760234564.
24. Kokun OM. Optymizacija adaptacijnyh mozhylyvostej lju-dyny: psyhofiziologichnyj aspekt zabezpechennja dijal'nosti: monografija [Optimization of human adaptive capabilities: psychophysiological aspect of ensuring activity: monograph]. Kyiv: Milenium; 2004. 265 p. (in Ukrainian).
25. Kolomoiets MYu, Pavliukovych ND, Khodorovskiy VM, Tkach YP. Theories and conceptions of psychosomatic disorders. *Buk Med Herald.* 2008;12(1):141-144. (in Ukrainian).
26. Herzog W, Schneider A. Bridges from Psychosomatics to General Practice and Family Medicine. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2017 May;67(5):181-182. doi:10.1055/s-0043-107273. (in German).
27. Linden M, Muschalla B, Noack N, Heintze C, Doepfner S. Treatment Changes in General Practice Patients With Chronic Mental Disorders Following a Psychiatric-Psychosomatic Consultation. *Health Serv Res Manag Epidemiol.* 2018 Mar 15;5:2333392818758523. doi:10.1177/2333392818758523.
28. Somatopsychic and psychosomatic disorders in the practice of an internist: bronchial asthma as a model of somatopsychiatry. Available from: <http://www.health-ua.org/faq/depressiya-psihoterapiya/981.html>. Accessed: September 19, 2023. (in Ukrainian).
29. Bransfield RC, Friedman KJ. Differentiating Psychosomatic, Somatopsychic, Multisystem Illnesses, and Medical Uncertainty. *Healthcare (Basel).* 2019 Oct 8;7(4):114. doi:10.3390/healthcare7040114.
30. Budnik TV. The importance of correction of autonomic dysfunction in children with urinary disorders or How to improve the efficacy of neurogenic bladder therapy. *Zdorov'e rebenka.* 2019;14(1):25-29. doi:10.22141/2224-0551.14.1.2019.157875. (in Ukrainian).
31. International Classification of Diseases (ICD-10). Available from: <https://e-mis.com.ua/mkx-10>. Accessed: September 19, 2023. (in Ukrainian).
32. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S. Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev.* 2011 Mar-Apr;19(2):87-99. doi:10.1002/erv.1081.
33. Van der Kruijs SJ, Vonck KE, Langereis GR, et al. Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability. *Epilepsy Behav.* 2016 Jan;54:14-19. doi:10.1016/j.yebeh.2015.10.014.
34. Billeci L, Tonacci A, Brunori E, et al. Autonomic Nervous System Response during Light Physical Activity in Adolescents with Anorexia Nervosa Measured by Wearable Devices. *Sensors (Basel).* 2019 Jun 24;19(12):2820. doi:10.3390/s19122820.
35. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020 Sep;50(12):1937-1948. doi:10.1017/S003329172000207X.
36. Bilgi MM, Vardar R, Yildirim E, Veznedarolu B, Bor S. Prevalence of Psychiatric Comorbidity in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Subgroups. *Dig Dis Sci.* 2017 Apr;62(4):984-993. doi:10.1007/s10620-016-4273-4.
37. Feng L, Li Z, Gu X, Jiang J, Liu X. Psychosomatic Disorders in Patients with Gastrointestinal Diseases: Single-Center Cross-Sectional Study of 1186 Inpatients. *Gastroenterol Res Pract.* 2021 May 1;2021:6637084. doi:10.1155/2021/6637084.
38. Artemieva MS, Kuznetsov VI, Sturov NV, Manyakin IS, Basova EA, Shumeyko D. Psychosomatic Aspects and Treatment of Gastrointestinal Pathology. *Psychiatr Danub.* 2021 Spring-Summer;33(Suppl 4):1327-1329.

39. Fleischer M, Szepanowski F, Tovar M, et al. Post-COVID-19 Syndrome is Rarely Associated with Damage of the Nervous System: Findings from a Prospective Observational Cohort Study in 171 Patients. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1637-1657. doi:10.1007/s40120-022-00395-z.
40. Stettner M, Fleischer M, Skoda EM, Teufel M, Kleinschnitz C. Response Letter to Vink et al. 'Neurological Study Does Not Provide Any Evidence that Long COVID is Psychosomatic'. *Neurol Ther.* 2023 Feb;12(1):333-336. doi:10.1007/s40120-022-00424-x.
41. Vink M, Grande T, Kohl M. Letter to the Editor Regarding Fleischer et al. Neurological Study Does Not Provide Any Evidence that Long COVID is Psychosomatic. *Neurol Ther.* 2023 Feb;12(1):329-332. doi:10.1007/s40120-022-00426-9.
42. Lugović-Mihic L, Ljubesi L, Mihi J, Vukovi -Cvetkovi V, Troskot N, Situm M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. *Acta Clin Croat.* 2013 Sep;52(3):337-345.
43. Peters EM. Stressed skin? - a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Mar;14(3):233-52; quiz 253. doi:10.1111/ddg.12957.
44. Winkley K, Upsher R, Stahl D, et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(28):1-232. doi:10.3310/hta24280.
45. Kampling H, Köhler B, Germerott I, et al. An Integrated Psychosomatic Treatment Program for People with Diabetes (psy-PAD). *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Apr 8;119(14):245-252. doi:10.3238/arztebl.m2022.0094.
46. Sadowsky RL, Sulejmani P, Lio PA. Atopic dermatitis: beyond the skin and into the gut. *J Clin Med.* 2023 Aug 25;12(17):5534. doi:10.3390/jcm12175534.
47. Hoeritzauer I, Phé V, Panicker JN. Urologic symptoms and functional neurologic disorders. *Handb Clin Neurol.* 2016;139:469-481. doi:10.1016/B978-0-12-801772-2.00038-2.
48. Kuffel A, Kapitza KP, Lwe B, Eichelberg E, Gumz A. Chronic pollakiuria: cystectomy or psychotherapy. *Urologe A.* 2014 Oct;53(10):1495-1499. doi:10.1007/s00120-014-3618-x. (in German).
49. Wuestenberghs F, Baron M, Melchior C, et al. Overlaps with bladder pain syndrome and irritable bowel syndrome are associated with higher symptom burden and reduced quality of life in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Nov;34(11):e14414. doi:10.1111/nmo.14414.
50. Domenici L, Perniola G, Giorgini M, et al. Vulvodynia: current opinion and treatment strategies. *Minerva Ginecol.* 2016 Dec;68(6):727-732.
51. Mullins C, Bavendam T, Kirkali Z, Kusek JW. Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Transl Androl Urol.* 2015 Oct;4(5):524-533. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.01.
52. Seleznova IB, Storozhuk LO, Dovgaliuk TV. Psychosomatic disorders in patients with chronic kidney disease. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2017;(55):9-11. doi:10.31450/ukrjnd.3(55).2017.01. (in Ukrainian).
53. Ivanov DD. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). *Počki.* 2023;12(2):100-106. doi:10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.
54. Sever MS, Vanholder R, Luyckx V, et al. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jan 23;38(1):56-65. doi:10.1093/ndt/gfac247.
55. Savenkova II. Hronopsychologichne prognosuvannja perebigu zahvorjuvan' u psyhosomatychnyh hvoryh: monografija [Chronopsychological prognosis of the course of diseases in psychosomatic patients: monograph]. Kyiv; 2014. 320 p. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.08.2023

Рецензовано/Revised 26.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2023 ■

Information about authors

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

D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

I.D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

I. Jabbarli, MD, Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0003-2713-579X>

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

The authors' contribution. Bezruk V.V. — conception and design of the work, search and processing of the material, writing the text; Ivanov D.D. — search and processing of the material, writing the text; Shkrobanets I.D. — search and processing of the material, writing the text; Jabbarli I. — literature analysis.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³, I. Jabbarli²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Psychosomatic aspects of renal pathology (literature review)

Abstract. The article provides an analysis of theoretical and practical results of comprehensive studies on the problem of the emergence and development of psychosomatic disorders, in particular, in patients with renal pathology (genitourinary system). The article

focuses on the issues of autonomic dysfunctions and the possibility of using chronopsychological prediction of psychosomatic disorders in patients with renal pathology.

Keywords: psychosomatic disorder; genitourinary system; review

O.V. Kravets , V.V. Yekhalov , V.V. Gorbuntsov , D.A. Krishtafor 
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Kidney damage in burn disease. Part 1. Pathomorphophysiology (literature review)

For citation: *Počki. 2023;12(4):203-210. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.430*

Abstract. Acute kidney injury (AKI) is a common complication in critically ill burn patients and is associated with serious adverse outcomes, including increased length of hospital stay, development of chronic kidney disease, and increased risk of mortality. The incidence of AKI among burn patients in the intensive care units is 38 (30–46) %. A high percentage of the total burn surface area and a number of individual predisposing factors are considered to be the leading risk factors for AKI. Pathophysiological and morphological changes in the body under the combination of burn disease and kidney damage have certain discrepancies with the classical course of the pathological process in some nosological forms. Despite significant progress in the technologies of fluid resuscitation, intensive care and renal replacement therapy in recent years, the morbidity and mortality rate in such patients remain quite significant. A better understanding of clinical characteristics, early detection and prevention of risk factors for kidney damage in burns, as well as timely medical intervention can effectively reduce morbidity and progression of the pathological process, and also optimize the prognosis in the long run.

Keywords: review; acute kidney injury; burn disease; chronic kidney disease; pathomorphology; pathophysiology

A burn is not only a regional, but also a systemic injury significantly affecting the entire body, especially with an increase in the surface area and depth of the burn [1]. Acute kidney injury (AKI) is a common complication in critically ill burn patients admitted to the intensive care unit (ICU) and is associated with serious adverse outcomes, including increased length of hospital stay, development of chronic kidney disease (CKD), and increased mortality risk with burns of 9–50 % of the skin surface [2–6]. Electric burns are deeper and their area does not correspond to the severity of the injury [7–9]. The AKI incidence after burns varies widely in the literature [10], being 4.64 % in all hospitalized patients and 20.73 % in those with burns of more than 20 % total body surface area (TBSA) [11]. Lesions of no more than 40 % TBSA mostly lead to the development of stage 1 AKI, while patients with large burns, over 40 % TBSA, may develop severe forms [8, 12]. The frequency of AKI development among burn patients in the ICU is 38 (30–46) % [8, 11–17]. Although the morbidity in patients with mild,

moderate, and severe AKI doesn't differ much, the mortality is significantly higher compared to those without AKI and increases significantly with the increasing severity of the pathological condition [5, 12, 14, 18, 19]. Even those victims who are admitted to the specialized burn centers have a mortality rate of 3–8 %, and 75 % of these deaths occur within 72 hours of hospitalization [20]. The relationship between AKI and 30-day mortality in the ICU was specified [21–23]. In this study cohort, AKI was independently associated with high 28- and 90-day mortality. Thus, in patients with severe burns, renal dysfunction serves as an additional predictor of a significant risk of mortality [2, 13, 18, 24]. Historically, AKI has had little effect on the fatal outcome in the burn population. Most studies report a mortality of 80–85 % and the earliest report demonstrated a 100% mortality [6, 8, 12]. Since the 1950s, the AKI incidence in burn patients has ranged from 1 to 40 %. Different criteria for detecting AKI provide an explanation for this wide range of incidence and hinder research efforts to accurately define

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

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

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

or classify patients with AKI. Burn patients are often not considered ones with renal dysfunction until they require renal replacement therapy (RRT) [12, 19]. Approximately 12–50 % of these patients received RRT, but the mortality rate remained high [12, 14, 18, 19]; the main cause of mortality in burn medicine is sepsis — 50–60 % [20].

Male gender [2] and older age (over 60 years) [2, 5, 10, 13, 20, 24–28] are risk factors for the development of AKI in burn patients. Comorbidities (hypertension and diabetes), which can be exacerbated by the response to catecholamines and endocrine dysfunction, affect the body's ability to resist pathophysiological damage, which increases the incidence of AKI and mortality [2, 5, 13, 18, 20, 25, 27, 28]. Respiratory dysfunction negatively affects kidney function due to a decrease in oxygenation [3]. The presence of inhalation trauma (including poisoning by combustion products) is a significant prognostic indicator of mortality in burn patients with AKI syndrome [4–6, 13, 18, 20, 26]. During the initial hospitalization, AKI in combustiopathy was associated with an increase in lung failure, mechanical ventilation, pneumonia, myocardial infarction, length of hospital stay, cost of treatment, and mortality [11, 13, 25]. Mechanical ventilation is also a risk factor for the development of AKI in burn patients [5, 13, 18, 25]. Reduction in cardiac output, caused by mechanical ventilation due to the continuous regime of positive pressure in the respiratory system, changes the renal blood flow [3]. Another important factor is cardiac dysfunction [8, 12] caused by atherosclerosis [28], existing coronary disease, congestive heart failure [2, 8, 13], including hemodynamic changes [6] and hypovolemic shock of early burns [2, 8]. Kidney hypoperfusion is accompanied by a consistent decrease in glomerular filtration rate (GFR), and secondary hypoxia leads to irreversible ischemia and tubular necrosis, whose pathophysiological mechanisms are triggered by ischemia or nephrotoxins [8]. Renal hypoperfusion in burns can be caused by intra-abdominal hypertension (abdominal compartment syndrome), which in 82.6 % is caused by excessive fluid resuscitation [2, 8, 10, 13, 21], and the frequency of early AKI increases to 69.9 % [19, 21, 24, 27, 29].

The key triggers contributing to the development of AKI in patients with burns are nephrotoxic drugs, aminoglycosides and some cephalosporins, the use of high doses of methotrexate, glycopeptides, hydroxocobalamin, vasopressors [6, 10, 21, 30], acute or chronic intoxication with alcohol, barbiturates, chlorpromazine, toluene and other solvents [3]. Some of the common drugs used to treat AKI can have negative side effects. It was found that furosemide, depending on the dose, increases the nephrotoxicity of certain drugs and provokes oxidant stress in patients with septicotemia [18]. Excessive fluid resuscitation, especially with large doses of ascorbic acid (the lethal synthesis is the formation of nephrotoxic oxalic acid) and blood products, is associated with a greater likelihood of AKI. Additional risk factors are gunshot injury and surgical intervention (including tracheotomy) [5, 13, 18], and also increased preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, metabolic acidosis, significant water-electrolyte disorders, apoptosis, hemolysis, rhabdomyolysis, hepatic and multiple organ

failure — multiple organ dysfunction syndrome (MODS), a history of chronic inflammatory and renal diseases, catheter-associated urinary tract infection, primary increase in the level of nitrogen impurities [2, 5, 6, 8, 13, 18, 26, 28, 31].

A high percentage of TBSA, a high Abbreviated Burn Severity Index, high scores on Acute Physiology and Chronic Health Assessment II and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) are considered to be the leading risk factors for AKI [2, 5, 13, 18, 25, 30]. Stage 1 AKI predominantly develops in patients with burn of less than 40 % TBSA, while more severe AKI occurs in patients with extensive burn injuries (over 40 % TBSA). AKI is associated with combustiopathological mortality under TBSA of no more than 40 % [12]. Any degree of AKI is independently associated with in-hospital mortality even for small burns (no more than 10 % TBSA), but only severe AKI correlates with mortality in medium-sized burns (10–40 %). AKI is independently associated with a three-fold risk of in-hospital mortality in patients with major burns (over 40 % TBSA) [2, 5, 10, 12, 25]. AKI is also independently associated with an increased length of hospital stay [8, 12, 18, 30]. Burn-induced AKI leads to a significant increase in treatment costs, especially those associated with the use of RRT [13]. The frequency of re-hospitalization of burn patients with AKI 30 days after discharge for outpatient treatment is 29.93 vs. 11.51 % in people without AKI [11]. Mortality increases when long-term RRT is required. Among individuals with burns and AKI, a 1-year mortality was 36.10 % for all patients and 63.07 % in burns over 20 % TBSA compared to 3.16 and 20.00 %, respectively, for patients without AKI.

A recent single-center study showed a mortality rate of up to 81.5 % in a population of burn patients treated with RRT for 7 years [11, 27]. The severity of AKI and the use of RRT were associated with a negative prognosis. A higher risk of mortality was observed in patients with stages 2 and 3 AKI [8]. Improvements in the treatment of acute burns may have contributed to a decrease in mortality in recent years [10], but the problem of multiple organ failure remains relevant, since acute renal failure is the most common cause of death after severe thermal injury [32].

Burn disease (BD) is a set of clinical symptoms of general pathological reactions of the body due to thermal damage to the skin and underlying tissues. Its course is defined by 4 periods of burn shock, acute toxemia, septicotemia, convalescence, according to which the syndrome of AKI is formed [4, 32].

Severe burn shock develops with deep burns of 21–40 % TBSA and lasts 48–72 hours. Primarily, AKI under severe burn shock occurs reflexively as a result of significant afferent impulse from the burn zone and vasospasm [31]. In the first hours after a burn, the volume of extracellular fluid decreases by more than 15–20 % due to intensive evaporation from the burn surface [32]. Burn stress and the associated circulatory disturbance cause increases in the levels of catecholamines, angiotensin II, aldosterone, antidiuretic hormone.

This leads to an increase in the reabsorption of water and sodium in the renal tubules, which results in a decrease in di-

uresis, and metabolic acidosis gradually develops [5, 32–34]. The level of atrial natriuretic polypeptide in plasma is elevated for a long time after burns. This polypeptide balances the effects of stress-related hormones through vasodilation and natriuresis [3, 32]. AKI in the first 24 hours of severe burn shock is caused by a decrease in renal perfusion due to dysregulation of pre- and post-capillary tone by a release of stress hormones and inflammatory mediators under [32]:

- circulating blood volume deficiency;
- alteration of the rheological properties of blood;
- an increase in the amount of denatured protein;
- the action of endotoxins and free hemoglobin.

In the presence of endotoxins or thermal damage, myocytes synthesize tumor necrosis factor α , which contributes to the alteration of the myocardial response to catecholamines and left- or biventricular dilatation with a limitation of the ejection fraction [5, 7, 8]. Prostaglandins, leukotrienes B₄, D₄, thromboxane A₂, proteases, and biogenic amines are hyperproduced in burned tissues, which is the basis of degenerative-destructive changes in nephrons up to necrosis with the development of AKI [31]. Kidney hypoperfusion and activation of the sympathoadrenal system cause activation of reactive oxygen radicals with activation of lipid peroxidation; damage to renal tubular cell junctions and inhibition of antioxidant protection is a typical universal pathophysiological mechanism of cell death [36]. The composition of nephron membranes includes a significant amount of polyunsaturated fatty acids, which are easily oxidized under the action of reactive oxygen radicals. Most lipid peroxidation products are cytotoxic and genotoxic. Oxidant modification of lipoproteins and nucleic acids of the nephron leads to violation of membrane integrity of nephron cells and their death [31]. Lipid peroxidation activation contributes to tubular obstruction and backflow of urine, which leads to an even greater decrease in GFR [8, 12]. Mixed hypoxia induces kidney damage directly and indirectly (extra-renally) through changes in the functions of other organs, which become a source of underoxidized metabolites and oxidant stress. Suppression of mitochondrial oxidative phosphorylation leads to energy deficit with inhibition of phosphofructokinase (the key enzyme of glycolysis). Anaerobic glycolysis leads to lactic acidemia, while the phosphate buffer is depleted, and the release of H⁺, reabsorption of Na⁺ and HCO₃⁻ are realized mostly due to ammoniogenesis. Acidosis reduces the hemoglobin affinity for oxygen, which leads to the activation of acetylcholine, histamine, serotonin, and bradykinin that participate in the development of pain syndrome, capillary diapedesis, and decreased renal perfusion [5, 31]. Kidney shock is the main component in the formation of multiple organ failure syndrome [31].

In the *acute toxic period*, kidney function cannot be restored, and renal oligoanuria develops [32]. Normalization of renal blood flow after recovery from shock is real with burns of less than 30 % of the body surface. Two main mechanisms are involved in the pathophysiological changes in the kidneys: impaired filtration and tubular dysfunction [3]. The leading factors of BD are endogenous intoxication, dyscirculatory hypoxia, histotoxic ischemia [31, 36].

Non-inflammatory AKI is the most dangerous complication, which reduces the chances of survival with TBSA over 15–20 % [30]. Inflammation due to ischemia is a common response to burns [18], but the levels of hormones and inflammatory mediators are significantly different from those in other injuries [2]. Increased synthesis of Toll-like receptors 2 and 4, which recognize pathogen-associated microbial structures, promotes the release of chemokines and activation of the alternative complement pathway, which stimulates the synthesis of interleukin-6, tumor necrosis factor α and chemokines and promotes the development of leukocytosis and direct vasoactive effect [27]. Some studies indicate that the basis of AKI is a persistent inflammatory reaction not associated with a decrease in renal perfusion [11, 18]. After tissue damage, inflammatory cells accumulate at the site of injury and differentiate into many subtypes whose proportions can change over time. In early AKI, most macrophages are polarized to the M1 subtype to clear microbes and necrotic tissue, and later — to the M2 subtype (to promote tissue regeneration) [3, 32]. Dysregulation of blood coagulation status can cause the development of disseminated intravascular coagulation syndrome, which is a frequent complication of BD. Disseminated intravascular coagulation syndrome develops more often and is more severe against the background of renal-hepatic dysfunction and in most cases ends fatally [31].

In the period of *septicotemia*, inflammatory mediators participate in the formation of microthrombi in the capillaries of glomeruli and renal tubules. Kidney function after a burn is impaired due to a decrease in cardiac output, respiratory failure, acidosis, sepsis, and toxemia under cellular immunity dysregulation [5, 8, 18, 20]. A decrease in the renal blood flow is accompanied by tubular necrosis [3]. Severe burns can cause systemic inflammatory response syndrome/cytokine storm, and systemic inflammatory response syndrome can lead to multiple organ failure. Even after a patient is discharged from the hospital, inflammation can persist for months or years. Constant inflammation caused by burns is the main factor in the development of AKI and cell aging, which accelerates the development of CKD [6, 8, 10, 18].

Sepsis is the main cause of AKI, MODS and increased burn mortality. The high/low flow state is determined by the presence of bacteria that induce a cytokine response with direct effects on the initiation of endothelial damage, procoagulation, and vasoplegia, which contribute to excessive hypotension. To balance the hypotonic state, cardiac output increases due to activation of the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems. For sepsis, significant tubular inflammation and microvascular damage, rapid and frequent development of bacteremia are typical [12, 13, 18, 25, 30, 37–39]. Plasma toxins in patients with burns caused by septic shock and AKI can increase the permeability of renal vessels for albumin, reduce the expression of nephrin and have a pro-apoptotic effect on podocytes and tubular cells; 10 % of burn patients develop an infectious complication of BD — pyelonephritis [27, 32, 39].

During the *convalescence* period, kidney damage can be restored slowly. Proximal cells of the tubular epithelium

have strong proliferative properties and can gradually regenerate. Other cells (podocytes) have a weaker ability to regenerate, so their loss and exfoliation occur constantly. In general, kidney function gradually declines with age ontogenetically. As patients with mild kidney disease age and experience some risk factors or accidental injury, kidney function further will decline rapidly, eventually progressing to CKD, sometimes even end-stage renal disease [8, 18, 39]. Renal damage is due in part to aging-related, profibrotic and inflammatory factors that contribute to renal fibrosis and vascular damage, which accelerates the progression of CKD [18]. Peripheral lipolysis after local thermal injury contributes to both hepatomegaly and fatty infiltration of the liver and is associated with an increased incidence of sepsis [20].

The absence of AKI symptoms does not mean that the kidneys are not damaged [18]. Burns can accelerate the progression of CKD due to pre-existing AKI, aging, and persistent inflammation even after the patient is discharged from the hospital [18]. In patients who have suffered deep burns, kidney function remains reduced both after surgical restoration of the skin and for a long time after clinical recovery [32].

Severe burns lead to kidney damage, but are not necessarily accompanied by significant changes in kidney function (subclinical renal processes). This explains why AKI occurs only in some patients with severe burns and a history of kidney disease, since the reserve capacity of their kidneys is reduced [18].

Sometimes in clinical settings, doubts arise: was there kidney damage in a patient with severe burns without diagnosed AKI? When studying only biomarkers of biological fluids, their normal levels do not exclude kidney damage. Specific morphological signs are:

- mesangial expansion;
- proliferation and hypertrophy of glomerular mesangial cells;
- increase in endothelial cells of capillaries and accumulation of neutrophils or monocytes in their lumen.

Severe burns cause narrowing or occlusion of capillary loops with glomerular acute glomerulopathy. Renal tubules show varying degrees of degeneration, necrosis, and conglomerate formation, and acute glomerulopathy is associated with azotemia. Renal proximal tubular epithelial cells are capable of repair by proliferation, but damage to podocytes is usually permanent. Therefore, in the long term, it is believed that severe burns can lead to renal dysfunction due to glomerulopathy [18, 39].

AKI occurs either immediately as a result of hypovolemic severe burn shock, or later, when sepsis develops [2–4]. Kidney damage associated with burns is usually classified as early (0–3 days after injury) or late AKI (no less than 4 days after injury) [2, 5, 6, 21]; a progressive type of AKI was defined separately [19, 30]. Early AKI occurs in 22.2 % of patients, late — in 17.7 %, and in 7.2 %, the process has a progressive course [30].

Early AKI, formerly known as acute renal failure, is a frequent fatal complication in patients with severe burns. In 74 % of victims, the average period of AKI development is

3 days (interquartile range, i.e. the difference between the penultimate and first quartiles of the distribution, which is equal to 1–7 in the graphic representation) [2, 22, 23]. When the full thickness of the skin is dead (third-degree burns), water loss increases to 200 ml/m²/g; this increase in water deficit leads to hypertonic dehydration [31]. Early AKI is usually associated with inadequate primary fluid resuscitation, hypoperfusion, inflammation, release of proinflammatory cytokines, hemodynamic changes, release of stress hormones, increased inflammatory mediators, denatured protein liberalization, cardiac dysfunction, rhabdomyolysis, etc. [4, 6–8, 37, 40]. This leads to ischemia and ischemia-reperfusion injury of tubules and glomeruli and, ultimately, induces AKI [2, 3, 5]. Rhabdomyolysis is a serious condition responsible for 10 % cases of AKI [2, 3, 5]. The odds ratio of developing AKI in burn patients with and without rhabdomyolysis was 16.074/3.056, respectively [7, 40]. Until recently, it was thought that the early development of burn-related AKI was associated with negative short-term consequences, both for mortality and morbidity [8, 12]. Although early renal dysfunction is reversible, tissue damage is irreversible [43]. AKI itself does not increase metabolic rate, but post-traumatic stress reaction induces an early hypercatabolic state that accelerates hormonal dysregulation, which has pronounced effects on the pulmonary, renal, hepatic, cardiovascular, and coagulation systems [3, 8, 20].

In recent years, the incidence of early stage 3 AKI has decreased significantly due to advances in fluid resuscitation and RRT technologies, but the overall incidence of AKI remains high. Recent studies suggest that persistent renal tissue damage may result from AKI after burn injury, even though early AKI-related renal dysfunction is mild and reversible [7]. Patients with AKI spent more than one week longer in the ICU compared to people without AKI [13]. In the early post-burn period due to the formation of stage 3 AKI, the mortality rate is 35–55 % [8, 13, 24], but survival in early AKI is better (79.6 %) than in the late one (64.1 %) [19]. Prevention of early AKI includes correction of hypovolemia and avoidance of nephrotoxic drugs [18].

Late-onset AKI causes irreversible damage to renal tissue and lowers the threshold for further damage, even if renal function can be restored [8]. Infection progressing to sepsis is a major concern due to loss of the skin barrier along with marked dysregulation of the humoral and innate immune systems [5, 18, 20]. This type of AKI is associated with both early and late organ failure [19] and occurs mostly in the context of sepsis and MODS, or as a result of fluid overload and the use of nephrotoxic drugs [4, 5, 8, 12, 18]; it is characterized by greater severity and worse prognosis [2]. Late AKI occurs more than 3 days after the burn and, despite its multifactorial origin, is usually secondary to sepsis; it is caused by fluid overload, multiple organ dysfunction syndrome and the use of nephrotoxic drugs, and is associated with higher mortality than early AKI. Increased vascular permeability causes significant dyshydria manifested by both local and generalized edema. This leads to hypovolemia and centralization of blood circulation, causing oliguria in the early stages of BD. Retention of sodium in collagen fibers and disruption of the sodium-potassium pump are also

involved in the occurrence of generalized edema [3]. Tubuloglomerular feedback can play a beneficial role, as there is a limitation in the flow of sodium to damaged tubules when glomerular filtration rate is reduced [8].

The literature describes 5 possible ways of explaining the effect of fluid overload on the occurrence of late AKI [12, 13]:

1. Intra-abdominal hypertension, defined as an increase in intra-abdominal pressure of more than 12 mm Hg, is an important risk factor. With the development of abdominal compartment syndrome, renal perfusion and GFR decrease.

2. Interstitial edema leads to increased interstitial pressure, limitation of renal oxygenation, and disruption of cellular junctions. The response of the kidneys to the compartment is inadequate due to the restriction of the renal capsule. This contributes to the occurrence of renal congestion, a decrease in renal perfusion, and a significant decrease in GFR [8].

3. Endothelial dysfunction leads to disruption of the glycocalyx and capillary leakage, which causes interstitial edema, and also reduces the systemic intravascular volume, which results in a decrease in renal perfusion and AKI [8].

4. Atrial natriuretic peptide is synthesized as a result of hypervolemia, which leads to distension of the atria and blood vessels. Atrial natriuretic polypeptide activation contributes to the disruption of the glycocalyx and subsequent capillary leakage [8].

5. Swelling of the intestinal wall contributes to the entry of bacteria into the systemic circulation, which leads to sepsis and AKI [12].

Intoxication with products of tissue decay in combination with bacteriotoxemia create favorable conditions for the development of degenerative inflammatory changes in the kidneys [42].

Late AKI can form even before the diuresis changes. In patients with late AKI on the day of initial diagnosis, urine output did not decrease (100 ml/h), but serum creatinine (sCr) increased up to 156 $\mu\text{mol/l}$. It is likely that renal blood flow was not reduced, but sCr clearance was already markedly reduced. This confirms that the hyperproduction of inflammatory mediators and microcirculatory dysfunction are mainly caused by sepsis and infection and contribute to the development of late AKI [8, 42].

The frequency of sepsis, septic shock, the need for vasopressors, and also mortality in patients with late AKI were significantly higher than in those with early AKI [2]. Patients with late AKI had the longest length of stay in the ICU (~ 71 days) [19]. Compared to early AKI, patients with late AKI had a higher 28-day (34.9 %) and 90-day mortality (57.1 vs. 27.4 %), a higher incidence of sepsis (74.2 vs. 32.6 %) and septic shock (55.6 vs. 13.7 %) [2, 8].

Prevention of late AKI involves prevention and early recognition of sepsis, as well as avoidance of nephrotoxins [18].

Patients with *advanced AKI* had more comorbidities, the worst rates of organ failure, and the lowest survival (18.8 %) compared to the early or late AKI group [19, 30]. Patients with progressive AKI had the shortest length of stay in the ICU (27 days), as many of them die relatively early [19].

In terms of cost of treatment and ongoing use of expendable resources, among patients receiving hemodialysis,

only 23.1 % with late AKI required dialysis at discharge compared to 62.5 % of patients with advanced AKI [19].

Most combustiologists use specific consensus classifications to determine AKI [14].

The classification of AKI severity includes 3 main stages:

— stage 1 — an increase in serum creatinine level no less than 0.3 mg/dL or 1.5–1.9 times higher than the initial value;

— stage 2 — an increase in the level of creatinine in the blood serum more than 2–2.9 times higher than the initial level;

— stage 3 — an increase in serum creatinine level more than 3 times or more than 4 mg/dL compared to the initial level, or the need to initiate RRT [8].

In the last decade, a revised classification of AKI based on KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guidelines was proposed for such patients in order to optimize the understanding of the risk of progression to CKD:

— AKI develops within no more than 7 days, is characterized by an increase in serum creatinine by more than 50 % within 7 days or by no less than 0.3 mg/dL within 2 days, or oliguria lasting more than 4 hours (at this stage, structural changes are not determined);

— acute renal dysfunction is characterized by a duration of no more than 3 months, the presence of AKI or GFR less than 60 ml/min/1.73 m², or a decrease in GFR by more than 35 % from the initial value, or an increase in sCr by 50 % above the initial value (various structural abnormalities, albuminuria, hematuria, pyuria, etc. may be noted). After 3 months of renal dysfunction, CKD is diagnosed (GFR less than 60 ml/min/1.73 m²).

Early prediction and risk stratification of AKI in patients with severe burns play an important role in timely intervention and improvement of prognosis [41]. The severity and incidence of AKI were assessed according to the KDIGO criteria [41]. Severe AKI was defined as stage 2 AKI. Because preinjury sCr was not measured in most patients, baseline sCr was the first available. Life-threatening organ dysfunction can be represented by an increase in the SOFA score of no less than 2 points [41, 43], but when this tool was used, the AKI score did not include urine output, so it was defined as a SOFA score without a renal component [44]. According to the RIFLE and AKIN criteria, the mortality of patients with severe burns and AKI ranges from 29 to 35 % [12].

Despite the fact that after an episode of AKI, kidney function is restored in most patients, the risk of developing CKD remains high [8]. One year after injury, AKI has been associated with the development of CKD, conversion to chronic dialysis, rehospitalization, and high mortality [11, 16, 45]. Patients who have survived AKI are prone to the development of CKD and have increased long-term morbidity and mortality [1, 13, 15]. About 35 % of patients need temporary continuation of hemodialysis, 10 % of them need RRT lasting more than 6 months. Burns increase the risk of developing cardiovascular failure, a disease in which CKD develops in the late stage; the morbidity index is 3.11 ‰ for women and 1.89 ‰ for men. Severe burns are a high-risk factor for developing end-stage renal disease. About 35 % of patients

treated with RRT during hospitalization required chronic hemodialysis as continuous RRT can alleviate the decline in renal function after AKI [6].

In response to a burn injury, a blood circulation disorder immediately develops in the kidneys, which is manifested in the movement of the main mass of blood to the system of juxtamedullary pathways and stagnation in them. In this setting, dystrophic and, in the elderly people, due to nephrosclerosis — necrotic damage to the epithelium of renal tubules with interstitial edema appears very quickly. Secondary nephrotic syndrome in large burns is caused by some kidney diseases (glomerulonephritis). Nephrosis, pyelitis, and urolithiasis are observed in the advanced stages of BD. In some patients, pathological changes in the kidneys are quite persistent and remain for a long time. This is most often associated with septic and circulatory complications of BD [42, 46].

Electron microscopy of the kidneys revealed that 3 hours after a severe burn injury, the endotheliocytes of the proximal parts of the nephron undergo a rearrangement of submicroscopic architecture, which is the characteristic of functional stress [47]. Cell death occurs only in some renal tubules, especially as a result of apoptosis rather than necrosis. In addition, disruption of the actinic cytoskeleton is characterized by cell detachment and reduced adhesion of the cell matrix, which leads to the accumulation of tubular cells in tubules. Loss of binding proteins and adhesion molecules leads to backflow of filtrate to the renal interstitium. This anomaly is especially noticeable in severe forms of acute tubular necrosis, which are determined [8, 42, 48, 49]:

- with the expansion of the lumen of the proximal tubules and variety of their forms;
- the partial loss of eosinophilic substance on the apical surface of the nephrothelium;
- the partial destruction of the fringe.

The consequence of necrosis of the endothelial cells of the renal capillaries is the formation of paravasal hemorrhages and lympho-leukocyte infiltrates, which is evidence of impaired filtering and reabsorption functions of the kidneys, as well as the progression of the inflammatory process with the accumulation of NO_2^- . Intense pink granules, uniform in appearance, are diffusely located in the cytoplasm of epithelial cells, which is a sign of hyaline-droplet protein parenchymal dystrophy. This is due to coagulation of structural proteins of the cytoplasm of nephrocytes with insufficiency of the vacuole-lysosomal apparatus of tubular epitheliocytes [31, 36, 49]. AKI in BD caused by renal ischemia-reperfusion leads to an overload of protein folding mechanisms in the lumen of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, resulting in a folding imbalance and accumulation of pathologically folded proteins, which causes endoplasmic reticulum stress. Prolonged endoplasmic reticulum stress activates the apoptotic cell death pathway, which eliminates dysfunctional cells but prevents necrosis. Excessive cytoplasmic vacuolization ends with necrotic death of endothelial cells [31, 36]. As a result of ischemia-reperfusion, the metabolic process in the cells of the tubular epithelium shifts from β -oxidation of fatty acids to glycolysis due to disruption of cellular functions and pathways. Although this shift

increases adenosine triphosphate production, it also causes inflammation, lipid accumulation, and tubulointerstitial fibrosis [18].

Macroscopically, the kidneys are enlarged, swollen and soft-elastic, and the fibrous capsule is stretched and easily removed; the yellowish-gray cortex clearly differs from the light-red color of the medulla caused by vascular stasis [50]. During optical microscopy, pronounced desolation of the vessels of the cortical layer and vasodilation of the medullar microcirculatory bed with focal hemorrhages were revealed. The outer contour of Bowman's capsule is indistinct, scalloped, with dystrophy and desquamation of podocytes, endothelial cells, and fragmentation of the basement membrane. The total volume of nephrons is almost twice over normal due to the high content of eosinophilic protein masses in the capsule with freely located cellular elements and fragments of nuclei. Damage to the structure of glomerular capillaries and the absence of gaps between them are associated with compression of the pathological contents of Bowman's capsule [42, 48]. The phenomenon of juxtamedullary shunting occurs [33]: there is a significant decrease in blood flow in the cortical layer of the kidneys, the preservation or increase of medullary blood flow, which plays the role of an emergency fuse for the total cessation of blood filtration by the kidneys and maintains the water-electrolyte balance of the body [48]. In burn patients, AKI is associated with an extremely poor short- and long-term prognosis [6].

Despite the significant progress in the technologies of fluid resuscitation, intensive care and RRT, in recent years the level of morbidity and mortality in such patients remains quite high [7, 50]. A better understanding of clinical characteristics, early identification and prevention of risk factors for AKI in burns, as well as timely medical intervention can effectively reduce morbidity, progression of the pathological process, and optimize the prognosis in the long run [7].

Biochemical markers of AKI and CKD under BD will be discussed in Part 2 of the article.

References

1. Kuvvet Yoldaş T, Atalay A, Balcı C, Demirağ K, Uyar M, ankayalı İ. Acute kidney injury in burns in the intensive care unit: A retrospective research. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023 Mar;29(3):321-326. doi:10.14744/tjtes.2022.95048.
2. You B, Yang Z, Zhang Y, et al. Late-Onset Acute Kidney Injury is a Poor Prognostic Sign for Severe Burn Patients. *Front Surg.* 2022 May 2;9:842999. doi:10.3389/fsurg.2022.842999.
3. Emara SS, Alzaylai AA. Renal failure in burn patients: a review. *Ann Burns Fire Disasters.* 2013 Mar 31;26(1):12-15.
4. Koval M, Sorokina O, Tatsyuk S. Impaired renal function in the acute period of burn disease and its prognostic value. *Medicina neotlo nyh sosto nij.* 2019;7(102):52-55. doi:10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358. (in Ukrainian).
5. Putra ON, Saputro ID, Diana D. Rifle criteria for acute kidney injury in burn patients: prevalence and risk factors. *Ann Burns Fire Disasters.* 2021 Sep 30;34(3):252-258.
6. Yang HT, Yim H, Cho YS, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury

and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care*. 2014 Jul 14;18(4):R151. doi:10.1186/cc13989.

7. Chen B, Zhao J, Zhang Z, et al. Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*. 2020 Aug;46(5):1100-1106. doi:10.1016/j.burns.2019.11.018.

8. Niculae A, Peride I, Tiglis M, et al. Burn-Induced Acute Kidney Injury-Two-Lane Road: From Molecular to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 5;23(15):8712. doi:10.3390/ijms23158712.

9. Yekhalov VV, Kravets OV, Krishtafor DA. Electric shock: a clinical lecture. *Medicina neotlo nyh sosto nij*. 2022;18(5):23-33. doi:10.22141/2224-0586.18.5.2022.1507. (in Ukrainian).

10. Koniman R, Kaushik M, Teo SH, et al. Renal outcomes of intensive care burn patients in an Asian tertiary centre. *Burns*. 2020 Mar;46(2):400-406. doi:10.1016/j.burns.2019.07.038.

11. Thalji SZ, Kothari AN, Kuo PC, Mosier MJ. Acute Kidney injury in burn patients: clinically significant over the initial hospitalization and 1 year after injury: an original retrospective cohort study. *Ann Surg*. 2017 Aug;266(2):376-382. doi:10.1097/SLA.0000000000001979.

12. Clark AT, Li X, Kulangara R, et al. Acute Kidney Injury after Burn: A Cohort Study from the Parkland Burn Intensive Care Unit. *J Burn Care Res*. 2019 Jan 1;40(1):72-78. doi:10.1093/jbcr/iry046.

13. Folkestad T, Brurberg KG, Nordhuus KM, et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Jan 2;24(1):2. doi:10.1186/s13054-019-2710-4.

14. Lavrentieva A, Depetris N, Moiemien N, Joannidis M, Palmieri TL. Renal replacement therapy for acute kidney injury in burn patients, an international survey and a qualitative review of current controversies. *Burns*. 2022 Aug;48(5):1079-1091. doi:10.1016/j.burns.2021.08.013.

15. Duan Z, Cai G, Li J, Chen F, Chen X. Meta-Analysis of Renal Replacement Therapy for Burn Patients: Incidence Rate, Mortality, and Renal Outcome. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 9;8:708533. doi:10.3389/fmed.2021.708533.

16. Coca SG, Bauling P, Schiffner T, Howard CS, Teitelbaum I, Parikh CR. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007 Apr;49(4):517-523. doi:10.1053/j.ajkd.2006.12.018.

17. Ushkalenko AO. The relevance of the issue of burn disease and its complications as the main causes of mortality in burns. In: *Actual issues of theoretical and clinical medicine: collection of theses of reports of the International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists*. 2013, April 10-12; Sumy, Ukraine. Sumy: Sumy State University; 2013. 264-265 pp. (in Ukrainian).

18. Yang G, Tan L, Yao H, Xiong Z, Wu J, Huang X. Long-Term Effects of Severe Burns on the Kidneys: Research Advances and Potential Therapeutic Approaches. *J Inflamm Res*. 2023 May 1;16:1905-1921. doi:10.2147/JIR.S404983.

19. Schneider DF, Dobrowolsky A, Shakir IA, Sinacore JM, Mosier MJ, Gamelli RL. Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21st century: a classification and regression tree analysis. *J Burn Care Res*. 2012 Mar-Apr;33(2):242-251. doi:10.1097/BCR.0b013e318239cc24.

20. Zhang H, Qu W, Nazzal M, Ortiz J. Burn patients with history of kidney transplant experience increased incidence of wound infection. *Burns*. 2020 May;46(3):609-615. doi:10.1016/j.burns.2019.09.001.

21. Belozorov I, Lytovchenko A, Oliynyk G, Lytovchenko O, Matvieienko M. Abdominal compartment syndrome in burn patients. *Journal of VN Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*.

2018;(36):63-71. doi:10.26565/2313-6693-2018-36-10. (in Ukrainian).

22. Talizin TB, Tsuda MS, Tanita MT, et al. Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018 Mar;30(1):15-20. doi:10.5935/0103-507x.20180001.

23. Pinto GCC, Zaupe MC, Troster EJ. To: Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019 May 13;31(2):271-272. doi:10.5935/0103-507x.20190022.

24. Ho G, Camacho F, Rogers A, Cartotto R. Early Acute Kidney Injury Following Major Burns. *J Burn Care Res*. 2021 Mar 4;42(2):126-134. doi:10.1093/jbcr/iraa123.

25. Su K, Xue FS, Xue ZJ, Wan L. Clinical characteristics and risk factors of early acute kidney injury in severely burned patients. *Burns*. 2021 Mar;47(2):498-499. doi:10.1016/j.burns.2020.08.018.

26. Kim HY, Kong YG, Park JH, Kim YK. Acute kidney injury after burn surgery: Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as a predictive factor. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Feb;63(2):240-247. doi:10.1111/aas.13255.

27. Mariano F, De Biase C, Hollo Z, et al. Long-Term Preservation of Renal Function in Septic Shock Burn Patients Requiring Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2021 Dec 9;10(24):5760. doi:10.3390/jcm10245760.

28. Oh DJ. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):154-165. doi:10.1080/0886022X.2020.1721300.

29. Shapoval OV, Komaromi NA, Patsatsiya MM. To the question about the methods used in combustiolog practice to assess the condition of patients and predict general and local complications. *JMBS*. 2021;6(6):33-43. doi:10.26693/jmbs06.06.033. (in Ukrainian).

30. Witkowski W, Kawecki M, Surowiecka-Pastewka A, Klimm W, Szamotulska K, Niemczyk S. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 17;22:3755-3763. doi:10.12659/msm.895875.

31. Lakhtadyr TV. Structural changes of the rat kidney cortical substance in the long-term period after burn injury of the skin under conditions of HAES-LX-5% infusion. *Medicina neotlo nyh sosto nij*. 2019;5(100):79-83. doi:10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023. (in Ukrainian).

32. Syplivyj VO, Docenko VV, Petrenko GD, et al. Opikova hovoroba. Likuvannya opiku v stacionari zalezno vid periodu opikovoї hovoroby. *Vydy hirurgichnyh operacij, shho zastosovujut'sja pry likuvanni opiku: metodychni vkazivky [Burn disease. Burn treatment in a hospital depending on the period of the burn disease. Types of surgical operations used in burn treatment: methodological guidelines]*. Kharkiv: KhNMU; 2020. 16 p. (in Ukrainian).

33. Chapman CL, Johnson BD, Parker MD, Hostler D, Pryor RR, Schlader Z. Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation and aging. *Temperature (Austin)*. 2020 Oct 13;8(2):108-159. doi:10.1080/23328940.2020.1826841.

34. Greenhalgh DG. Management of Burns. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2349-2359. doi:10.1056/NEJMr1807442.

35. Tiron O, Vastianov R. Pathological dysfunction of parenchymal organs as a probable pathophysiological mechanism of thermal damage to the thyroid gland. *InterConf*. 2023;34(159):225-241. doi:10.51582/interconf.19-20.06.2023.023. (in Ukrainian).

36. Lakhtadyr TV. Structural changes of rat's renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lactopro-

tein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017;28:81-87. (in Ukrainian).

37. Ibrahim AE, Sarhane KA, Fagan SP, Goverman J. Renal dysfunction in burns: a review. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013 Mar 31;26(1):16-25.

38. Sorokina OYu, Koval MG. Screening and diagnosis of sepsis in severe burns. *Medicina neotlo nyh sosto nij*. 2020;16(1):16-23. doi:10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925. (in Ukrainian).

39. Schult L, Halbgebauer R, Karasu E, Huber-Lang M. Glomerular injury after trauma, burn, and sepsis. *J Nephrol*. 2023 Aug 5. doi:10.1007/s40620-023-01718-5.

40. Ko A, Song J, Golovko G, et al. Higher risk of acute kidney injury and death with rhabdomyolysis in severely burned patients. *Surgery*. 2022 May;171(5):1412-1416. doi:10.1016/j.surg.2021.09.029.

41. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204. doi:10.1186/cc11454.

42. Bhetariya BV, Desai NJ, Gupta BD, Patel PN. Profile of Kidney Histopathology in Cases of Burns - Particular Emphasis on Acridine Orange Fluorescence Study and to Explore its Forensic Utility. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr;10(4):EC01-5. doi:10.7860/JCDR/2016/16302.7517.

43. Martín-Fernández M, Heredia-Rodríguez M, González-Jiménez I, et al. Hyperoxemia in postsurgical sepsis/septic shock patients is associated with reduced mortality. *Crit Care*. 2022 Jan 10;26(1):4. doi:10.1186/s13054-021-03875-0.

44. Stads S, Kant KM, de Jong MFC, et al. Predictors of short-term successful discontinuation of continuous renal replacement therapy:

results from a prospective multicentre study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 15;20(1):129. doi:10.1186/s12882-019-1327-9.

45. Mosier MJ, Pham TN, Klein MB, et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. *J Burn Care Res*. 2010 Jan-Feb;31(1):83-92. doi:10.1097/BCR.0b013e3181cb8c87.

46. Kryshchal MV, Gozhenko AI, Sirman VM. Patofiziologija nyrok: navchal'nyj posibnyk [Kidney pathophysiology: a study guide]. Odesa: Feniks; 2020. 144 p. (in Ukrainian).

47. Protsenko OS, Shapoval OV, Teslenko GO, Voshylin BR, Rodionov MO, Yelets'kiy NS. Clinical and experimental studies of tissues in thermal injuries. *Actual Problems of Modern Medicine*. 2019;(3):4-13. doi:10.26565/2617-409X-2019-3-01. (in Ukrainian).

48. Nikolenko DYe, Babenko VI, Fylenko BM, Royko NV, Koka VM, Zadornova AP. Structural and functional changes of rat kidney damage in the experimental burn disease. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2022;(165):175-183. doi:10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-175-183.

49. Basarab YaO. NO-ergic system in renal tissue during burn disease. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2019;19(2):107-109. doi:10.31718/2077-1096.19.2.107. (in Ukrainian).

50. Flores Cabeza E, Sanchez-Sanchez M, Cachafeiro Fuci os L, Garc a de Lorenzo A. Early acute kidney injury in severe burns. *Burns*. 2020 Sep;46(6):1472-1473. doi:10.1016/j.burns.2020.01.014.

Received 14.10.2023

Revised 22.11.2023

Accepted 30.11.2023 ■

Information about authors

Olha Kravets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Viacheslav Gorbuntsov, MD, PhD, DSc, Professor, Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases, International Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gorbuntsovsv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7752-0993>

Daria Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Authors' contributions. O.V. Kravets — conceptualization, methodology; V.V. Yekhalov — conceptualization, methodology, original draft; V.V. Gorbuntsov — review and editing, translation; D.A. Krishtafor — review and editing.

Кравець О.В., Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Кріштафор Д.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Пошкодження нирок при опіковій хворобі.

Частина 1. Патоморфологія

(огляд літератури)

Резюме. Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним ускладненням у важкохворих з опіками, пов'язаними із серйозними несприятливими наслідками, включаючи збільшення тривалості перебування в стаціонарі, розвиток хронічної хвороби нирок та підвищений ризик смертності. Частота розвитку ГПН серед опікових хворих у відділеннях інтенсивної терапії становить 38 (30–46) %. Головними факторами ризику ГПН вважаються високий відсоток опіку загальної поверхні тіла та низка факторів схильності індивідуального характеру. Патологічні й морфологічні зміни в організмі при поєднанні опікової хвороби та пошкодження нирок мають певні розбіжності із класичним перебігом патологічного процесу

за окремих нозологічних форм. Незважаючи на значний прогрес у технологіях рідинної ресусcitaції, інтенсивної терапії та замісної ниркової терапії в останні роки, рівень захворюваності та смертності у таких пацієнтів залишається досить високим. Краще розуміння клінічних характеристик, раннє виявлення та запобігання факторам ризику пошкодження нирок при опіках, а також своєчасне медичне втручання можуть у перспективі ефективно зменшити захворюваність і прогресування патологічного процесу й оптимізувати прогноз.

Ключові слова: огляд; гостре пошкодження нирок; опікова хвороба; хронічна хвороба нирок; патоморфологія; патофізіологія

Денова Л.Д.^{1,2} , Красюк І.В.² ¹Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний випадок первинного мембранозного гломерулонефриту з нефротичним синдромом і резистентністю до стандартного лікування

For citation: *Počki. 2023;12(4):211-220. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.431*

Резюме. Захворюваність на первинний мембранозний гломерулонефрит (МГ) становить 1 випадок на 100 000 щороку (75–80 %) з відношенням чоловіків до жінок 2 : 1, він є причиною розвитку ідіопатичного нефротичного синдрому (НС) у понад 20 % випадків (в осіб, старших за 60 років, — понад 40 % випадків). Проблема МГ полягає в складному диференціально-діагностичному пошуку і нерідких випадках резистентності до лікування. Резистентність до лікування може розвинути у 10–20 % пацієнтів, що закінчується термінальною нирковою недостатністю, яка вимагає нирково-замісної терапії (діалізу або трансплантації нирки). У даній роботі подані результати клінічного спостереження випадку пацієнта з первинним МГ з НС і резистентністю до стандартного лікування. У даного пацієнта з первинним МГ і НС відзначено позитивну динаміку клініко-лаборатно-інструментальних показників і поліпшення якості життя на тлі прийому ритуксимабу.

Ключові слова: первинний мембранозний гломерулонефрит; хронічна хвороба нирок; ритуксимаб у лікуванні гломерулонефриту; гормонорезистентність; клінічний випадок

Вступ

Перше місце серед причин розвитку нефротичного синдрому (НС) у дорослих пацієнтів без діабету посідає мембранозна нефропатія (МН) [1]. У Сполучених Штатах захворюваність на первинний мембранозний гломерулонефрит (МГ) на рік становить майже 12 на мільйон випадків. Переважають білі чоловіки 30–50 років (з відношенням чоловіків до жінок 2 : 1). На другому, третьому і четвертому місцях — азіати, афроамериканці й латиноамериканці відповідно [2–6].

Приблизно 80 % випадків МН класифікуються як первинна МН, яка є причиною розвитку ідіопатичного НС у понад 20 % випадків (в осіб, старших за 60 років, — понад 40 % випадків) [1, 4, 7–9].

Слід зазначити, що в дітей МГ виникає рідше, і НС, як правило, має місце в менше ніж 5 % дітей із цією патологією. І хоча сімейний МГ трапляється рідко, дітей з такою патологією слід розпитувати про сімейні випадки [2].

В основі патологічного процесу при первинному МГ — утворення імунних комплексів: циркулюючі

антитіла, які зв'язуються з антигеном подоцитів. Найбільш відомим антигеном є рецептор фосфоліпази A₂ М-типу (PLA₂R), який є трансмембранним протеїном подоцитів і вважається специфічним маркером первинного МГ. Близько 85 % випадків первинної МН обумовлені наявністю циркулюючих антитіл проти PLA₂R, які, як правило, не зустрічаються при вторинних МН, тому тест на PLA₂R повинен бути рекомендований таким хворим і передувати нефробіопсії. Близько 3 % випадків первинної МН обумовлені наявністю імунних комплексів «антиген — антитіло», які включають катіонні білки плазми (наприклад, катіонний бичачий сироватковий альбумін, який зустрічається тільки в дітей), антитромбоспондиновий домен 1-го типу 7A (THSD_{7A}), анти-NEP (NEP — нейтральна ендопептидаза) (зустрічається нечасто), білок, подібний до нейроепідермального фактора росту 1 (NELL₁), семафорин 3b (SEMA_{3b}). Інші первинні МН (від 10 до 15 %) залишаються ідіопатичними [2, 4, 6–8, 10–15]. Слід відзначити, що негативний тест на перелічені антитіла не виключає наявності МН і необхідності проведення нефробіопсії.

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

Для кореспонденції: Денова Лідія Данилівна, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com

For correspondence: Lidiia D. Denova, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

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

МН була вперше описана в 1957 році Д.Б. Джонсом. У 1958 році була опублікована стаття німецького патологоанатома Ернста Вальтера Гейманна, у якій він описав «нефрит Геймана». Суть експерименту полягала в тому, що після введення в очеревину інтактних щурів суміші із суспензії ад'юванту Фрейнда і клітин шурячих нирок у щурів виникав синдром, дуже схожий на НС людини, з утворенням імунних комплексів у клубочках. Гейманн дійшов висновку, що в основі цього патологічного стану лежить автоімунна реакція проти антигену епітелію клубочків («антиген Геймана»). І хоча пізніше було виявлено, що цей антиген є білком мегаліном (специфічний трансмембранний протеїн подоцитів щурів), який відсутній у клубочках людини, концепція МН як захворювання, викликаного антитілами, залишилась [1, 2].

У 2002 році з'явилась стаття Debies et al., у якій були наведені факти виникнення МН у плода, народженого матір'ю з уродженим дефіцитом NER. При нефробиопсії плода ідентифіковано епітеліальні депозити фракцій комплекменту C3 та імуноглобуліну G (IgG), що викликають алоімунний МГ у дітей, матері яких мають дефіцит NER, тобто саме материнські антитіла до NER викликають алоімунний МГ у дітей [1, 2]. А у 2009 році (Besck та ін.) у пацієнтів з первинним МГ (близько 70 %) були виявлені антитіла до PLA₂R (найчастіше IgG₄), що підтвердило автоімунну природу захворювання. Це дало підставу перевизначити МН з ідіопатичної на первинну, спричинену антитілами [1, 2, 16].

У 2019 році відкрили нові антигени-мішені МН: екзостозин-1 (EXT₁) і екзостозин-2 (EXT₂), які були ідентифіковані як вторинні відносно автоімунних захворювань, асоціюються переважно з молодими жінками з вовчаком класу V і мають сприятливий прогноз. Описані випадки позитивності як PLA₂R, так і EXT₁, що створює певні діагностичні й терапевтичні проблеми [13].

У перебігу патоморфологічних змін при розвитку МГ умовно можна виділити чотири стадії.

Перша стадія — під світловою мікроскопією структура й товщина базальної мембрани клубочків (БМК) і подоцитів нормальні (без потовщення БМК). Субепітеліальні депозити, які зливаються в деяких місцях, присутні в незначній кількості [2].

Друга і третя стадії — під світловою мікроскопією при забарвленні періодичною кислотою Шиффа видно потовщення БМК, а при забарвленні метенаміновим сріблом (за Грокоттом — Гоморі) можна побачити характерні шипоподібні утворення [2].

Четверта стадія — у БМК є депозити імунного комплексу, товщина БМК має більше значення, ніж наявність шипів [2].

При МН гістологічно, унаслідок відкладення субепітеліальних депозитів IgG, спостерігається потовщення БМК, вона має «шпичастий» вигляд (при забарвленні сріблом) [1, 9].

При імунофлуоресцентній мікроскопії можна побачити зернистий рисунок (при забарвленні C₃ і IgG). IgG₄, як правило, характерний для первинної

МН, IgG₁ — для вторинної МН. C₁q, імуноглобулін A (IgA), імуноглобулін M (IgM) негативні при первинній МН і можуть бути позитивними при вторинній МН [2, 10, 17].

У подоцитах клубочка (інтактної нирки) спостерігаються в великій кількості PLA₂R, функція яких до кінця невідома. N-кінцева ділянка протеїну PLA₂R (як правило, у межах трьох найпоширеніших N-кінцевих доменів) є мішенню для антитіл (у переважній більшості IgG₄), які специфічно націлені на PLA₂R [1, 11, 13, 16].

Вторинна МН становить 20–25 % випадків. Етіологічними чинниками можуть бути: автоімунні захворювання (вовчаковий нефрит класу V — найпоширеніша причина вторинної МН, автоімунне захворювання щитоподібної залози, васкуліт, асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), системні захворювання, пов'язані з IgG₄, і ревматоїдний артрит), алоімунні захворювання, які включають реакцію «трансплантат проти хазяїна» і МН у пацієнтів після трансплантації, інфекції (як правило, вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, ВІЛ, шистосомоз і сифіліс), злоякісні новоутворення (найпоширеніші — рак легень, шлунка, передміхурової залози й товстої кишки, інші — меланома, хронічний лімфолейкоз і неходжкінська лімфома), ліки (пеніциламін, нестероїдні протизапальні препарати та препарати золота), токсини (солі важких металів) [1, 2, 8, 9].

Існує кілька механізмів розвитку вторинної МН. Найчастіше антиген опиняється на подоциті з наступним утворенням антитіл. Іншим запропонованим механізмом є депозит на базолатеральній поверхні подоцитів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (антиген — антитіло). Ці комплекси активують мембраноатакуючий комплекс C5b-9, що, у свою чергу, викликає оксидантний стрес, пошкодження ДНК подоцитів і колапс актинового цитоскелета з втратою адгезії БМК, що викликає протеїнурію [2, 3].

Лабораторне обстеження виявляє в пацієнтів із МН (до 80 %) протеїнурію нефротичного діапазону (функція нирок збережена); еритроцитарні циліндри зустрічаються рідко, проте мікрогематурія — часто (до 40 % випадків). Протеїнурія нефротичного діапазону може бути проявом таких захворювань, як фокально-сегментарний гломерулосклероз, амілоїдоз, хвороба мінімальних змін, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, хвороба легких ланцюгів, діабетична нефропатія та вовчаковий нефрит. Також слід проводити віковий скринінг на рак. Для уточнення етіології МН рекомендоване лабораторне й рентгенографічне дослідження: вірусні гепатити, ВІЛ, антитіла до нативної ДНК, антитіла до цитоплазми нейтрофілів, антигуклеарні антитіла, комплекменти фракцій C₃, C₄, ревматоїдний фактор (РФ) і ліпідограма. Аналіз на антитіла до THSD₇A, EXT_{1/2}, NELL₁, SEMA_{3b}, молекули адгезії нейронних клітин 1 (NCAM₁), протокадгерину-7 (PCDH₇) і PLA₂R можна виконати для підтвердження первинної МН. Візуалізація: доплер вен нирки, нефробиопсія та рентген грудної клітки [2].

Сучасна парадигма лікування МН включає початкову підтримуючу терапію (обмеження солі, прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецепторів ангіотензину, статини, діуретики і контроль артеріального тиску (АТ)). Алгоритм лікування вторинної МН включає лікування основного захворювання. Пацієнтам із первинною МН додавання імуносупресивної (ІС) терапії до підтримуючої терапії показано при швидкому зниженні рШКФ (понад 50 % сироваткового креатиніну або рівень понад 1,5 мг/дл) або рефрактерній протеїнурії. Після 6 місяців підтримуючої терапії пацієнти розподіляються (оцінка ризику Торонтон) на групи низького (менше за 4 г на день), середнього (4–8 г на день) і високого ризику (понад 8 г на день). Пацієнтам середнього й високого ризиків мають призначати ІС терапію. У деяких випадках ІС терапію розпочинають негайно (не чекаючи шести місяців): у пацієнта з антитілами до PLA₂R і/або THSD₇A з протеїнурією понад 3,5 г на добу [2]. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) рекомендує перші 6 місяців «режим Понтічеллі» (чергування щомісячного циклу пероральних/внутрішньовенних кортикостероїдів і перорального циклофосаміду). Пацієнтам з протипоказаннями до застосування режиму Понтічеллі рекомендується застосовувати такролімус або циклоспорин. Для початкової терапії не застосовується монотерапія мікофенолатом мофетилем і кортикостероїдами. Ритуксимаб показаний пацієнтам з резистентністю до інгібіторів кальциневрину й цитотоксичних препаратів. Порівняно з традиційною терапією він ефективніший і безпечніший [2, 18, 19].

Спонтанна ремісія в пацієнтів з первинною МН (до 35 %) з високою імовірністю пов'язана з протеїнурією ненефротичного діапазону і жіночою статтю [2, 12, 20].

На жаль, резистентність до лікування може розвинути у 10–20 % пацієнтів, що закінчується термінальною нирковою недостатністю, яка вимагає нирково-замісної терапії (діалізу або трансплантації нирки (ефективна в 10–20 % пацієнтів)). Рецидив може бути й у пацієнтів з доброю чутливістю до лікування. У пацієнтів зі стійкою протеїнурією високого ступеня (близько 50 % випадків) захворювання прогресує до термінальної ниркової недостатності [2, 12, 21].

Після трансплантації може бути рецидив у 50 % пацієнтів. В алотрансплантаті субепітеліальні депозити можуть з'явитися протягом декількох днів. Тому для пацієнтів з первинною МН трансплантацію нирки краще робити, коли зникнуть антитіла. Рецидив МН у пацієнтів після трансплантації починають лікувати, як правило, лише тоді, коли протеїнурія становить понад 1,0 г на добу [2, 22].

Мета: продемонструвати результати клінічного спостереження й лікування випадку первинного МГ з НС з резистентністю до кортикостероїдів.

На проведення клініко-лабораторно-інструментального дослідження отримано інформовану згоду пацієнта. При проведенні дослідження дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнта, морально-етичних норм і канонів людської

гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), етичного кодексу вченого України (2009) і наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012) [23–25].

Клінічний випадок. Пацієнт М., 1962 року народження, звернувся в жовтні 2023 року по консультацію нефролога в приватну нефрологічну клініку Д.Д. Іванова, яка є клінічною базою кафедри нефрології та урології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з діагнозом: хронічна хвороба нирок (ХХН) І стадії (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 90 мл/хв/1,73 м² за СКД-ЕРІ); гломерулонефрит, НС. Артеріальна гіпертензія ІІ стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Серцева недостатність (СН) 0–1-ї стадії. Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріями KDIGO 2012 року і відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) [14–16]. З анамнезу відомо, що хворіє близько 6 місяців (з грудня 2022 року), коли вперше виник НС. Пацієнт ретельно обстежений клінічно, лабораторно, інструментально (у тому числі на мієломну хворобу, амілоїдоз і хворобу легких ланцюгів), неодноразово оглянутий ревматологом для виключення системного захворювання сполучної тканини. Відомо, що пацієнт з грудня 2022 року по жовтень 2023 року був 6 разів госпіталізований в обласну лікарню. Нижче надана інформація щодо лабораторно-інструментального обстеження пацієнта М. за період з грудня 2022 року по жовтень 2023 року. Результати обстеження в амбулаторних умовах: ультразвукове дослідження (УЗД) судин шиї з кольоровим картуванням (28.11.2022): ультразвукові (УЗ) ознаки атеросклерозу, гіпертонічної ангіопатії, ознак значимих стенозів магістральних артерій на рівні екстракраніального сегмента не виявлено. Реоенцефалографія (28.11.2022): у вертебробазиллярному басейні — ознаки венозного застою. Електроенцефалографія (28.11.2022): у межах фізіологічної норми. Езофагогастродуоденоскопія (30.11.2022): застійна гастропатія. Ерозивний пілоробульбіт. Дихальний уреазний тест на *Helicobacter pylori* (URE HP test) — (+). УЗД органів черевної порожнини (01.12.2022): капілярна гемангіома печінки? Мультидетекторна (64-зрізова) комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини, малого таза з внутрішньовенним (в/в) контрастним підсиленням (томогексол-350, 150 мл) (01.12.2022): прості кісти обох нирок. Гіподенсивна ділянка паренхіми лівої нирки, що може бути обумовлена пієлонефритом. Кавернозна гемангіома печінки. Імунологічні дослідження аутоімунних захворювань (22.12.2022): антинуклеарні антитіла — 0,87 ум.од.; ЦІК — 123 од. УЗД черевного відділу аорти з кольоровим картуванням (01.02.2023): УЗ-ознаки ате-

росклерозу, ознак значимих стенозів черевного відділу аорти не виявлено. Ознак стенозування ниркових артерій не виявлено. Доплерехокардіографія з кольоровим картуванням (23.02.2023): ехокардіографічні дані на користь аортосклерозу. Кальциноз кілець аортального, мітрального клапанів, стулки аортального, мітрального клапанів підвищеної ехогенності. Аортальна регургітація незначна, мітральна — І ст., трикуспідальна — помірна. Систолічний тиск у легеневій артерії 32 мм рт.ст. Дилатація лівого передсердя (ЛП) і правого передсердя (ПП). Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). Скоротлива здатність міокарда задовільна. Додаткова атипична хорда лівого шлуночка у верхівковому відділі. Фібриляція передсердь (ФП). УЗД органів черевної порожнини (07.06.2023): сонографічна картина може відповідати гемангіомам печінки. Колоноскопія (28.08.2023): поліпоз ободової кишки. Патогістологічне дослідження (28.08.2023): біоптат слизової прямої кишки — амілоїдоз? Цитоморфологічне дослідження кісткового мозку (27.09.2023): препарати аспірату кісткового мозку помірноклітинні поліморфні. Гранулоцитарний паросток збережений (69,6 %) з переважанням зрілих гранулоцитів. Еритроїдний паросток збережений (15,2 %), нормобластичного типу кровотворення. Мегакаріоцитарний паросток кількісно й функціонально збережений. Вміст плазматичних клітин 0,6 %, що недостатньо для підтвердження діагнозу множинної мієломи згідно з морфологічними критеріями діагностики. Загальноклінічний аналіз сечі (ЗАС) (04.10.2023): прозора, жовта, 1,020; рН — 6,0, білок — 19,0 г/л, глюкоза, білірубін, кетонів тіла — не виявлено, уробілінові тіла — 1,6 мкмоль/л, реакція на кров — 10 Ер/мл, епітелій плоский (Еп. пл.) — 0–1 в полі зору, лейкоцити (Л.) — 3–4 у полі зору, еритроцити (Ер.) — 0–1 у полі зору. Коагулограма (05.10.2023): активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) — 32 с; міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) — 1,03; фібриноген А — 7,2 г/л; тромбіновий час (тр. ч.) — 11 с.

Результати обстеження й лікування в умовах стаціонару. Обласна клінічна лікарня, центр лікування серцевих розладів, знаходився на стаціонарному лікуванні з 08.12.2022 по 21.12.2022. Встановлено **діагноз:** аритмогенна, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. Ішемічна хвороба серця (ІХС): аортокардіосклероз. Незначна недостатність мітрального клапана (НМК). Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Пароксизм шлуночкової тахікардії (дані холтер-моніторингу (ХМ) за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистолія. Блокада правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ). Блокада передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (БПВГ ЛНПГ). Гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії, 2-го ступеня за артеріальним тиском (АТ), ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ІА ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Функціональний клас (ФК) III. Субклінічний гіпотиреоз. ХХН І ст.: застійна нефропатія (не виключено — неопластична), НС, загострення. Гіпопротейнемія. **Обстеження:** загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) (09.12.2022): Л. — 6,61 Г/л, Ер. — 5,17 Т/л, гемоглобін (Hb) — 161 г/л; біохіміч-

ний аналіз крові (09.12.2022): глюкоза — 5,61 ммоль/л, загальний білок — 53,65 г/л, альбумін — 33,67 г/л, загальний білірубін — 29,76 мкмоль/л, аланінаміно-трансфераза (АлАТ) — 13,4 Од/л, аспартатаміно-трансфераза (АсАТ) — 17,8 Од/л, креатинін (Crea) — 78,06 мкмоль/л, сечовина (Urea) — 4,2 ммоль/л, калій (K⁺) — 4,8 ммоль/л, кальцій іонізований (iCa⁺⁺) — 1,23 ммоль/л, сечова кислота (Ua) — 388 мкмоль/л; аналіз гормонів щитоподібної залози (09.12.2022): тиреотропний гормон — 4,95 МО/мл; реакція Вас-сермана (RW) (09.12.2022) — негативна; глікований гемоглобін — 5,5 %; онкологічна панель (14.12.2022): β₂-мікроглобулін — 2388,0 нг/мл; імунологічні дослідження (14.12.2022): загальний IgA — 2,13 г/л, загальний IgG — 6,39 г/л, загальний IgM — 0,29 г/л; ЗАС (09.12.2022): відносна щільність — 1020, рН — 9,0, білок — 7,0 г/л, глюкоза — не виявлена, Л. — 1–2 у полі зору, Ер. зміннені — 0–1 у полі зору, слиз і солі — не виявлені; аналіз сечі на добовий білок (12.12.2022): 4,0 г/л; ЗАС (20.12.2022): відносна щільність — 1005, рН — 9,0, білок — 7,0 г/л, глюкоза — не виявлена, Еп. пл. — 2–3 у полі зору, слиз — помірно; електрокардіографія (ЕКГ) (09.12.2022): частота серцевих скорочень (ЧСС) — 84/хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ; краніографія (13.12.2022) — кістки склепіння черепа без патологічних змін. Турецьке сідло — «спинка» чітко не простежується; УЗД щитоподібної залози за методом Brunn (09.12.2022): у межах норми; УЗД судин нижніх кінцівок з кольоровим картуванням (09.12.2022): УЗ-ознаки артеріосклерозу, ознак стенозування магістральних артерій обох нижніх кінцівок не виявлено. УЗ-ознак флеботромбозу глибоких вен обох нижніх кінцівок не виявлено. Добове моніторування ЕКГ за Холтером (15.12.2022): ритм — ФП, із середньою ЧСС 79/хв (max 127, min 66). Шлуночкова екстрасистолія. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (16.12.2022): на момент обстеження МРТ-ознаки неспецифічних енцефалопатичних змін головного мозку (ДЕП). Консультація гематолога, ревматолога, ендокринолога, нефролога (13.12.2022). **Лікування:** золопент, токсиклін, стилен, гіалера, лікарніта, мітра, нейротропін, фуросемід, елєпрес, коріол, адвокат, нікорель, превентор, аспірин кардіо, еліквіс, лібера, дексаметазон, кордарон.

Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 03.05.2023 по 05.05.2023 з діагнозом: ХХН І ст.: гломерулонефрит, НС. Гіпопротейнемія. Аритмогенна, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистолія. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ. ГХ II стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ІА ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ФК III. Субклінічний гіпотиреоз. **Обстеження:** експрес-тест на антиген COVID-19 (03.05.2023) — негативний; ЗАК (03.05.2023): Л. — 9,93 Г/л, паличкоядерних гранулоцитів (пал.) — 1, сегментноядерних гранулоцитів (сегм.) — 57, лімфо-

цитів (лімф.) — 35, моноцитів (мон.) — 6, еозинофілів (еоз.) — 1, Ер. — 4,38 Т/л, Нб — 142 г/л, кольоровий показник (к.п.) — 0,9, тромбоцити (Тр.) — 267 Г/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 40 мм/год. **Лікування:** ендоксан, коріол, адвокат, ксарелто, нольпаза, лібера, ксипогама, корлів.

Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 26.06.2023 по 29.06.2023 з діагнозом: ХХН І ст.: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмогенна, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистолія. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ. ГХ ІІ стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ІІА ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ФК ІІІ. Субклінічний гіпотиреоз. **Обстеження:** ЗАК (26.06.2023): Л. — 8,44 Г/л (пал. — 2, сегм. — 61, лімф. — 31, мон. — 6), Ер. — 4,81 Т/л, Нб — 150 г/л, к.п. — 0,9, Тр. — 256 Г/л, ШОЕ — 49 мм/год; біохімічний аналіз крові (26.06.2023): глюкоза — 7,1 ммоль/л, загальний білок — 47 г/л, загальний білірубін — 15,9 мкмоль/л, альфа-амілаза — 32 Од/л, Среа — 104 мкмоль/л, Urea — 5,3 ммоль/л, холестерин — 5,2 ммоль/л, K^+ — 4,1 ммоль/л, натрій (Na^+) — 141 ммоль/л, iCa^{++} — 1,10 ммоль/л, С-реактивний протеїн (СРП) — 1,7 мг/л, РФ — 7,8 Од/мл, Ura — 386 мкмоль/л; ЗАС (26.06.2023): колір — жовтий, відносна щільність — 1019, рН — 8,0, білок — 5,0 г/л, глюкоза, уробілінові й кетонові тіла — не виявлено, реакція на кров — позитивна, Еп. пл. — 0–1 у полі зору, перехідний Еп. — 1–2 у полі зору, Л. — 0–2 у полі зору, Ер. змінені — 1–2 у полі зору, Ер. незмінені — 0 у полі зору, слиз і солі — не виявлені; аналіз сечі на добовий білок (26.06.2023): 10,5 г/л; RW (26.06.2023) — негативна. **Лікування:** ендоксан, езопротект.

Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 26.07.2023 по 28.07.2023 з діагнозом: ХХН І стадії: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмогенна, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистолія. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ. ГХ ІІ стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ІІА ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ФК ІІІ. Субклінічний гіпотиреоз. **Обстеження:** ЗАК (26.07.2023): Л. — 7,50 Г/л (нейтрофіли — 4,13 Г/л (55,1 %), лімф. — 2,79 Г/л (37,2 %), мон. — 0,51 Г/л (6,8 %), еоз. — 0,05 Г/л (0,6 %), базофіли — 0,02 Г/л (0,3 %)), Ер. — 4,94 Т/л, Нб — 149 г/л, середній об'єм Ер. (MCV) — 90,0 фл, гематокрит — 44,4 %, середній вміст Нб в Ер. (MCH) — 30,2 пг, середня концентрація Нб в Ер. (MCHC) — 336 г/л, ширина розподілу Ер. (RDW-SD) — 41,1 фл, RDW-CV — 12,9 %, Тр. — 213 Г/л, середній об'єм Тр. (MPV) — 9,3 фл, тромбоцит (PCT) — 0,199 %, ширина розподілу Тр. (PDW-SD) — 10,5 фл, PDW-CV — 14,7 %, відсоток великих Тр. (PLC-C) — 46 Г/л, PLC-R —

21,6 %, ШОЕ — 37 мм/год; біохімічний аналіз крові (26.07.2023): глюкоза — 6,6 ммоль/л, загальний білок — 52 г/л, альбумін — 35 г/л, загальний білірубін — 19,1 мкмоль/л, прямий білірубін — 6,0 мкмоль/л, непрямий білірубін — 13,1 мкмоль/л, АлАТ — 35 Од/л, АсАТ — 29 Од/л; ЗАС (26.07.2023): питома вага — 1015, рН — 5,0, білок — 14,0 г/л, Еп. пл. — 1–2 у полі зору, Еп. перехідний — 0–1 у полі зору, Еп. нирковий — 0–1 у полі зору, Ер. незмінені — 0–1 у полі зору, Ер. змінені — 0–1–2 у полі зору, циліндри (Ц.) гіалінові — 1–2 у полі зору; аналіз сечі на добовий білок (26.07.2023): 13 г/л. **Лікування:** ендоксан, проксіум.

Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 28.08.2023 по 30.08.2023 з діагнозом: ХХН І стадії: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмогенна, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистолія. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ. ГХ ІІ стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ІІА ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ФК ІІІ. Субклінічний гіпотиреоз. **Обстеження:** ЗАК (28.08.2023): Л. — 7,8 Г/л, Ер. — 4,92 Т/л, Нб — 145 г/л, к.п. — 0,8, Тр. — 240 Г/л, ШОЕ — 6 мм/год; біохімічний аналіз крові (28.08.2023): глюкоза — 6,1 ммоль/л, загальний білок — 46 г/л, альбумін — 26 г/л, загальний білірубін — 31,8 мкмоль/л, прямий білірубін — 9,3 мкмоль/л, непрямий білірубін — 22,5 мкмоль/л, АлАТ — 12 Од/л, АсАТ — 17 Од/л, лужна фосфатаза — 56 Од/л, альфа-амілаза — 22 Од/л, Среа — 110 мкмоль/л, Urea — 5,7 ммоль/л, K^+ — 3,8 ммоль/л, Na^+ — 139 ммоль/л, iCa^{++} — 1,2 ммоль/л, СРП — 0,7 мг/л, РФ — 31,9 Од/мл, антистрептолізин-О (АСЛ-О) — 31 Од/мл, Ura — 403 мкмоль/л; коагулограма (28.08.2023): АЧТЧ — 37 с, МНВ — 1,01, тр. ч. — 16 с, протромбіновий час (протр. ч.) — 12,7 с; протр. ч. за Квіком — 76,6 %; ЗАС (28.08.2023): колір — жовтий, відносна щільність — 1008, рН — 8,0, білок — 4,0 г/л, глюкоза, уробілінові й кетонові тіла — не виявлено, реакція на кров — позитивна (++) , нітроти — +/+, Еп. пл. — 1–2 у полі зору, Л. — 4–5 у полі зору, Ер. незмінені — 0–1 у полі зору, слиз, бактерії та солі — не виявлені; аналіз сечі на добовий білок (28.08.2023): 13,0 г/л; RW (28.08.2023) — негативна; сироватковий амілоїд А (11.08.2023) — 2,6 мг/л; сироватковий каппа вільні ланцюги (білок Бенс-Джонса) (16.08.2023) — 22,6 мг/л; сироватковий лямбда вільні ланцюги (білок Бенс-Джонса) (16.08.2023) — 193 мг/л; коефіцієнт вільних легких ланцюгів (16.08.2023) — 0,12; сечовий каппа вільні ланцюги (білок Бенс-Джонса) (16.08.2023) < 5,9 мг/л; сечовий лямбда вільні ланцюги (білок Бенс-Джонса) (16.08.2023) < 5,2 мг/л; ЕКГ (29.08.2023). **Лікування:** ендоксан, омепразол.

Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 27.09.2023 по 04.10.2023 з діагнозом: ХХН І стадії: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмоген-

на, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоія. БПНПГ. БПВГ ЛНПГ. ГХ II стадії, 2-го ступеня, ризик 4. Гіпертензивне серце. СН ПА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ. ФК III. Субклінічний гіпотиреоз. ДГПЗ. **Обстеження:** онкологічна панель (27.09.2023): β_2 -мікроглобулін — 2408,0 нг/мл; біохімічний аналіз крові (27.09.2023):

глюкоза — 6,7 ммоль/л, загальний білок — 48 г/л, альбумін — 30 г/л, загальний білірубін — 24,1 мкмоль/л, прямий білірубін — 9,7 мкмоль/л, непрямий білірубін — 14,4 мкмоль/л, АЛАТ — 31 Од/л, АсАТ — 28 Од/л, лужна фосфатаза — 100 Од/л, альфа-амілаза — 39 Од/л, Среа — 88 мкмоль/л, Urea — 4,7 ммоль/л, холестерин — 5,4 ммоль/л, K^+ — 4,1 ммоль/л, Na^+ — 139 ммоль/л, хлор (Cl^-) — 1,19, магній (Mg^{++}) — 0,81, СРП — 1,2 мг/л, РФ — 10,4 Од/мл, АСЛ-О — 25 Од/мл, UгA — 404 мкмоль/л; біохімічний

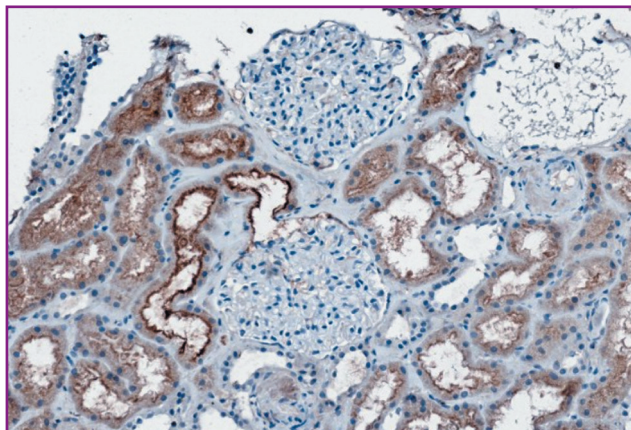


Рисунок 1. Імуногістохімія: амілоїд А.
Негативне забарвлення (0) конго червоним

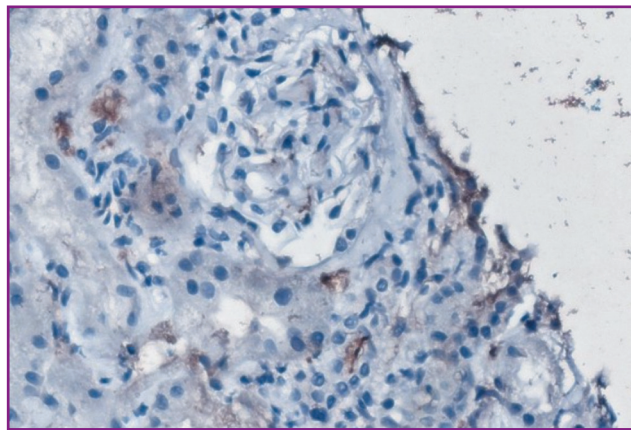


Рисунок 4. Імуногістохімія: IgM.
Негативне забарвлення (0)

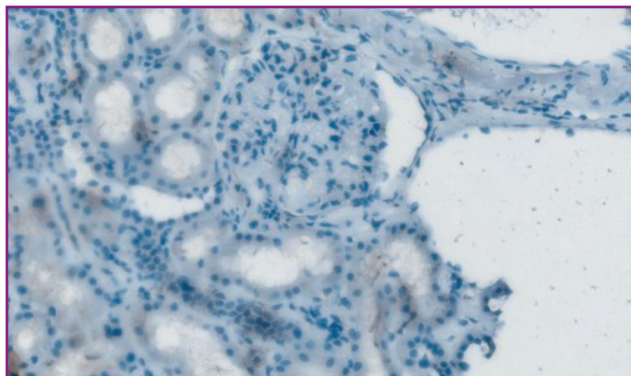


Рисунок 2. Імуногістохімія: IgG.
Негативне забарвлення (0)

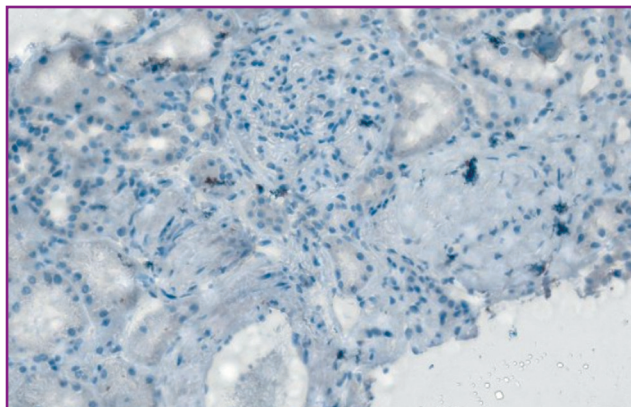


Рисунок 5. Імуногістохімія: IgG₄.
Негативне забарвлення (0)

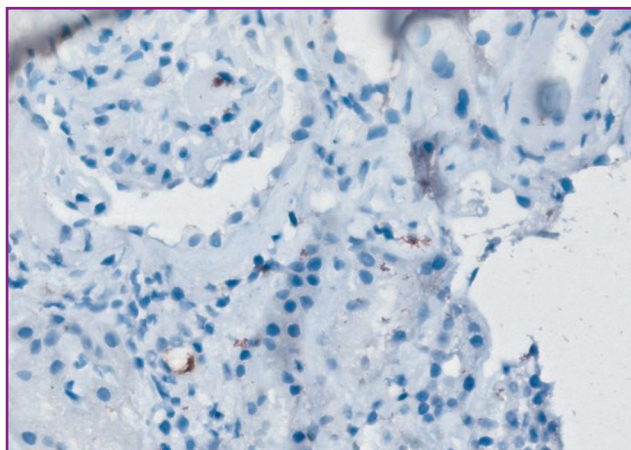


Рисунок 3. Імуногістохімія: IgA.
Негативне забарвлення (0)

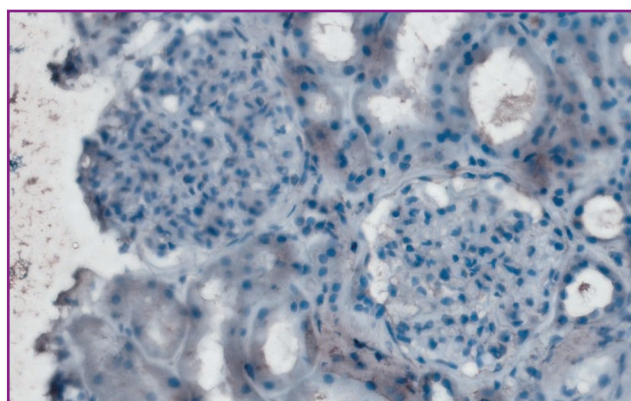


Рисунок 6. Імуногістохімія: комплемент C₃.
Негативне забарвлення (0)

аналіз крові (02.10.2023): загальний білок — 44 г/л, альбумін — 28 г/л, Среа — 81 мкмоль/л, холестерин — 4,3 ммоль/л, K^+ — 4,3 ммоль/л, Na^+ — 139 ммоль/л, U_{TA} — 390 мкмоль/л; серологічні маркери вірусних гепатитів (02.10.2023): поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAgII) — 0,089 МО/мл, антитіла до вірусного гепатиту С (antiHCVII) — 0,127; ЗАС (27.09.2023): колір — жовтий, відносна щільність — 1020, рН — 8,0, білок — 10,0 г/л, глюкоза, уробілінові та кетон-

ві тіла — не виявлені, реакція на кров — позитивна, Еп. пл. — 1–2 у полі зору, перехідний Еп. — 0–1 у полі зору, Л. — 0–1–2 у полі зору, Ер. змінені — 1–2–3 у полі зору, Ер. незмінені — 1–2 у полі зору, слиз і солі — не виявлені; аналіз сечі на добовий білок (02.10.2023): 7,0 г/л; консультація уролога (03.10.2023): доброякісна гіперплазія передміхурової залози. **Лікування:** альбумен, омепразол, реополіглюкін, фуросемід.

Відомо, що пацієнт отримував глюкокортикостероїди (ГКС) — дексаметазон (16 мг/добу 2 тижні). По-перше, вони не дали очікуваного ефекту, по-друге, у пацієнта погана переносимість ГКС: підвищення АТ, задуха, гіперемія обличчя. У зв'язку з чим пацієнту ГКС було відмінено і призначено пульс-терапію ендоксаном (1,0 г на місяць № 4) в обласному ревматологічному центрі за період з 03.05.2023 по 04.10.2023 (червень, липень, серпень, вересень). У зв'язку з не-ефективністю, а саме відсутністю клініко-лабораторного покращення, було відмінено даний препарат і направлено пацієнта на нефробиопсію для уточнення або виключення гломерулонефриту. Пацієнту М. за цей період (грудень 2022 — жовтень 2023) аналіз на PLA_2R не було зроблено. У приватній нефрологічній клініці професора Д.Д. Іванова пацієнту М. була зроблена черезшкірна трепанобіопсія лівої нирки під УЗ-контролем (18.10.2023). Опис препарату наведено

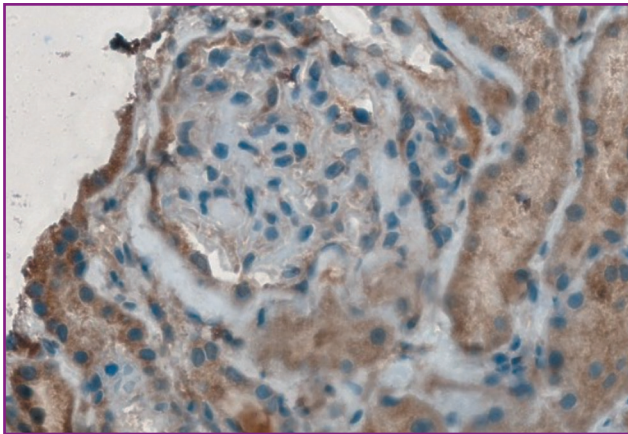


Рисунок 7. Імуногістохімія: комплемент C_{3q}. Негативне забарвлення (0)

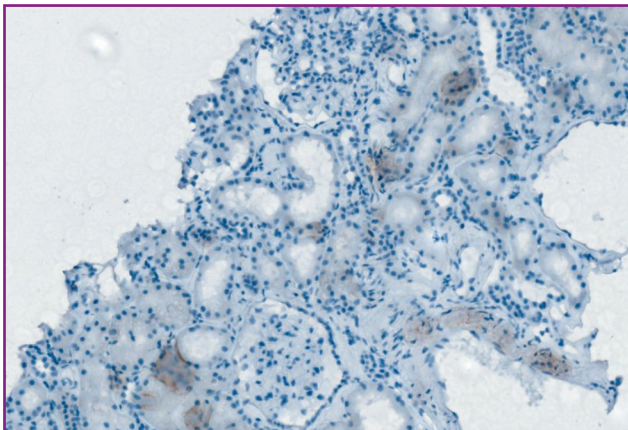


Рисунок 8. Імуногістохімія: легкі ланцюги каппа. Негативне забарвлення (0)

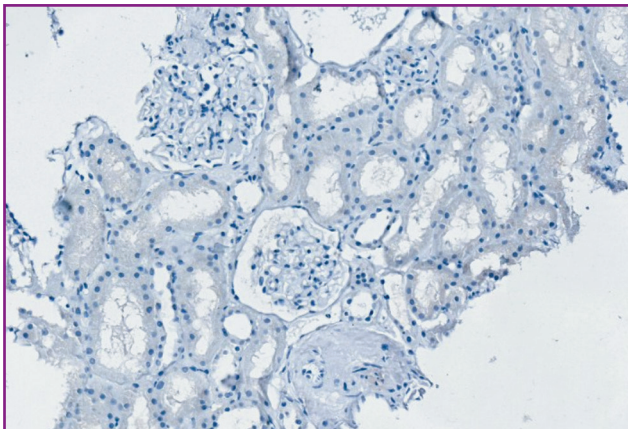


Рисунок 9. Імуногістохімія: легкі ланцюги лямбда. Негативне забарвлення (0)

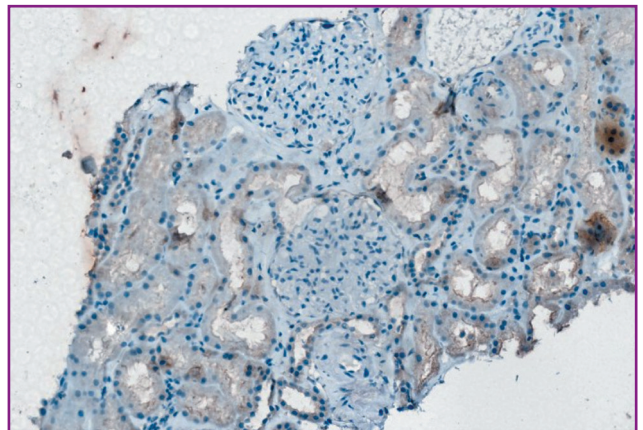


Рисунок 10. Імуногістохімія: фібриноген. Негативне забарвлення (0)

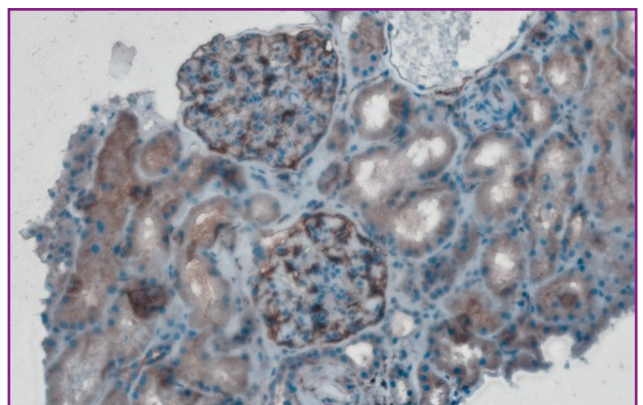


Рисунок 11. Імуногістохімія: PLA_2R . Помірне забарвлення в капілярних петлях клубочка (++)

нижче. У препараті до 12 клубочків. Клубочки з потовщенням і вогнищевим розшаруванням БМК, наявна слабка ендокapілярна проліферація. Один клубочок склерозовано повністю. Більшість каналців у стадії атрофії. Судини крупного калібру з ознаками слабого фіброзу, судини середнього калібру з помірним потовщенням стінки за рахунок фіброзу й гіалінозу. У стромі наявні помірний фіброз і помірна мононуклеарна інфільтрація. **Конго червоний** — негативне забарвлення (0) (рис. 1); **IgG** — негативне забарвлення (0) (рис. 2); **IgA** — негативне забарвлення (0) (рис. 3); **IgM** — негативне забарвлення (0) (рис. 4); **IgG₄** — негативне забарвлення (0) (рис. 5); **C₃** — негативне забарвлення (0) (рис. 6); **C₄** — негативне забарвлення (0) (рис. 7); **легкі ланцюги каппа** — негативне забарвлення (0) (рис. 8); **легкі ланцюги лямбда** — негативне забарвлення (0) (рис. 9); **фібриноген** — негативне забарвлення (0) (рис. 10); **PLA₂R** — помірне забарвлення в капілярних петлях клубочка (++) (рис. 11). **Висновок:** з урахуванням анамнезу, даних морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень картина відповідає первинному МГ. З огляду на дані лабораторно-інструментальних обстежень, а саме: збільшення рівнів сироваткових вільних ланцюгів каппа і лямбда — 22,6 мг/л (при нормі < 19,4 мг/л) і 193 мг/л (при нормі < 26,3 мг/л) відповідно, збільшення рівня β2-мікроглобуліну з 2388,0 нг/мл (за 14.12.2022) до 2408,0 нг/мл (при нормі 604–2286 нг/мл), сумнівні дані цитоморфологічного дослідження кісткового мозку (27.09.2023) — вміст плазматичних клітин 0,6 %, що недостатньо для підтвердження діагнозу множинної мієломи згідно з морфологічними критеріями діагностики, а також підозри на амілоїдоз, при дослідженні біоптату слизової прямої кишки (28.08.2023) не можна виключити повністю вторинний характер цієї мембранозної нефропатії, хоча дані морфологічного, гістохімічного й імуногістохімічного досліджень відповідають первинному МГ. Пацієнту рекомендовано виключити мієломну хворобу і хворобу легких ланцюгів.

Пацієнту за допомогою інструмента-предиктора QxMD було оцінено дворічний і п'ятирічний ризики розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок: 0,01 і 0,02 % відповідно.

Пацієнту М. було призначено ритуксимаб, 1,0 г в/в крапельно, через 2 тижні повторний прийом ритуксимабу в дозі 1,0 г. Після другого прийому ритуксимабу відзначено позитивну динаміку — зменшення добового білка в сечі з 7,0 до 3,5 г/добу через 2 тижні після його введення. Також пацієнту призначено циклофосфамід 100 мг/добу на півроку, ренопротекцію фозиноприлом 10 мг/добу. А також дапагліфлосин 10 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу і ксипамід 10 мг/добу. Через 1 місяць у пацієнта М. добова протеїнурія становила 2,5 г/добу

Пацієнту було запропоновано взяти участь у рандомізованому відкритому проспективному в паралельних групах із дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters — пошук результатів, які мають значення

для пацієнта) дослідженні ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione).

Пацієнт М. обстежений на уромодулін сечі — 2119834,0 пг/мл, що є нижче від норми і може свідчити про зниження тубулярної функції нирок.

Пацієнт був віднесений до групи високого ризику МГ, саме тому йому призначена терапія в такому обсязі згідно з рекомендаціями KDIGO. На сьогодні він має рШКФ 90 мл/хв/1,73 м² за СКД-EPI, добову протеїнурію 2,5 г/добу. План його подальшого лікування:

- 1) дієта 7А за Певзнером;
 - 2) модифікація способу життя (позбутися шкідливих звичок, уникати переохолодження, обмеження солі, нічний сон не менше за 7 годин);
 - 3) циклофосфамід 100 мг/добу, 3 місяці;
 - 4) фозиноприл 10 мг/добу під контролем АТ, ЧСС (ведення щоденника АТ);
 - 5) дапагліфлосин 10 мг/добу постійно;
 - 6) ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу ввечері після їди, постійно;
 - 7) при набряках: ксипамід 10 мг/добу в першій половині дня;
 - 8) глутатіон по 100 мг 2 рази на добу 3 місяці.
- Спостереження за пацієнтом триває далі.

Висновки

У даного пацієнта з первинним МГ і НС відзначено позитивну динаміку клініко-лабораторно-інструментальних показників і поліпшення якості життя на тлі прийому ритуксимабу.

Але з огляду на суперечливі дані результатів клініко-лабораторно-інструментального обстеження пацієнт потребує подальшого дообстеження і спостереження з контролем антитіл до PLA₂R.

Подяки. Автори висловлюють подяку асистенту кафедри нефрології та урології ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця І.М. Завальній і к.м.н. М.Д. Івановій за допомогу в обстеженні пацієнта.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу» в рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022), номер державної реєстрації 0121U100446, і «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії в пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023 рр.), номер 0119U101718.

Інформація про внесок кожного автора. Денова Л.Д. — концептуалізація, збір та аналіз інформації,

написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Кра-сьюк І.В. — методологія, пошук та опрацювання фахової літератури за темою.

References

- McDonnell T, Wu HHL, Sinha S, Chinnadurai R. The Role of PLA2R in Primary Membranous Nephropathy: Do We Still Need a Kidney Biopsy? *Genes (Basel)*. 2023 Jun 26;14(7):1343. doi: 10.3390/genes14071343.
- Raza A, Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—.
- Srinivas BH, Stephen N, Ps P. Diagnostic utility of C4d immunohistochemistry in membranous nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2023 May 20;16(5):94-98.
- Bajcsi D, Bit L, Turkevi-Nagy S, et al. The value of PLA2R antigen and IgG subclass staining relative to anti-PLA2R seropositivity in the differential diagnosis of membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2023 Aug 7;24(1):230. doi: 10.1186/s12882-023-03273-4.
- Rojas-Rivera JE, Ortiz A, Fervenza FC. Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023 Jan 2;8(3):419-431. doi: 10.1016/j.ekir.2022.12.011.
- Shah M, DeLaat A, Cavanaugh C. Treatment of membranous nephropathy: Perspectives on current and future therapies. *Front Nephrol*. 2023 Jan 27;3:1110355. doi: 10.3389/fneph.2023.1110355.
- Geng C, Huang L, Li Q, Li G, Li Y, Zhang P, Feng Y. A nomogram prediction model for treatment failure in primary membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2023;45(2):2265159. doi: 10.1080/0886022X.2023.2265159.
- Kukuy OL, Cohen R, Gilburd B, et al. The Prognostic Value of Anti-PLA2R Antibodies Levels in Primary Membranous Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2023 May 21;24(10):9051. doi: 10.3390/ijms24109051.
- Duan S, Sun L, Zhang C, et al. The thickness of glomerular basement membrane predicts complete remission in primary membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2179335. doi: 10.1080/0886022X.2023.2179335.
- Zhang S, Huang J, Dong J, et al. Efficacy and safety of rituximab for primary membranous nephropathy with different clinical presentations: a retrospective study. *Front Immunol*. 2023 Apr 28;14:1156470. doi: 10.3389/fimmu.2023.1156470.
- Ragy O, Rautemaa V, Smith A, Brenchley P, Kanigicherla D, Hamilton P. Can use of the serum anti-PLA2R antibody negate the need for a renal biopsy in primary membranous nephropathy? *PLoS One*. 2023 Feb 24;18(2):e0281726. doi: 10.1371/journal.pone.0281726.
- Chen P, Mao M, Wang C, et al. Preliminary study on the efficacy of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A single-centre experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 15;14:1044782. doi: 10.3389/fendo.2023.1044782.
- Sivagnanam H, Anand M, Senthikumar PK, Velu KB, Vishwanathan R. A Case of Pla2r and Exostosin 1 Positive Membranous Nephropathy - The Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Cureus*. 2023 Aug 17;15(8):e43619. doi: 10.7759/cureus.43619.
- Westermann L, Rottmann FA, Hug MJ, et al. Clinical covariates influencing clinical outcomes in primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2023 Aug 10;24(1):235. doi: 10.1186/s12882-023-03288-x.
- Säemann MD, Odler B, Windpessl M, et al. Diagnosis and therapy of membranous nephropathy-2023. *Wien Klin Wochenschr*. 2023 Aug;135(Suppl 5):648-655. German. doi: 10.1007/s00508-023-02261-w.
- Cheng YJ, Wang M, Wang J, Cui Z, Zhao MH. The characters of antibodies against PLA2R in healthy individuals and in the patient with PLA2R associated membranous nephropathy. *Eur J Med Res*. 2023 Mar 20;28(1):128. doi: 10.1186/s40001-023-01096-5.
- Niu X, Zhang S, Shao C, et al. Urinary complement proteins in IgA nephropathy progression from a relative quantitative proteomic analysis. *PeerJ*. 2023 Apr 11;11:e15125. doi: 10.7717/peerj.15125.
- Ma X, Fang L, Sheng L, et al. Rituximab treatment for refractory nephrotic syndrome in adults: a multicenter retrospective study. *Ren Fail*. 2023 Dec;45(1):2237124. doi: 10.1080/0886022X.2023.2237124.
- Wang YW, Wang XH, Wang HX, Yu RH. Successful treatment of patients with refractory idiopathic membranous nephropathy with low-dose Rituximab: A single-center experience. *World J Clin Cases*. 2023 Jan 26;11(3):566-575. doi: 10.12998/wjcc.v11.i3.566.
- Alberici F, Mescia F, Scolari F. The place of cyclical therapy for the treatment of membranous nephropathy in the era of rituximab. *Clin Kidney J*. 2023 Apr 10;16(9):1426-1431. doi: 10.1093/cjk/sfad081.
- Wang S, Deng Z, Wang Y, et al. Monthly mini-dose rituximab for primary anti-PLA2R-positive membranous nephropathy: a personalized approach. *BMC Nephrol*. 2023 May 26;24(1):146. doi: 10.1186/s12882-023-03206-1.
- Burke GW 3rd, Mitrofanova A, Fontanella A, et al. The podocyte: glomerular sentinel at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Front Immunol*. 2023 Jul 26;14:1201619. doi: 10.3389/fimmu.2023.1201619.
- Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. *Pocki*. 2023;12(2):26-41. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.403.
- Denova LD, Ivanov DD. Quality of life of patients with predialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion. *Pocki*. 2023;12(1):12-20. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.389.
- Denova L.D. The effect of antioxidant therapy on the course of predialysis chronic kidney disease in a patient with comorbidity. *Pocki*. 2023;12(3):45-51. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.3.2023.420.

Отримано/Received 18.09.2023

Рецензовано/Revised 06.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 19.11.2023 ■

Information about authors

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

Irina V. Krasiuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com; <https://orsid.org/0000-0002-3483-5247>.

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.

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

Authors' contribution. L.D. Denova — gathering and analyzing information, writing an article, searching and processing specialized literature on the topic, preparing the manuscript for publication; I.V. Krasiuk — search and processing of specialized literature on the topic.

L.D. Denova^{1,2}, I.V. Krasiuk²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A clinical case of primary membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome and resistance to standard treatment

Abstract. The incidence of primary membranous glomerulonephritis is 1 case per 100,000 each year (75–80 %), with a male-to-female ratio of 2 : 1. It is the cause of idiopathic nephrotic syndrome in more than 20 % of cases (over 40 % in people aged 60 and older). The problem of membranous glomerulonephritis consists in a difficult differential diagnostic search and frequent cases of resistance to treatment. Resistance to treatment may develop in 10–20 % of patients, resulting in the end-stage renal disease requiring renal replacement therapy (dialysis or kidney transplan-

tation). Our work presents the results of clinical observation of a patient with primary membranous glomerulonephritis, nephrotic syndrome and resistance to standard treatment. This patient had a positive dynamics of clinical-laboratory-instrumental indicators and an improvement in the quality of life against the background of taking rituximab.

Keywords: primary membranous glomerulonephritis; chronic kidney disease; rituximab in the treatment of glomerulonephritis; hormone resistance; clinical case