



Цей сайт призначений для медичних працівників

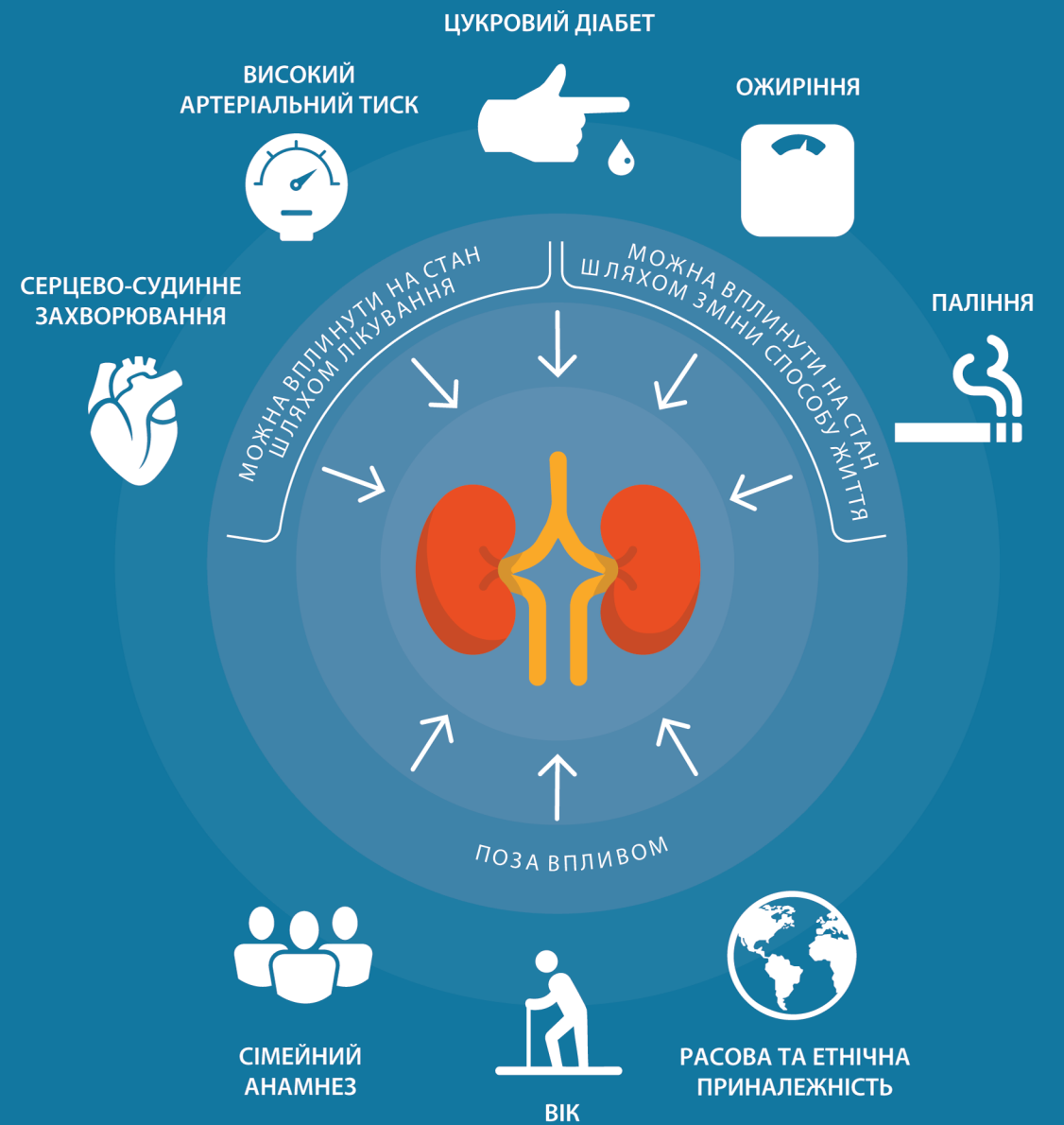
# ЗМЕНШІТЬ ВНУТРІШНЬОКЛУБОЧКОВИЙ ТИСК ДІАГНОСТУЙТЕ ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК



[www.diagnostuytehnn.com.ua](http://www.diagnostuytehnn.com.ua)

ДІЗНАЙТЕСЯ БІЛЬШЕ ПРО ВАЖЛИВІСТЬ  
ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК  
НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

# ГРУПИ РИЗИКУ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ОБСТЕЖЕННЯ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК



Ghaderian SB et al. J Renal Inj Prev. 2014;3(4):109-110. Courser WG et al. Kidney Int. 2011;80(12):1258-1270. UA-4401 Approved June 2023

Том 12, № 4, 2023

НІРКИ. KIDNEYS

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

# НІРКИ<sup>®</sup>

## KIDNEYS

ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

Том 12,  
№ 4, 2023



*Навчаємося...*

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

---

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



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 робіт  
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.  
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу  
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика  
від 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»)

www.mif-ua.com

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 «Ландпресс»

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 № 24960-14900ПР.

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)

www.mif-ua.com

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 ..... 7

**Настанови**

*Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almardini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskiene R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupt A., Knebelmann B., Mandrile G., Moochhala 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..... 8

*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) ..... 13

**Оригінальні статті**

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

Показання до нефректомії  
при захворюваннях нирок:  
аналіз 10-річного досвіду ..... 14

*Іванов Д.Д., Джаббарлі Іса Шадоглан огли,  
Завальна І.М., Денова Л.Д.*

Особливості надання нефрологічної  
допомоги в Україні під час воєнного стану... 18

**Погляд на проблему**

*Звенігородська Г.Ю., Кислова Ю.О.,  
Андруневич Р.Р.*

Нові досягнення в дитячій нефрології:  
результати ESPN 2023 ..... 25

**Contents****Editor's Page**

Appeal of Editor-in-Chief ..... 7

**Guidelines**

*Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almardini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskiene R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupt A., Knebelmann B., Mandrile G., Moochhala 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 ..... 8

*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 ..... 13

**Original Articles**

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

Nephrectomy indications  
in kidney diseases:  
10-years' experience study ..... 14

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

Features of nephrology care  
in Ukraine during martial law ..... 18

**Looking at the Problem**

*G.Yu. Zvenigorodska, Yu.O. Kislova,  
R.R. Andrunevich*

New advances in pediatric nephrology:  
ESPN 2023 results ..... 25

# ДУОНЕФРИЛ®

## ПРИРОДНА ПІДТРИМКА НИРОК

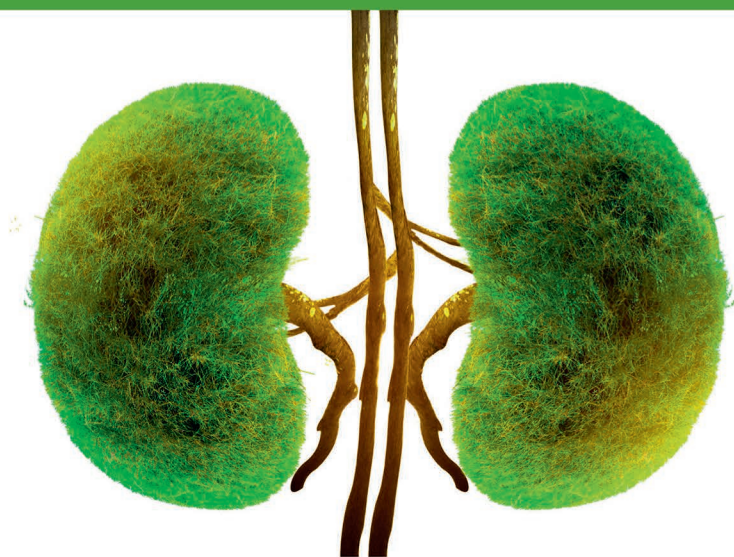
- ✓ ПОКРАЩУЄ КЛУБОЧКОВУ ФІЛЬТРАЦІЮ ТА ДІУРЕЗ
- ✓ ЗМЕНШУЄ РІВЕНЬ КРЕАТИНІНУ І СЕЧОВИНИ
- ✓ МАЄ БЕЗПЕЧНИЙ ПРОФІЛЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТА НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Склад. Капсула містить: активні інгредієнти: ЕКСТРАКТ СТЕБЛА І ЛИСТЯ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАТОЇ (*LESPEDEZA CAPITATA*) – 300 МГ (МГ), СИЛІМАРИН (*SILYMARIN*) – 50 МГ (МГ)

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/5544 від 09.09.2022 р.



## НАТУРАЛЬНИЙ НЕФРОПРОТЕКТОР ДЛЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК



КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ НАТУРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ **ДУОНЕФРИЛ®**

**ДУОНЕФРИЛ®** РЕКОМЕНДОВАНИЙ ЯК ДОДАТКОВЕ ДЖЕРЕЛО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ, ЩО СПРІЯЮТЬ НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК.

Біологічно активні речовини **ДУОНЕФРИЛ®** СПРІЯЮТЬ ЗБІЛЬШЕННЮ НИРКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ ТА ДІУРЕЗУ (ПРИСКОРЮЮЧИ ВИВЕДЕННЯ АЗОТИСТИХ ШЛАКІВ І СПРІЯЮЧИ ЗМЕНШЕННЮ АЗОТЕМІЇ), ЗМЕНШУЮТЬ ОКИСНИЙ СТРЕС ТА ЗАПОБІГАЮТЬ МІКРОЗАПАЛЕННЮ.

ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (PLANTECH, ФРАНЦІЯ)

ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO / HACCP

ТОВ «НУТРИМЕД» ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 ■ Київ ■ Україна

T. 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



**Сучасна фармакотерапія**

Чистик Т. Лікування і профілактика інфекції сечових шляхів: Пембіна-Блю та Пембіна-Біотик .....	31
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 .....	35

**Modern Pharmacotherapy**

T. Chistyuk Treatment and prevention of urinary tract infections: Pembina-Blue and Pembina-Biotic .....	31
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 .....	35

**Огляд**

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д., Джаббарлі І. Психосоматичні аспекти нефрологічної патології (огляд літератури).....	41
Кравець О.В., Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Криштафор Д.А. Пошкодження нирок при опіковій хворобі. Частина 1. Патоморфологія (огляд літератури) .....	46

**Review**

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets, I. Jabbarli Psychosomatic aspects of renal pathology (literature review) .....	41
O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.V. Gorbuntsov, D.A. Krishtafor Kidney damage in burn disease. Part 1. Pathomorphophysiology (literature review) .....	46

**Клінічне спостереження**

Денова Л.Д., Красюк І.В. Клінічний випадок первинного мембранозного гломерулонефриту з нефротичним синдромом і резистентністю до стандартного лікування.....	54
---	----

**Clinical Observation**

L.D. Denova, I.V. Krasiuk A clinical case of primary membranous glomerulonephritis with nephrotic syndrome and resistance to standard treatment .....	54
--	----

**Для наших пацієнтів**

Зелена нефрологія .....	64
-------------------------	----

**For Our Patients**

Green nephrology .....	64
------------------------	----

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., Cerkauskiene R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupt A., Knebelmann B., Mandrile G., Moochhala 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. Консенсусні твердження щодо ведення пацієнтів з ПГО або з підозрою на ПГО**

№	Положення	Оцінка
1	2	3
<b>Генетика</b>		
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)
<b>Діагностика</b>		
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 <sup>a</sup>	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)
<b>Консервативне лікування</b>		
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 <sup>2</sup> 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)
<b>Лікування діалізом</b>		
21	Ми пропонуємо розглянути можливість замісної ниркової терапії до того, як розвинується 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 <sup>2</sup> на 1 м <sup>2</sup> ППТ) з максимальним кровотоком (> 150–200 см <sup>3</sup> /хв/м <sup>2</sup> 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)
<b>Трансплантація</b>		
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 <sup>2</sup> ), 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 <sup>2</sup> )	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)
<b>Урологія</b>		
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)
<b>Дитячий оксалоз</b>		
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)
<b>RNAi-терапія</b>		
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 <sup>2</sup> , 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-оксоглутарат; PCNL — черезшкірна нефролітомія; ПГО — первинна гіпероксалурія; RNAi — РНК-інтерференція; <sup>a</sup> — 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 <sup>-</sup> , 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 <sup>+</sup> , 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 <sup>-</sup> , 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 <sup>+</sup> , 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 <sup>+</sup> )	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 літаз 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 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup>**

— 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, гліколітів, цитратів, кальцію та креатиніну в сечі (2 × 24 години), а також оцінку функції нирок, електrolітів, рівня вітаміну В<sub>6</sub> (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 м<sup>2</sup> 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 В<sub>6</sub> (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 м<sup>2</sup>, дотримуйтеся вказівок, вказаних для пацієнтів з первинною гіпероксалурією і рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 Frangou<sup>1</sup>, Annette Bruchfeld<sup>2,3</sup>, Gema M. Fernandez-Juarez<sup>4</sup>, Jürgen Floege<sup>5</sup>, Dimitrios Goumenos<sup>6</sup>, Sarah M. Moran<sup>7</sup>, Stefanie Steiger<sup>8</sup>, Kate I. Stevens<sup>9</sup>, Kultigin Turkmen<sup>10</sup>, Andreas Kronbichler<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Limassol General Hospital, Limassol, Cyprus; University of Nicosia Medical School, Nicosia, Cyprus

<sup>2</sup>Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

<sup>3</sup>Department of Renal Medicine, Karolinska University Hospital and CLINTEC Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>4</sup>Department of Nephrology, Hospital Unversitatio La Paz, Madrid, Spain; Instituto de Investigacion la Paz, IDIPaZ, Spain

<sup>5</sup>Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

<sup>6</sup>Department of Nephrology and Renal Transplantation, Patras University Hospital, Patras, Greece

<sup>7</sup>Cork University Hospital, University College Cork, Cork, Ireland

<sup>8</sup>Renal Division, Department of Medicine IV, Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

<sup>9</sup>Glasgow Renal and Transplant Unit, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, UK

<sup>10</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Turkey

<sup>11</sup>Department of Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

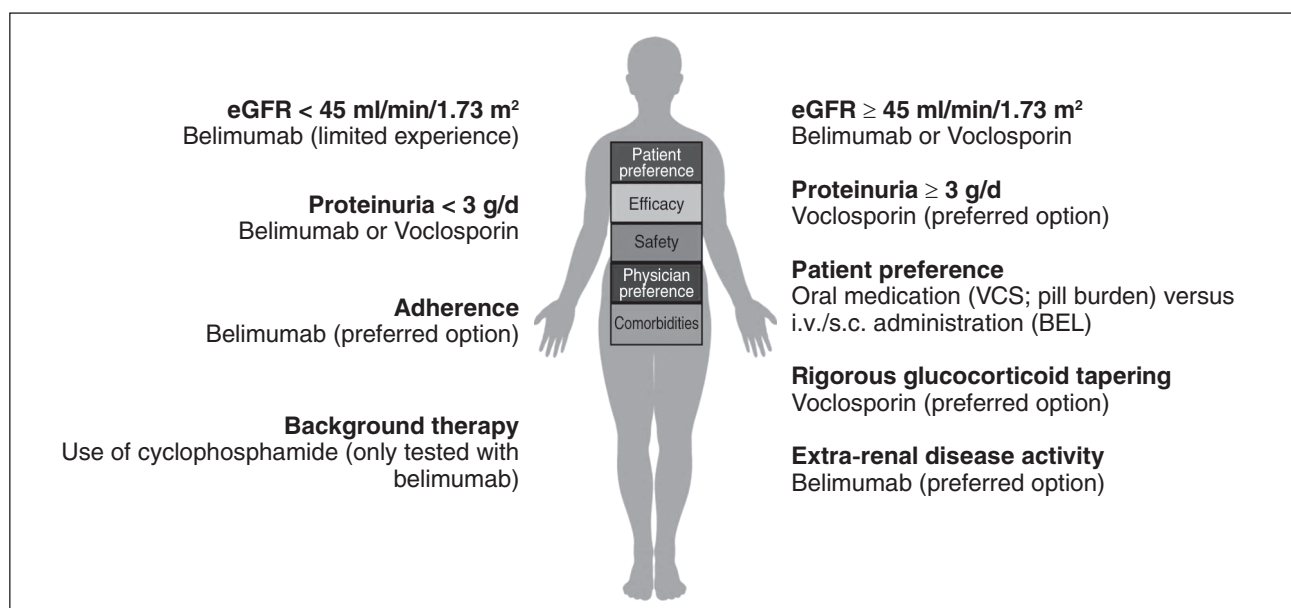


Figure 1. Specific considerations when evaluating the optimal currently approved add-on therapy of a patient with active lupus nephritis (LN) class III–V

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

**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]. Zelhof 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-

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

- Zelhof B., McIntyre I.G., Fowler S.M., Napier-Hemy R.D., Burke D.M. et al. Nephrectomy for benign disease in the UK: results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. *BJU Int.* 2016. 117. 138-144.
- Breish M.O., Whiting D., Sriprasad S. Laparoscopic Nephrectomy in Patients with Previous Abdominal Surgery. *Cureus.* 2020 Feb 14. 12(2). e6991. doi: 10.7759/cureus.6991.
- Hadjipavlou M., Khan F., Fowler S., Joyce A., Keeley F.X., 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.
- El-Asmar J.M., Ayoub C.H., 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.
- Keshavamurthy R., Gupta A., Manohar C.S., Karthikeyan V.S., Singh V.K. 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.
- Ezomike U.O., Modekwe V.I., Ekenze S.O. 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.
- Demirtaş A., Gülezer A.S., Sönmez G., Demirtaş T., Tombul Ş.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.
- Chiruvella M., Tamhankar A.S., Ghose S.M., Bendigeri M.T., Reddy Kondakindi P.C., Ragoori D. 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.
- Nasrallah G., Souki F.G. Perianesthetic Management of Laparoscopic Kidney Surgery. *Curr. Urol. Rep.* 2018 Jan 18. 19(1). 1.
- Jindal T., Mukherjee S., Koju R., Nitesh S., Phom D. Simplifying Laparoscopic Nephrectomy for Beginners: Double Window Technique with En Bloc Hilar Stapling. *Cureus.* 2021 Jul 1. 13(7). e16090.
- Gächter A., Halling T., Shariat S.F., Moll F.H. 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-19<sup>th</sup> Century: A New Analysis of Scientific Papers from the 19<sup>th</sup> Century. *Urol. Int.* 2019. 102(1). 1-12. doi: 10.1159/000492156.
- Pang H.Y.M., Chalmers K., Landon B., Elshaug A.G., Matelski J. 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.
- Khan T.M., Anwar M.S., Shafique Z., Nawaz F.K., Karim M.S. 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 R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J., Dierks S.M., Meretyk S. et al. Laparoscopic Nephrectomy: Initial Case Report. *J. Urol.* 2017 Feb. 197(2S). S182-S186. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.074.

15. Jarzemski P., Listopadzki S., Slupski P., Jarzemski 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 Nonfunctional 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., Ban Y., Shan G. 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 C.M. Does laparoscopic transperitoneal simple nephrectomy for inflammatory and non-in-

flammatory kidneys differ? *Springerplus.* 2016 Aug 17. 5(1). 1358. doi: 10.1186/s40064-016-2945-3.

19. Gülpınar M.T., Akçay M., Sancak E.B., Akbaş A., Tepeler A. et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic nephrectomy outcomes in atrophic and hydronephrotic kidneys. *Turk. J. Urol.* 2015 Dec. 41(4). 181-4. 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., Si-Tu J., Lu L. 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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, піелонефрит і автосомно-домінантний полікістоз нирок. Серед ускладнень зареєстровані тромбцитопенія, 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 тромбцитопенія, 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; камінь; лапароскопія

УДК 616.61-082-053.32

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.426>

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

**Резюме. Актуальність.** Усі наявні у світовій літературі дані досліджень з цієї проблеми здебільшого не опубліковані та стосуються надання гемодіалізої 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

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

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*, загострюватись хронічні захворювання та виникати ушкодження внаслідок саме військової активності (рис. 1) [2].

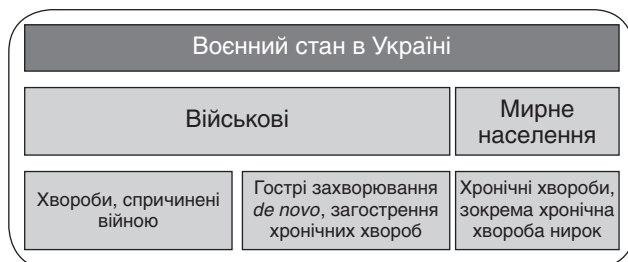


Рисунок 1. Групи постраждалих унаслідок військових дій

**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 нефрологічній 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-

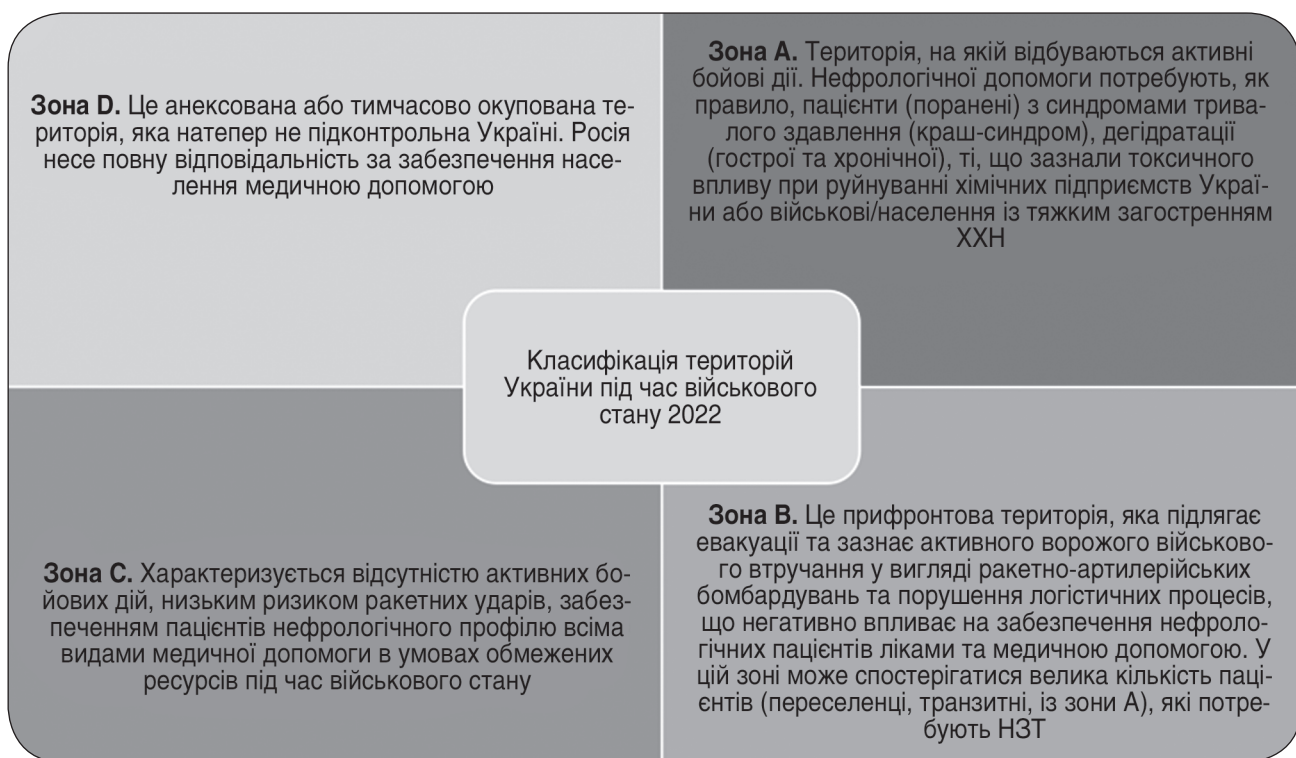
ська, Херсонська та Запорізька області), там, де обмежені можливості надання нефрологічної допомоги (центральна частина України), і ті території, де повністю збережені і навіть розширені порівняно із довоєнним станом можливості надання спеціалізованої нефрологічної допомоги (захід України, зокрема Львів).

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

**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)

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-нефронпатія, 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/м<sup>2</sup>, 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/м<sup>2</sup> (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/м<sup>2</sup>, 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 Аксемедин — Accelerator of Medical Information (акселератор медичної інформації). Аксемедин — 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

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 циклоспоринолу 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/м<sup>2</sup>, 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. Імплантовано двошпросвітний 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 мирний 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.

## Список літератури

1. Ukraine — Complex Emergency Fact Sheet #22, Fiscal Year (FY) 2023 — Ukraine | ReliefWeb.
2. Garry S., Checchi F. Armed conflict and public health: into the 21<sup>st</sup> century. *J. Public Health*. 2020. 42. e287-98. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdz095>.
3. United Nations High Commissioner for Refugees official website. Available from: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine> (7 November 2023, date last accessed).
4. United Nations Regional Information Center for Western Europe official website. Available from: <https://unric.org/en/the-un->

*and-the-war-in-ukraine-key-information/* (30 October 2023, date last accessed).

5. Tuğlular S., Luyckx V., Vanholder R., Skoberne A., Wiecek A., Nistor I., et al., on behalf of the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. Lessons learned during the war in Ukraine: a report from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 Sept. 38. 9. 1960-1968. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad053>.

6. Ivanov D.D. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). *Kidneys*. 2023 July. 12(2). 100-106. DOI: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.

7. Movement Picture: Russia-Ukraine International Armed Conflict and impacted countries, February 2022 — June 2023 — Ukraine | ReliefWeb.

8. Sever M.S., 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*. 2022. 38. 56-65. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac247>.

9. 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> (26 February 2023, date last accessed).

10. Ivanov D.D. Professor D. Ivanov's report at the KfH-Symposium Nephrologie & Rezerifizierung für Hypertensiogeninnen DHL® 19 (November, 2022, online-seminar). *Kidneys*. 2023 January. 11(4). 212-217. DOI: 10.22141/2307-1257.11.4.2022.385.

11. Denova L.D., Ivanov D.D., Andrunovich R.R., Korzh O.M., Krasnyuk E.K. Nephrological care in the conditions of martial law in Ukraine. *Kidneys*. 2022. 11(3). 7-20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.3.2022.372>.

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. PMID: 35301700; PMCID: PMC8929456.

13. Bodas M., Kirsch T.D., Peleg K. Top hazards approach — rethinking the appropriateness of the All-Hazards approach in disaster risk management. 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212420919316358>. Accessed 25 Aug 2022.

14. Sever M.S., Sever L., Vanholder R. Disasters, children and the kidneys. *Pediatr. Nephrol*. 2020. 35. 1381-1393.

15. Childfund. The devastating impact of natural disasters. 2013. <https://www.childfund.org/Content/NewsDetail/2147489272/>. Accessed 4 June 2022.

16. EM-DAT, The Internationale Disaster Database (2021) 2021 Report. <https://www.emdat.be/publications>. Accessed 4 June 2022.

17. Kolesnyk M., Dudar I., Stepanova N., Loboda O., Shifri I., Honchar Y., 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. 1(77). 3-8. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.01).

18. ISN%20Atlas\_2023%20Digital\_REV\_2023\_04\_10.pdf.

19. Milián I.N. et al. Escola de Cultura de Pau. Alert 2021! Report on conflicts, human rights and peacebuilding. Barcelona: Icaria, 2021. <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/alerta21i.pdf>. Accessed 4 June 2022.

20. Graham G. *Save the Children Stop the war on children*. 2019. Available at: <https://www.stopwaronchildren.org/> Accessed April 5, 2022.

21. Center for the study of traumatic stress disasters and poverty: *natural disasters disproportionately affect the world's low-income countries*. [https://www.cstsonline.org/assets/media/documents/CSTS\\_FS\\_Disasters\\_and\\_Poverty\\_Natural\\_Disasters\\_Disproportionally\\_Affect\\_the\\_Worlds\\_low\\_income.pdf](https://www.cstsonline.org/assets/media/documents/CSTS_FS_Disasters_and_Poverty_Natural_Disasters_Disproportionally_Affect_the_Worlds_low_income.pdf). Accessed 25 Aug 2022.

22. United Nations High Commissioner for Human Rights (OHCHR). 2022. *Number of civilian casualties during the war in Ukraine 2022*.

23. Vanholder R., De Weggheleire A., Ivanov D.D., Luyckx V., Slama S., Sekkarie M., et al. *Continuing kidney care in conflicts*. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00588-7>.

24. Smith R.S., Zucker R.J., Frasso R. *Natural disasters in the Americas, dialysis patients, and implications for emergency planning: a systematic review*. *Prev. Chronic Dis.* 2020. 17. E42.

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](mailto:ivanovdd@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Jabbarli Isa Shadoglan Ogli, 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](mailto: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 Ogli 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.<sup>1</sup>, Кислова Ю.О.<sup>2</sup>, Андруневич Р.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

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

<sup>3</sup>КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

## Нові досягнення в дитячій нефрології: результати ESPN 2023

**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), ІgА-нефропатії; дапагліф-лозин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок і піо-глітазон при протеїнурії. Були подані нові підходи до лікування ІgА-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

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 (4<sup>th</sup> 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) NERPROVIR-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 мофетилом 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 дапагліфлосин (інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу) при хронічній хворобі нирок (ХХН).

Широко обговорювалися питання антибіотико-профілактики в дітей з різним ступенем міхурово-се-

човідного рефлюксу (МСР). Так, група дослідників з 39 центрів у Європі вивчали вплив тривалої антибіотико-профілактики на запобігання інфекції сечової системи (ІСС) у новонароджених (1–5 міс. життя) з МСР III, IV, V без ІСС в анамнезі протягом 24 місяців. Виявилось, що антибіотико-профілактика 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, обговорювалися 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 пройти 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 імуніпрофілактики:

- 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 (МППГН) — 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;
- МППГН — 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.

### **Список літератури**

1. Ivanov D., Lagodych Ye., Bezruk V., Shevchuk D., Vakulenko L., Zavalna I. et al. *Su-3MP 100. Lessons of war: Children's nephrological care in Ukraine. Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. Pediatric Nephrology. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06094-7>.*

2. Lagodych Ye., Ivanov D., Vakulenko L., Zavalna I., Melnyk I. *Fr-P 101. Use of Rituximab in glomerular pathology in children. Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. Pediatric Nephrology. 2023. <https://doi.org/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](mailto: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: [ykislova@gmail.com](mailto:ykislova@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](mailto: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. Zvenigorodska<sup>1</sup>, Yu.O. Kislova<sup>2</sup>, R.R. Andrunovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>Saint Nicholas Hospital, MNPE "First Territorial Medical Association of Lviv", Lviv, Ukraine

<sup>3</sup>West 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) 55<sup>th</sup> 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

# Пембіна-Біотик

Pembina-Biotic capsules

капсули

Для покращення стану  
сечовивідних шляхів  
при інфекціях

SEFAC Sociedad Española de Farmacia  
Clínica, Familiar y Comunitaria

Механічний захист:  
антиадгезія з журавлиною<sup>4</sup>

Хімічний захист:  
баланс рН за допомогою  
аскорбінової кислоти<sup>2, 3</sup>

Комплекс лактобактерій

 АВ-ВІОТІС<sup>5</sup>

Потрійний захист  
від інфекцій  
сечовивідних шляхів<sup>1, 5</sup>



Еталонна ефективність у пригнічуванні патогенних штамів сумісний з антибіотиками, які використовуються для лікування ІСШ: фосфоміцином, ципрофлоксацином і амоксициліном<sup>1, 5</sup>

**Склад на одну капсулу:** активні інгредієнти: сухий екстракт листя шавлії (*Salvia officinalis*)<sup>\*</sup> 100 мг (mg), екстракт плодів журавлини великоплідної (*Vaccinium macrocarpon*) 200 мг (mg), метиліонію хлорид 30 мг (mg); допоміжні речовини: наповнювач: кукурудзяний крохмаль спільної обробки; антикоагулянт: стеарат магнію; склад капсули: желюючий агент желатин, вода очищена, барвники: діамантовий чорний, діамантовий синій, поносо 4R, азуробін (\*на основі мальтодекстрину та кремнію діоксиду, містить 20 % тритерпенових кислот і 15 % урсолової кислоти). Без ГМО. **Харчова (поживна) цінність на 100 г (g) продукту:** білки – 7,5 г (g); жири – 0 г (g); вуглеводи – 85,3 г (g). **Енергетична цінність (калорійність) на 100 г (g) продукту:** 1553 кДж (kJ)/371 ккал (kcal). **Рекомендації щодо застосування:** може бути рекомендована лікарем в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин природного походження: флавоноїдів, глікозидів, сапонінів, органічних кислот, ефірних олій та інших речовин, з метою створення оптимальних умов функціонування сечовивідної системи, застосування при інфекціях сечового міхура та нирок, при сечокам'яній хворобі, в тому числі дієтична добавка, завдяки складу, виявляє антибактеріальну, сечогінну та підкислюючу властивість та запобігає утворенню каменів у нирках. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим при наявності симптомів патології сечовивідної системи: по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 15 днів; для попередження симптомів патології сечовивідної системи: по 1 капсулі на день протягом місяця. Капсули слід запивати достатньою кількістю води. **Рекомендований термін споживання:** 1 місяць, надалі доза та термін споживання узгоджується з лікарем індивідуально. Не слід перевищувати рекомендовану добову дозу. **Застереження при застосуванні:** індивідуальна підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. Не рекомендовано вживати продукт при вагітності та в період годування груддю, не застосовувати хворим на епілепсію, атрофічний гастрит, при гіпоацидних станах, людям, які чутливі до аспірину та мають непереносимість певних цукрів. Продукт слід застосовувати з обережністю в комбінації з речовинами, які блокують тромби (варфарин) або зменшують кислотність шлунка (омепразол, циметидин, ранітидин). **Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Форма випуску:** 10 капсул в блістері; 2 блістери в картонній коробці. **Маса нетто 1 капсули:** 520 мг (mg) ± 5 %. **Строк придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці при температурі до 25 °C, в сухому та недоступному для дітей місці. **Виробник:** Полісано Фармасютікалс С.А., шосе Алба Юлія, № 156, 550052 Сібіу, Румунія, тел.: +40 269 259 993, факс: +40 269 259 992 / Polisano Pharmaceuticals S.A., Alba Iulia Highway, No. 156, 550052 Sibiu, Romania. www.polisanopharmaceuticals.ro. **Імпортер:** ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШН», вул. Тургенєвська, буд. 32А, офіс 4, 01054, м. Київ, Україна, тел.: +38 (044) 222-53-65.

1. Simón E. et al. Screening of Lactobacilli strains of human origin candidates for the prevention of urinary tract infections. Ann. Nutr. Metab. 2019.

2. Padayatty S.J. et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. J Am Coll Nutr. 2003.

3. Ochoa-Brust G.J. et al. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2007.

4. Wang C.H. et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012.



Silvestrini

## Лікування і профілактика інфекції сечових шляхів: Пембіна-Блю та Пембіна-Біотик

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) дуже поширені у світі, характеризуються високим ризиком ускладнень і формування хронічних запальних процесів. Це одна з найбільш частих причин застосування антибіотиків, а також значних фінансових витрат для системи охорони здоров'я. Бувши одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, ІСШ сприяли формуванню імунозалежних/імунонезалежних захисних реакцій в людському організмі. Однак і мікробні патогени виробили низку факторів вірулентності: інгібування міграції нейтрофілів у вогнище запалення, можливість зниження імунної відповіді при реінфекції, а також виживання всередині макрофага і формування стійкості до антибіотиків.

Через формування резистентності мікробіоти сечових шляхів до антибактеріальних засобів актуальним залишається пошук препаратів для лікування та профілактики ІСШ, які стали б альтернативою антибіотикам. Згідно з оглядами іноземної літератури, препарати метиленового синього мають широкі перспективи в контексті використання у випадках резистентності мікробної флори до антибактеріальних препаратів, як додаткової терапії, а також для профілактики рецидивуючих ІСШ.

**Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Дмитро Фінансович Іванов виступив з доповіддю «Лайфхаки сучасного нефролога. Методи діагностики та лікування», перша частина якої була присвячена інфекціям сечових шляхів.**

ІСШ є найчисленнішою групою в структурі нефрологічних захворювань та посідають друге-третє місце серед інфекцій організму людини загалом. Тактика ведення пацієнтів з ІСШ постійно вдосконалюється з урахуванням результатів клінічних досліджень і настанов Європейської асоціації урологів (EAU). Наразі чітко простежується тенденція до використання лише тих методів обстеження, що мають найвищий ступінь доказовості, а також до більш раціонального підходу у фармакотерапії.

ІСШ розглядаються як мікробно-запальне ураження органів сечової системи без уточнення топічного рівня ураження. За своїм перебігом ІСШ можуть бути гострими (менше ніж 3 місяці) або хронічними (3 місяці і більше), неускладненими або ускладненими. За рівнем інфекції, згідно з останніми рекомендаціями EAU, виділяють уретрити, цистити, пієлонефрити і уросепсис. Перенесені в дитинстві інфекції, урологічні операції та наявність сечокам'яної хвороби підвищують ризик розвитку ускладнень ІСШ. Рецидивуючий пієлонефрит і цистит слід оцінювати як ускладнені або хронічні ІСШ, якщо має місце більше ніж 3 епізоди протягом року або 2 упродовж 6 місяців.

Збудником ІСШ найчастіше (у 80 % випадків) є грамнегативні мікроорганізми (переважно кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерокок), рідше — грампозитивні, а саме стафілококи, що характерно для хронічних латентних процесів.

Гематогенні інфекції сечового тракту, що переважно спостерігаються в дітей, можуть бути обумовлені такими мікроорганізмами: *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*. Також вони можуть бути наслідком наявності катетера або проведення антибактеріальної терапії.

У пацієнтів дорослого віку частіше має місце висхідний шлях інфікування, нерідко в асоціації зі збудниками статевих інфекцій, при цьому кишкова паличка може потрапляти в нирки навіть за відсутності уродинамічних порушень.

Ключовим етапом патогенезу ІСШ є адгезія мікроорганізмів (Floris-Mireles A.L., 2015). У сечовому міхурі експресія пілей типу 1 уропатогенної *Escherichia coli* (UPEC) призводить до її колонізації, інвазії та персистенції. Адгезин пілі 1 типу FimH зв'язує манозильовані уроплакани та інтегрини, які покривають поверхню зонтичних клітин. Зв'язування уроплакани за допомогою FimH викликає перестановку актину та бактеріальну інтерналізацію через невідомі механізми. Дія інтегрину FimH- $\alpha 3\beta 1$  викликає перебудову актину після активації GTSases сімейства RHO (як-от білки RAS), що призводить до бактеріальної інвазії. Позаклітинне виживання UPEC також вимагає ухилення від вродженої імунної системи шляхом прийняття ниткоподібної морфології, яка робить бактерії більш стійкими до знищення нейтрофілами, ніж бацилярна форма. Ефлюкс і філаментация відбуваються разом з відлучуванням зонтичних клітин, що містять внутрішньобактеріальні спільноти.

Згідно з критеріями ІСШ, запропонованими останніми рекомендаціями EAU, для гострого циститу характерна дизурія, часті болісні сечовипускання, біль над лобком та відсутність таких симптомів протягом останніх 4 тижнів. При цьому лабораторні дані виявляють лейкоцитурію  $\geq 10^3$ /мм і наявність колонієутворюючих одиниць (КУО)  $\geq 10^3$ /мл.

Критеріями гострого неускладненого пієлонефриту є гарячка, озноб, біль у животі або поперековій ділянці за відсутності інших діагнозів та урологічних вад розвитку. Лабораторні дослідження демонструють лейкоцитурію  $\geq 10^3$ /мм і КУО  $\geq 10^4$ /мл.

Рецидивуючі ІСШ (пієлонефрит і цистит) оцінюють як ускладнені або хронічні ІСШ, для яких характерна будь-яка комбінація вищезазначених симптомів за наявності факторів ризику, лейкоцитурія  $\geq 10^3$ /мм і КУО  $\geq 10^{4-5}$ /мл.

Гострий цистит може спонтанно виліковуватися, призводити до розвитку пієлонефриту, переходити в безсимптомну бактеріурію або рецидивуючу форму циститу.

При лікуванні гострого циститу необхідно використовувати відстрочене призначення антибактеріальної терапії. Якщо симптоми не поліпшуються протягом 3–5 днів або спостерігається їх посилення, треба застосовувати короткі курси антибактеріальних препаратів (5 днів). Призначення антибіотиків необхідне з урахуванням характеристик уропатогенів та бактеріального посіву сечі. Контроль лікування проводиться через 7–10 днів після прийому антибактеріальних препаратів.

Неантимікробне лікування та профілактика циститу проводяться препаратами журавлини (Пембіна-Блю по 1 табл. 2 р/д — 1–2 міс.), D-манозою по 1500 мг (3 табл.) 2 р/д — 1 міс.; імунопрофілактика інтерферонами — по 1 табл. 1 р/д — 1–3 міс.; вітамін D<sub>3</sub> по 500 мг 2 р/д — 1 міс.; профілактика пробіотиками; гормональна профілактика у постменопаузальному періоді жінкам — інтравагінальне (не пероральне!) застосування естрогенів у вигляді крему або свічок (овестин).

Пембіна-Блю — це комбінований засіб на основі уросептика метилтіонію хлориду і рослинних екстрактів шавлії і журавлини. Він використовується для профілактики і лікування неускладнених й ускладнених інфекцій сечових шляхів — циститу, пієлонефриту, рекурентних та катетерасоційованих ІСШ, ІСШ у чоловіків, уросепсисі.

Склад Пембіна-Блю базується на рекомендаціях EAU. До її складу входять *Vaccinium macrocarpon* (журавлина великоплідна), яка здійснює боротьбу з бактеріальною адгезією, *Methylthionii chloridum* (метилтіонію хлорид) та *Salvia officinalis* (шавлія лікарська), які забезпечують усунення збудника з глибоких шарів уротелію, справляють пряму бактерицидну дію та зменшують ризик рецидивів ІСШ.

Метилтіонію хлорид — це похідне феногіазину з антибактеріальними і відновними властивостями, що входить до переліку життєво важливих препаратів для лікування метгемоглобулінемії. При катетеризації сечовивідних шляхів можливе виникнення кате-

терасоційованої бактеріурії, найчастіше викликаной грамнегативними патогенами. Так, *Escherichia coli* стає причиною бактеріурії у 28 % випадків, *Pseudomonas aeruginosa* — у 15 %, *Klebsiella* spp. — у 8 %, *Proteus mirabilis* та *Enterobacter* spp. — у 4 %. Крім того, як збудник виступає *Candida* spp. — у 18 % та грампозитивна *Enterococcus* spp. — у 17 % випадків. Уросептичний ефект метилтіонію хлориду пояснюється його гідрофільними властивостями, малою молекулярною масою і позитивним зарядом, що дозволяє йому проникати через порин-протеїнові канали зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій і надавати бактерицидну дію. Здатність метилтіонію хлориду руйнувати бактеріальні плівки продемонстрована для *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* і, головне, для *Escherichia coli* — найважливішого збудника інфекцій нижніх відділів сечовидільної системи; ця особливість важлива для запобігання катетерасоційованим інфекціям сечовивідних шляхів та їх лікування.

У роботі P. Kaul et al. (2018) на експериментальній моделі циститу була продемонстрована здатність Пембіна-Блю (метилтіонію хлориду) усунути збудника зі слизової оболонки, руйнувати бактеріальні плівки й відновлювати цілісність епітелію.

У дослідженні Y.Y. Huong (2018) доведена властивість метилтіонію хлориду не тільки проникати в біоплівку, але і полегшувати екстерналізацію (усунути збудника, що знаходиться в глибоких шарах перехідного епітелію), у тому числі *Escherichia coli*, що мають резистентність до антибактеріальної терапії під біоплівками. Це, у свою чергу, скорочує час призначення та дозу антибіотика, забезпечує повне очищення від патогенів, зменшує вираженість основних симптомів і знижує ризик рецидиву циститу.

*Salvia officinalis* (шавлія лікарська), яка входить до складу Пембіна-Блю, має бактериостатичний і бактерицидний ефекти щодо бактерій, і це відіграє значну роль під час лікування інфекції сечовидільної системи. Урсолова кислота, що міститься в шавлії і журавлині, обумовлює сечогінний ефект Пембіна-Блю.

У дослідженні Роджеріо Сантоса (Бразилія, 2004) екстракт шавлії продемонстрував підвищену інгібуючу активність щодо основних уропатогенів: 100% ефективність проти видів *Klebsiella*, 95% — проти *Escherichia coli*, 85% — проти *Proteus mirabilis* та 75% — проти *Morganella morganii*.

Використання Пембіна-Блю в лікуванні й профілактиці рецидивуючих інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок вивчалось у дослідженні О.С. Возіанова на базі Інституту урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України та Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика. Це було відкрите моноцентрове порівняльне дослідження, у якому взяли участь 50 жінок віком від 20 до 75 років з рецидивуючими інфекціями нижніх сечовивідних шляхів. З метою лікування хворим було призначено препарат Пембіна-Блю по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 10 днів як монотерапія. При дослідженні бралися до уваги об'єктивні зміни показників загального аналізу

сечі (фізико-хімічні властивості сечі й мікроскопічне дослідження), а також суб'єктивні зміни клінічних проявів захворювання й переносимість ліків (згідно з розробленими анкетами-опитувальниками). Дані для аналізу були отримані на 1-шу й 7-му добу проведеного лікування.

Результати дослідження продемонстрували, що застосування препарату Пембіна-Блю курсом від 7 днів дає значний антибактеріальний, спазмолітичний і знеболюючий ефект.

Через 7 днів відмічалось значне зменшення клінічних симптомів: болю у ділянці сечового міхура та болю при сечовипусканні, почастищення сечовипускання та імперативних позивів до сечовипускання (рис. 1).

Пембіна-Блю може використовуватись як монозасіб або в комплексному лікуванні з метою підкислення сечі й показує кращі результати у хворих із початковим показником рН сечі  $\geq 7$ . Препарат не має побічної дії, добре переноситься хворими, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування в лікуванні й профілактиці рецидивуючих інфекцій нижніх сечовідних шляхів у жінок.

У дослідженні О.Д. Нікітіна (2020) вивчались ефективність та безпека використання Пембіна-Блю у хворих з катетерасоційованими інфекціями. Було проведено клініко-лабораторне обстеження 58 хворих, у яких було діагностовано катетерасоційовані ІСШ. 30 хворих основної групи отримували препарат Пембіна-Блю по 1 капсулі двічі на день протягом 1 місяця, 28 хворих групи порівняння отримували комбінований рослинний препарат із сечогінним та уроантисептичним ефектом.

Результати дослідження (рис. 2) показали, що призначення Пембіна-Блю призвело до вірогідної зміни таких показників, як біль у попереку — з 94,7 до 52,6 %, гематурія — з 89,5 до 42,1 %, лихоманка — з 84,2 до 47,4 %, дизурія — з 78,9 до 68,4 %. На відміну від цього вірогідні зміни в групі порівняння стосувались лише такого показника, як гематурія, — з 88,2 до 58,8 %.

Лікування було ефективним у 86,7 % пацієнтів, які приймали Пембіна-Блю. 93,4 % хворих оцінили результативність проведеного лікування як найкращу та

задовільну, що дає змогу рекомендувати Пембіна-Блю до застосування в пацієнтів з ускладненими інфекціями сечових шляхів.

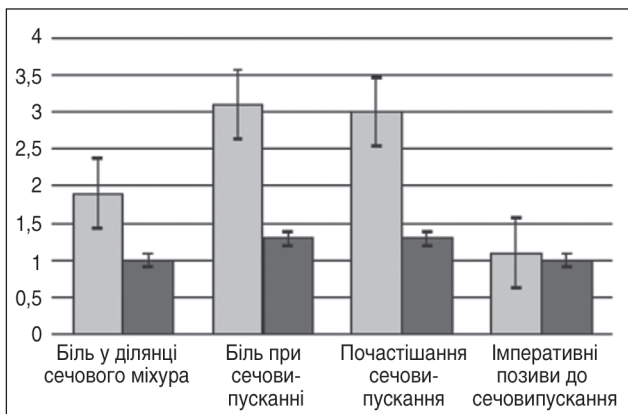
У пілотному дослідженні URO-BLUE (Іванов Д.Д., 2021) Пембіна-Блю використовувалася для лікування пацієнтів з рецидивуючими формами сечокам'яної хвороби. У ньому взяли участь 68 пацієнтів, які протягом місяця приймали Пембіна-Блю по 2 капсули 2 рази на добу.

Результати дослідження дозволили виявити зменшення розмірів конкрементів на 31 %, зменшення клінічних симптомів ІСШ та поліпшення якості життя на 91 %. Крім того, Пембіна-Блю знижувала частоту виникнення епізодів гострого циститу у пацієток з рецидивуючими ІСШ на тлі сечокам'яної хвороби через 1 (2,6 %) та 3 (7,7 %) місяці після лікування, тоді як у групі контролю ці показники становили 10,3 та 24 % відповідно.

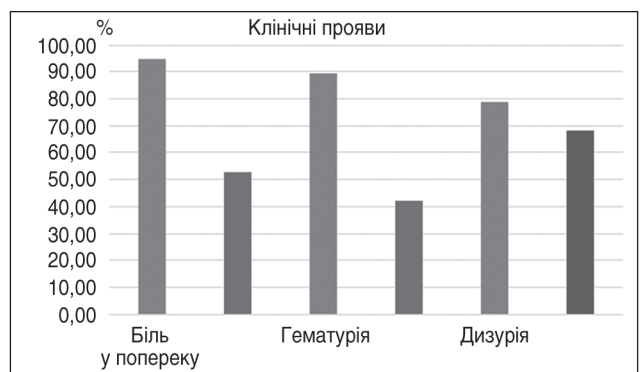
У роботі М. Geller et al. (2008) було доведено, що Пембіна-Блю зменшує частоту рецидивів циститу через 6 місяців після лікування. У пацієнтів, які приймали Пембіна-Блю по 1 капсулі 2 рази на день протягом місяця, рецидивування циститу через 6 місяців становило 10,2 %, у групі контролю — 30,1 %.

Сьогодні також з'явився новий лікувальний комплекс пробіотичних культур від корпорації «АБ-Біотик» (Іспанія) — Пембіна-Біотик, який спеціально розроблений для боротьби з уропатогенами у кишечнику та піхві.

Пембіна-Біотик — це мікрокапсульований комплекс пробіотичних культур, який має в своєму складі: *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 8675 та *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 8677 не менше ніж  $1 \times 10^9$  КУО, сухий екстракт журавлини 240 мг (РАС 120 мг) та L-аскорбінову кислоту (вітамін С) 40 мг. Завдяки рідкісній інноваційній технології мікроінкапсуляції живі бактерії (пробіотик) захищені від інгібуючої дії шлункового соку, журавлини і вітаміну С та здійснюють потрійний захист від ІСШ: сухий екстракт журавлини перешкоджає адгезії патогенів до стінок уроепітелію (механічний захист), *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 8675 та *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 8677 інгібують уропатогени *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* і *S. saprophyticus* (біологічний захист), вітамін С підтри-



**Рисунок 1. Динаміка клінічних проявів при лікуванні препаратом Пембіна-Блю протягом 7 днів**



**Рисунок 2. Динаміка клінічних симптомів при лікуванні Пембіна-Блю**

мує баланс рН та підвищує імунну відповідь (хімічний захист). Крім того, Пембіна-Біотик має сумісність з найбільш поширеними антибіотиками для лікування ІСШ, а саме з фосфоміцином і ципрофлоксацином.

Пембіна-Біотик перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів в кишечнику, що сприяє відновленню балансу нормальної мікрофлори кишечника і піхви, усуненню дисбактеріозу і дисбіозу. Пембіна-Біотик підвищує локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника: гальмує адгезивні властивості *E. coli*, пригнічує розвиток в кишечнику грибів роду *Candida*, патогенних мікроорганізмів типу *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*; стимулює продукцію секреторного IgA та сприяє зменшенню кількості рецидивів вульвовагінального кандидозу та ІСШ.

Європейська асоціація урологів (2011) у своїх рекомендаціях зазначає, що є докази, які підтверджують ефективність журавлини для зниження інфекцій нижніх сечових шляхів у жінок (рівень доказовості 1B, ступінь рекомендацій C). На практиці рекомендується її щоденний прийом у кількості 36 мг проантоціанідинів (активна речовина).

Дослідження, які були проведені на базі Університету Рутгерса, продемонстрували, що журавлинні проантоціанідини пригнічують здатність патогенної кишкової палички прилипати до епітеліальних клітин сечовивідних шляхів.

FDA дійшла висновку, що існують наукові докази, які підтверджують, що журавлина може допомогти зменшити ризик повторних інфекцій сечовивідних шляхів у здорових жінок.

**Підготувала Тетяна Чистик ■**

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

**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 головчатої 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 цукрової діабету, гіпертонічної хвороби та при інших ураженнях нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; азотемія; леспедеза головчата; 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 м<sup>2</sup>) 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 зтримку 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].

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* (ревень пальчастий) корінь, Polygonaceae;

— *Silybum marianum* (розторопша плямиста) насіння та екстракт силімарин, Asteraceae;

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

### 3. Імуномодулюючі/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 квітка 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, силікрістин 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 %: силікрістин ~ 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- $\gamma$  [17]. Це говорить про те, що потенціал силімарину ще до кінця не розкритий, оскільки рецептори PPAR- $\gamma$  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 кінази, наприклад p15, p21 і p27, та інгібуванням запального фактора транскрипції (наприклад, ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B)) та антиапоптозних білків Bcl-xL. Пригнічення NF- $\kappa$ 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 силікрістином.

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  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  і запалення. Ці ефекти можна пояснити активацією  $\gamma$ -глутамілтрансферази в мембрані лімфоцитів і функціональним поліпшенням внутрішньоклітинної  $\gamma$ -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- $\alpha$  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].

Дуонефрил® рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, що сприяють нормалізації функціонального стану нирок. Біологічно активні речовини препарату Дуонефрил® 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 хіміо-препаратами. 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, фармако-терапії, 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.

Дуонефрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню й поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника рШКФ і гіпаазотемічної 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.

## Список літератури

1. Borg R., Carlson N., Søndergaard J., Persson F. *The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge*. *Int. J. Nephrol.* 2023. 2023. 9609266. doi: 10.1155/2023/9609266.
2. Bruck K., Stel V.S., Gambaro G. et al. *CKD prevalence varies across the European general population*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 27(7). 2135-2147. doi: 10.1681/asn.2015050542.
3. Glasscock R.J., Warnock D.G., Delanaye P. *The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls*. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. 13(2). 104-114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
4. Mills K.T., Xu Y., Zhang W. et al. *A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010*. *Kidney International*. 2015. 88(5). 950-957. doi: 10.1038/ki.2015.230.
5. *Kdigo 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases Public Review Draft*. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft\\_5-July-2023.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf).
6. Skolarikos A., Jung H., Neisius A. et al. *EAU Guidelines on Urolithiasis 2023*. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
7. Tyagi A., Aeddula N.R. *Azotemia*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 May 14. PMID: 30844172. Bookshelf ID: NBK538145.
8. Schrier R.W. et al. *Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. 27(7). 2625-2628. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs067>.
9. Atanasov A.G., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E.M., Linder T. et al. *Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review*. *Biotechnol. Adv.* 2015. 33(8). 1582-1614. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
10. Yarnell E.L. *Botanical medicines used for kidney disease in the United States*. *Iran J. Kidney Dis.* 2012. 6(6). 407-18. PMID: 23146977.
11. 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.
12. Bhattacharya S. *Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview*. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2011. 1. 69-79.
13. Wadhwa K., Pahwa R., Kumar M., Kumar S. et al. *Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin*. *Molecules*. 2022. 27(16). 5327. doi: 10.3390/molecules27165327.
14. Gillessen A., Schmidt H.H. *Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review*. *Adv. Ther.* 2020. 37(4). 1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
15. Emadi S.A., Ghasemzadeh Rahbardar 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. 25(10). 1166-1176. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63200.13961.
16. Xie Y., Zhang D., Zhang J., Yuan J. *Metabolism, Transport and Drug-Drug Interactions of Silymarin*. *Molecules*. 2019. 24(20). 3693. doi: 10.3390/molecules24203693.
17. Kazazis C.E., Evangelopoulos A.A., Kollas A., Vallianou N.G. *The therapeutic potential of milk thistle in diabetes*. *Rev. Diabet Stud.* 2014. 11(2). 167-74. doi: 10.1900/RDS.2014.11.167.
18. Soto C., Recoba R., Barrón H., Alvarez C., Favari L. *Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas*. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2003. 136(3). 205-12. doi: 10.1016/s1532-0456(03)00214-x.
19. Pferschy-Wenzig E.M., Atanasov A.G., Malainer C., Noha S.M. et al. *Identification of isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma*. *J. Nat. Prod.* 2014. 77(4). 842-7. doi: 10.1021/np400943b.
20. Rafieian-Kopaei M., Nasri H. *Silymarin and diabetic nephropathy*. *J. Renal Inj. Prev.* 2012. 1(1). 3-5. doi: 10.12861/jrip.2012.02.
21. Meyers C.M., Briggs J.P. *Silymarin for diabetic nephropathy: the challenges of botanical product research*. *Am. J. Kidney Dis.* 2012. 60(6). 887-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.002.
22. Allahzadeh M.K., Dormanesh B., Sagheb M.M., Roozbeh J. 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. 60(6). 896-903. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.005.
23. Dietzmann J., Thiel U., Ansorge S., Neumann K.H., Täger 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. 33(10). 1347-54. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01043-2.
24. Asgharpour M., Alirezaei A. *Herbal antioxidants in dialysis patients: a review of potential mechanisms and medical implications*. *Ren. Fail.* 2020. 43(1). 351-361. doi: 10.1080/0886022X.2021.1880939.
25. Momeni A., Hajigholami A., Geshnijani S., Kheiri S. *Effect of silymarin in the prevention of Cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study*. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. 9(4). OC11-3. doi: 10.7860/JCDDR/2015/12776.5789.
26. El-Shitany N.A., El-Haggag S., El-desoky K. *Silymarin prevents adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats*. *Food Chem. Toxicol.* 2008. 46(7). 2422-8. doi: 10.1016/j.fct.2008.03.033.
27. Hagag A.A., Elgamsy M.A., El-Asy H.M., Mabrouk M.M. *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. 8(1). e2016043. doi: 10.4084/MJHID.2016.043.
28. Terzi F., Ciftci M.K. *Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity*. *BMC Complement Med. Ther.* 2022. 22(1). 331. doi: 10.1186/s12906-022-03803-x.
29. Guzel S., Sahinogullari Z.U., Canacankatan N., Antmen S.E., Kibar D., Coskun Yilmaz B. *Potential renoprotective effects of silymarin against vancomycin-induced nephrotoxicity in rats*. *Drug Chem. Toxicol.* 2020. 43(6). 630-636. doi: 10.1080/01480545.2019.1584208.
30. Vessal G., Akmal M., Najafi P., Moein M.R., Sagheb M.M. *Silymarin and milk thistle extract may prevent the progression of dia-*

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

31. Ahmed O.M., Mahmoud A.M., Samah F.A., Saber N.Y. 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 M.B., Rhee C.M. et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022. 18. 185-198. <https://doi.org/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 5<sup>th</sup> 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.<sup>1</sup>, Іванов Д.Д.<sup>2</sup>, Шкробанець І.Д.<sup>3</sup>, Джаббарлі І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

## Психосоматичні аспекти нефрологічної патології (огляд літератури)

**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 тону 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 дослі-

дження 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. Стожрук, 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 неспсихотичного 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 систолического артеріального тиску на  $11 \pm 3$  мм рт.ст. і діастолічного — на  $5 \pm 1$  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 імносупресивна 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

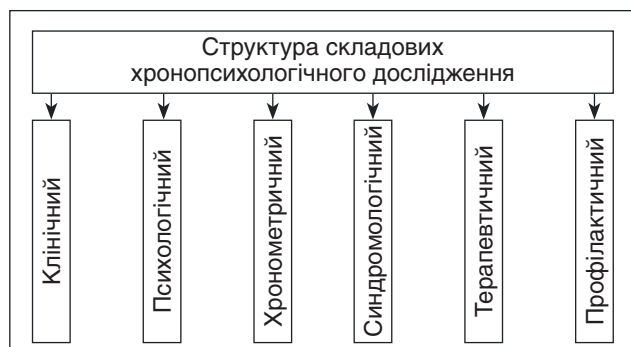
пояснення розвитку психосоматичних розладів на тлі нефрологічної патології; алгоритми діагностики й лікування психосоматичних розладів є не досконалими й повинні оновлюватися.

**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.

## Список літератури

- Margraf J., Lavallee K., Zhang X.C., Schneider S. Social rhythm and mental health: a cross-cultural comparison. *PLoS One*. 2016. 11(3). e0150312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783111/pdf/ponet0150312.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0150312.
- Omelchenko Y.M. 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.
- Denisenko T. How did the war affect the health of Ukrainians? 2023. <https://lifepravda.com.ua/health/2023/02/15/252874>.
- Slabky G.O., Rogach I.M., Kachala L.O., Kachala T.V. Regarding the impact of the war with the Russian Federation on the state of health of the population of Ukraine. 2023. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/50630/1/%D0%A2%D0%B5%D0%B7%D0%B8%201%20%D0%A4%D0%9F%D0%9E.pdf>.
- Kornatsky V.M., Mikhal'chuk VM, Dyachenko LO. The effects of stress on the development and course of diseases. *World of Medicine and Biology*. 2017. 1. 194-202. <https://womab.com.ua/en/smb-2017-01/6536>.
- Психосоматичні стани під час війни. Український медичний журнал. 2022. 5(151). 1-3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.151.233846. [https://umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2022/11/WEB\\_Chasopis\\_151.pdf](https://umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2022/11/WEB_Chasopis_151.pdf).
- Денова Л.Д., Іванов Д.Д., Андруневич Р.Р., Корж О.М., Крассюк Е.К. Нефрологічна допомога в умовах воєнного стану. *Нирки*. 2022. 11(3). 122-135. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.372.
- 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.
- Piccoli G.B., Brunori G., Gesualdo L. et al. The impact of the Russian-Ukrainian war for people with chronic diseases. *Nat. Rev. Nephrol*. 2022. 18(7). 411-412. doi: 10.1038/s41581-022-00574-z.
- Ivanov D.D. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). *Нирки*. 2023. 12(2). 42-48. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.
- Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 956. 307-325. doi: 10.1007/5584\_2016\_84.
- Ly J.C., Zhang L.X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019. 1165. 3-15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2\_1.
- Caplin B., Yang C.W., Anand S., Levin A., Madero M., Saran R. et al.; International Society of Nephrology's International Con-



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

- sortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (i3C). *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 N.H., Levin A., Kellum J.A., Cheung M., Jadoul M., Winkelmayer W.C., Stevens P.E. Conference Participants. *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 I.R., Bangera A., Nagaraju S.P., Shenoy S.V., Prabhur R.A., Rangaswamy D., Bhojaraja M.V. *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). 11-6. PMID: 23470601.
17. *Strengthening people-centred health systems in the WHO European Region: framework for action on integrated health services delivery.* 2016. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/315787/66wd15e\\_FFA\\_IHSD\\_160535.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/315787/66wd15e_FFA_IHSD_160535.pdf).
18. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).* *European Heart Journal.* 2021. 42(34). P. 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
19. Moroz G.Z., Holovanova I.A., Bychkova S.A., Dzyzjinska O.O. *Current aspects of engaging patients to shared decision-making and partner participation in the treatment process (review).* *Clinical and Preventive Medicine.* 2023. 2(24). 89-98. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(24\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(24).2023.13).
20. Beaver N.A., Koch G.D., Waltz J.A., Konski A.F. *Personalized Medicine: Insights Into Current Legal Issues.* *Personalized Medicine Bulletin.* 2016. <https://www.foley.com/en/insights/publications/2016/09/personalized-medicine-insights-into-current-legal>.
21. *Організаційно-правові та соціально-економічні засади функціонування системи громадського здоров'я в Україні.* 2021. 193 с. [http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/16305/1/Osnovni\\_operativni\\_funkcii.pdf](http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/16305/1/Osnovni_operativni_funkcii.pdf).
22. Braig Z.V. *Personalized medicine: From diagnostic to adaptive.* *Biomed J.* 2022 Feb. 45(1). 132-142. doi: 10.1016/j.bj.2019.05.004. Epub 2019 Jul 9. PMID: 35590431; PMCID: PMC9133264.
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). 135-8. doi: 10.1080/028134302760234564. PMID: 12389748.
24. Kokun O.M. *Optimization of adaptive human capabilities: psychophysiological aspect ensuring activity.* 2004. 264 p. [https://lib.iitta.gov.ua/1513/1/%D0%9A%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BD\\_%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80\\_04.pdf](https://lib.iitta.gov.ua/1513/1/%D0%9A%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BD_%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80_04.pdf).
25. Kolomoiets M.Y., Pavliukovych N.D., Khodorovskiy V.M., Tkach Y.P. *Theories and conceptions of psychosomatic disorders.* *Buk. Med. Herald.* 2008. 1(12). 141-144. <https://core.ac.uk/download/pdf/144949486.pdf>.
26. Herzog W., Schneider A. *Brücken von der Psychosomatik zur Allgemeinmedizin.* *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 2017 May. 67(5). 181-182. German. doi: 10.1055/s-0043-107273. Epub 2017 May 10. PMID: 28493243.
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. PMID: 29568790; PMCID: PMC5858609.
28. *Somatopsychic and psychosomatic disorders in the practice of an internist: bronchial asthma as a model of somatopsychiatry.* *Health-ua.org.* <http://www.health-ua.org/faq/depressiya-psihoterapiya/981.html>.
29. Bransfield R.C., Friedman K.J. *Differentiating Psychosomatic, Somatopsychic, Multisystem Illnesses, and Medical Uncertainty.* *Healthcare (Basel).* 2019 Oct 8. 7(4). 114. doi: 10.3390/healthcare7040114. PMID: 31597359; PMCID: PMC6955780.
30. Budnik T.V. *The importance of correction of autonomic dysfunction in children with urinary disorders or How to improve the efficacy of neurogenic bladder therapy.* *Child's health.* 2019. 14(1). 25-29. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157875.
31. MKX-10 (ICD-10). <https://e-mis.com.ua/mkx-10>.
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. Epub 2010 Dec 28. PMID: 25363717.
33. van der Kruijs S.J., Vonck K.E., Langereis G.R., Feijs L.M., Bodde N.M., Lazeron R.H. et al. *Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability.* *Epilepsy Behav.* 2016 Jan. 54. 14-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.014. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26615481.
34. Billeci L., Tonacci A., Brunori E., Raso R., Calderoni S., Maestro S., Morales M.A. *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. PMID: 31238575; PMCID: PMC6630965.
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. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32854795; PMCID: PMC7525781.
36. Bilgi M.M., Vardar R., Yildirim E., Veznedaroglu 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. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27565506.
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. PMID: 34007268; PMCID: PMC8110399.
38. Artemieva M.S., Kuznetsov V.I., Sturov N.V., Manyakin I.S., Basova E.A., Shumeyko D. *Psychosomatic Aspects and Treatment of Gastrointestinal Pathology.* *Psychiatr. Danub.* 2021 Spring-Summer. 33 (Suppl. 4). 1327-1329. PMID: 35503951.
39. Fleischer M., Szepanowski F., Tovar M., Herchert K., Dinse H., Schweda A. 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. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36028604; PMCID: PMC9417089.

40. Stettner M., Fleischer M., Skoda E.M., 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. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36508158; PMCID: PMC9744056.

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. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36508159; PMCID: PMC9744047.

42. Lugović-Mihic L., Ljubesić L., Mihic J., Vuković-Cvetković V., Troškot N., Situm M. Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. *Acta Clin. Croat.* 2013 Sep. 52(3). 337-45. PMID: 24558766.

43. Peters E.M. 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. PMID: 26972185.

44. Winkley K., Upsher R., Stahl D., Pollard D., Kasera A., Brennan A., Heller S., Ismail K. 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. PMID: 32568666; PMCID: PMC7336224.

45. Kampling H., Köhler B., Germerott I., Haastert B., Icks A., Kulzer B. 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. PMID: 35074044; PMCID: PMC9358352.

46. Sadowsky R.L., Sulejmani P., Lio P.A. Atopic Dermatitis: Beyond the Skin and Into the Gut. *J. Clin. Med.* 2023 Aug 25. 12(17). 5534. doi: 10.3390/jcm12175534. PMID: 37685600; PMCID: PMC10487925.

47. Hoeritzauer I., Phé V., Panicker J.N. Urologic symptoms and functional neurologic disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2016. 139. 469-481. doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00038-2. PMID: 27719863.

48. Kuffel A., Kapitzka K.P., Löwe B., Eichelberg E., Gumz A. Chronische Pollakisurie: Zystektomie oder Psychotherapie. *Urologe A.* 2014 Oct. 53(10). 1495-9. German. doi: 10.1007/s00120-014-3618-x. PMID: 25214314.

49. Wuestenberghs F., Baron M., Melchior C., Desprez C., Cornu J.N., Leroi A.M., Gourcerol G. 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. Epub 2022 May 24. PMID: 35608061.

50. Domenici L., Perniola G., Giorgini M., Lecce F., Bracchi C., Musella A. et al. Vulvodinia: current opinion and treatment strategies. *Minerva Ginecol.* 2016 Dec. 68(6). 727-32. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26126068.

51. Mullins C., Bavendam T., Kirkali Z., Kusek J.W. Novel research approaches for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: thinking beyond the bladder. *Transl. Androl. Urol.* 2015 Oct. 4(5). 524-33. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.08.01. PMID: 26813921; PMCID: PMC4708560.

52. Seleznova I.B., Storozhuk L.O., Dovgaliuk T.V. Psychosomatic disorders in patients with chronic kidney disease. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2017. 3(55). 9-11.

53. Іванов Д.Д. Організація спеціалізованої медичної допомоги в умовах обмежених ресурсів (військовий стан) (на прикладі надання нефрологічної допомоги в Україні). *Нирки.* 2023. 12(2). 42-50.

54. Sever M.S., Vanholder R., Luyckx V., Norušiene E., Tuglular S. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023. 38(1). P. 56-65. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac247>.

55. Савенкова І.І. Хронікопсихологічне прогнозування перебігу захворювань у психосоматичних хворих. Київ, 2014. 320 с. [https://elibrary.kubg.edu.ua/id/eprint/5664/1/I\\_Savenkova\\_M\\_KSPKIO\\_IL.pdf](https://elibrary.kubg.edu.ua/id/eprint/5664/1/I_Savenkova_M_KSPKIO_IL.pdf).

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. Bezruk<sup>1</sup>, D.D. Ivanov<sup>2</sup>, I.D. Shkrobanets<sup>3</sup>, I. Jabbarli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National 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)

**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 I 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

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 combustiology 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 combustiological 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  $\alpha$ , 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 B<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>, 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<sup>+</sup>, reabsorption of Na<sup>+</sup> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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  $\alpha$  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/m<sup>2</sup>/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 dyshydratemia 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 combustionologists 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>).

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  $\text{NO}_2^-$ . 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  $\beta$ -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. Yoldaş T.K., Atalay A., Balci C. et al. Acute kidney injury in burns in the intensive care unit: A retrospective research. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023. 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. 2(9). 842999. doi: 10.3389/fsurg.2022.842999.
3. Emara S.S., Alzaylai A.A. Renal failure in burn patients: a review. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2013. 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. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2019. 7(102). 52-55. doi: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358 (in Ukrainian).
5. Putra O.N., Saputro I.D., Diana D. Rifle Criteria For Acute Kidney Injury In Burn Patients: Prevalence And Risk Factors. *Ann. Burns Fire Disasters.* 2021. 34(3). 252-258.
6. Yang H.T., Yim H., Cho Y.S. 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. 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. 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. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. 23(15). 8712. doi: 10.3390/ijms23158712.
  9. Yekhalov V.V., Kravets O.V., Krishtafor D.A. Electric shock: a clinical lecture. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2022. 18(5). 23-33. doi: 10.22141/2224-0586.18.5.2022.1507 (in Ukrainian).
  10. Koniman R., Kaushik M., Teo S.H. et al. Renal outcomes of intensive care burn patients in an Asian tertiary centre. *Burns.* 2020. 46(2). 400-406. doi: 10.1016/j.burns.2019.07.038.
  11. Thalji S.Z., Kothari A.N., Kuo P.C., Mosier M.J. 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. 266(2). 376-382. doi: 10.1097/SLA.0000000000001979.
  12. Clark A.T., 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. 40(1). 72-78. doi: 10.1093/jbcr/iry046.
  13. Folkestad T., Brurberg K.G., Nordhuus K.M. et al. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2020. 24(1). 2. doi: 10.1186/s13054-019-2710-4.
  14. Lavrentieva A., Depetris N., Moiemmen N. et al. Renal replacement therapy for acute kidney injury in burn patients, an international survey and a qualitative review of current controversies. *Burns.* 2022. 48(5). 1079-1091. doi: 10.1016/j.burns.2021.08.013.
  15. Duan Z., Cai G., Li J. et al. Meta-Analysis of Renal Replacement Therapy for Burn Patients: Incidence Rate, Mortality, and Renal Outcome. *Front. Med. (Lausanne).* 2021. 8. 708533. doi: 10.3389/fmed.2021.708533.
  16. Coca S.G., Bauling P., Schiffner T. et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007. 49(4). 517-23. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.018.
  17. Ushkalenko A.O. The relevance of the issue of burn disease and its complications as the main causes of mortality in burns. *Actual issues of theoretical and clinical medicine: a collection of theses of reports of the International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists (Sumy, April 10–12, 2013).* Sumy: Sumy State University; 2013. 264–265 (in Ukrainian).
  18. Yang G., Tan L., Yao H. et al. Long-Term Effects of Severe Burns on the Kidneys: Research Advances and Potential Therapeutic Approaches. *J. Inflamm. Res.* 2023. 16. 1905-1921. doi: 10.2147/JIR.S404983.
  19. Schneider D.F., Dobrowolsky A., Shakir I.A. et al. Predicting acute kidney injury among burn patients in the 21<sup>st</sup> century: a classification and regression tree analysis. *J. Burn Care Res.* 2012. 33(2). 242-51. 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. 46(3). 609-615. doi: 10.1016/j.burns.2019.09.001.
  21. Belozorov I., Lytovchenko A., Oliynyk G. et al. Abdominal compartment syndrome in burn patients. *Journal of V.N. Karazin KhNU.* 2018. 36. 63-71.
  22. Talizin T.B., Tsuda M.S., Tanita M.T. et al. Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2018. 30(1). 15-20. doi: 10.5935/0103-507x.20180001.
  23. Pinto G.C.C., Zaupa M.C., Troster E.J. Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2019. 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. *Journal of Burn Care & Research.* 2021. 42(2). 126-34. doi: 10.1093/jbcr/iraa123.
  25. Su K., Xue F.S., Xue Z.J., Wan L. Clinical characteristics and risk factors of early acute kidney injury in severely burned patients. *Burns.* 2021. 47(2). 498-499. doi: 10.1016/j.burns.2020.08.018.
  26. Kim H.Y., Kong Y.G., Park J.H., Kim Y.K. Acute kidney injury after burn surgery: Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as a predictive factor. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2019. 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. 10(24). 5760. doi: 10.3390/jcm10245760.
  28. Oh D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure.* 2020. 42(1). 154-165. doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
  29. Shapoval O.V., Komaromi N.A., Patsatsia M.M. To the Question about the Methods Used in Combustiology 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. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. *Med. Sci. Monit.* 2016. 22. 3755-3763. doi: 10.12659/MSM.895875.
  31. Lakhtadyr T. 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. *Emergency Medicine (Ukraine).* 2019. 5(100). 79-83. doi: 10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023 (in Ukrainian).
  32. Sipliviy V.O., Dotsenko V.V., Petrenko H.D. et al. 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 (in Ukrainian).
  33. Chapman C.L., Johnson B.D., Parker M.D. et al. Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation and aging. *Temperature.* 2021. 8(2). 108-159. doi: 10.1080/23328940.2020.1826841.
  34. Greenhalgh D.G. Management of Burns. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380. 2349-59. doi: 10.1056/NEJMra1807442.
  35. Tiron O., Vastianov R. Pathological dysfunction of parenchymal organs as a probable pathophysiological mechanism of thermal damage to the thyroid gland. *Scientific Collection "InterConf+."* 2023. 34(159). 225-241. doi: 10.51582/interconf.19-20.06.2023.023 (in Ukrainian).
  36. Lachtadyr T.V. Structural changes of rat's renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lac-

- toprotein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. 28. 81–87 (in Ukrainian).
37. Ibrahim A.E., Sarhane K.A., Fagan S.P., Goverman J. Renal dysfunction in burns: a review. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2013. 26(1). 16–25.
38. Sorokina O., Koval M. Screening and diagnosis of sepsis in severe burns. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 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. *Journal of Nephrology*. 2023 Aug 5. doi: 10.1007/s40620-023-01718-5.
40. Ko A., Song J., Golovko G., El Ayadi A. et al. Higher risk of acute kidney injury and death with rhabdomyolysis in severely burned patients. *Surgery*. 2022. 171(5). 1412–1416. doi: 10.1016/j.surg.2021.09.029.
41. Kellum J.A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care*. 2013. 17(1). 204. doi: 10.1186/cc11454.
42. Bhetariya B.V., Desai N.J., Gupta B.D., Patel P.N. 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. 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. 26. 4. doi: 10.1186/s13054-021-03875-0.
44. Stads S., Kant K.M., de Jong M.F.C. et al. Predictors of short-term successful discontinuation of continuous renal replacement therapy: results from a prospective multicentre study. *BMC Nephrol*. 2019. 20(1). 129. doi: 10.1186/s12882-019-1327-9.
45. Mosier M.J., Pham T.N., Klein M.B. et al. Early acute kidney injury predicts progressive renal dysfunction and higher mortality in severely burned adults. *J. Burn Care Res*. 2010. 31(1). 83–92. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8c87.
46. Krishtal M.V., Gozhenko M.V., Sirman V.M. Pathophysiology of kidneys: handbook. Odesa: Phoenix; 2020. 144 p. (in Ukrainian).
47. Protsenko O.S., Shapoval O.V., Teslenko G.O. et al. 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 D.Ye., Babenko V.I., Fylenko B.M. et al. Structural and functional changes of rat kidney damage in the experimental burn disease. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2022. 2.2(165). 175–183. doi: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-175-183.
49. Basarab Ya.O. NO-ergic system in renal tissue during burn disease. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2019. 19(2). 107–109. doi: 10.31718/2077-1096.19.2.107 (in Ukrainian).
50. Flores Cabeza E., Sanchez-Sanchez M., Cachafeiro Fuciños L., Garcia de Lorenzo A. Early acute kidney injury in severe burns. *Burns*. 2020. 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

Oliha 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@dnu.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](mailto: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: [gorbuntsovvv@gmail.com](mailto:gorbuntsovvv@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](mailto: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 ресусцитації, 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.<sup>1,2</sup>, Красюк І.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

**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 A<sub>2</sub> M-типу (PLA<sub>2</sub>R), який є трансмембранним протеїном подоцитів і вважається специфічним маркером первинного МГ. Близько 85 % випадків первинної МН обумовлені наявністю циркулюючих антитіл проти PLA<sub>2</sub>R, які, як правило, не зустрічаються при вторинних МН, тому тест на PLA<sub>2</sub>R повинен бути рекомендований таким хворим і передувати нефробиопсії. 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<sub>7A</sub>), анти-NEP (NEP — нейтральна ендопептидаза) (зустрічається нечасто), білок, подібний до нейроепідермального фактора росту 1 (NELL<sub>1</sub>), семафорин 3b (SEMA<sub>3b</sub>). 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 нефробиопсії.

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 очередину інтактних щурів суміші із суспензії ад'юванту Фрейнда і клітин щурячих 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 Debiec 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 комплементу 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 (Beck та ін.) у пацієнтів з первинним МГ (близько 70 %) були виявлені антитіла до PLA<sub>2</sub>R (найчастіше IgG<sub>4</sub>), 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 (EXT<sub>1</sub>) і екзостозин-2 (EXT<sub>2</sub>), 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 PLA<sub>2</sub>R, так і EXT<sub>1</sub>, 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 C<sub>3</sub> і IgG). IgG<sub>4</sub>, як правило, характерний для первинної

МН, IgG<sub>1</sub> — для вторинної МН. C<sub>1</sub>q, 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 PLA<sub>2</sub>R, функція яких до кінця невідома. N-кінцева ділянка протеїну PLA<sub>2</sub>R (як правило, у межах трьох найпоширеніших N-кінцевих доменів) є мішенню для антитіл (у переважній більшості IgG<sub>4</sub>), які специфічно націлені на PLA<sub>2</sub>R [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 IgG<sub>4</sub>, і ревматоїдний артрит), алоімунні захворювання, які включають реакцію «трансплантат проти хазяїна» і МН у пацієнтів після трансплантації, інфекції (як правило, вірусний гепатит B, вірусний гепатит C, 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 (ШІК) (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, антинуклеарні антитіла, компленти фракцій C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, ревматоїдний фактор (РФ) і ліпідограма. Аналіз на антитіла до THSD<sub>7</sub>A, EXT<sub>1/2</sub>, NELL<sub>1</sub>, SEMA<sub>3b</sub>, молекули адгезії нейронних клітин 1 (NCAM<sub>1</sub>), протокадгерину-7 (PCDH<sub>7</sub>) і PLA<sub>2</sub>R 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 ризику мають призначати ІС терапію. У деяких випадках ІС терапію розпочинають негайно (не чекаючи шести місяців): у пацієнта з антитілами до PLA<sub>2</sub>R і/або THSD<sub>7</sub>A 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 мофетиллом 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)  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 ший 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. Езофагогастроуденоскопія (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 порожнин, 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 автоімунних 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 — I 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, дисметаболична, ішемічна кардіоміопатія. Ішемічна хвороба серця (ІХС): аортосклероз. Незначна недостатність мітрального клапана (НМК). Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Пароксизм шлуночкової тахікардії (дані холтермоніторингу (ХМ) за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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 I ст.: застійна нефропатія (не виключено — неопластична), НС, заострення. Гіпопротеїнемія. **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, аланінамінотрансфераза (АлАТ) — 13,4 Од/л, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — 17,8 Од/л, креатинін (Среа) — 78,06 мкмоль/л, сечовина (Urea) — 4,2 ммоль/л, калій (K<sup>+</sup>) — 4,8 ммоль/л, кальцій іонізований (iCa<sup>++</sup>) — 1,23 ммоль/л, сечова кислота (UгA) — 388 мкмоль/л; аналіз гормонів щитоподібної залози (09.12.2022): тиреотропний гормон — 4,95 МО/мл; реакція Васермана (RW) (09.12.2022) — негативна; глікований гемоглобін — 5,5 %; онкологічна панель (14.12.2022): β<sub>2</sub>-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. змінені — 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 екстрасистоля. 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, еплепрес, коріол, адвокард, 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 I ст.: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмогенна, дисметаболична, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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, адвокард, 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, дисметаболична, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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<sup>+</sup> — 4,1 ммоль/л, натрій (Na<sup>+</sup>) — 141 ммоль/л, іСа<sup>++</sup> — 1,10 ммоль/л, С-реактивний протеїн (СРП) — 1,7 мг/л, РФ — 7,8 Од/мл, UгА — 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. змінні — 1–2 у полі зору, Ер. незмінні — 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, дисметаболична, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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. (МСV) — 90,0 фл, гематокрит — 44,4 %, середній вміст Нб в Ер. (МСН) — 30,2 пг, середня концентрація Нб в Ер. (МСНС) — 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 —

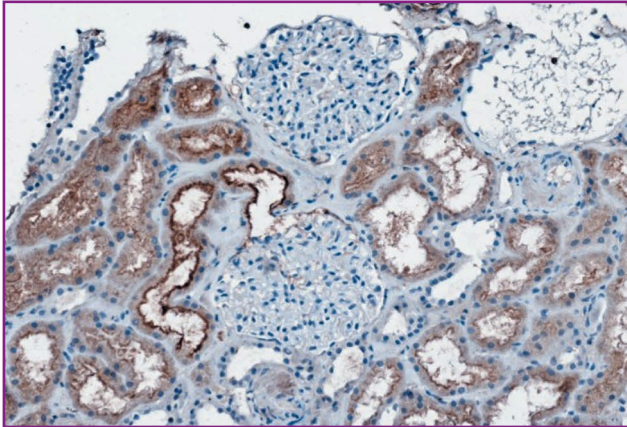
21,6 %, ШОЕ — 37 мм/год; біохімічний аналіз крові (26.07.2023): глюкоза — 6,6 ммоль/л, загальний білок — 52 г/л, альбумін — 35 г/л, загальний білірубін — 19,1 мкмоль/л, прямий білірубін — 6,0 мкмоль/л, непрямий білірубін — 13,1 мкмоль/л, АлАТ — 35 Од/л, АсАТ — 29 Од/л; ЗАС (26.07.2023): питома вага — 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. незмінні — 0–1 у полі зору, Ер. змінні — 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, дисметаболична, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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<sup>+</sup> — 3,8 ммоль/л, Na<sup>+</sup> — 139 ммоль/л, іСа<sup>++</sup> — 1,2 ммоль/л, СРП — 0,7 мг/л, РФ — 31,9 Од/мл, антистрептолізин-О (АСЛ-О) — 31 Од/мл, UгА — 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 (++) , нітрити — -/+ , Еп. пл. — 1–2 у полі зору, Л. — 4–5 у полі зору, Ер. незмінні — 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.

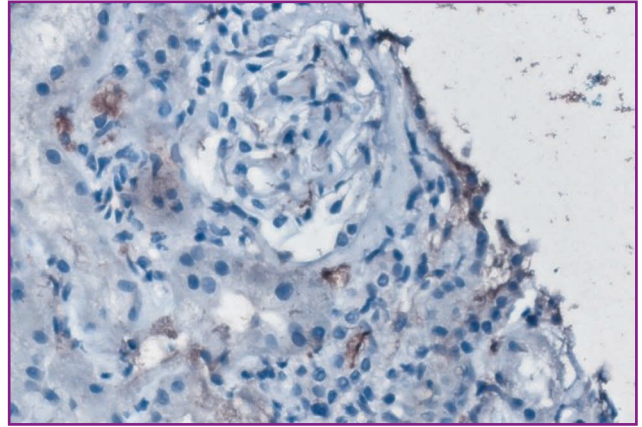
**Обласна клінічна лікарня, обласний ревматологічний центр, знаходився на стаціонарному лікуванні з 27.09.2023 по 04.10.2023 з діагнозом:** ХХН І стадії: гломерулонефрит, НС. Гіпопротеїнемія. Аритмоген-

на, дисметаболічна, ішемічна кардіоміопатія. ІХС: аортокардіосклероз. Незначна НМК. Дилатація ЛП, ПП. Постійна форма ФП. Шлуночковий пароксизм, тахікардія (дані ХМ за листопад 2022 р.). Шлуночкова екстрасистоля. 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):  $\beta_2$ -мікроглобулін — 2408,0 нг/мл; біохімічний аналіз крові (27.09.2023):

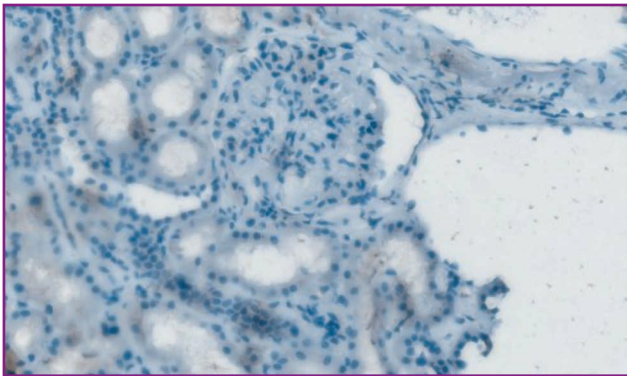
глюкоза — 6,7 ммоль/л, загальний білок — 48 г/л, альбумін — 30 г/л, загальний білірубін — 24,1 мкмоль/л, прямий білірубін — 9,7 мкмоль/л, непрямий білірубін — 14,4 мкмоль/л, АлАТ — 31 Од/л, АсАТ — 28 Од/л, лужна фосфатаза — 100 Од/л, альфа-амілаза — 39 Од/л, Среа — 88 мкмоль/л, Urea — 4,7 ммоль/л, холестерин — 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, UгА — 404 мкмоль/л; біохімічний



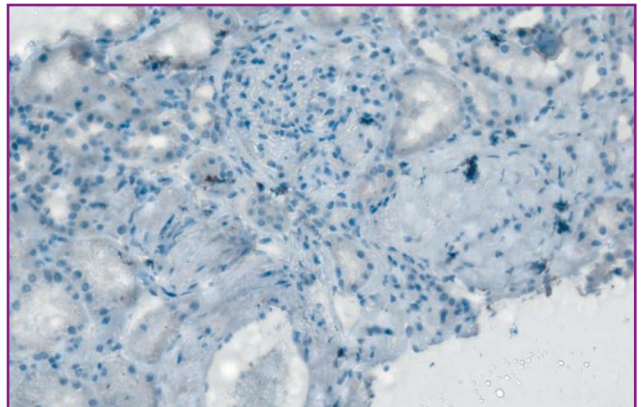
**Рисунок 1. Імуногістохімія: амілоїд А.**  
Негативне забарвлення (0) конго червоним



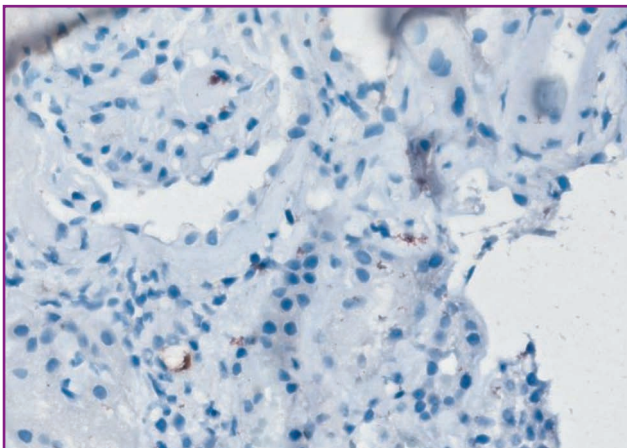
**Рисунок 4. Імуногістохімія: IgM.**  
Негативне забарвлення (0)



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



**Рисунок 5. Імуногістохімія: IgG<sub>4</sub>.**  
Негативне забарвлення (0)



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

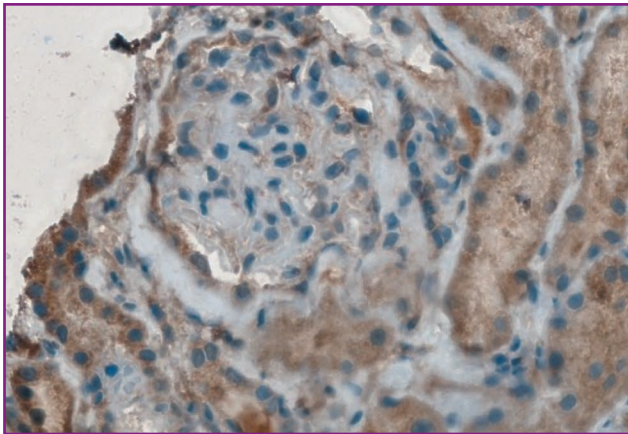


**Рисунок 6. Імуногістохімія: комплемент C<sub>3</sub>.**  
Негативне забарвлення (0)

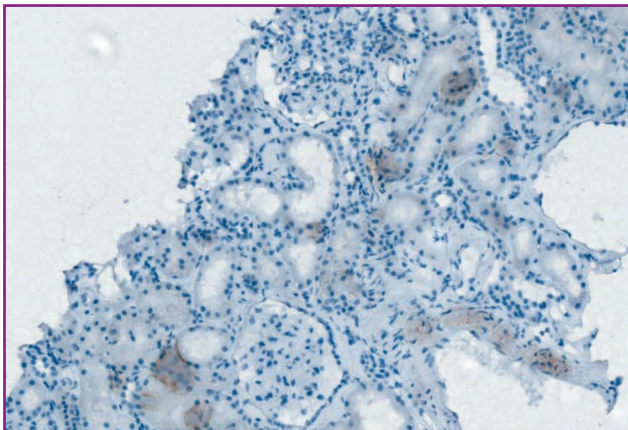
аналіз крові (02.10.2023): загальний білок — 44 г/л, альбумін — 28 г/л, Среа — 81 мкмоль/л, холестерин — 4,3 ммоль/л,  $K^+$  — 4,3 ммоль/л,  $Na^+$  — 139 ммоль/л,  $U_{тА}$  — 390 мкмоль/л; серологічні маркери вірусних гепатитів (02.10.2023): поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAgII) — 0,089 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:** альбувен, омепразол, реополіглокін, фуросемід.

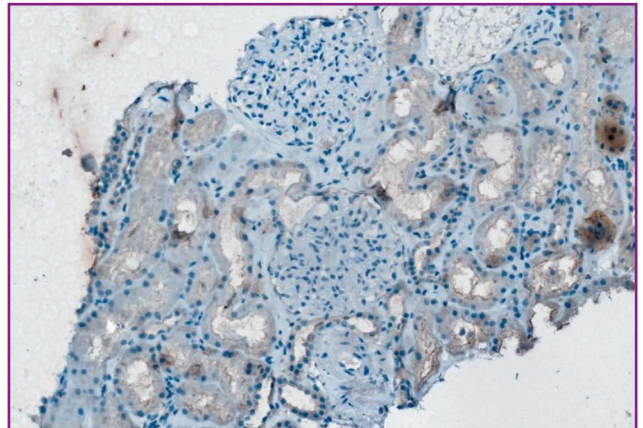
Відомо, що пацієнт отримував глюкокортикостероїди (ГКС) — дексаметазон (16 мг/добу 2 тижні). По-перше, вони не дали очікуваного ефекту, по-друге, у пацієнта погана переносимість ГКС: підвищення АТ, задуха, гіперемія обличчя. У зв'язку з чим пацієнту ГКС було відмінено і призначено пульс-терапію ендоксаном (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 трепанобиопсія лівої нирки під УЗ-контролем (18.10.2023). Опис препарату наведено



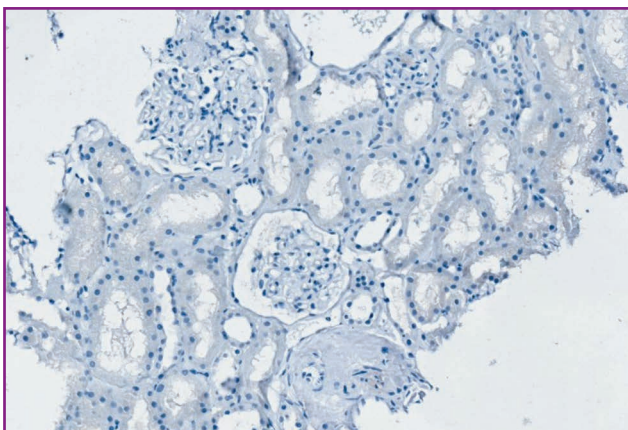
**Рисунок 7. Імуногістохімія: комплемент C<sub>3q</sub>. Негативне забарвлення (0)**



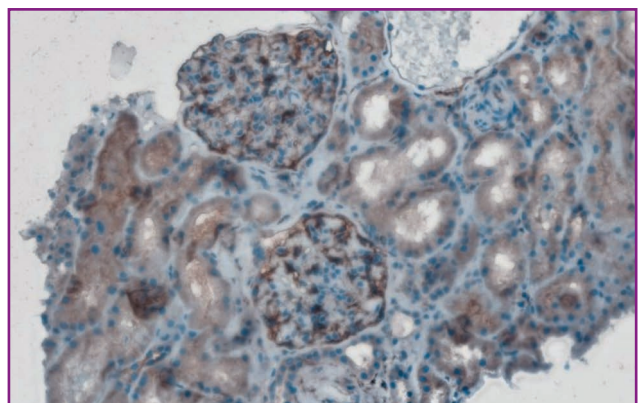
**Рисунок 8. Імуногістохімія: легкі ланцюги каппа. Негативне забарвлення (0)**



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



**Рисунок 9. Імуногістохімія: легкі ланцюги лямбда. 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 ендокапілярна 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 помірний 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); **IgG<sub>4</sub>** — негативне забарвлення (0) (рис. 5); **C<sub>3</sub>** — негативне забарвлення (0) (рис. 6); **C<sub>4</sub>** — 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); **PLA<sub>2</sub>R** — 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 β<sub>2</sub>-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 протеїнурия 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 м<sup>2</sup> за СКД-ЕПІ, добову протеїнурию 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 шоденника 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 PLA<sub>2</sub>R.

**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 науководослідної 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-сюк І.В. — методологія, пошук та опрацювання фахової літератури за темою.

## Список літератури

- McDonnell T., Wu H.H.L., 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. PMID: 37510247; PMCID: PMC10380005.
- Raza A., Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. 2023 Jun 26. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-*. PMID: 29763040.
- Srinivas B.H., Stephen N., Ps P. Diagnostic utility of C4d immunohistochemistry in membranous nephropathy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2023 May 20. 16(5). 94-98. PMID: 37293135; PMCID: PMC10244228.
- Bajcsi D., Bitó L., Turkevi-Nagy S., Nyári T., Kemény É., Légrády P., Ábrahám G., Iványi B. 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. PMID: 37550626; PMCID: PMC10408061.
- Rojas-Rivera J.E., Ortiz A., Fervenza F.C. Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy. *Kidney Int. Rep.* 2023 Jan 2. 8(3). 419-431. doi: 10.1016/j.ekir.2022.12.011. PMID: 36938069; PMCID: PMC10014375.
- 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. PMID: 37675368; PMCID: PMC10479573.
- 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. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37795790; PMCID: PMC10557540.
- Kukuy O.L., Cohen R., Gilburd B., Zeruya E., Weinstein T., Agur T. 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. PMID: 37240397; PMCID: PMC10218800.
- Duan S., Sun L., Zhang C., Zeng M., Sun B., Yuan Y., Mao H., Xing C., Zhang B. 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. PMID: 36856323; PMCID: PMC9980401.
- Zhang S., Huang J., Dong J., Li Z., Sun M., Sun Y., Chen B. 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. PMID: 37187749; PMCID: PMC10175677.
- 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. PMID: 36827283; PMCID: PMC9955960.
- Chen P., Mao M., Wang C., Zhang X., Zhao X., Gao Y., Luo Y., Zhou Y. 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. PMID: 36875477; PMCID: PMC9974647.
- Sivagnanam H., Anand M., Senthikumar P.K., Velu K.B., 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. PMID: 37719621; PMCID: PMC10504682.
- Westermann L., Rottmann F.A., Hug M.J., Staudacher D.L., Wobser R., Arnold F., Welte T. Clinical covariates influencing clinical outcomes in primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2023 Aug 10. 24(1). 235. doi: 10.1186/s12882-023-03288-x. Erratum in: *BMC Nephrol.* 2023 Sep 3. 24(1). 260. PMID: 37563703; PMCID: PMC10413503.
- Säemann M.D., Odler B., Windpessl M., Regele H., Eller K., Neumann I., Rudnicki M., Gauckler P., Kronbichler A., Knechtelsdorfer M. Diagnostik und Therapie der Membranösen Nephropathie — 2023 [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. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37728650; PMCID: PMC10511554.
- Cheng Y.J., Wang M., Wang J., Cui Z., Zhao M.H. 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. Erratum in: *Eur. J. Med. Res.* 2023 Apr 5. 28(1). 148. PMID: 36935517; PMCID: PMC10026444.
- Niu X., Zhang S., Shao C., Guo Z., Wu J., Tao J. 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. PMID: 37065697; PMCID: PMC10103701.
- Ma X., Fang L., Sheng L., Zhou X., Bai S., Zang X. 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. PMID: 37482915; PMCID: PMC10367573.
- Wang Y.W., Wang X.H., Wang H.X., Yu R.H. 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. PMID: 36793628; PMCID: PMC9923863.
- 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/ckj/sfad081. PMID: 37669306; PMCID: PMC10468754.
- Wang S., Deng Z., Wang Y., Bao W., Zhou S., Cui Z., Zheng D. 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. PMID: 37237260; PMCID: PMC10213597.
- Burke G.W. 3rd, Mitrofanova A., Fontanella A., Ciancio G., Roth D., Ruiz P. 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. PMID: 37564655; PMCID: PMC10410139.

23. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну в пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок з урахуванням індексу коморбідності. *Нирки*. 2023. 2(12). 26–41. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.403>.

24. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну. *Нирки*. 2023. 1(12). 12–20. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.389>.

25. Денова Л.Д. Вплив антиоксидантної терапії на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта з коморбідністю. *Нирки*. 2023. 3(12). 45–51. doi: <https://doi.org/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](mailto: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](mailto:krasiukiv@gmail.com); <https://orcid.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 uMod 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<sup>1,2</sup>, I.V. Krasiuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets 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



Пам'ятка пацієнту

## Зелена нефрологія

Сучасна нефрологія представляє новий напрям — зелена нефрологія.

Зміни клімату, що, можливо, пов'язані із активністю населення планети, створюють глобальну проблему людства. Поряд зі зміною клімату додаткові загрози становлять надмірне використання та забруднення природних ресурсів і скорочення запасів питної води. Тягар зміни клімату та забруднення навколишнього середовища непропорційно впливає на вразливі верстви населення, зокрема на людей із хворобами нирок, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, які мають менше можливостей. Це стало обґрунтуванням для створення так званої зеленої нефрології, яка шукає компроміс між наданням високоякісної допомоги та задоволенням потреб навколишнього середовища.

Сучасні нефрологи включаються в програми популяризації екологічно чистої практики в нефрології. Тому вам, можливо, будуть запропоновані:

1. Інкрементний гемодіаліз, що означає його відтермінування та поступовий початок, наприклад, один або два рази на тиждень замість трьох у стандартному режимі.
2. Циклічне лікування нирок, що передбачає непостійний режим лікувальних заходів.
3. Обмеження вживання ліків на користь «натуральної» медицини та здорового способу життя.
4. Повторне використання лікарняних матеріалів.
5. Збільшення вашої зацікавленості та обізнаності про вплив нефрологічної практики на зміну клімату, наприклад, про перероблення паперу, скла та забрудненого пластику, зменшення споживання води та енергії.

Посилання на Green nephrology: a series of mini reviews on minimizing the environmental impact of kidney health care: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.03.038>

**Підготував проф. Д. Іванов** ■



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

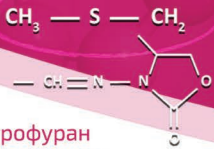
ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



нітрофуран  
останнього  
покоління<sup>1</sup>

# МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

## ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ<sup>1-4</sup>

- Широкий спектр дії (трихомонада, мікоплазма, бактеріальна флора)<sup>2-4</sup>
- Мінімальний рівень резистентності патогенів<sup>2-4</sup>
- Добре проникає в тканину передміхурової залози<sup>3-4</sup>



**Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР, таблетки, вкриті оболонкою.** Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду *Candida*). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Вульвовагінальні інфекції.** *Дорослі:* 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера, які можливо, які місцеве лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. *Діти від 10 років і старші:* рекомендована доза становить 10 мг на 1 кг на добу, розділена на 2 прийомі. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** *Дорослі:* рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. *Діти від 6 років і старші:* рекомендована доза становить 10-20 мг на 1 кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийомі. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus spp.* Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньоселезінковій циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nitrofurantel. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 1985.  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, РП/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.  
3. Книгавко А.В. Оптимізація лікування хронічного простатита і вторинної преекстремної емпульсії. *Журнал «Урологія»*, № 4, 2019.  
4. Книгавко А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. *Журнал «Репродуктивное здоровье женщины»*, № 4, 2020.

### Схема лікування хронічного простатиту<sup>3, 4</sup>

Лікування	1-7-й день лікування	Наступні 10 днів лікування
Левофлоксацин	0,5 г 1 раз в день	
Орнідазол	0,5 г 3 рази в день	
Ніфуратель (Макмірор)		2 табл. 3 рази в день



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

Виробник лікарського засобу:  
Доппель Фармацевтиці С.р.л. Віа Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (MI) — Італія.



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