

C3-glomerulopathy

Francesco Emma

Division of Nephrology

Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

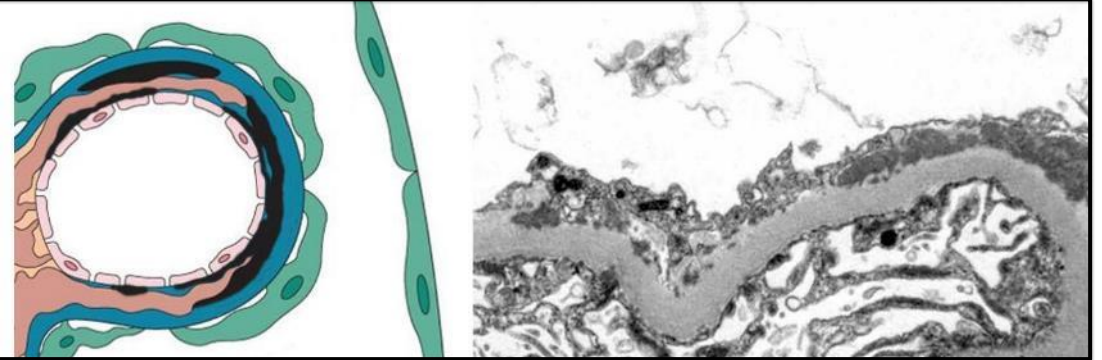
C3G: what is it?



Nearly 20 years ago...

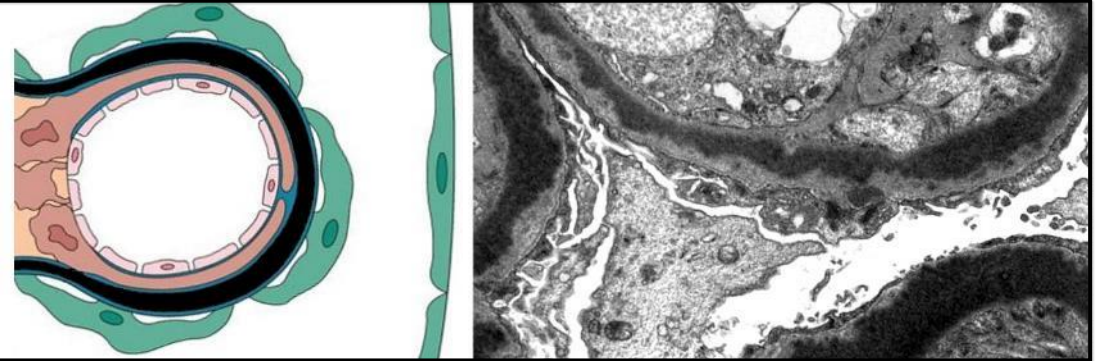
MPGN Type I

Subendothelial deposits



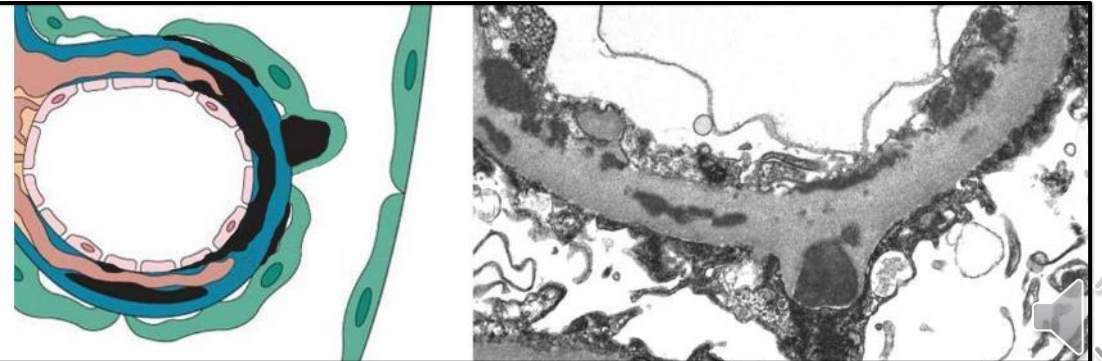
MPGN Type II / DDD

Intramembranous deposits



MPGN Type III

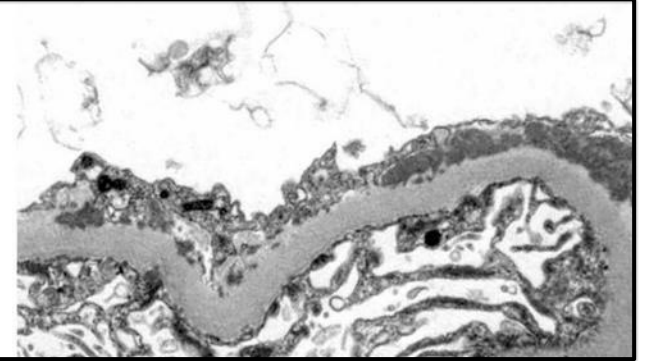
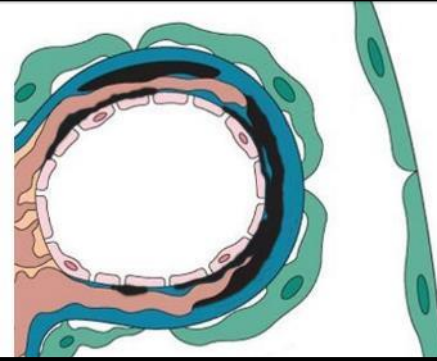
Subendothelial and subepithelial deposits



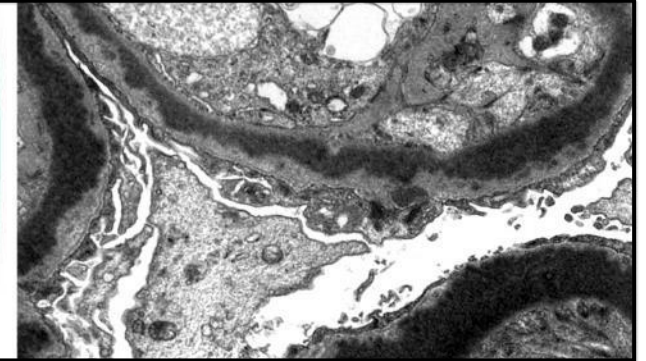
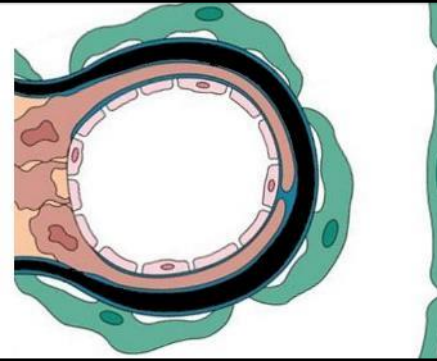
Currently...

C3G

C3GN

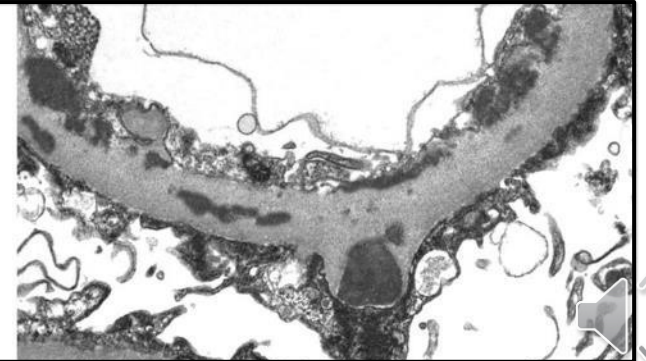
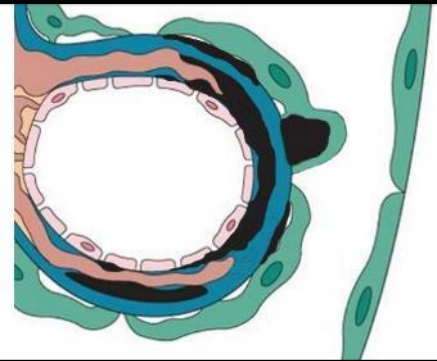


DDD



C3GN

Atypical post-infectious GN



The first paper...

ORIGINAL ARTICLE

Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome

Aude Servais, Véronique Frémeaux-Bacchi, Moglie Lequintrec, Rémi Salomon, Jacques Blouin, Bertrand Knebelmann, Jean-Pierre Grünfeld, Philippe Lesavre, Laure-Hélène Noël, Fadi Fakhouri

J Med Genet 2007;44:193–199. doi: 10.1136/jmg.2006.045328

19 patients with “C3 glomerulonephritis”

- No Ig deposition
- Mesangial and sub-endothelial C3 deposits
- C3NeF positivity (7) or mutations in CFH (3), CFI (2), MCP (1)

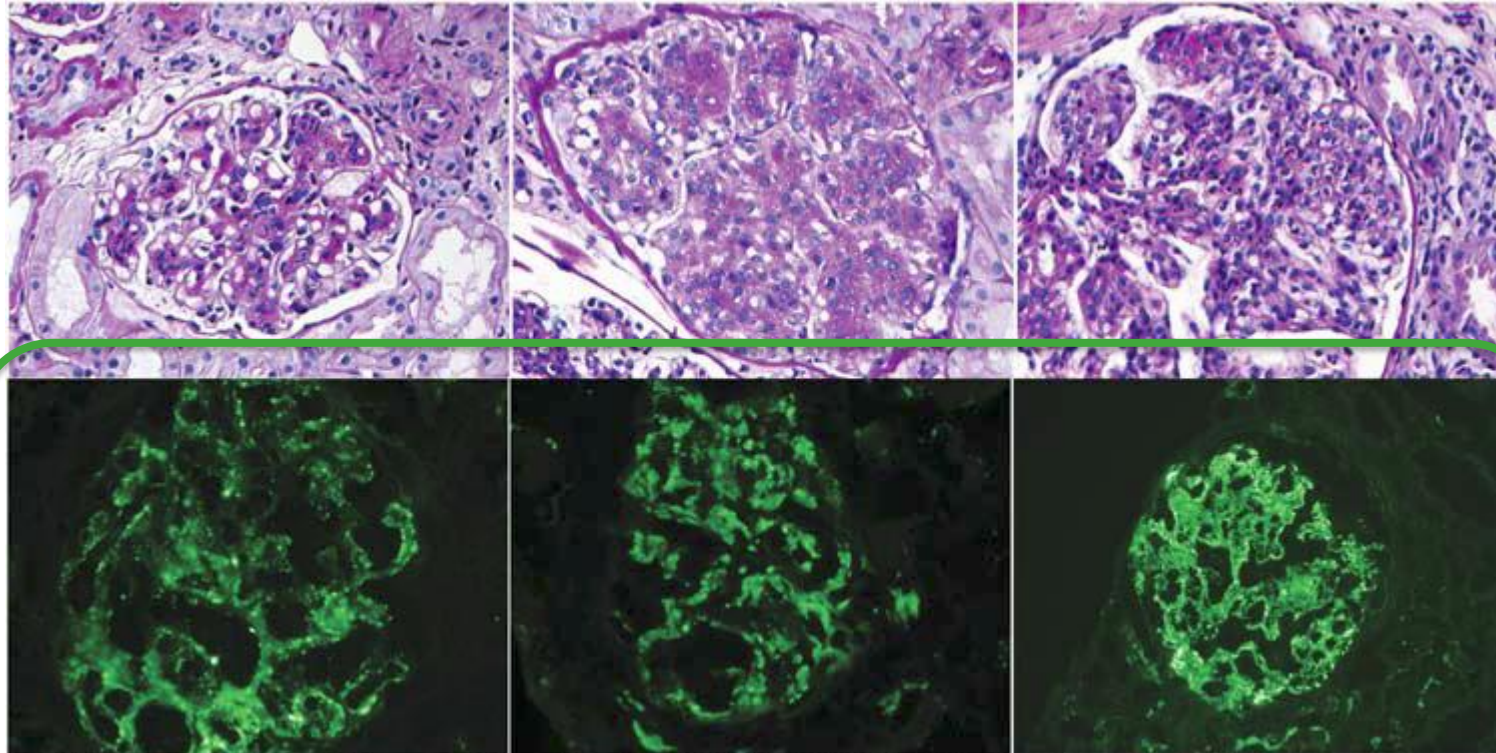


C3G: the common feature is intense C3 deposition

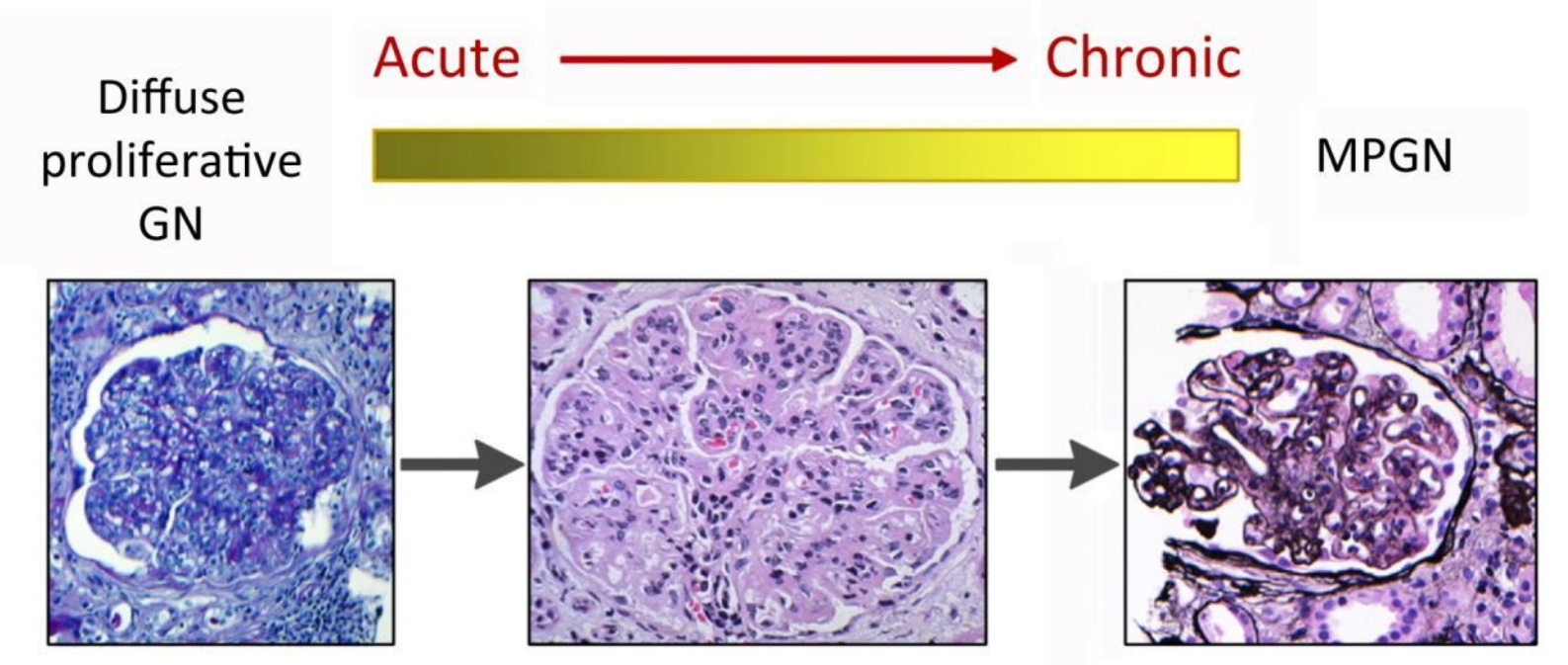
Mesangial proliferation

MPGN

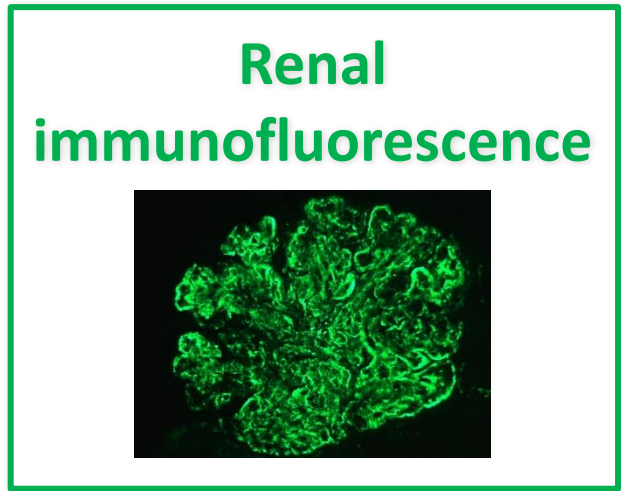
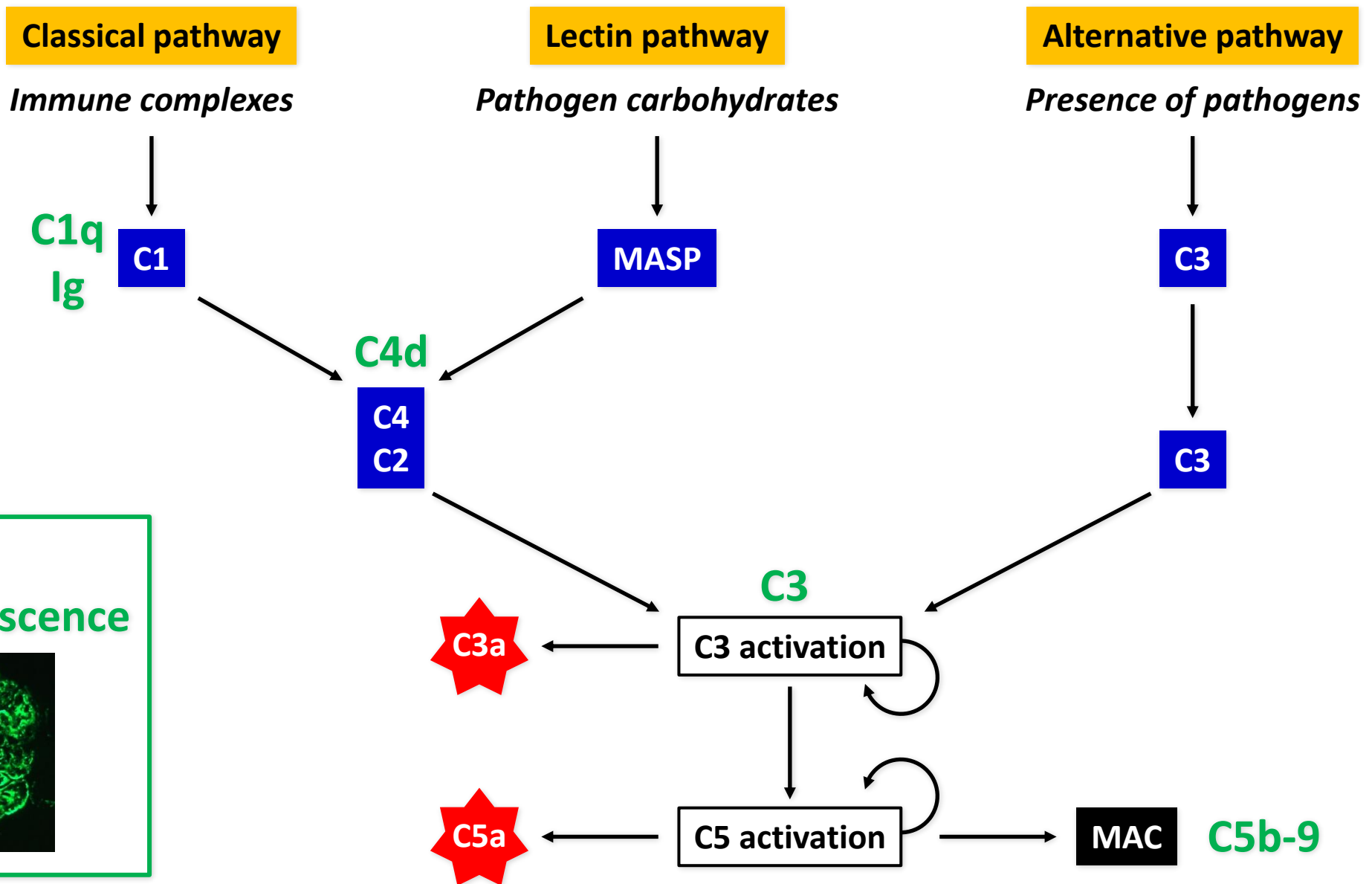
Diffuse endocapillary proliferation



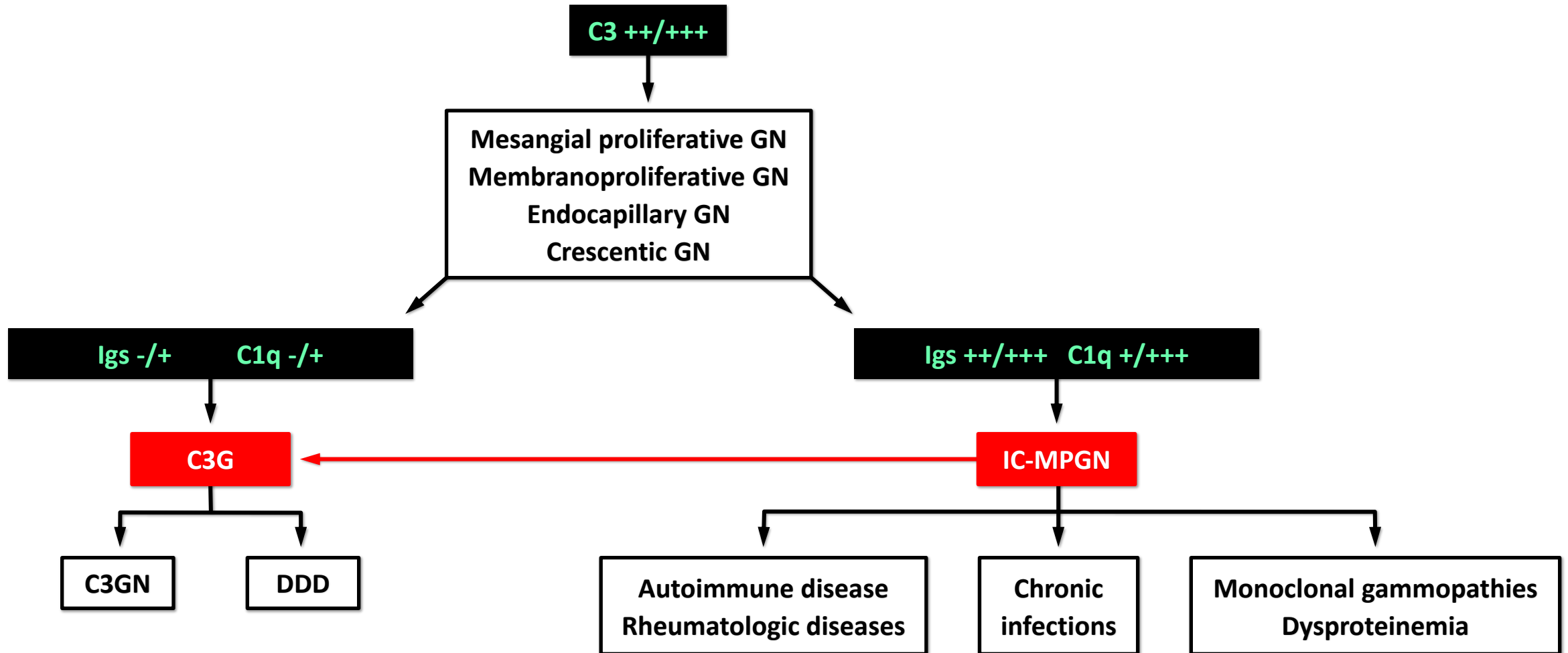
Mesangial proliferative GN and MPGN represent a continuum



The complement system

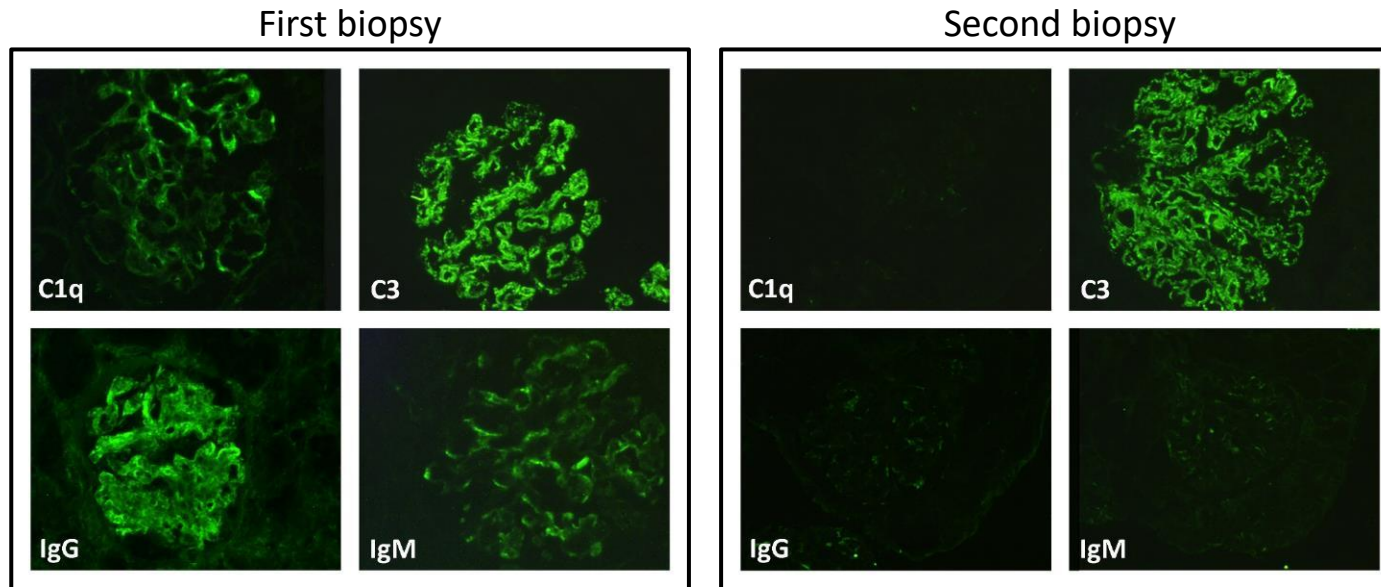


C3G and immune complex glomerulonephritis



The value of repeat biopsies: IC-MPGN to C3G

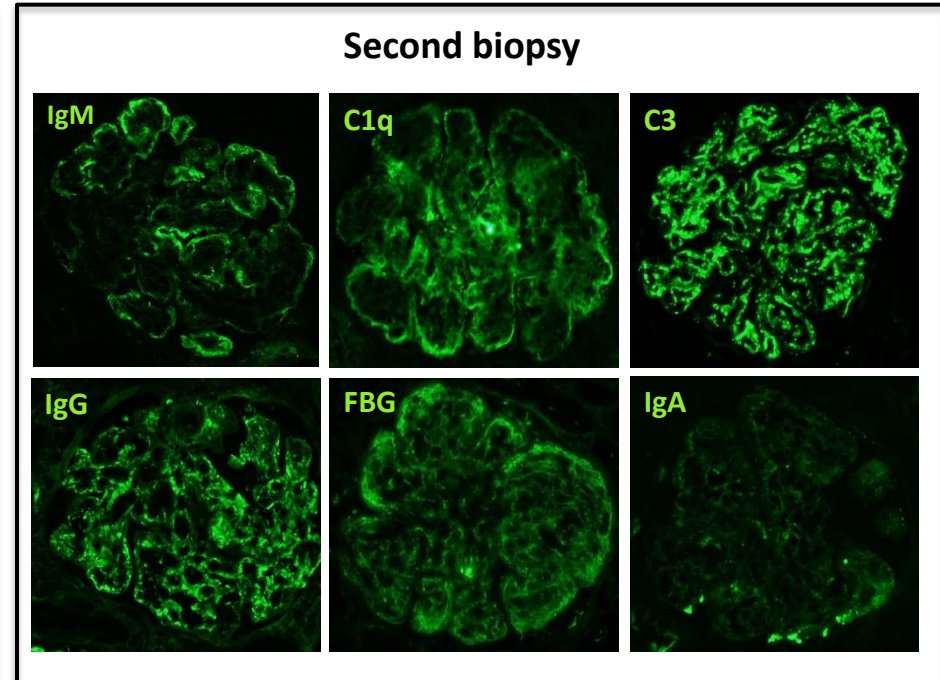
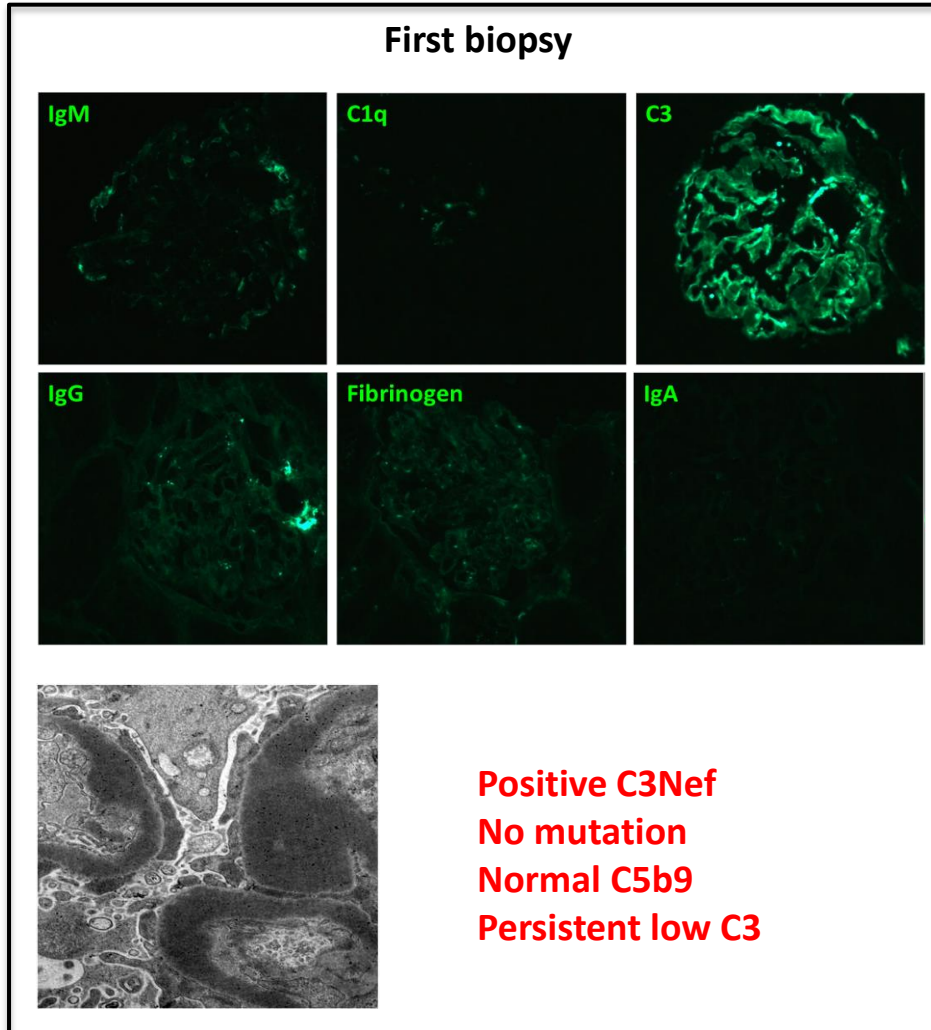
Positive C3Nef
MCP mutation
Elevated C5b9
Persistent low C3



IgG deposition can be just as intense as C3, especially in children

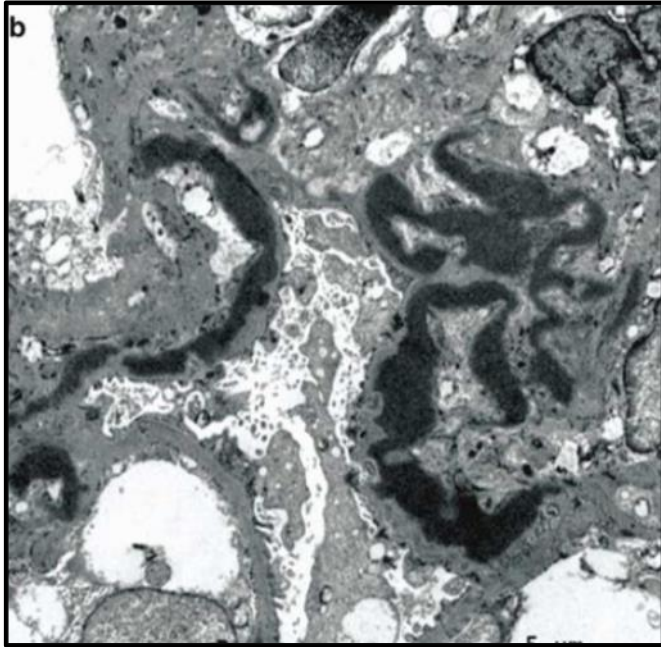


The value of repeat biopsies: C3G to IC-MPGN



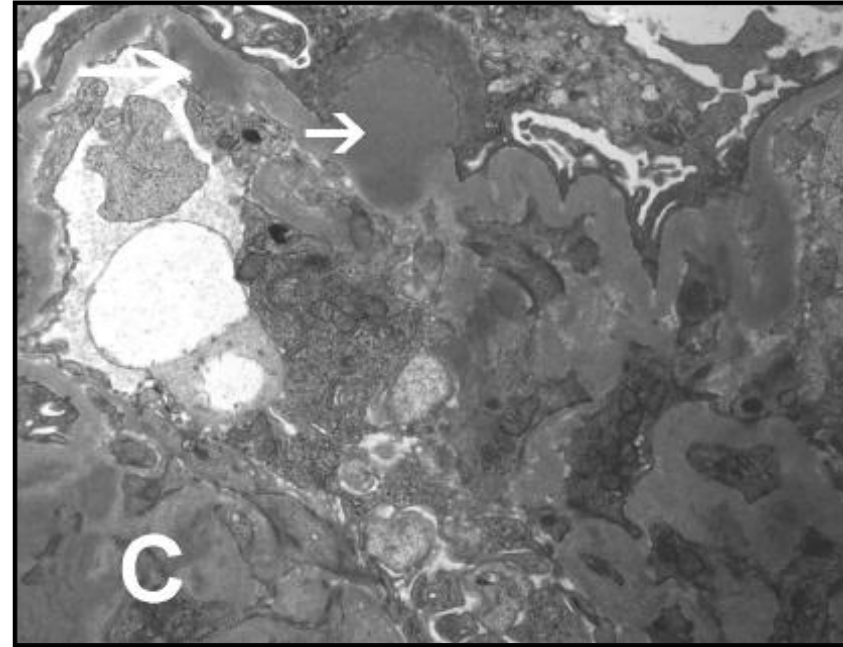
C3GN and DDD can be differentiated only by electron microscopy

DDD



Walker PD et al, Modern Pathol 2007

C3GN







Sethi S et al, Clin J Am Soc Nephrol 2011



Complement proteins in C3G and DDD

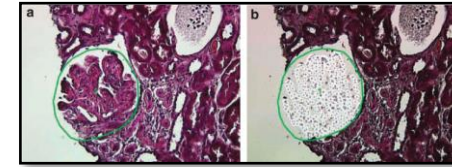
From Patterns to Proteins: Mass Spectrometry Comes of Age in Glomerular Disease

Sanjeev Sethi ¹, Jason D. Theis ¹, Lilian M.P. Palma ² and Benjamin Madden ³

¹Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

²Pediatric Nephrology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

³Mayo Clinic Proteomics Core, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

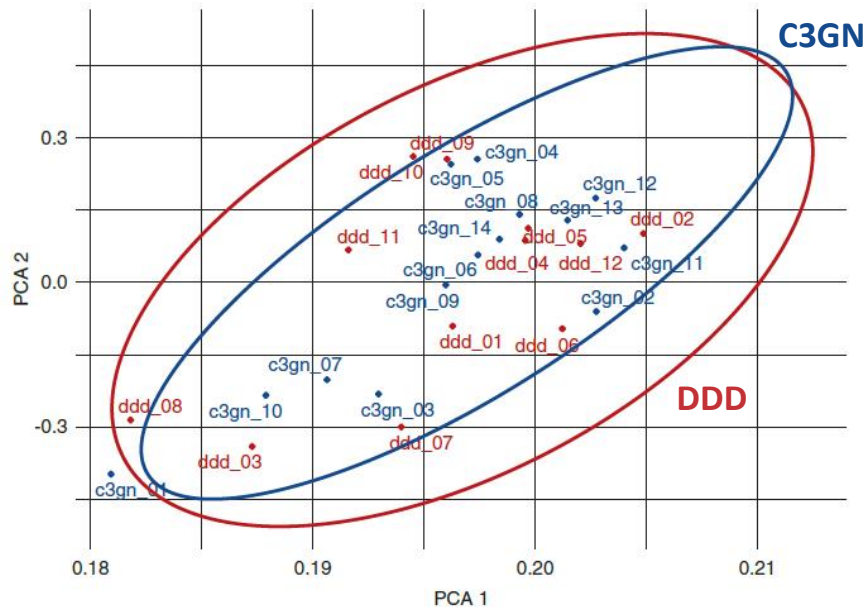


C3GN

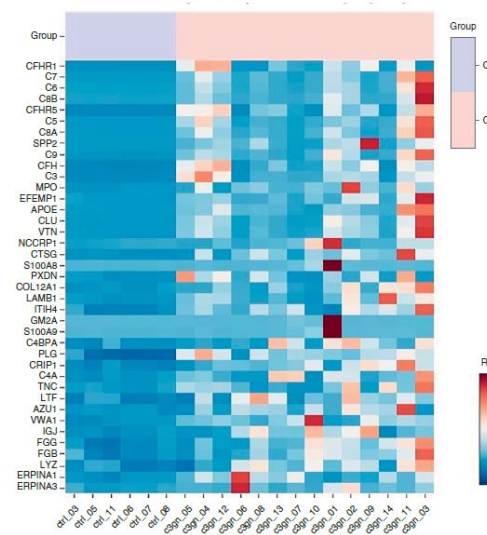
DDD

CFHR1, C7, C6, C8B, CFHR5,
C8A, SPP2, C9, and C3

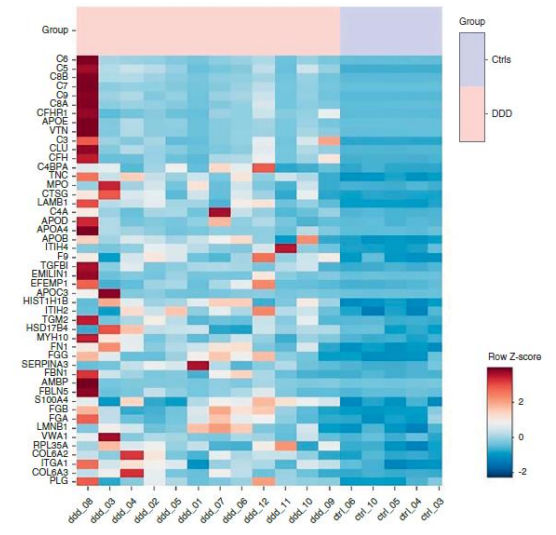
CFHR1, C7, C6, C8B, CFHR5,
C8A, SPP2, C9, and C3



Overlap!



Variability!



Complement proteins in C3G and DDD

Apolipoprotein E is enriched in dense deposits and is a marker for dense deposit disease in C3 glomerulopathy

Check for updates

see commentary on page 929

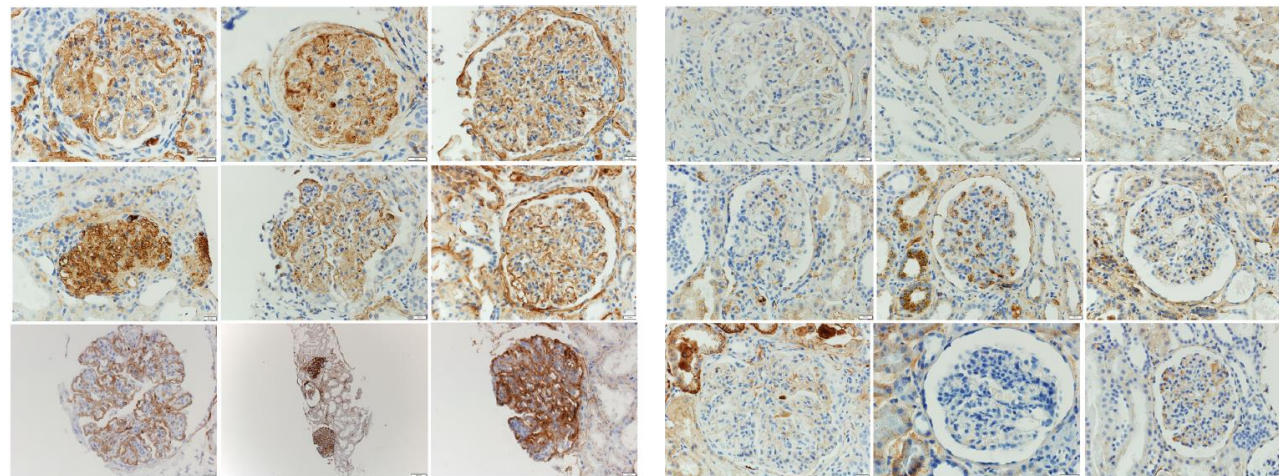
OPEN

Benjamin Madden¹, Raman Deep Singh², Mark Haas³, Lilian M.P. Palma⁴, Alok Sharma⁵, Maria J. Vargas², LouAnn Gross⁶, Vivian Negron⁶, Torell Nate⁶, M. Cristine Charlesworth¹, Jason D. Theis⁶, Samih H. Nasr⁶, Karl A. Nath², Fernando C. Fervenza² and Sanjeev Sethi⁶

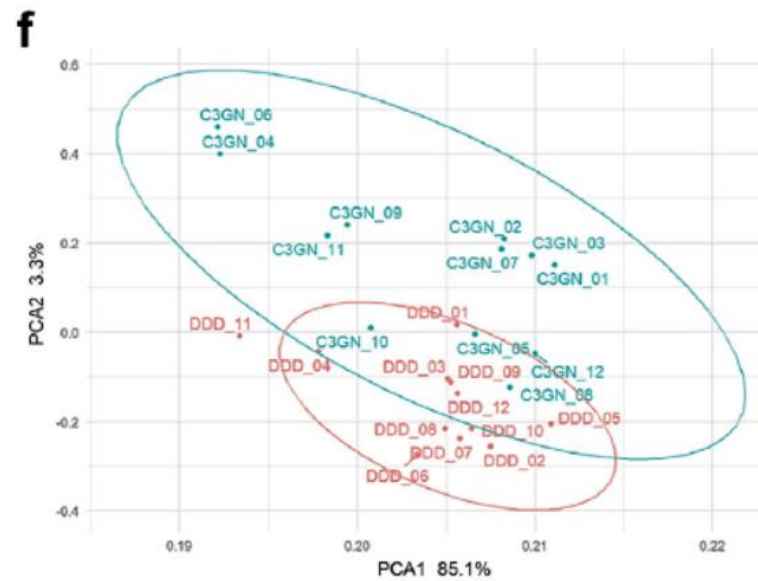
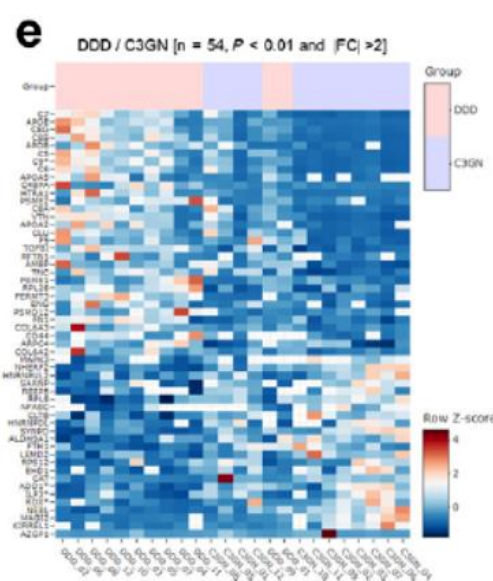
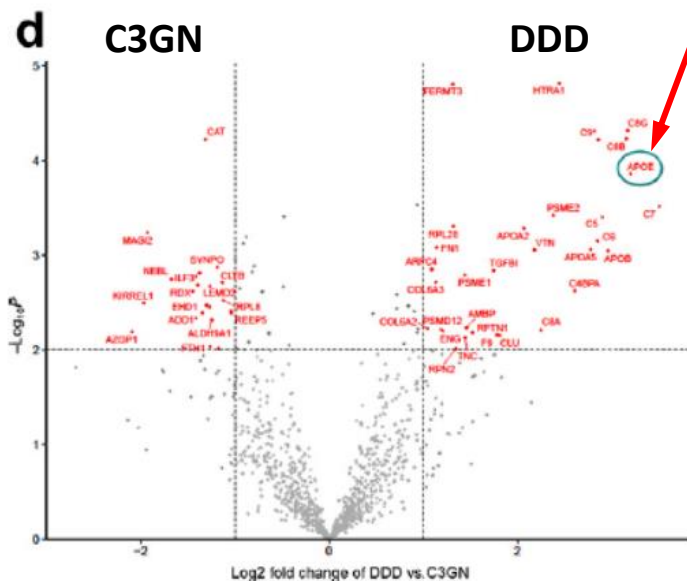
¹Mayo Clinic Proteomics Core, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ²Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ³Department of Pathology & Laboratory Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA; ⁴Pediatric Nephrology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil; ⁵Department of Renal Pathology & Electron Microscopy, Dr Lal Path Labs, New Delhi, India; and ⁶Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

DDD

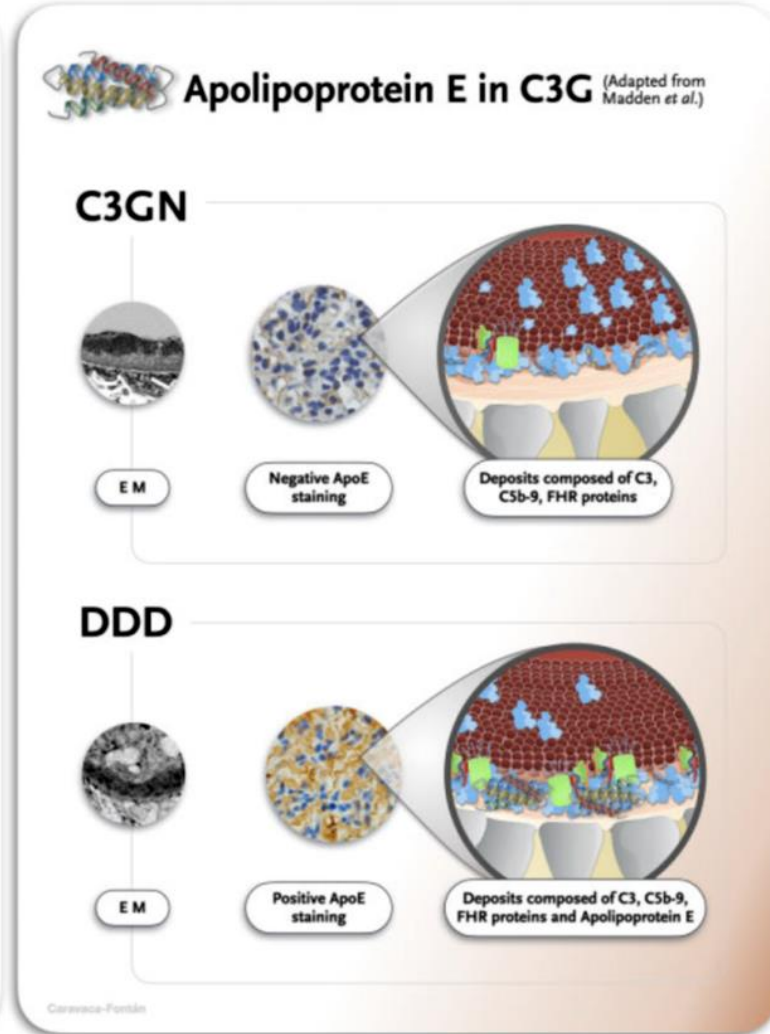
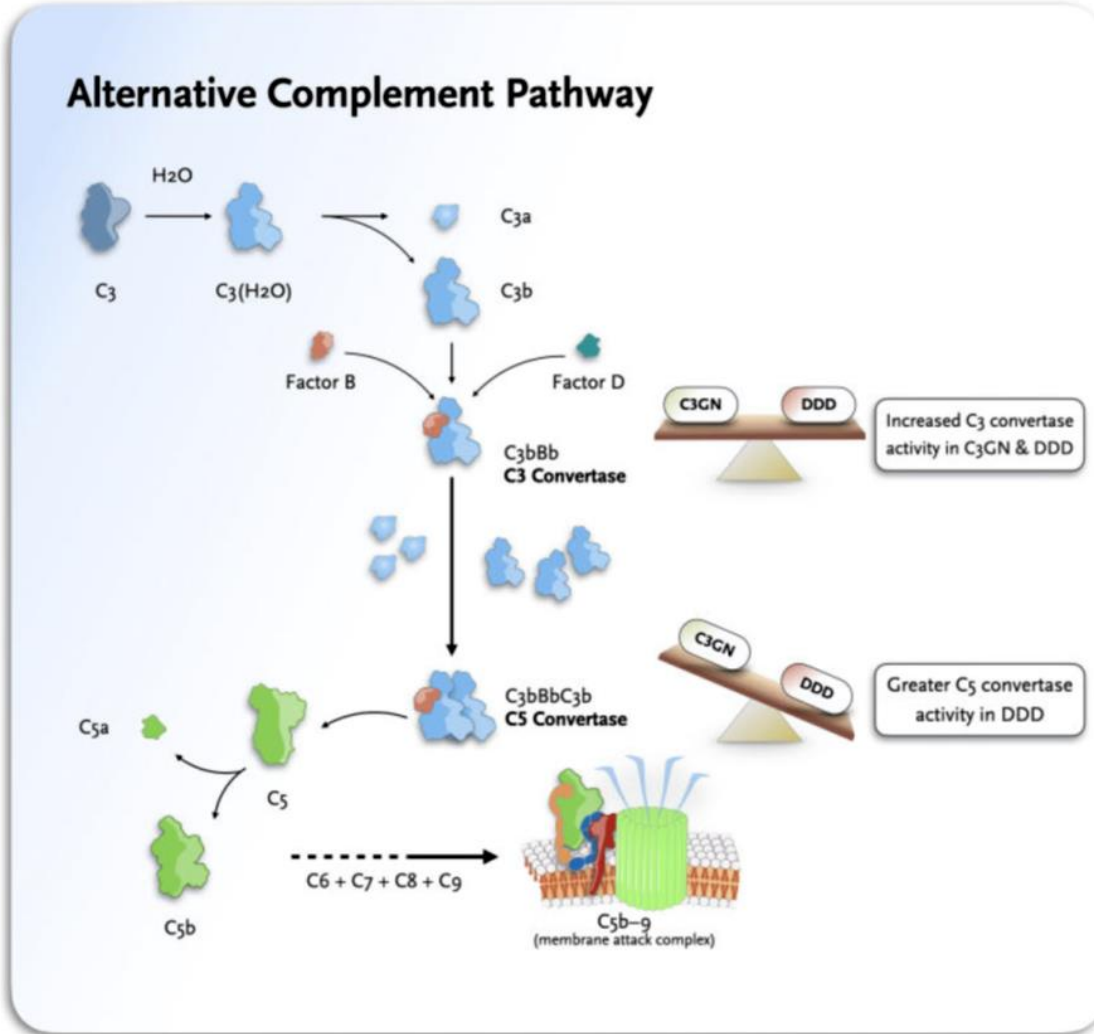
C3GN



ApoE



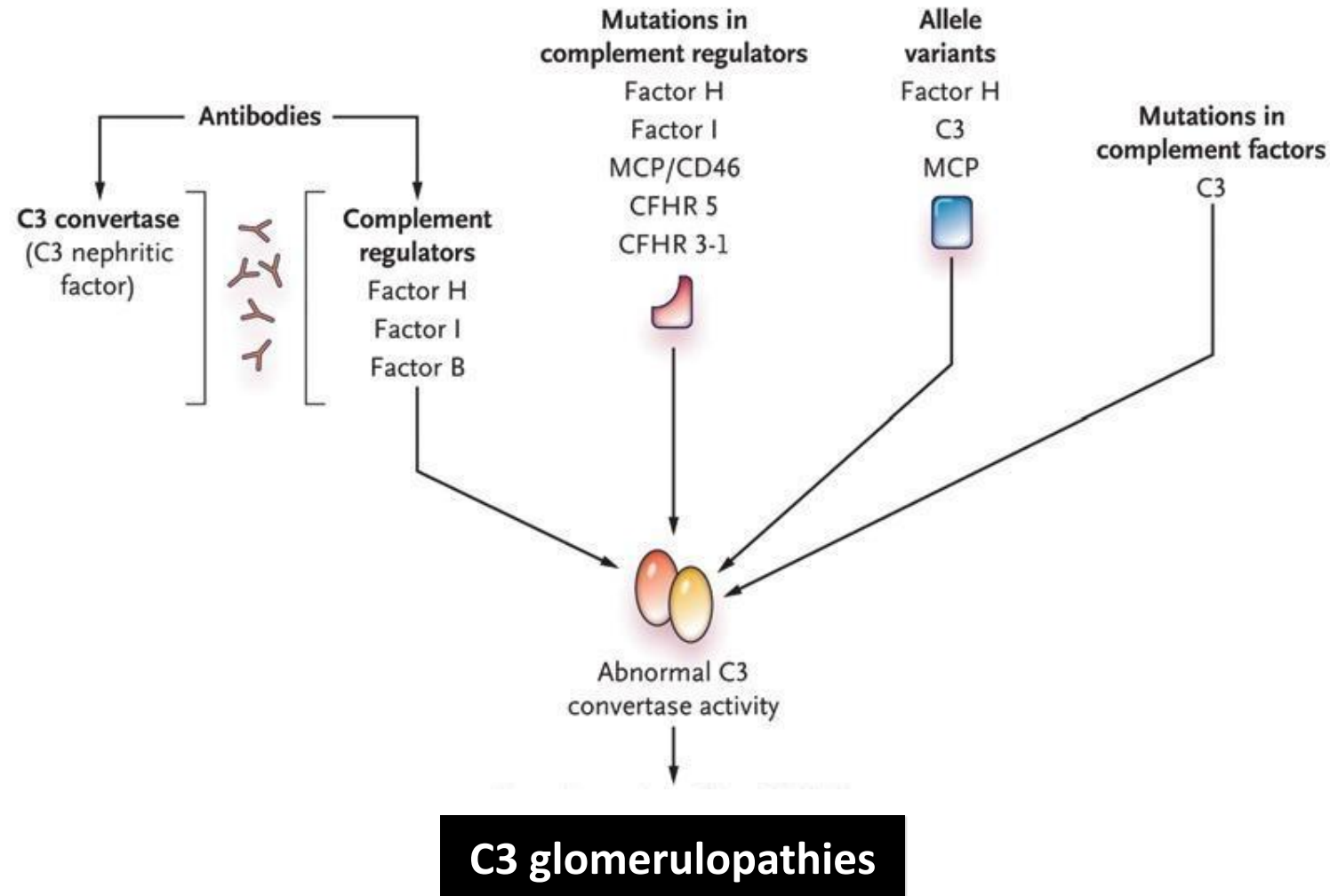
Complement proteins in C3G and DDD



C3G: causes



Different alternative pathway alterations lead to C3 glomerulopathies



Genetic and autoimmune forms of C3G

Table 1. Hereditary and Acquired Etiologies of C3 Glomerulopathy^{1,2}

Hereditary and Acquired Etiologies for C3 Glomerulopathies	
Acquired Drivers and Frequency (%)	Hereditary Drivers
C3 nephritic factors (50-80) ←	<i>C3</i>
C4 nephritic factor (2.4)	<i>CD46</i>
C5 nephritic factor (50)	<i>CFB</i>
Factor H autoantibodies (1.0)	<i>CFH</i>
Factor B autoantibodies (2.5)	<i>CFHR1</i>
C3b autoantibodies (1.5)	<i>CFHR5</i>
Monoclonal immunoglobulins (rare)	<i>CFI</i>

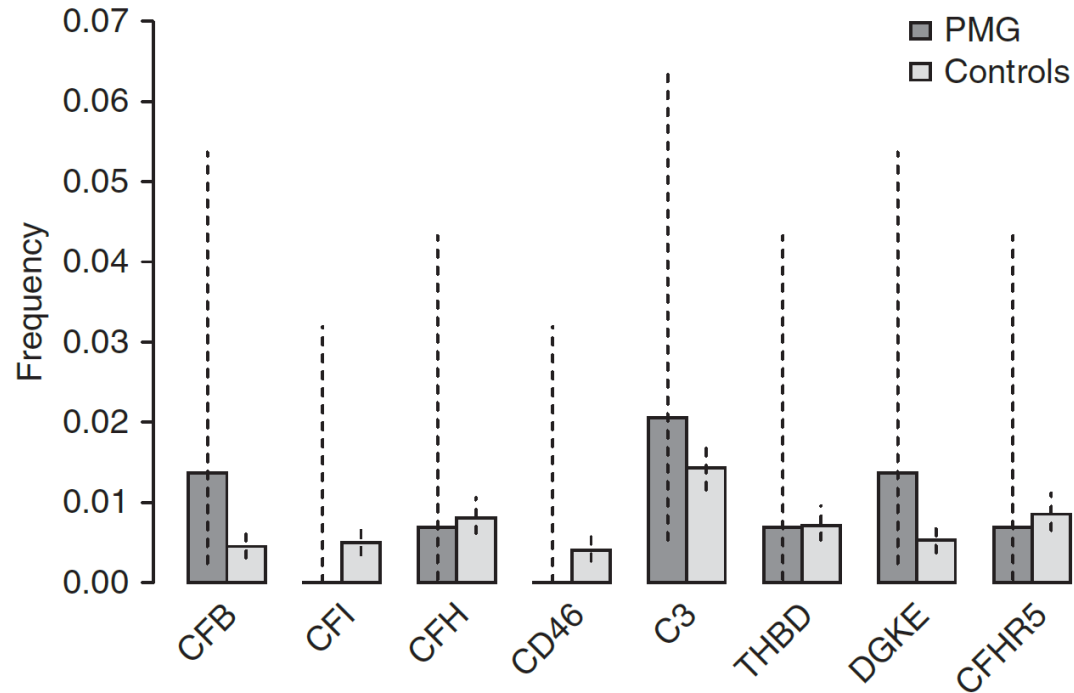
Genetic forms of C3G

Gene	Genetic changes	C3GN	DDD
CFH	Variants	✓	✓
	Polymorphisms		✓
C3	Variants	✓	✓
	Polymorphisms		✓
CFI	Variants	✓	
MCP/CD46	Variants	✓	
CFHR5	Duplication exons 2-3	(✓)	
	Polymorphisms		✓
CFHR3-1	Hybrid gene	✓	



C3G/IC-MPGN: the value of genetic screening?

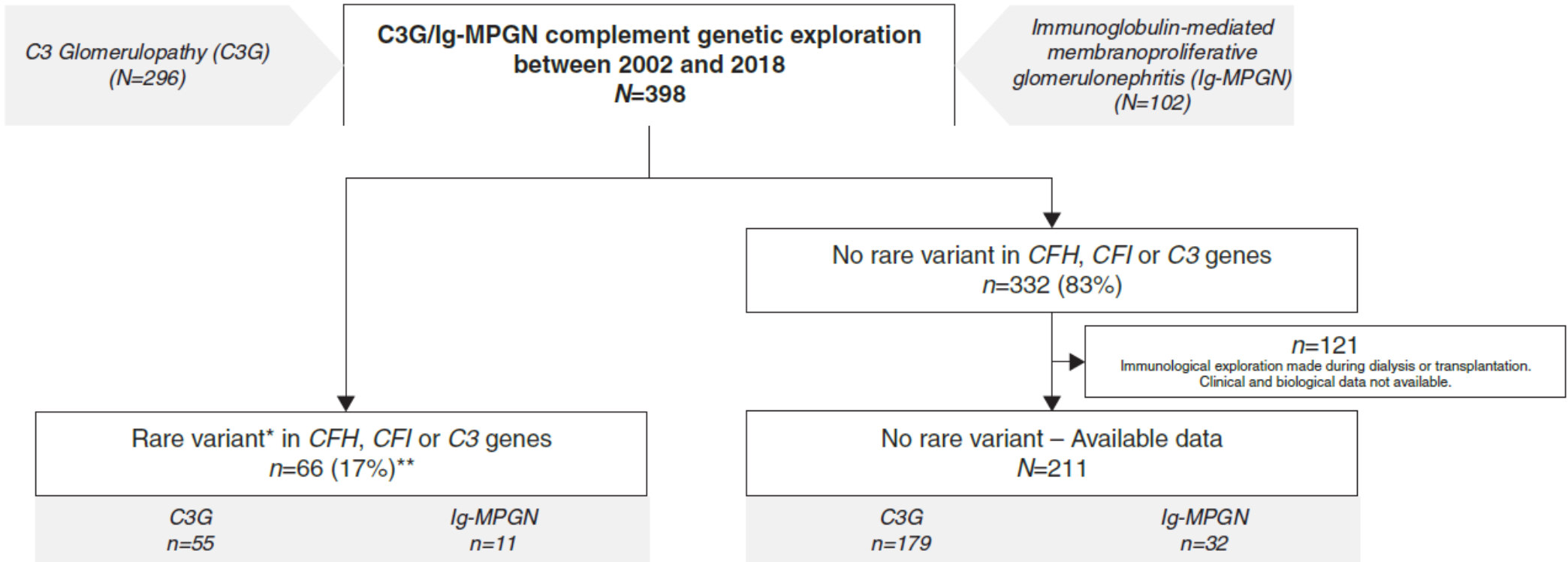
165 pts, «primary membranoproliferative GN», including 22 DDD, 39 C3GN and 53 IC-MPGN



No enrichment of ultra rare (MAF<0.0001) variants of moderate or high predicted impact

Minor allele frequency <0.001% is in the range of ultra-rare alleles causing Mendelian disease

C3G/IC-MPGN: the value of genetic screening?

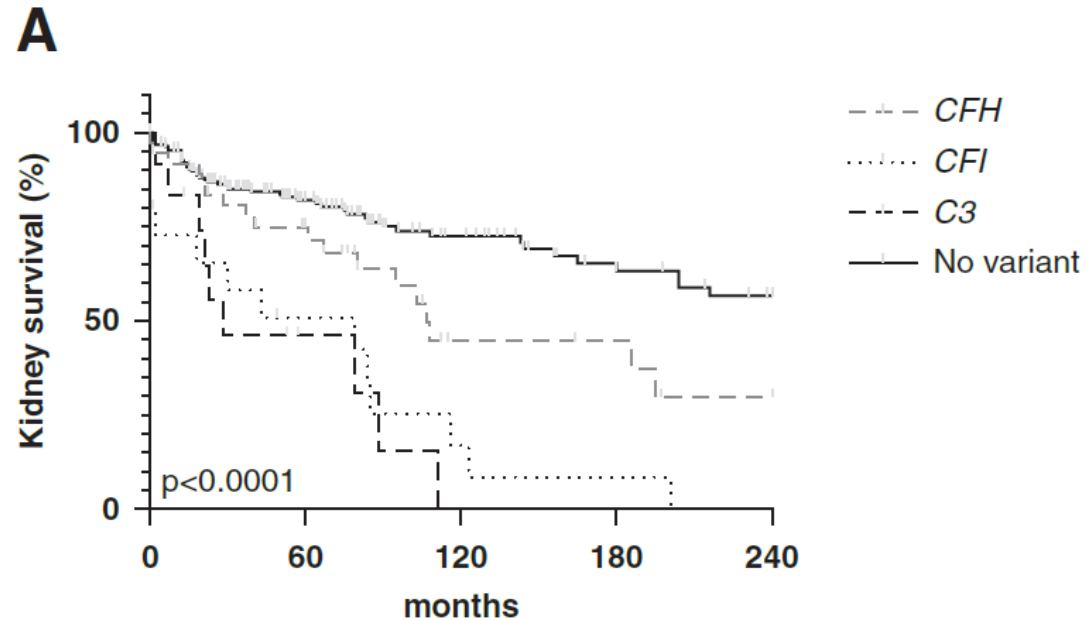


Rare variants (MAF <0.1%) most frequently in CFH, CFI, C3 or CFB

Minor allele frequency <0.1% is in the range of common variants implicated in complex traits



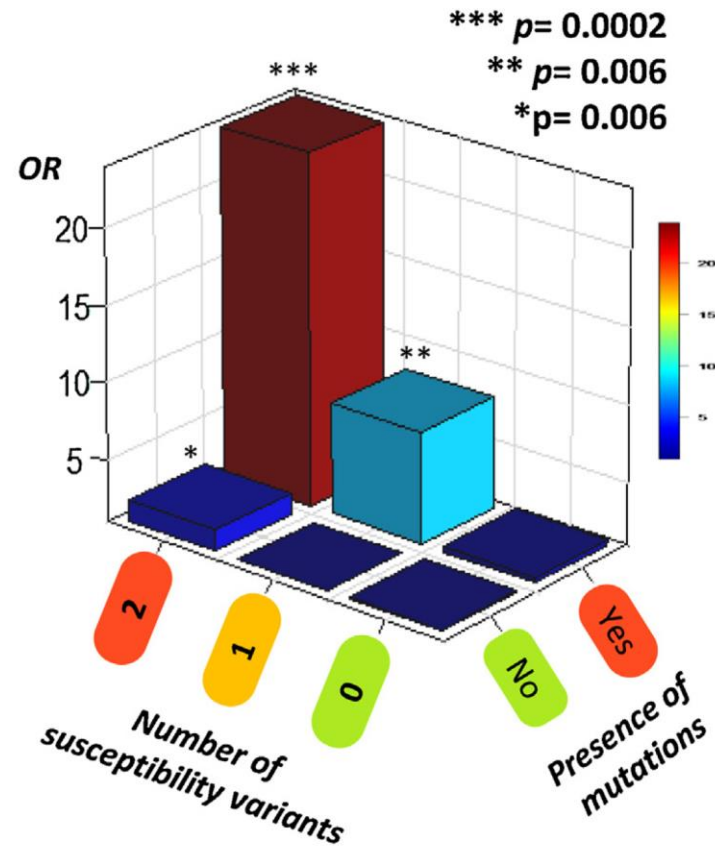
C3G/IC-MPGN: the value of genetic screening?



No variant	193	99	51	32	23
<i>CFH</i>	37	24	7	6	3
<i>CFI</i>	16	6	2	1	0
<i>C3</i>	12	3	0	0	0

These rare variants may have a functional impact on outcome

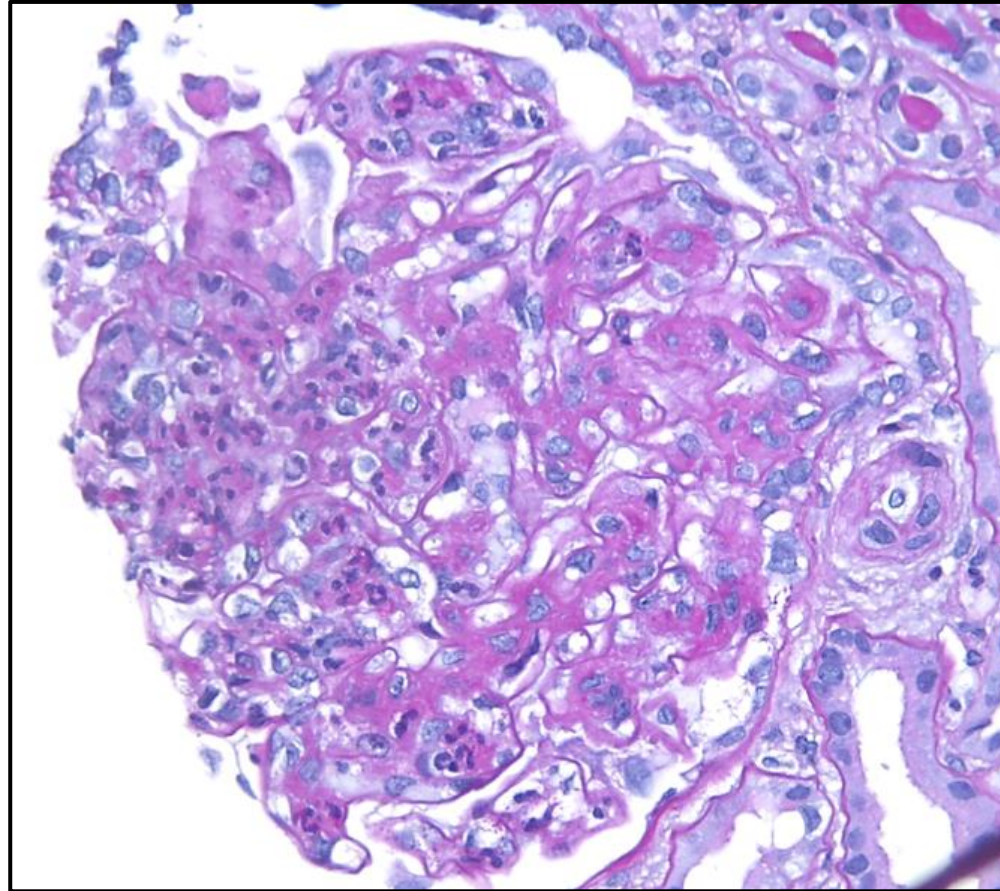
Risk of developing C3G according to genotype



Inflammation is usually present in the active phase



Inflammation !



C3G: clinical features



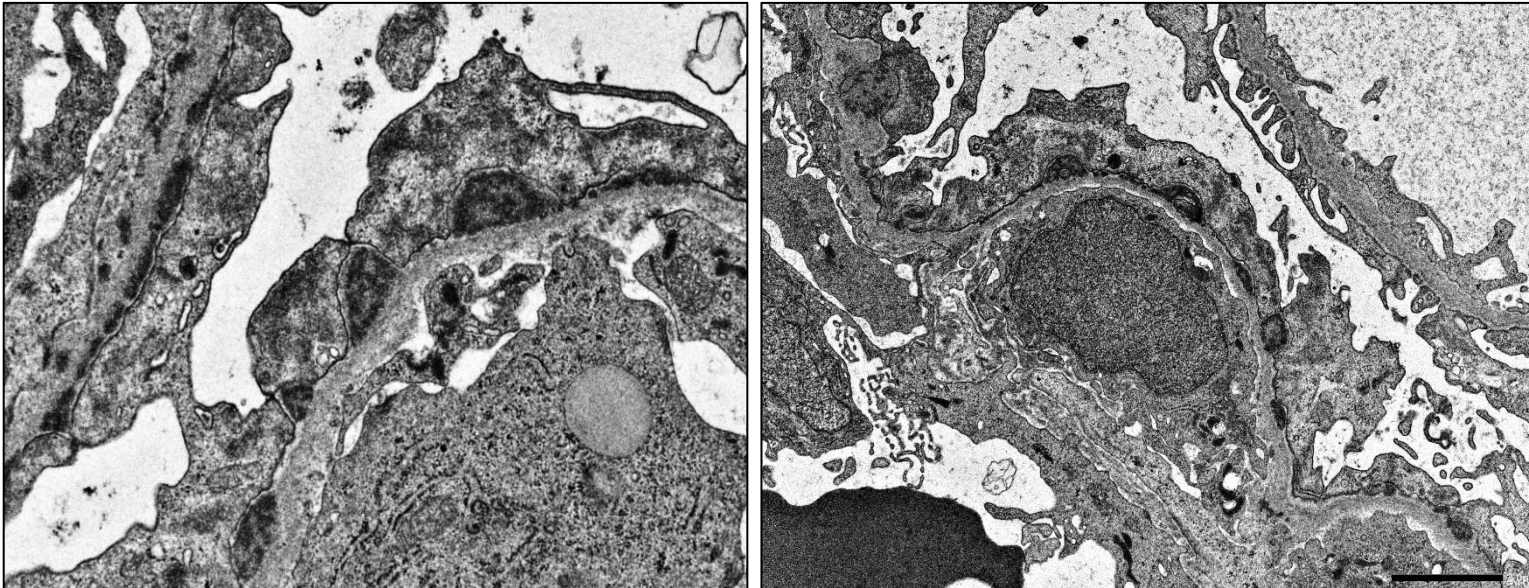
C3G/IC-MPGN: clinical presentation is heterogenous

- C3G/IC-MPGN presenting with gross hematuria
- C3G/IC-MPGN presenting low-grade proteinuria with microhematuria (accidental finding)
- C3G/IC-MPGN presenting as nephrotic syndrome
- C3G/IC-MPGN presenting as atypical HUS



C3G/IC-MPGN: clinical presentation is heterogenous

Infection-triggered macrohematuria, proteinuria



Atypical post-infectious GN

- post-infectious glomerulonephritis
- low C3 that persists > 12 weeks
- recurrent gross hematuria

Patient	CFH	CFHR5	FH antibodies ^a	Hemolytic assay ^b	APFA ^c	C3NeF	sMAC ^d
1	c.2171delC, p.Thr724fsX, 725	No mutations	Negative	ND	ND	Negative	0.24 mg/l
2	No mutations	c.646-647, AA>TT, p.Asn216Phe	Negative	0%, Normal	63%, Abnormal	Negative	0.21 mg/l
3	No mutations	No mutations	Negative	1%, Normal	63%, Abnormal	Positive (C3CSAP ^e)	ND
4	No mutations	No mutations	Negative	0%, Normal	1% Abnormal	Positive (IFE)	1.23 mg/l
5	No mutations	No mutations	Negative	12% Abnormal	34% Abnormal	Positive (IFE)	0.48 mg/l
6	No mutations	No mutations	Negative	0%, Normal	14% Abnormal	Positive (both assays)	ND
7	c.3350A>G, p.Asn1117Ser	No mutations	Negative	0% Normal	80%	Negative	ND
8	No mutations	No mutations	Negative	0% Normal	123%	Negative	0.13 mg/l
9	No mutations	No mutations	Negative	9% Abnormal	77%	Positive (both assays)	ND
10	c.1699A>G, p.Arg567Gly	No mutations	Negative	0%, Normal	0% Abnormal	Positive (both assays)	2.03 mg/l
11	No mutations	No mutations	Negative	0%, Normal	130%	Positive (C3CSAP)	0.21 mg/l

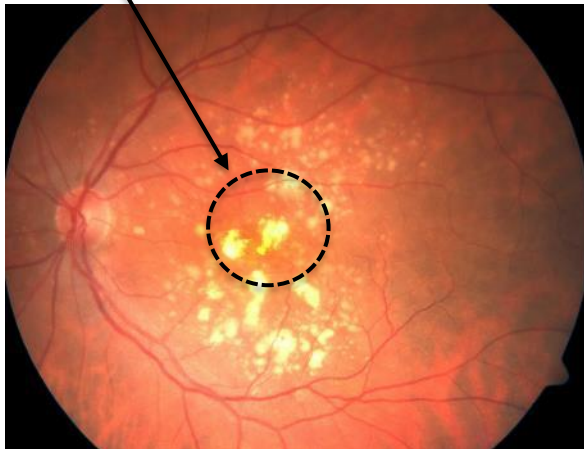


Extrarenal features

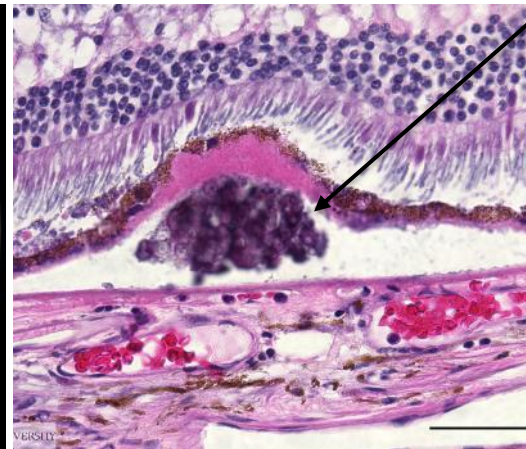
Partial lipodystrophy



Macula



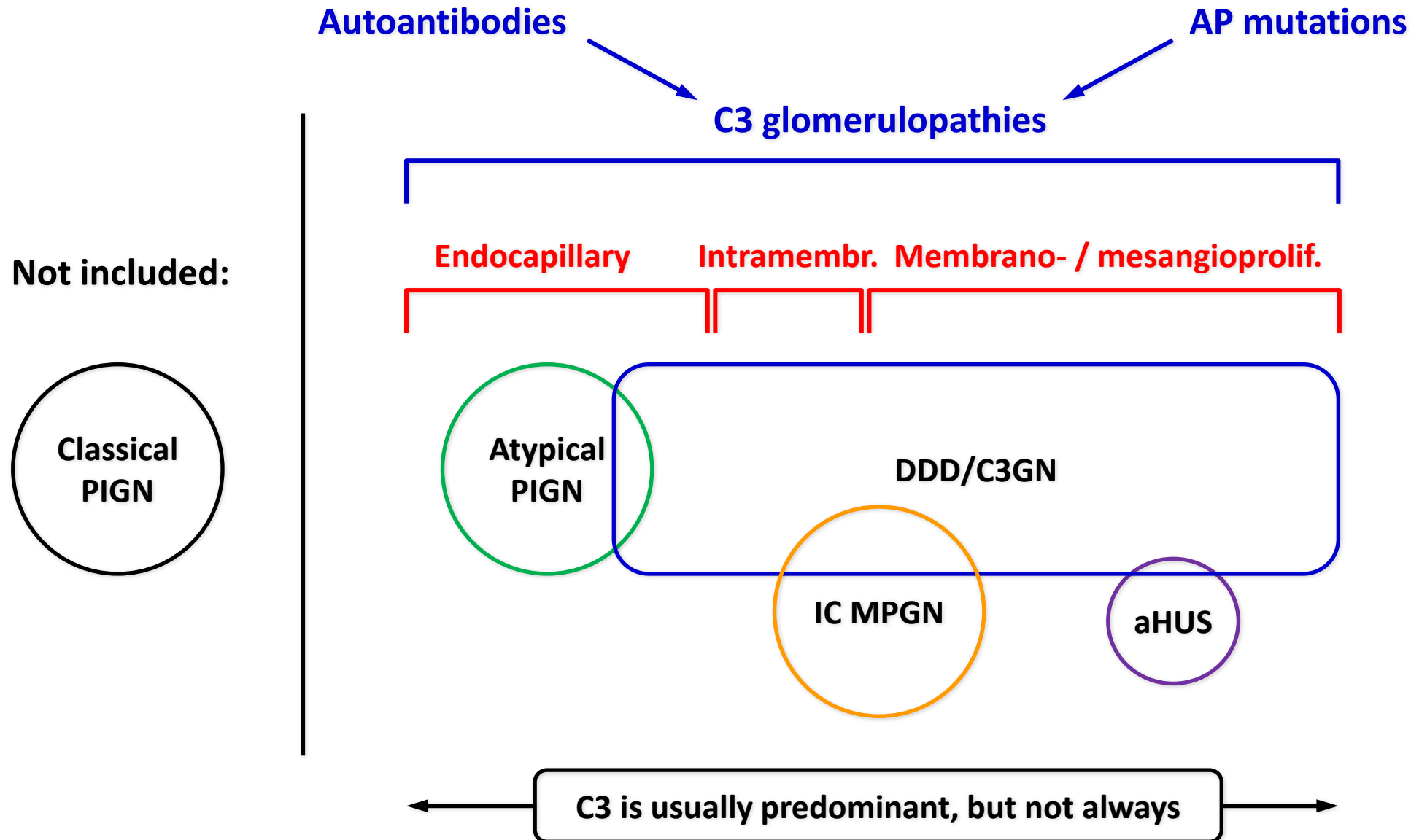
Drusen



Lipids & proteins



Clinical, histological and molecular overlaps



C3G: treatment



Treatment of C3G

No established therapy

- Some cases improve spontaneously
- Some patients have a relapsing course
- Immunosuppression (PDN, MMF, CsA?) may be beneficial in controlling inflammation
- Disease-specific therapies targeting the complement pathway
- Autoimmune forms can respond to immunosuppression



Guidelines

Practice Point 8.1.3 and 8.2.2

C3 glomerulopathy

- patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with **MMF plus glucocorticoids**
- if this fails, eculizumab should be considered
- If no response considered enrolling in a clinical trial, where available.

IC-MPGN

- If no underlying etiology is found, evaluate for complement dysregulation.



KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

S1 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group OPEN



Efficacy of MMF + PDN in C3G

Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis

Cristina Rabasco¹, Teresa Caverio¹, Elena Román², Jorge Rojas-Rivera³, Teresa Olea⁴, Mario Espinosa⁵, Virginia Cabello⁶, Gema Fernández-Juarez⁷, Fayna González⁸, Ana Ávila⁹, José María Baltar¹⁰, Montserrat Díaz¹¹, Raquel Alegre³, Sandra Elías¹², Monserrat Antón¹³, Miguel Angel Frutos¹⁴, Alfonso Pobes¹⁵, Miguel Blasco¹⁶, Francisco Martín¹⁷, Carmen Bernis¹⁸, Manuel Macías¹⁹, Sergio Barroso²⁰, Alberto de Lorenzo²¹, Gema Ariceta²², Manuel López-Mendoza⁶, Begoña Rivas⁴, Katia López-Revuelta⁷, José María Campistol¹⁶, Santiago Mendizábal², Santiago Rodríguez de Córdoba²³ and Manuel Praga^{1,24} for the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN)

- After a mean follow-up of 47 months MMF + PDN was associated with a lower rate of ESKD, doubling of SCr and higher probability of remission ([Rabasco et al, Kidney Int 2015](#))

Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy

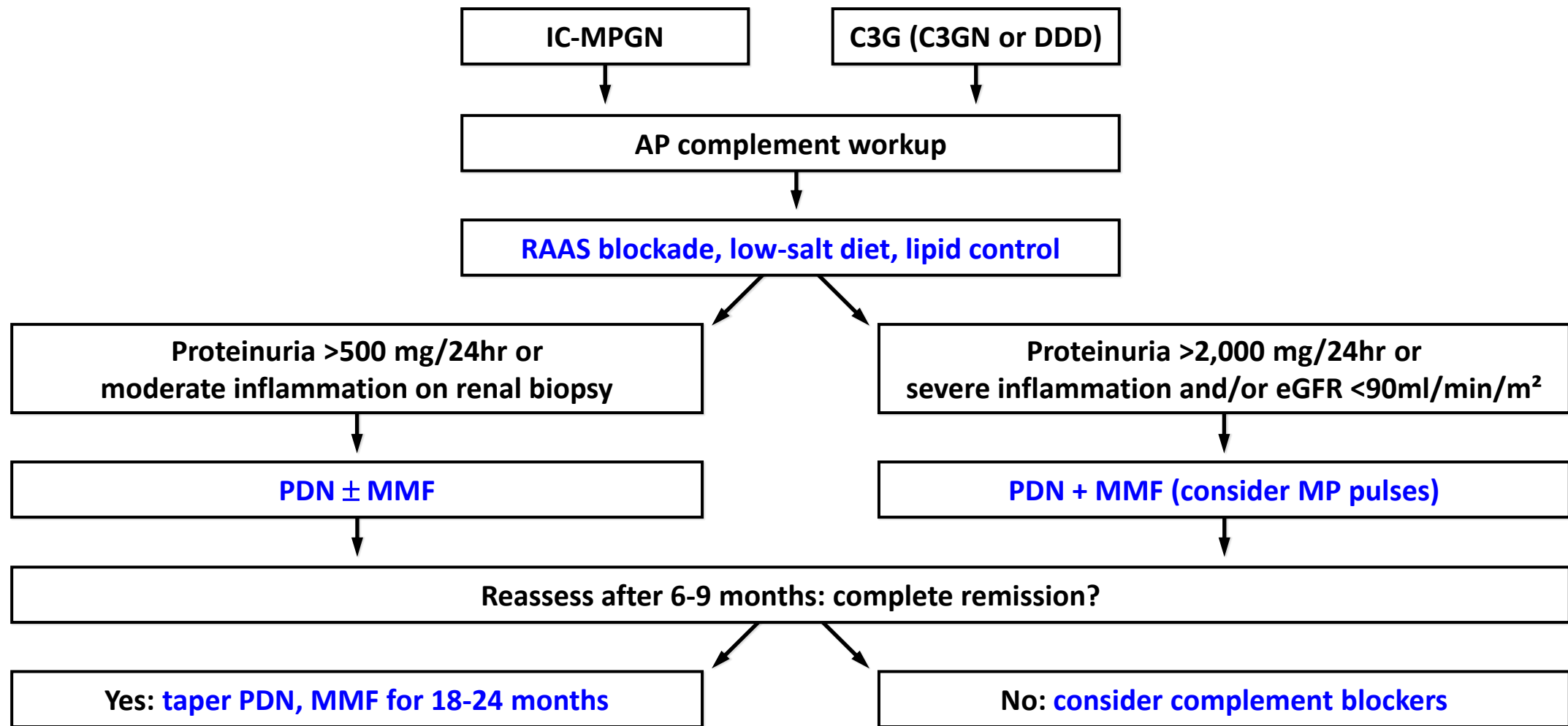
A Case Series

Rupali S. Avasare,¹ Pietro A. Canetta,² Andrew S. Bomback,² Maddalena Marasa¹,² Yasar Caliskan,³ Yasemin Ozluk,⁴ Yifu Li,² Ali G. Gharavi,² and Gerald B. Appel²

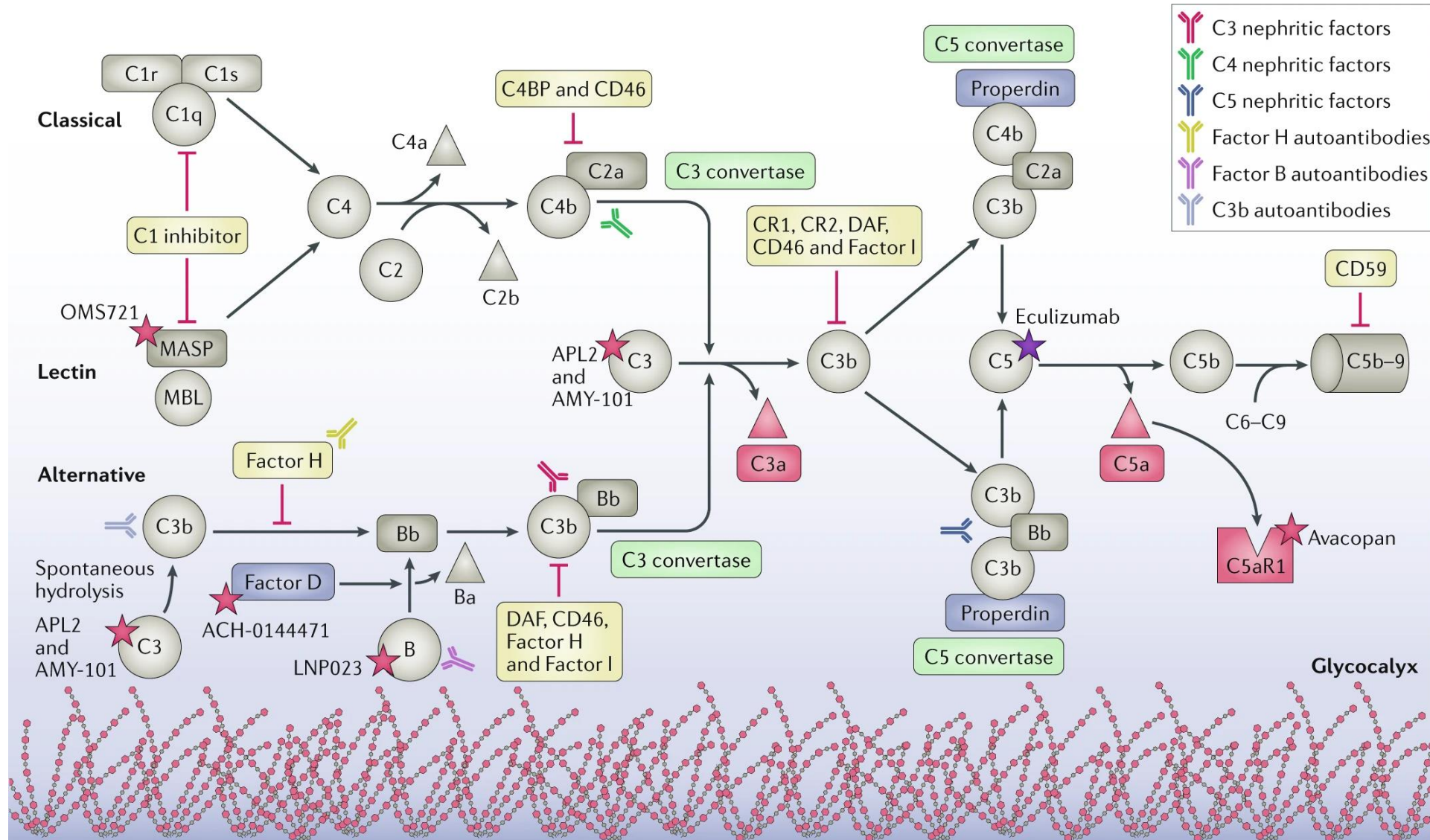
- Among patients who tolerated mycophenolate mofetil, combination therapy with steroids induced remission in 67% of this cohort. Heavier proteinuria at the start of therapy and lower soluble membrane attack complex levels were associated with treatment resistance. ([Avasare et al, CJASN 2018](#))



Treatment of C3G



How to treat C3G? Complement targeting



Eculizumab

The benefits of terminal complement blockade with the anti-C5 monoclonal antibody eculizumab remain **unestablished**



KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

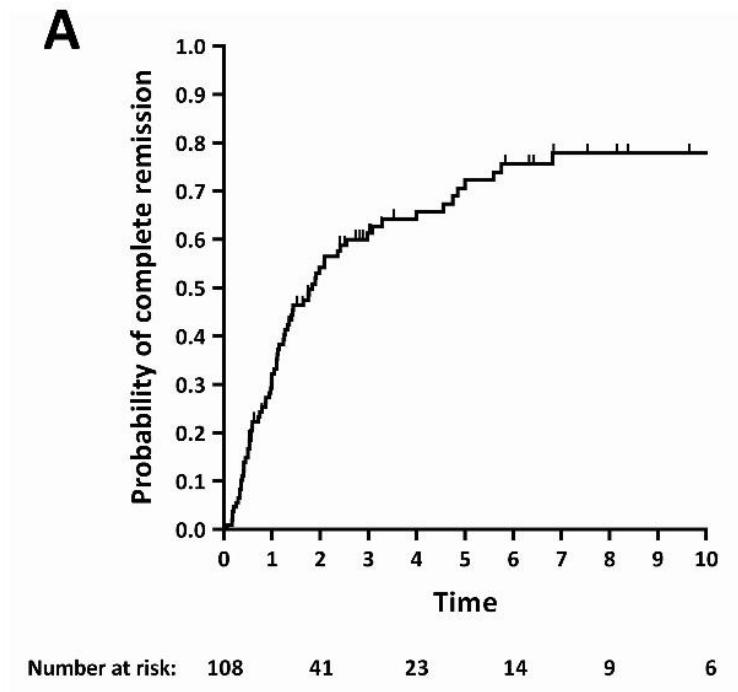
S1 KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group **OPEN**



How to treat C3G? New complement inhibitors

Drug	Target	Mechanism	Clinical trial number
Danicopan	Factor D	Prevents formation of C3 and C5 convertases	NCT03124368 NCT03369236 (Phase II)
Iptacopan	Factor B	Prevents formation of C3 and C5 convertases	NCT03832114, NCT03955445 NCT04817618 (Phase III adults), Ext 12-18 years NCT05755386 (IC-MPGN, Phase III, adults and adolescents >12 years)
ARO-C3 (s.c.)	C3	Small interfering RNA, inhibits hepatic C3 synthesis	NCT05083364 (Phase 1/2a: HC, adult patients with C3G and IgAN)
Pegcetacoplan (s.c.)	C3	Prevents formation of C3 and C5 convertases	NCT03453619 Basket Phase II NCT05067127(C3G and IC-MPGN, Phase III, adults and adolescents >12 years)
Avacopan	C5aR1	Blocks anaphylatoxin formation (C3a, C4a and/or C5a)	NCT03301467 (Phase II, completed)
KP104 (i.v.)	C3b/C5	Antibody plus Factor H regulatory domain, blocks the AP and TP	NCT05517980 (IgAN and C3G Phase II)
NM8074 (i.v.)	Bb	Prevents formation of C3 and C5 convertases and of the membrane attack complex	NCT05647811 (C3G, Phase 1b/2a, not yet recruiting)
OMS-906 (i.v.)	MASP-3	Inhibits activation of the lectin pathway	NCT06209736 (C3G, IC-MPGN, Phase II)

C3G: European experience 108 pediatric patients



Conclusions

- Better off that 50 years ago
- The physiopathology is not homogeneous
- «Classic» immunosuppression helps in reducing inflammation
- «Classic» immunosuppression can treat autoimmune forms
- Complement inhibitors are being tested and are likely to modify the future of C3G
- There will not be a single therapeutic agent that will work in all patients

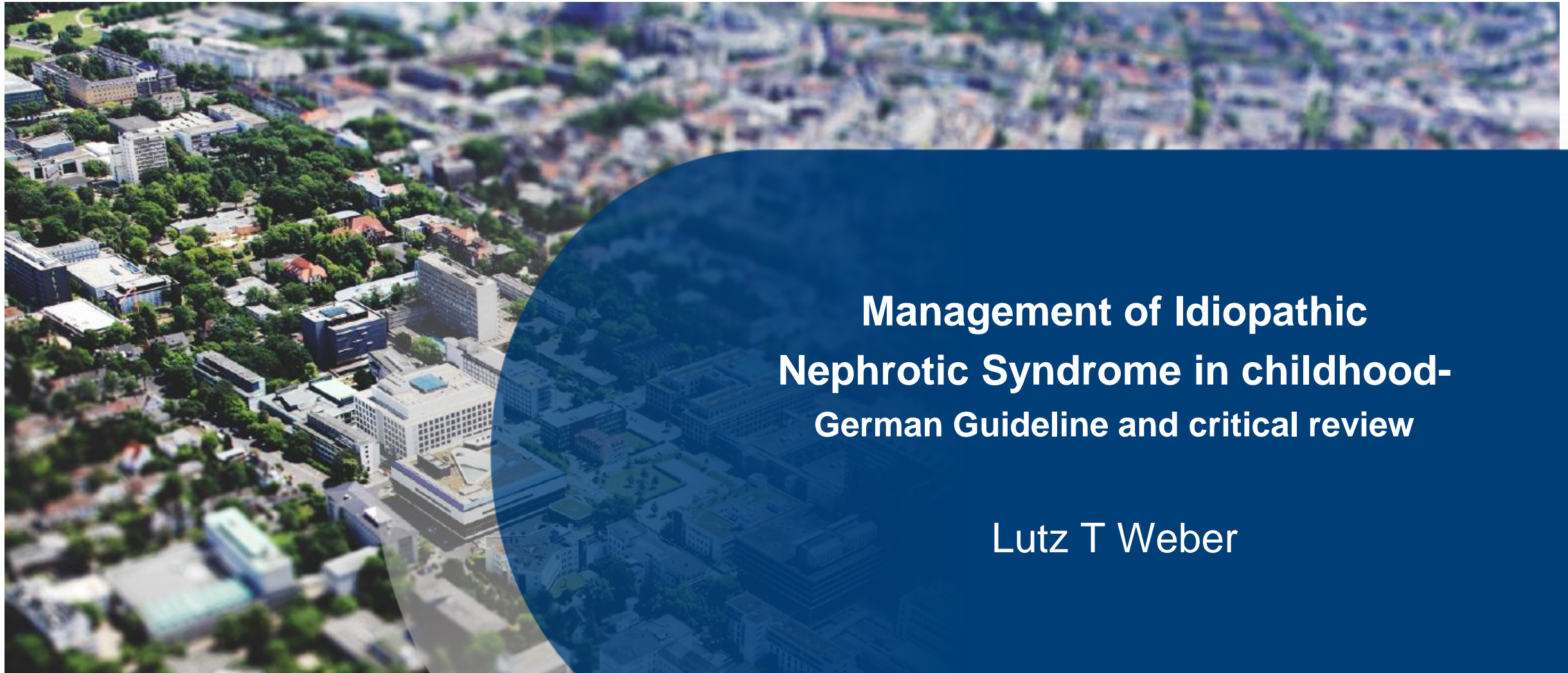


Thank you



francesco.emma@opbg.net





**Management of Idiopathic
Nephrotic Syndrome in childhood-
German Guideline and critical review**

Lutz T Weber

Agenda

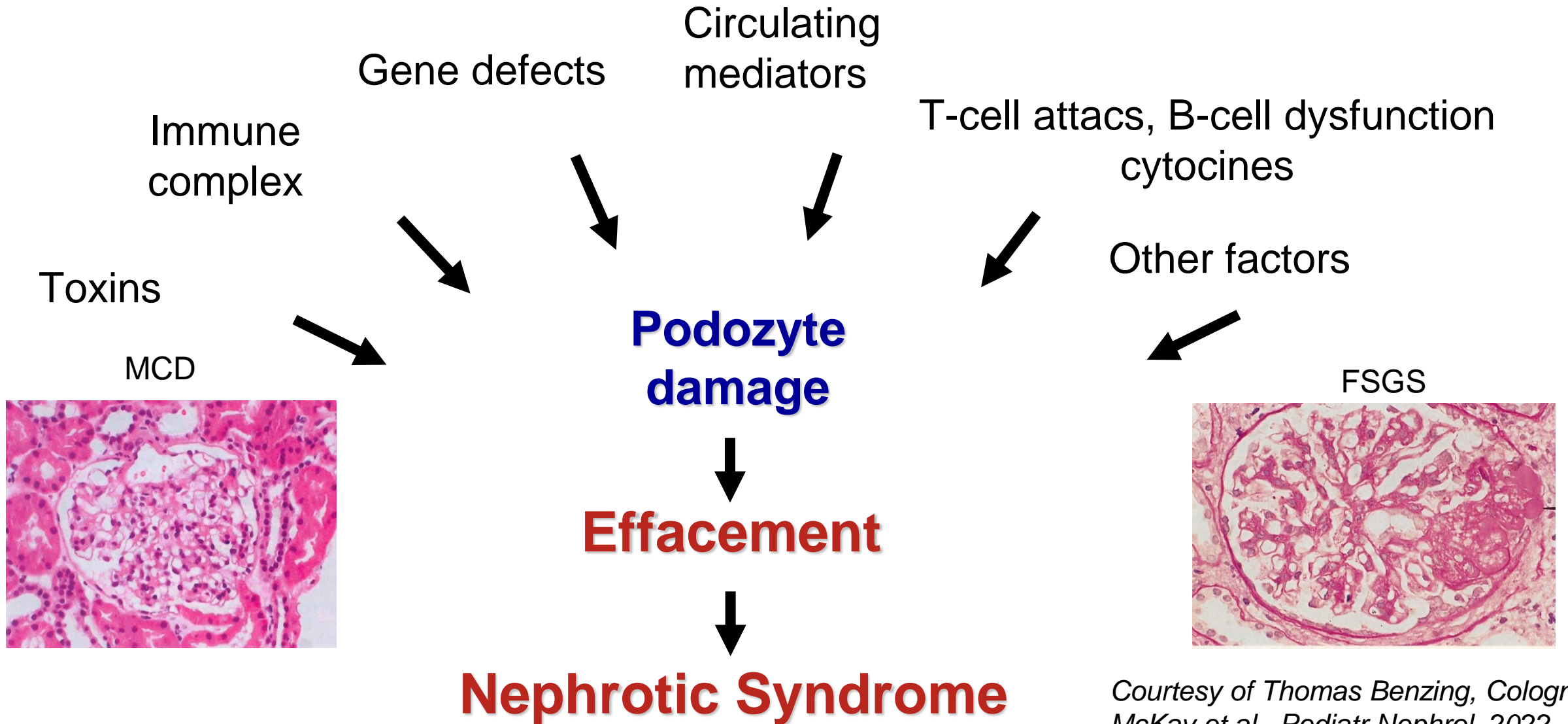
- **Introduction**
- **Management of iNS**
 - **Diagnostics**
 - **Treatment**
- **Critical review**

Ehren et al., Pediatric Nephrology (2021) 36:2971–2985

Ehren et al., Pediatric Nephrology (2021) 36:2961–2966

Nephrotic Syndrome

A Disease of the Podocyte



*Courtesy of Thomas Benzing, Cologne
McKay et al., Pediatr Nephrol, 2022*

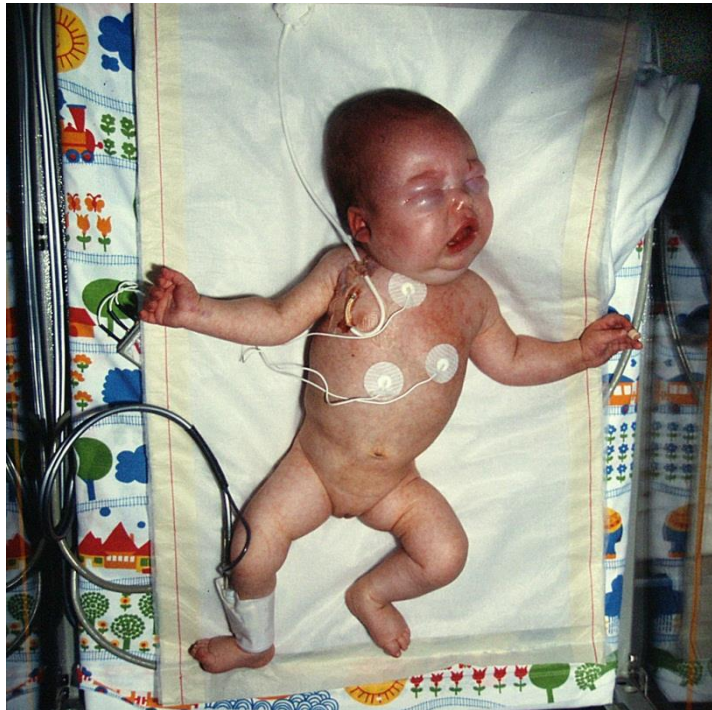
Age at first presentation

congenital
0-3 months

infantile
4-12 months

2-10
years

10-18
years



Causes of nephrotic syndrome

Primary
nephrotic
syndrome

genetic
idiopathic

Secondary
nephrotic
syndrome

Infections
Systemic diseases
Tumors
hemodynamic
Toxins

Possible causes of secondary nephrotic syndrome

Table 2 Possible causes of secondary nephrotic syndrome according to Benz et al. [16]

Immunological systemic diseases	Systemic lupus erythematosus (SLE), IgA vasculitis with nephritis, IgA nephropathy, granulomatosis with polyangiitis, panarteriitis nodosa, Goodpasture's syndrome, rheumatic fever, sarcoidosis, and others
Infections	Chronic bacteremia (e.g., endocarditis lenta, foreign body infections), hepatitis B and C, infections with cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV), human immunodeficiency virus (HIV), malaria, schistosomiasis
Tumors	Leukemia, non-Hodgkin's lymphomas
Hemodynamic	Renal vein thrombosis, congestive cardiomyopathy, sickle cell anemia
Drugs and toxins	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, D-penicillamine, gold, mercury

Blood: Complete blood count (CBC), differential blood count; serum: electrolytes, blood urea, creatinine, cystatin C, protein, albumin, serum electrophoresis, liver enzymes, triglycerides, cholesterol; venous blood gas analysis including ionized Ca^{2+} .

Immunological parameters: Immunoglobulins A and G, complement proteins C3 and C4.

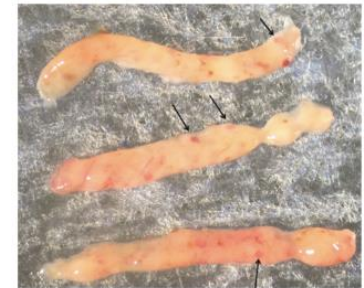
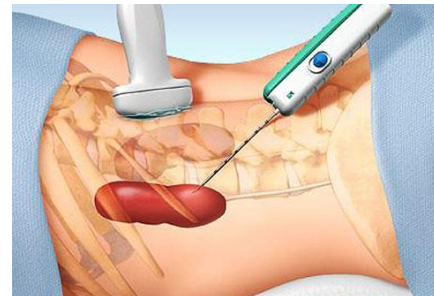
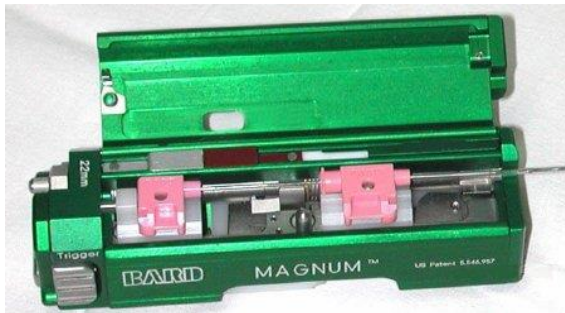
Additional diagnostics that may be required: Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), anti-streptolysin titer, antiDNase B, antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA, cANCA), antinuclear antibodies (ANA), anti-double-stranded DNA antibodies (dsDNA), in suspected membranous glomerulopathy: hepatitis serology to exclude acute or chronic hepatitis B or C, antibody diagnostics (e.g., phospholipase A2 receptor antibody (PLA2R-AK); glomerular basement membrane antibody (GBM-AK)).

Kidney biopsy

Not initially indicated for typical age of NS manifestation and characteristic course with response to steroids.

May be indicated

- in patients aged > 10 years
- in case of steroid resistance
- in case of nephritic syndrome
- in case of suspected systemic disease

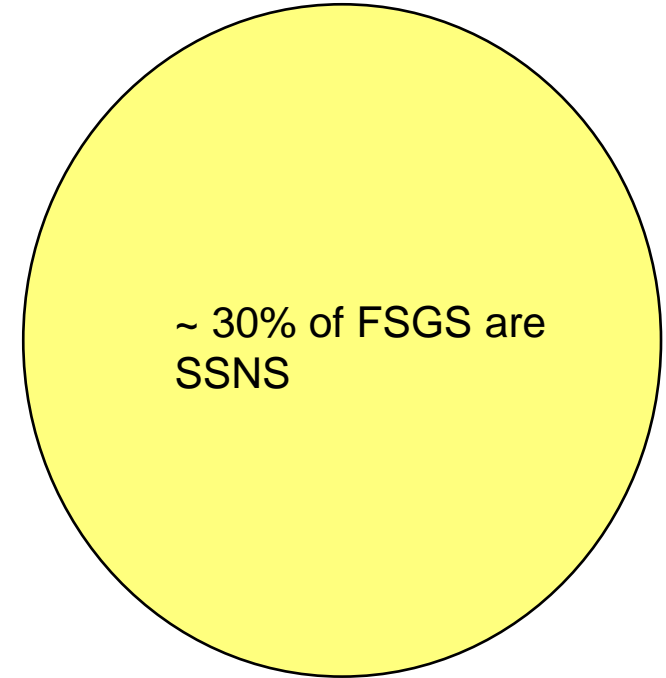
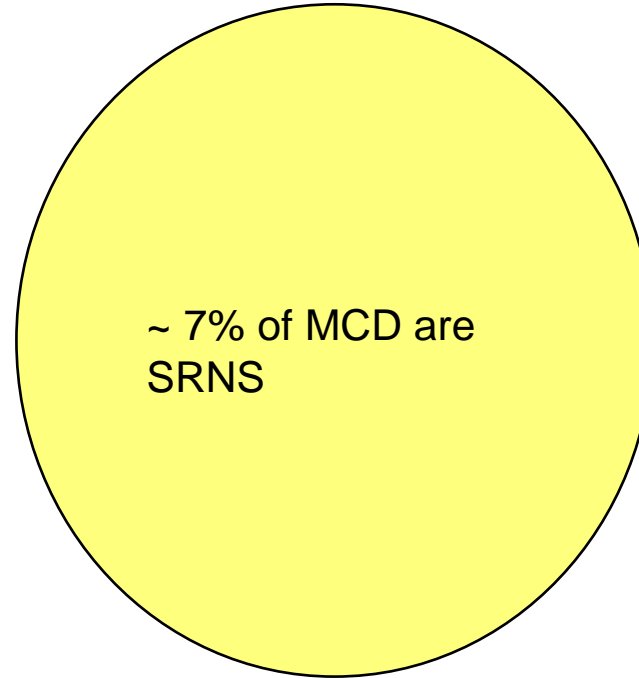
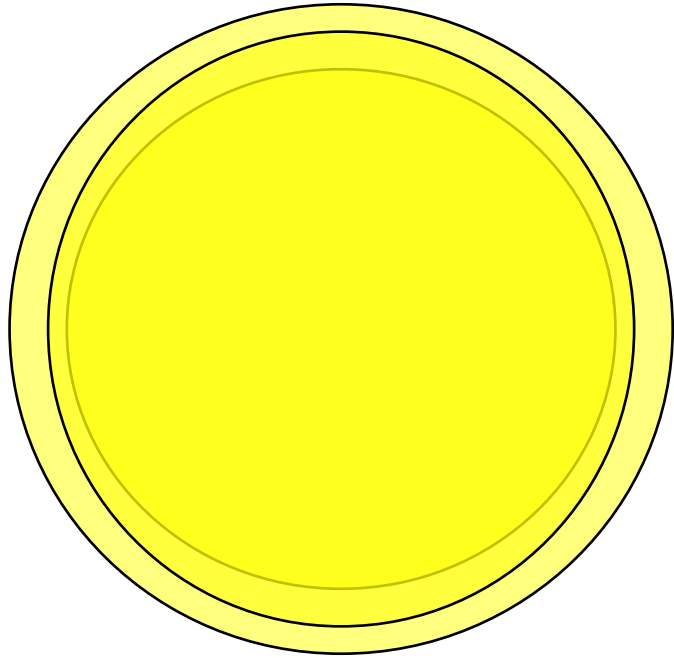


Idiopathic nephrotic syndrome

≠ MCD (minimal change disease)

≠ SSNS

SRNS ≠ FSGS (focal segmental glomerulosclerosis)



Clinically decisive is the response to therapy, not the biopsy result!

Potential reasons for genetic testing

- **Suspected genetic cause**
 - 100% of congenital nephrotic syndrome
 - 80% of SRNS within the first two years of life
 - 20% of all SRNS
- **Genetic counseling**
- **Immunosuppressive therapy**
- **Prognosis (CKD)**
- **Estimation of risk of recurrence after kidney transplantation (FSGS: ~8 % genetic vs. ~35% non-genetic)**
- **Evaluation of treatment options (e.g. mutation in CoQ6)**

Treatment

Treatment goals

symptomatic

- Effective treatment
- Low side effects
- No relapse
- Good prognosis

immunosuppressive

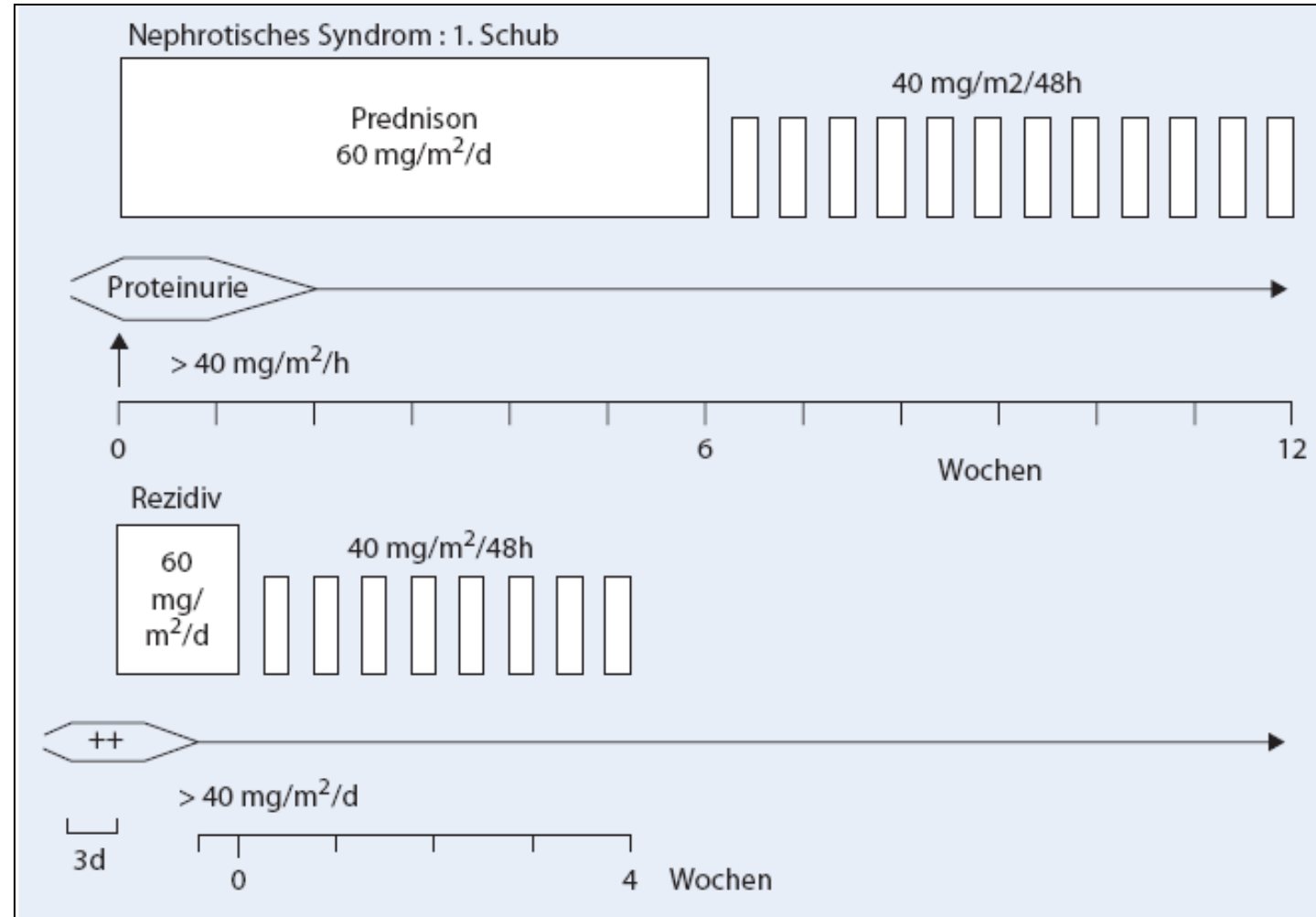
Why do we treat an idiopathic nephrotic syndrome?

- Mortality (2.6%, *Pediatrics*, 1984)
- Infection (e.g. incidence of invasive bacterial infection 1-2%)
- Thromboembolic disease (prevalence 2-13%, relative risk 6.81)
- Oedema (cardinal feature)
- Dyslipidaemia (cardinal feature)
- Thyroid disease



Therapy of idiopathic nephrotic syndrome

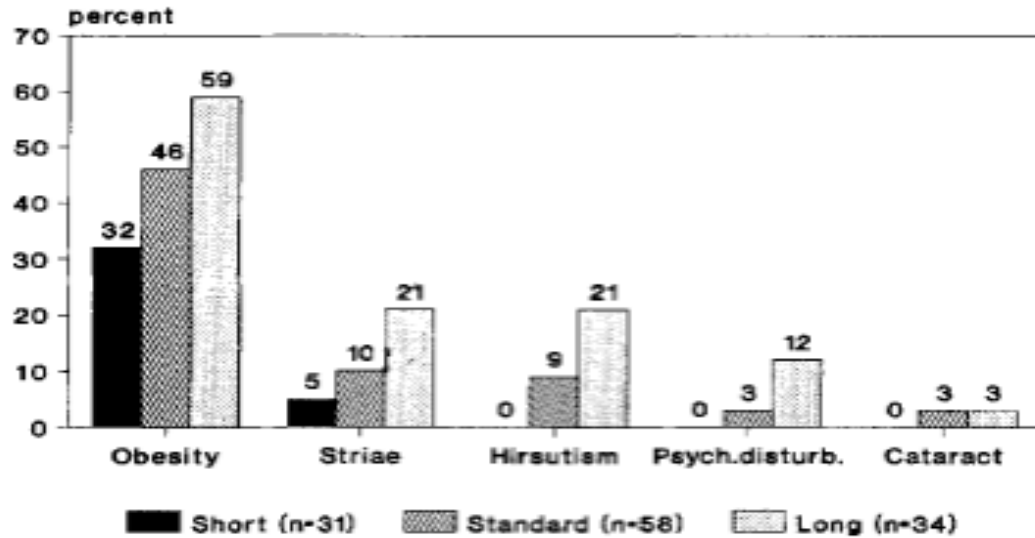
We recommend treatment of the initial manifestation of an idiopathic NS (iNS) with prednisone in the dosage of 60 mg/m² body surface area (BSA)/d orally (administered in a single daily dose, maximum 80 mg/d) for 6 weeks, followed by the alternating administration of prednisone at a dose of 40 mg/m² BSA/d orally (in a single daily dose, maximum 60 mg/d) for another 6 weeks (level of evidence 1B for therapy duration of 12 weeks).



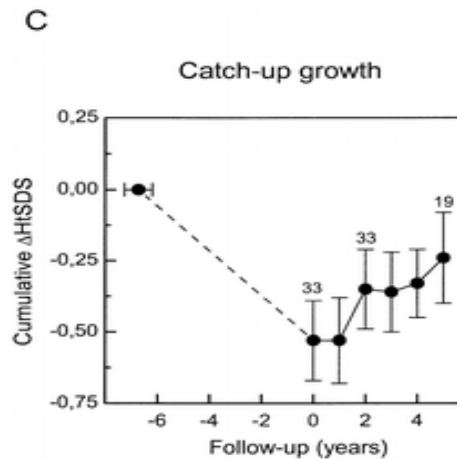
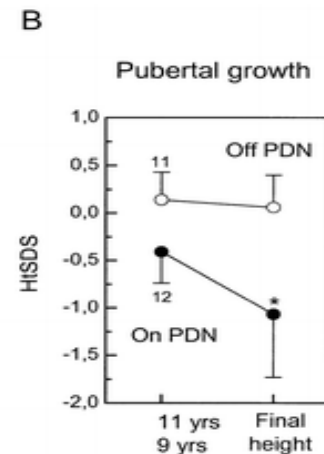
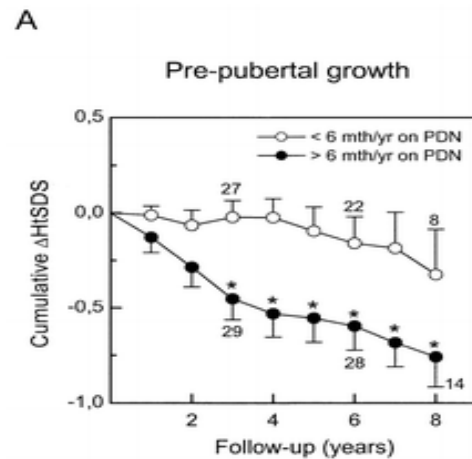
Childhood idiopathic nephrotic syndrome– Definition counts

Frequently relapsing nephrotic syndrome	Relapses occur 4 or more times in any 12 month period or 2 or more relapses within the first 6 months period after initial response.
Steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS)	Relapses occur during the alternate day prednisone treatment period or within 2 weeks after discontinuation of (<i>standard</i>) prednisone treatment.
Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS)	No remission within 28 days after initiation of standard prednisone therapy for the first episode of idiopathic nephrotic syndrome in children

Why would we avoid glucocorticoid treatment?



- Adrenal insufficiency
- Hypertension
- Osteopenia/fracture risk (osteoporosis up to 22%, *AJKD, 2003*)
- Psychosocial disturbances
- Disturbances in carbohydrate and lipid metabolism
- Cataract/glaucoma



Current view on initial therapy

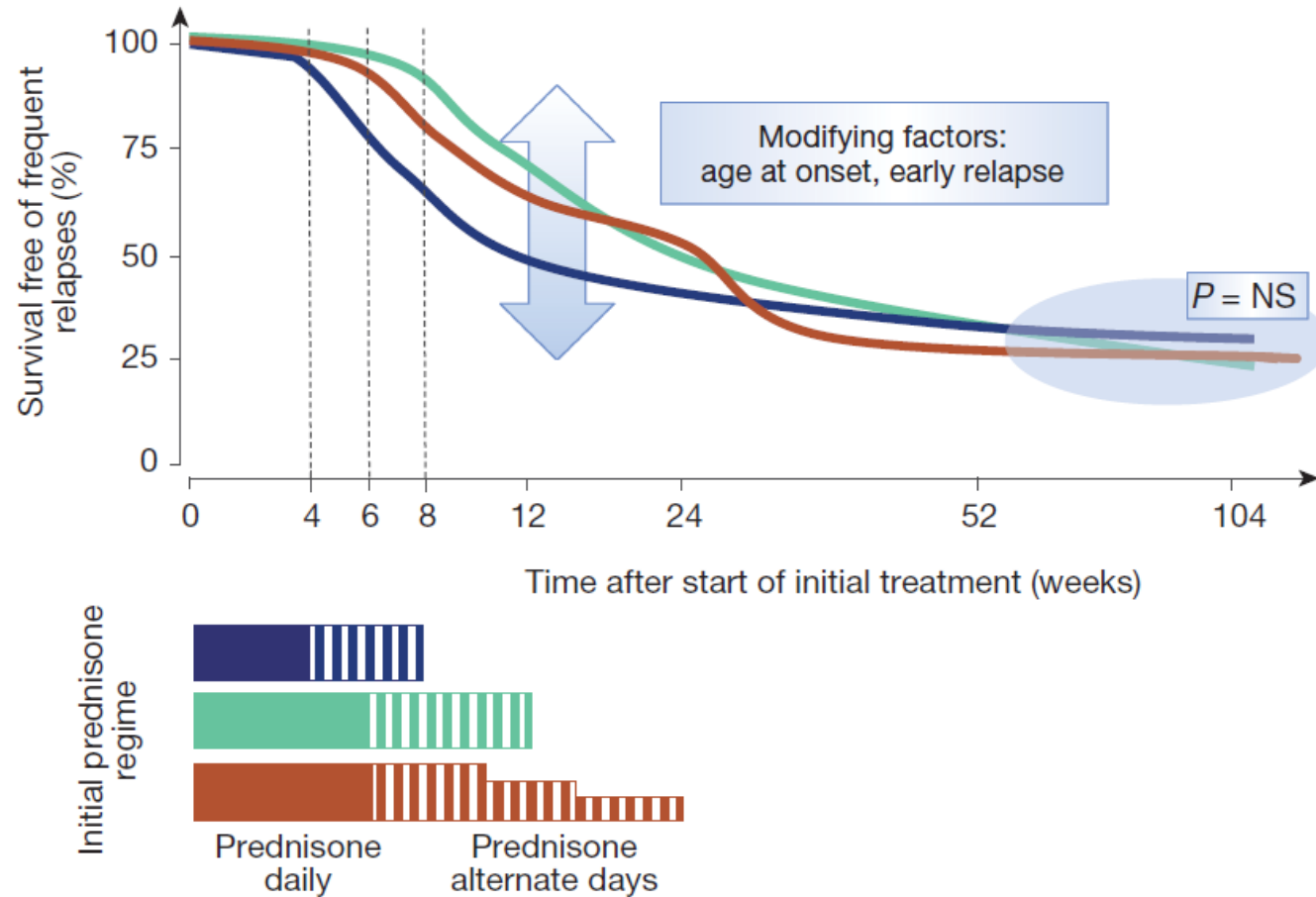


Figure 1 | Lack of effect of extending initial prednisone treatment on long-term freedom from frequent relapses. NS, not significant.

Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil vs. prednisone: A prospective, randomized, controlled, multicenter, open, Phase III, non-inferiority study

Protocol committee

- Jutta Gellermann, Uwe Querfeld
- Peter F. Hoyer
- Markus Kemper
- Dieter Haffner
- Burkhard Tönshoff, Britta Höcker, Alexander Fichtner
- Marcus R. Benz, Rasmus Ehren, Lutz T. Weber, Jörg Dötsch
- Martin Konrad

Berlin
Essen
Hamburg
Hannover
Heidelberg
Köln
Münster

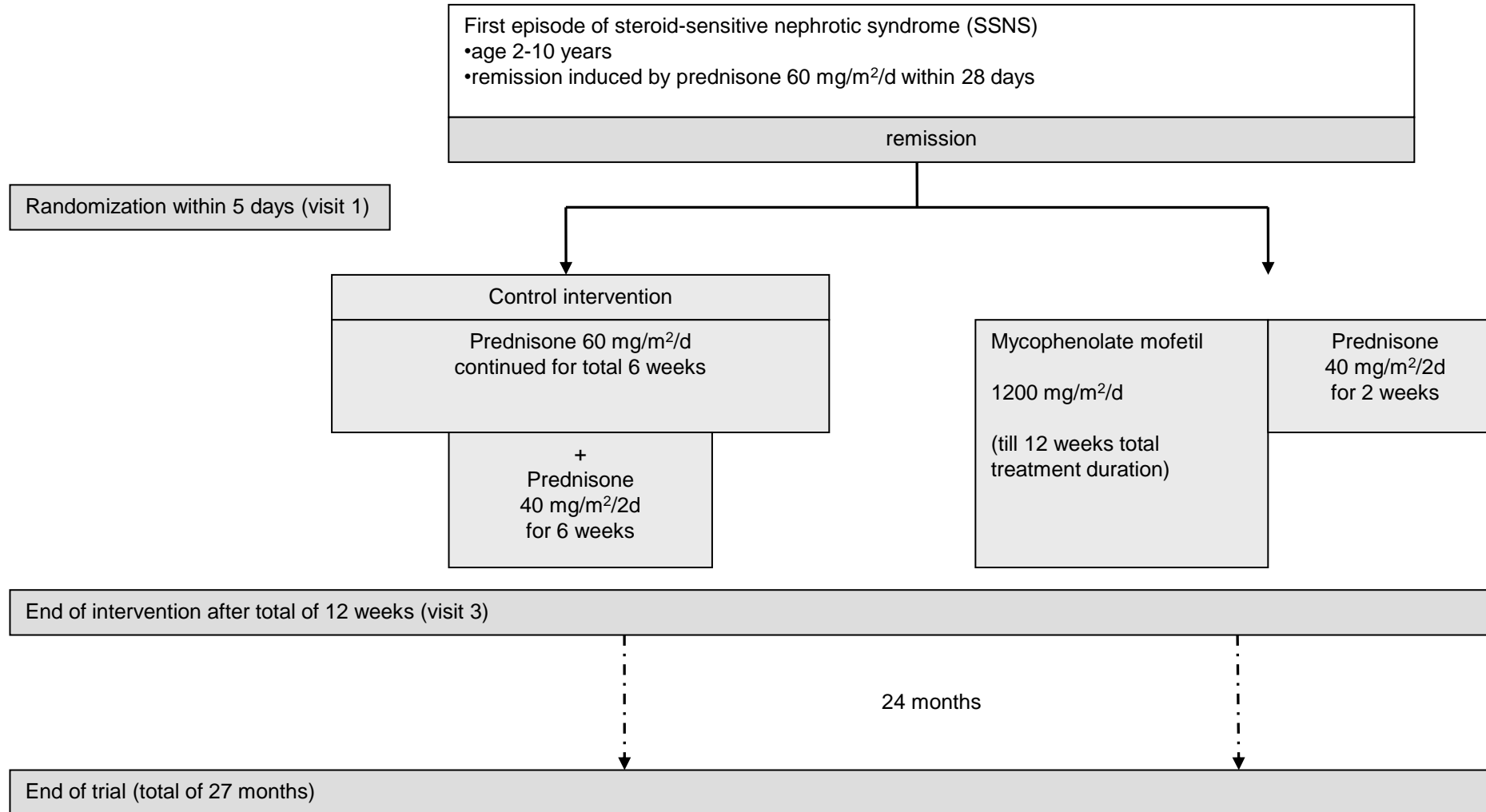
Statistics

- Anja Sander IMBI, Heidelberg
- Alexandra Balzer IMBI, Heidelberg
- Jan Meis IMBI, Heidelberg

Data management

- Jacek Stermann IMBI, Heidelberg

Study Protocol at a glance



Outcome measures

Primary study endpoint

Occurrence of a treated relapse within 24 months after completion of initial treatment

- **Definition of relapse: proteinuria for 3 consecutive days**
 - **Albustix $\geq 2+$ (first or second morning urine)**
 - **Urine protein/creatinine ratio $\geq 2\text{g/g}$ (first or second morning urine)**
 - **Urine protein excretion of $\geq 40\text{mg/m}^2$ per hour (urine collection for min. 12 hours)**
- **Relapses without treatment are documented**
- **Time period of 10 days is allowed for possible spontaneous remission**

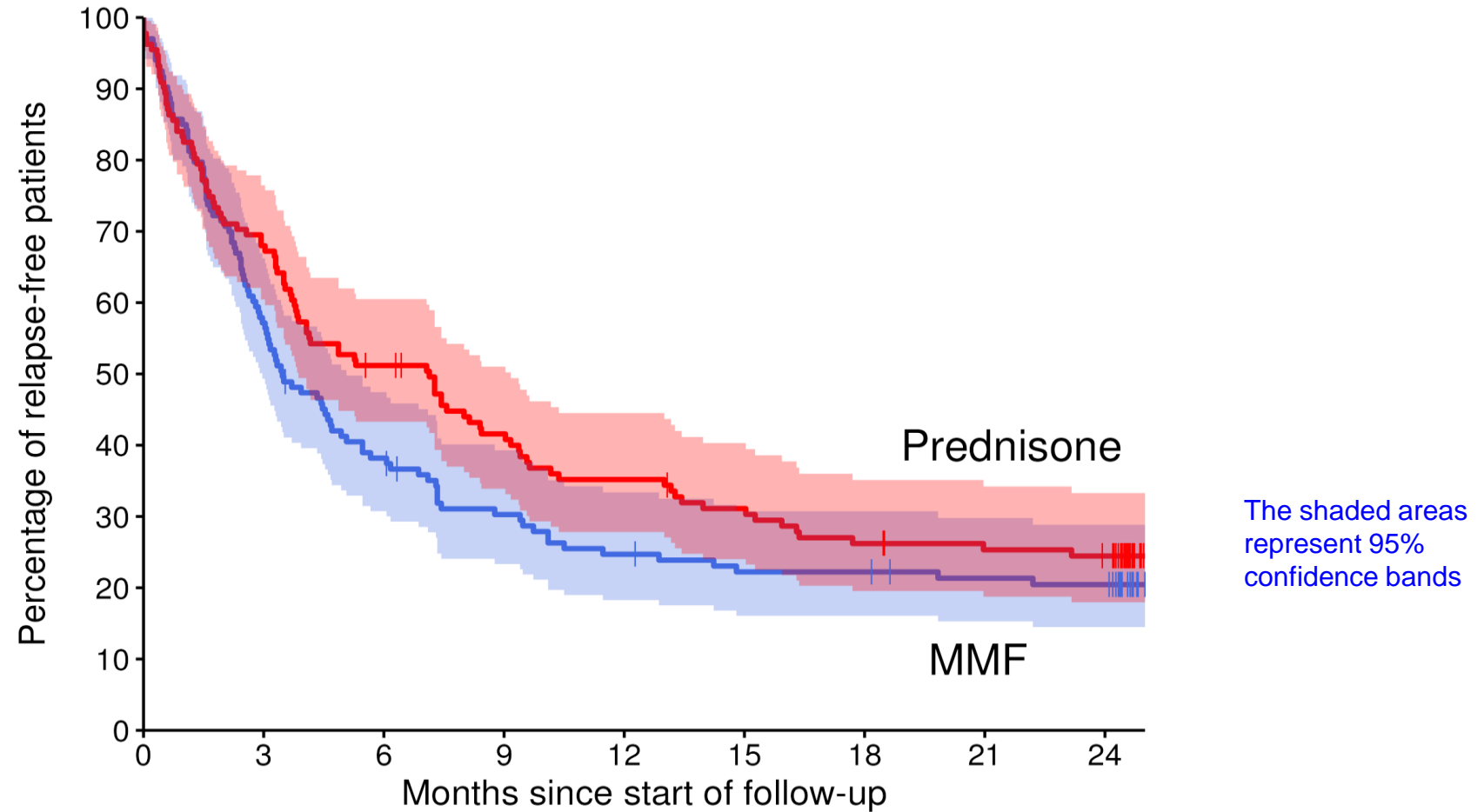
Secondary study endpoints

1. **Course of the disease**
2. **Glucocorticoid-associated toxicity**
3. **MMF-associated toxicity**
4. Health-related quality of life
5. Days missing school attendance and days of hospitalisation

Results: Primary Endpoint

	MMF	Pred	Total	Diff [90% CI]	p
Primary endpoint (observed, mITT set)					
- No	23 (18.1%)	28 (22.4%)	51 (20.2%)	0.043 [-0.041;0.127]	
- Yes	104 (81.9%)	97 (77.6%)	201 (79.8%)		
- missing	7	10	17		
Primary endpoint (imputed, mITT set)					
- No	28 (20.9%)	34 (25.2%)	62 (23.0%)	0.043 [-0.042;0.127]	0.019
- Yes	106 (79.1%)	101 (74.8%)	207 (77.0%)		
Primary endpoint (observed, PP set)					
- No	18 (18.4%)	22 (20.4%)	40 (19.4%)	0.020 [-0.071;0.111]	
- Yes	80 (81.6%)	86 (79.6%)	166 (80.6%)		
- missing	3	4	7		
Primary endpoint (imputed, PP set)					
- No	21 (20.8%)	25 (22.3%)	46 (21.6%)	0.015 [-0.077;0.108]	0.008
- Yes	80 (79.2%)	87 (77.7%)	167 (78.4%)		

Treated relapse-free survival during 24 months follow-up after initial treatment



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
MMF	134	76	50	38	31	27	27	24	23
Prednisone	135	89	66	52	44	38	32	29	27

Frequently relapsing courses

	MMF (n=134)	Pred (n=135)
Frequent relapser	45.6%	43.0%

The Future?

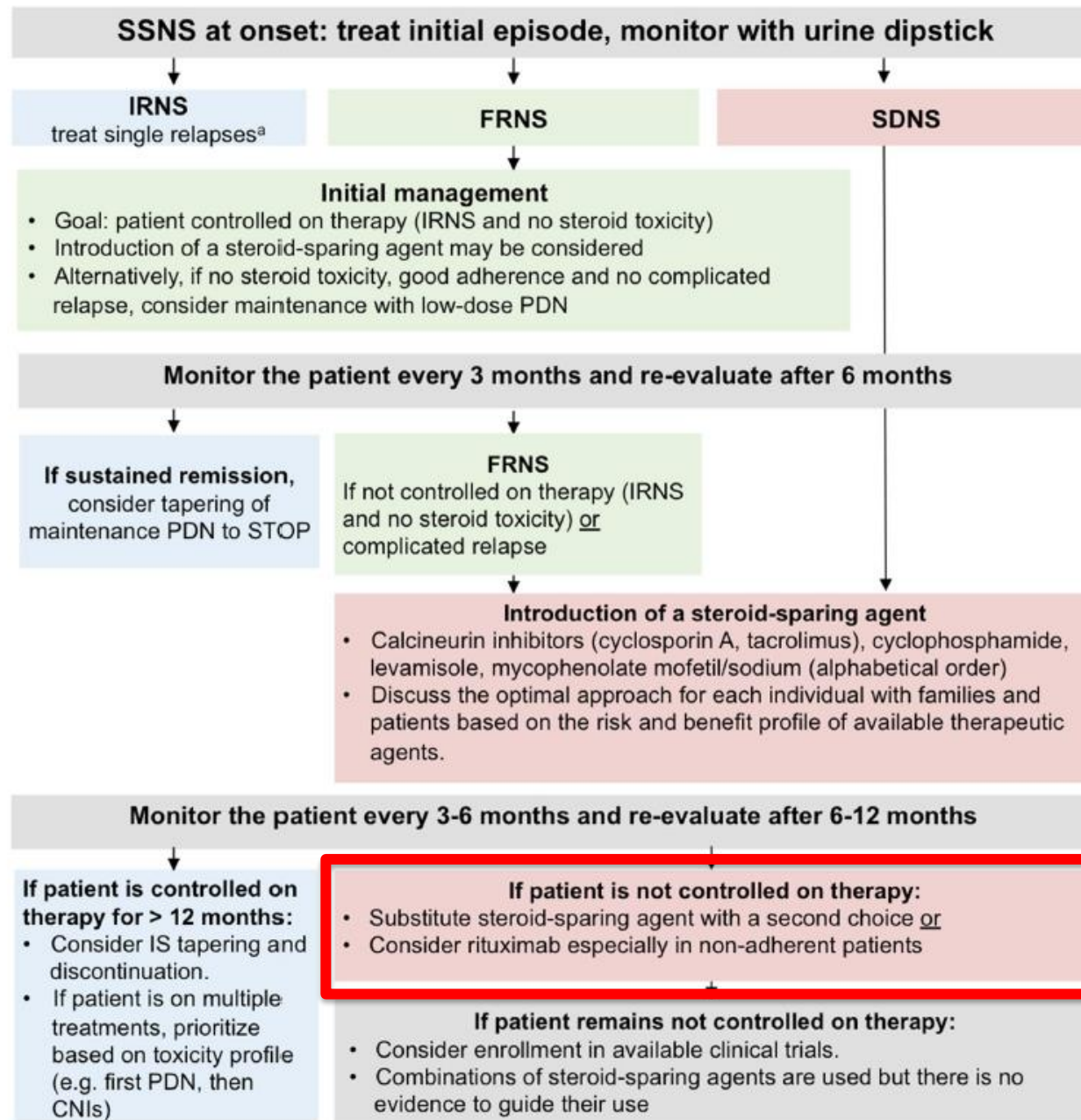


The presented results of the INTENT trial show **non-inferiority of the MMF arm to the standard prednisone arm with no safety concerns and fewer glucocorticoid-related adverse events**, providing an **excellent extension of the evidence base for future patient-centered shared decision making.**

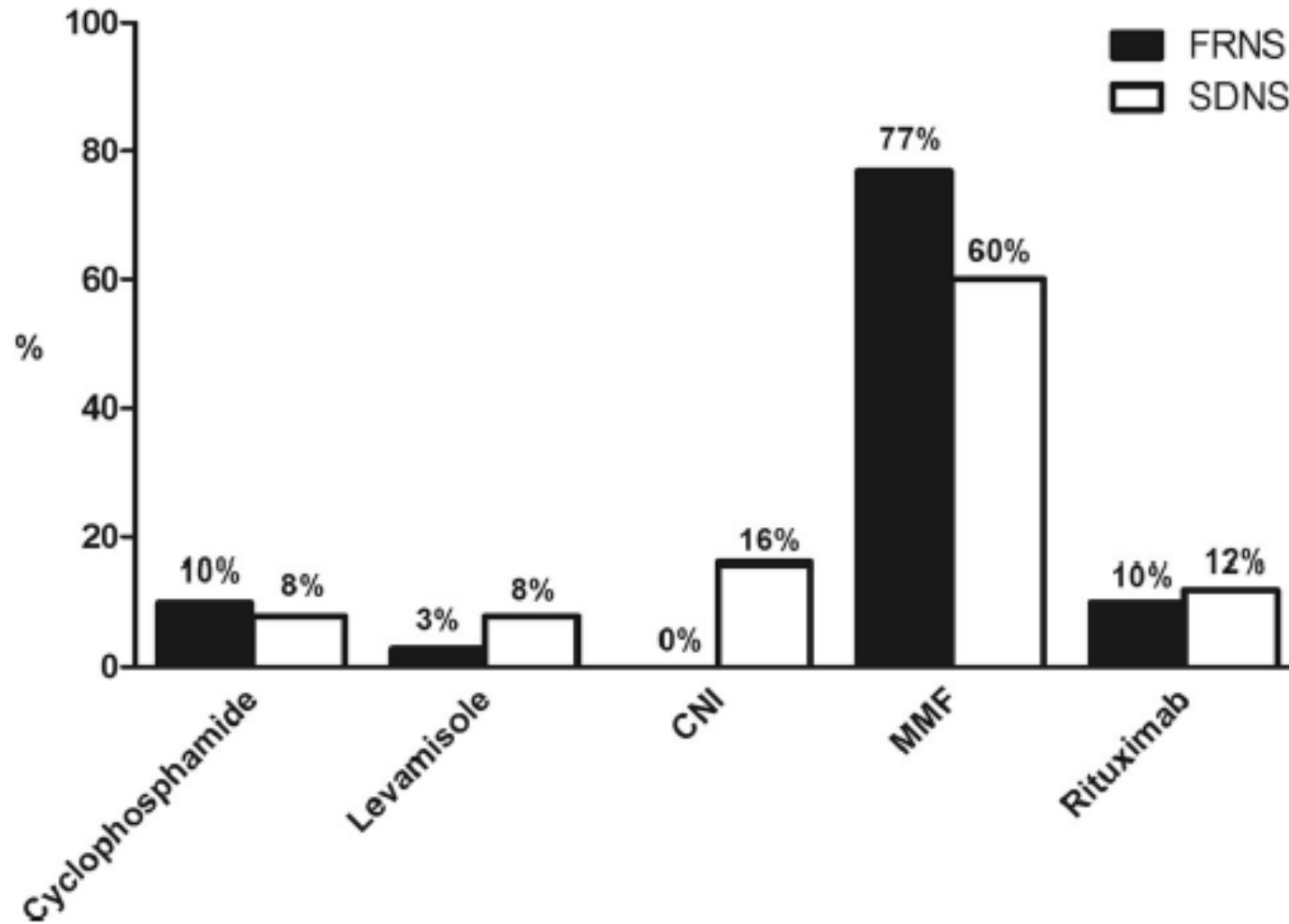
What to do in FRNS and SDNS?

Challenge:

- Sustain remission
- Minimize side effects
- Reasonable treatment duration



First choice in the Netherlands



Calcineurininhibitor toxicity

CNI Treatment	Histological lesions	Reference
CsA	35% of 37 patients	Iijima et al., <i>Kidney Int</i> , 2002
CsA	43% of 30 patients	Fujinaga et al., <i>Arch Dis Child</i> , 2006
CsA/Tac	30% of 10 patients	Manish et al., <i>NDT</i> , 2006
CsA/Tac (15 patients Tac only)	5% of 21 patients	Delbet et al., <i>Pediatr Nephrol</i> , 2019

Risk factors for renal toxicity

- Age at therapy start < 5 years
- Duration of therapy > 24-36 months
- High dose/high exposure
- Concomitant therapy with RAS inhibitors
- Heavy proteinuria > 30 days

Additional aspects

- Neurotoxicity
- Diabetogenic effects
- TDM necessary

Comparison of first steroid-sparing agents in FRNS/SDNS - prospective trial

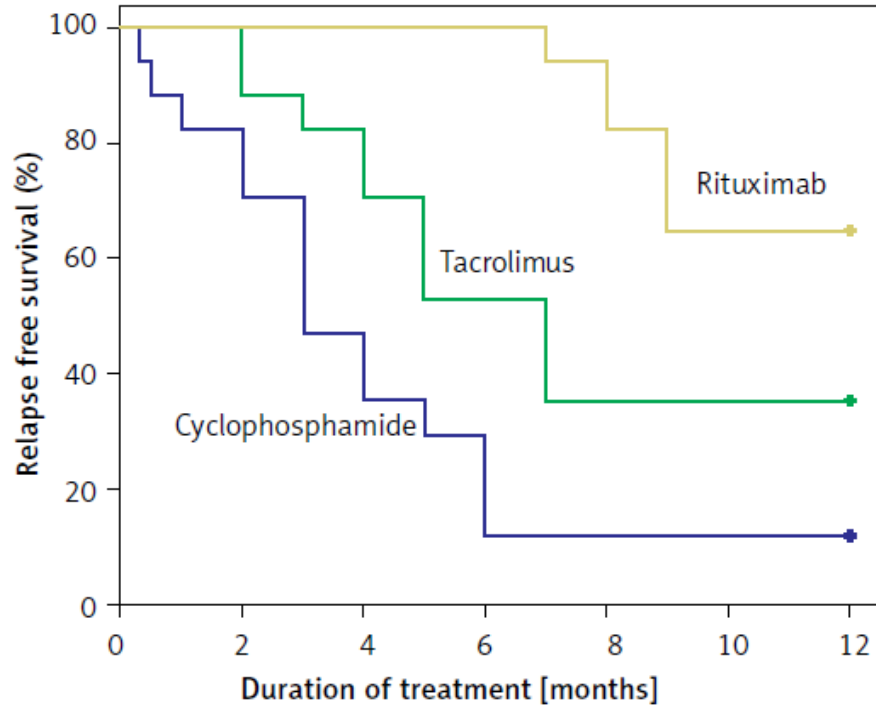


Figure. 1 Relapse-free survival during 1-year follow-up comparing patients treated with rituximab, tacrolimus, and cyclophosphamide. The 1-year relapse-free survival was 82.4% with rituximab vs. 64.7% with tacrolimus (adjusted HR = 2.346; 95% CI: 0.586–9.389; $p = 0.228$) vs. 11.8% with cyclophosphamide (adjusted HR = 5.082; 95% CI: 1.415–18.253; $p = 0.013$)

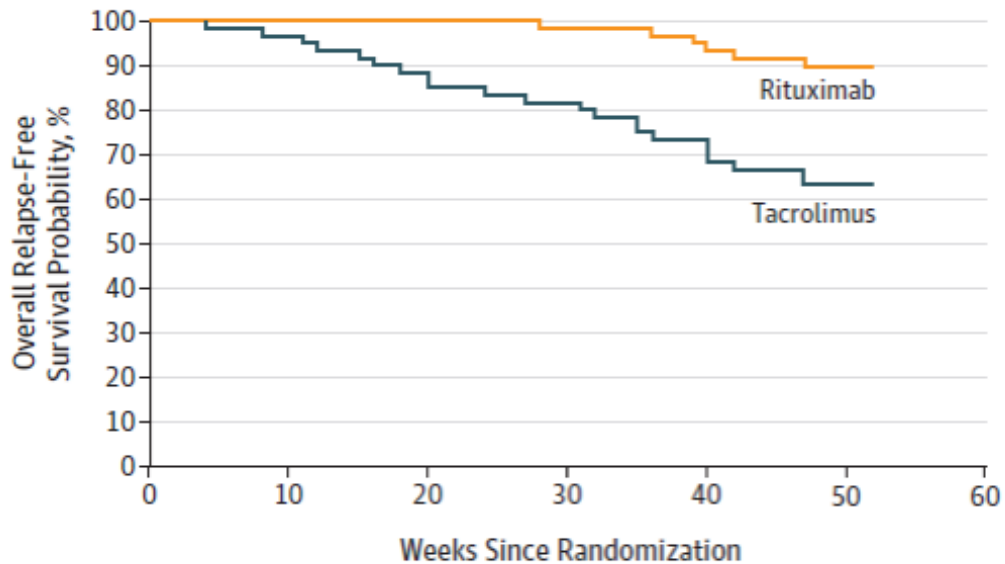
Table I. Relapses, infections, and the cumulative prednisolone dosage in FRSDNS patients after 1 year of treatment with cyclophosphamide, tacrolimus, or rituximab

Treatment	<i>N</i>	Relapse	Infection	Cumulative prednisolone dosage [mg/kg]
Cyclophosphamide	17	1.2 (0.6)	2.6 (1.3)	119.2 (58.4)
Tacrolimus	17	1.1 (0.9)	1.6 (1.0) ^a	101.7 (72.5)
Rituximab	17	0.5 (0.6) ^{ab}	1.1 (0.7) ^a	53.2 (33.2) ^{ab}
<i>F</i>		3.780	8.420	4.611
<i>P</i> -value		0.030	0.001	0.016

Data shown are the mean (Standard Deviation) number of relapses, infections, and the cumulative prednisolone dosage 1 year after treatment with cyclophosphamide, tacrolimus, or rituximab. ^aIn comparison with the cyclophosphamide group, $p < 0.05$; ^bIn comparison with the tacrolimus group, $p < 0.05$. FRSDNS – frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome.

SDNS – primary steroid sparing therapy

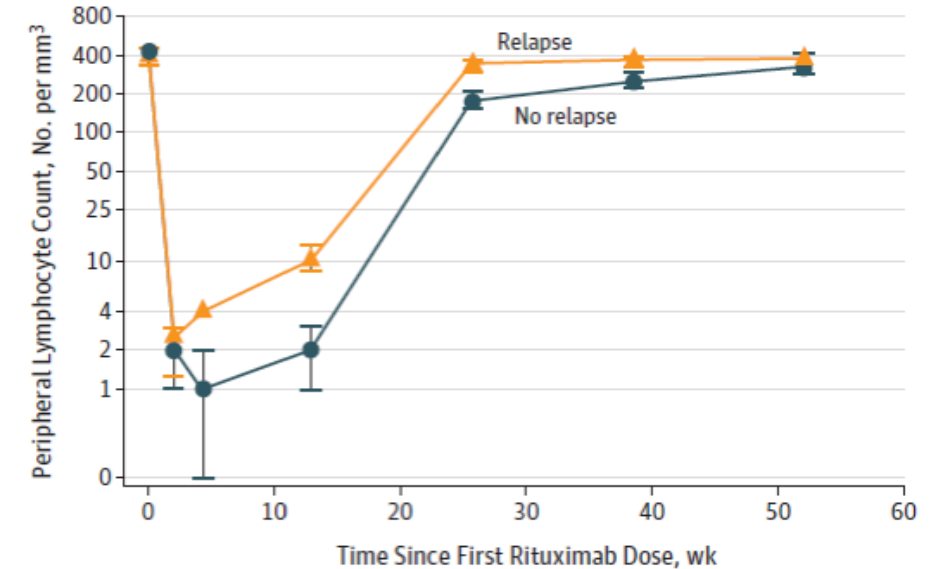
Figure 2. Probability of Relapse-Free Survival According to Treatment Group



No. at risk	0	10	20	30	40	50
Rituximab	60	60	59	58	56	53
Tacrolimus	60	58	53	49	44	38

The 12-month relapse-free survival rate was significantly higher with rituximab compared with tacrolimus (log rank $P < .001$).

Figure 3. Course of Circulating B-Cell Counts in the Rituximab Group



Data are expressed on a logarithmic scale as median and interquartile range.

Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome

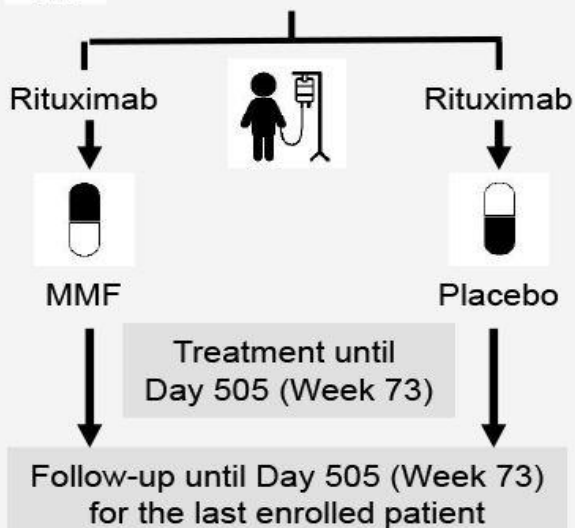
JASN[®]

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

METHODS

Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

 78 patients with childhood-onset complicated FRNS/SDNS



OUTCOME

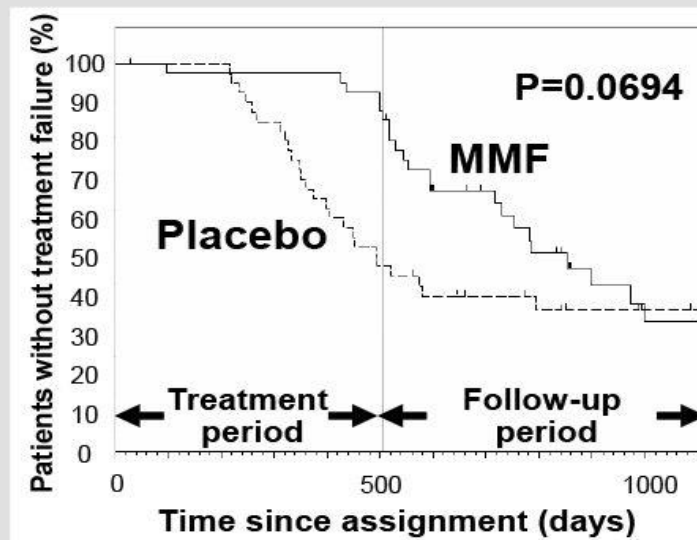
Primary endpoint: Time to treatment failure during the combined treatment and follow-up periods

Throughout the study period

Group	Median	Hazard ratio (95% CI)
MMF	784.0	0.593 (0.336–1.049)
Placebo	472.5	

During the treatment period

Group	Median	Hazard ratio (95% CI)
MMF	Not reached	0.202 (0.081–0.503)
Placebo	493.0	



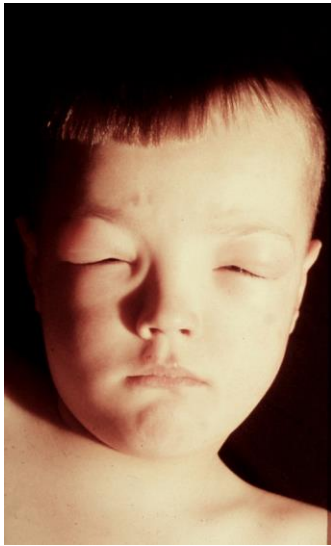
Safety: Most adverse events were mild, and the incidence of adverse events was not statistically significantly different between the two groups.

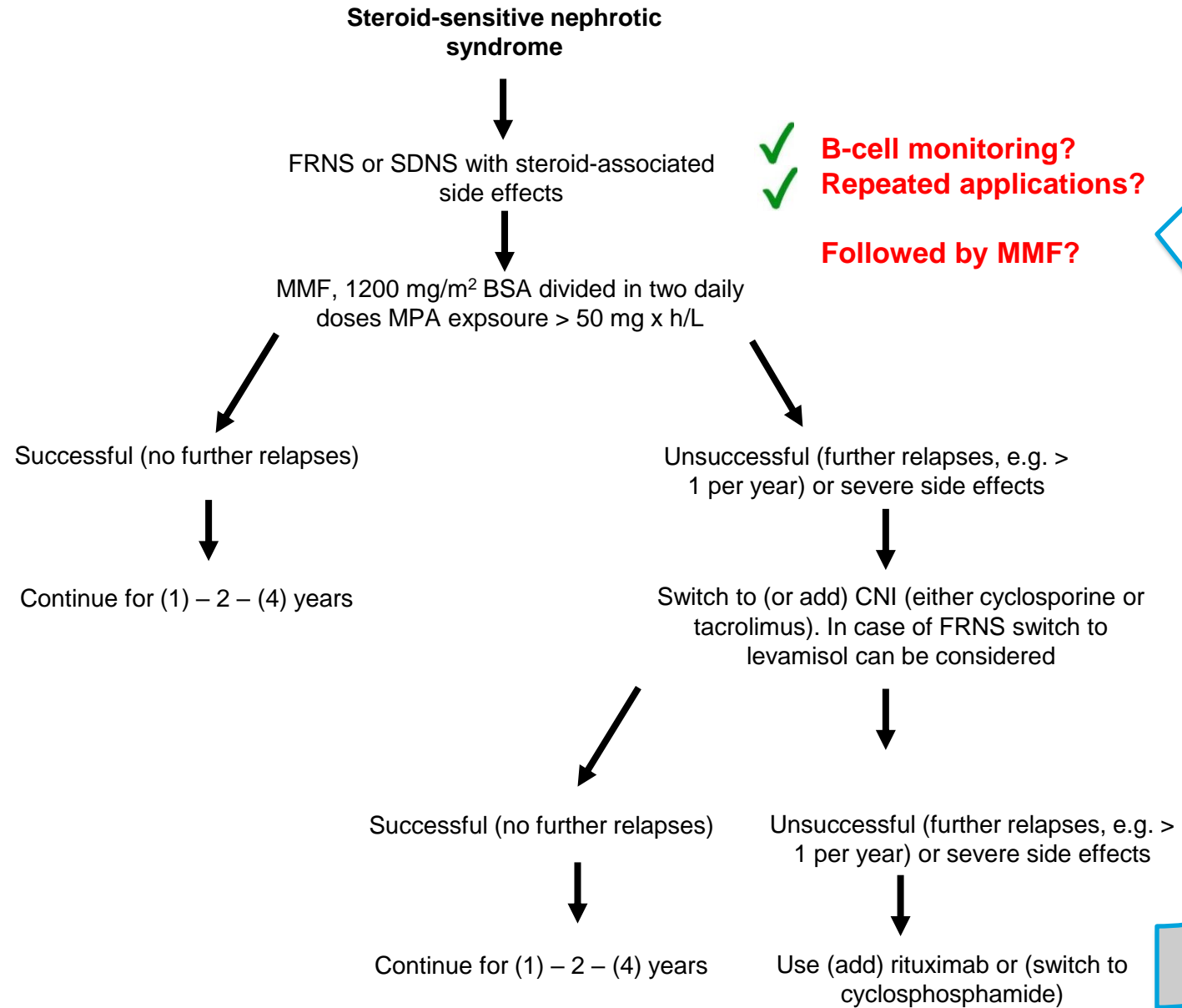
Conclusion: During MMF administration, MMF after rituximab may sufficiently prevent the development of treatment failure and is well tolerated, although the relapse-preventing effect disappears after MMF discontinuation.

doi: 10.1681/ASN.2021050643

Iijima et al., JASN, 2022

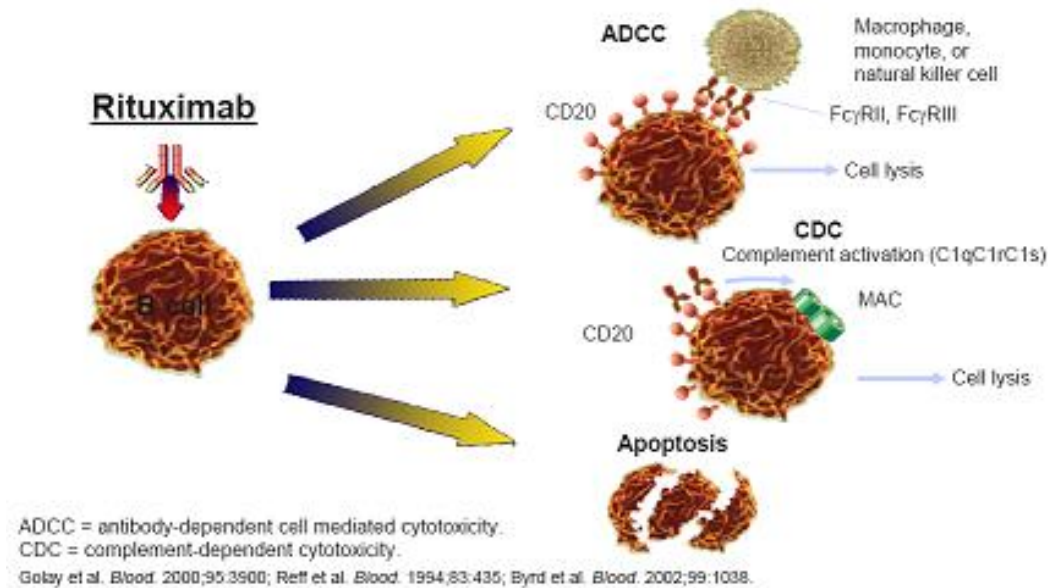
Will we change the sequence of steroid sparing alternative treatment in complicated courses of childhood idiopathic nephrotic syndrome?





Rituximab?

Rituximab Mechanisms of Action



Serious (rare) adverse events

- Progressive multifocal encephalopathy
- Persistent hypogammaglobulinemia
- Colitis, arthropathy, myocarditis
- Progressive lung fibrosis

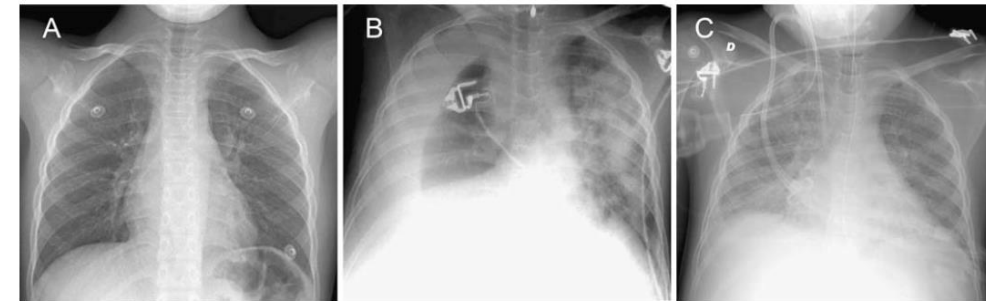
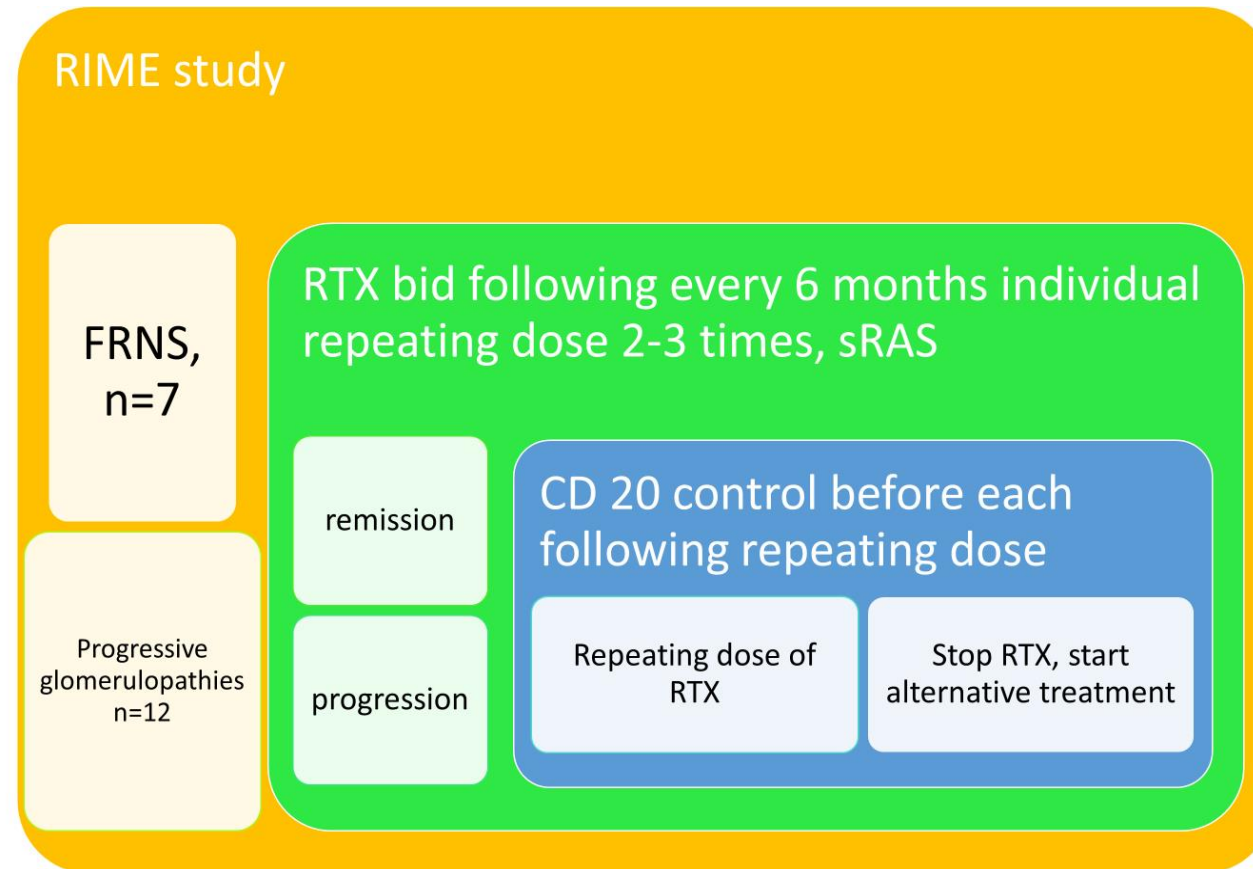


Fig. 1 a Normal chest radiograph at the onset of nephrotic syndrome. b Chest radiograph taken 4 days following rituximab administration, showing alveolar syndrome in the left lung and pleural effusion in the right one. c Chest radiograph taken 1 month following rituximab administration, showing bilateral interstitial syndrome

Rituximab Administration in Pediatric Glomerulopathies Amid Challenging Circumstances: Insights from Clinical Experience



What influences a therapeutic decision in FRNS/SDNS?

Strong influence

- historical
- institutional
- physician's proclivities

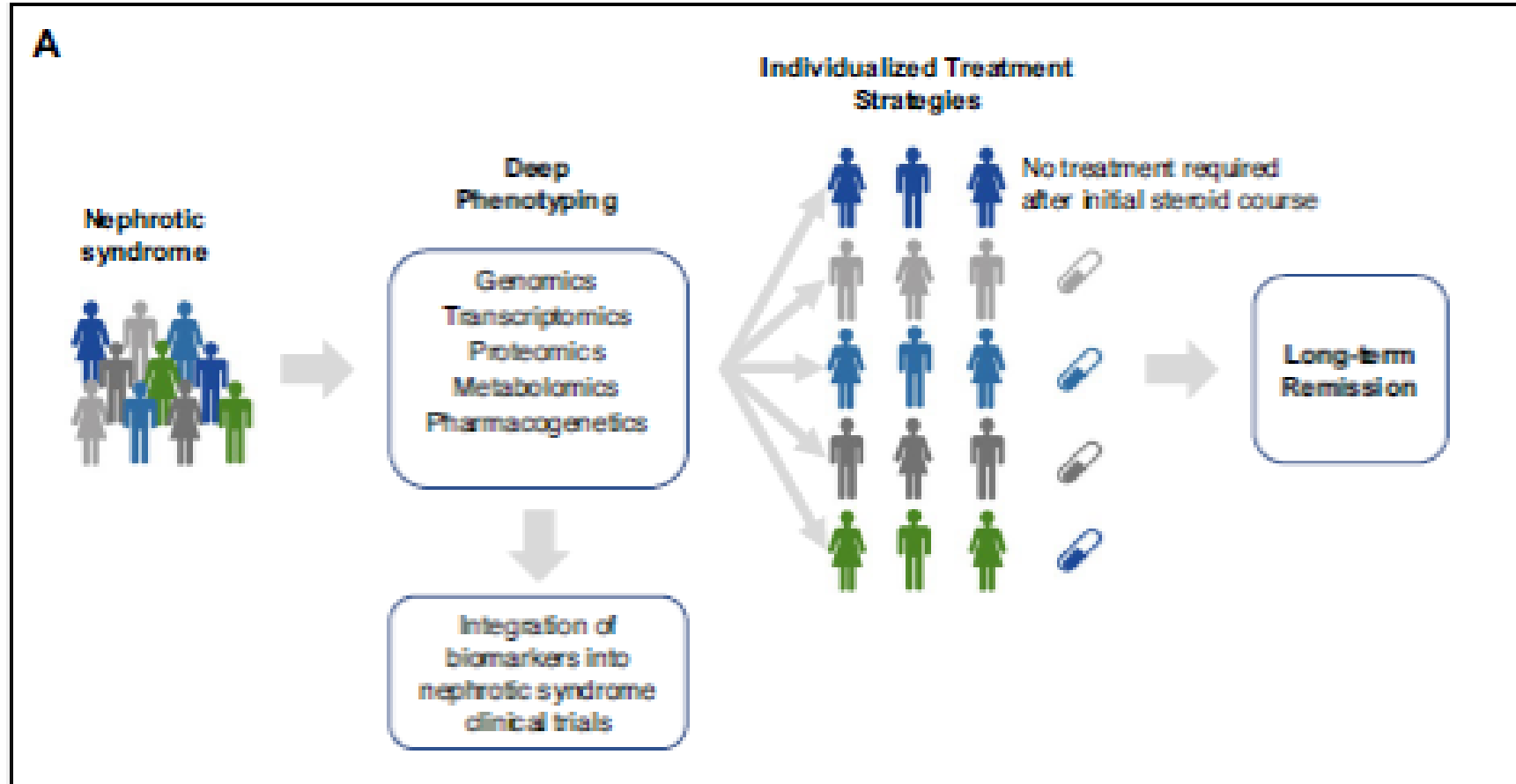
- Side-effect profiles
- Drug access
- Patient preference



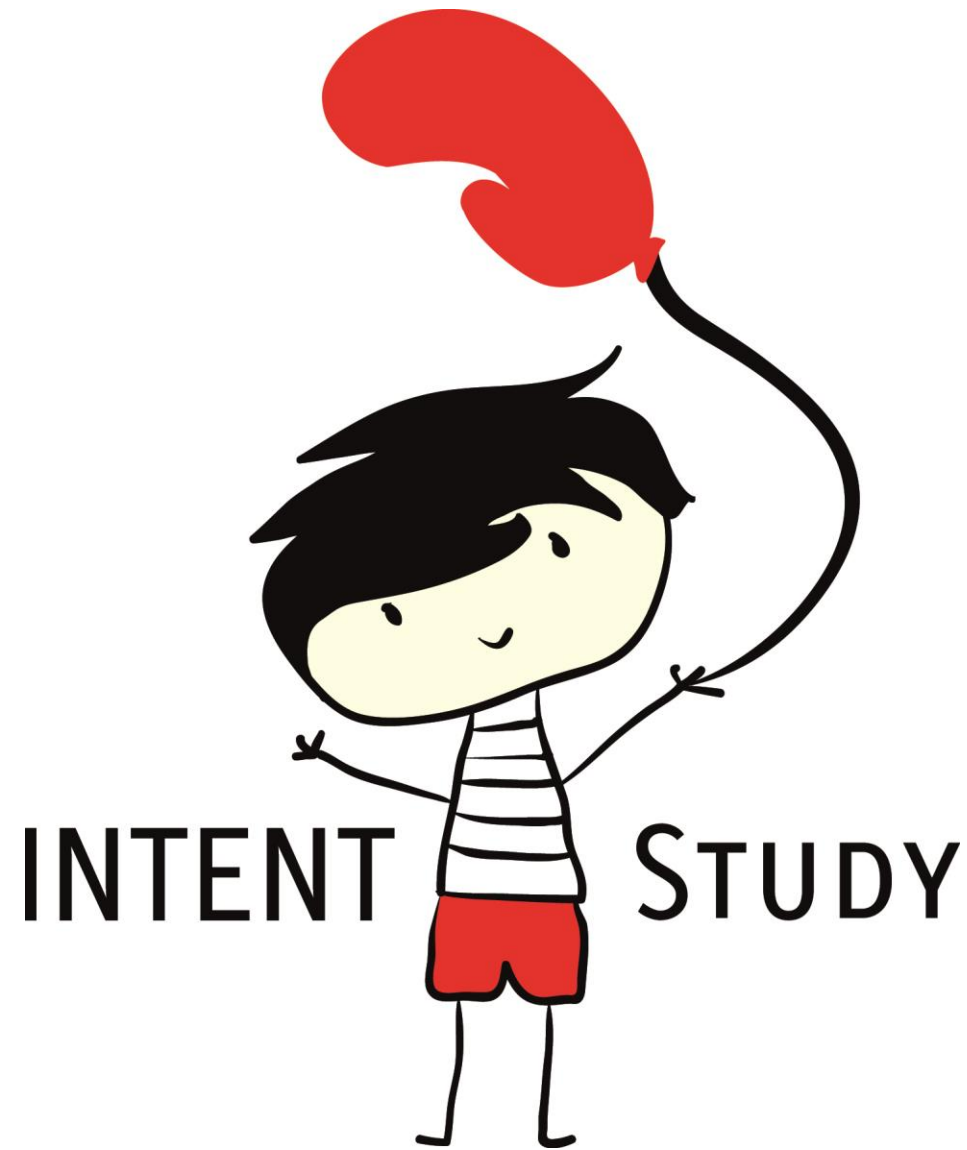
Weak influence

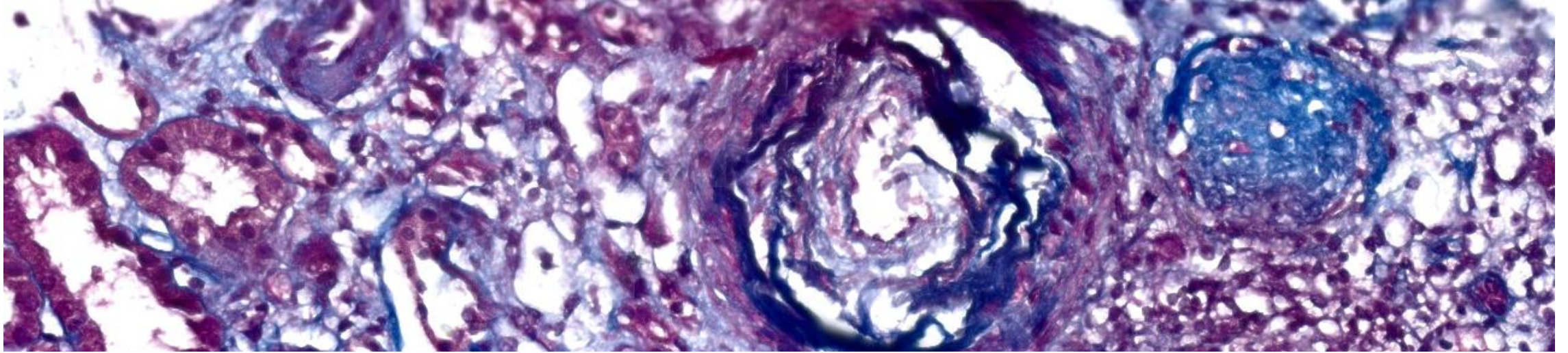
Scientific rationale/evidence

What will the future bring?

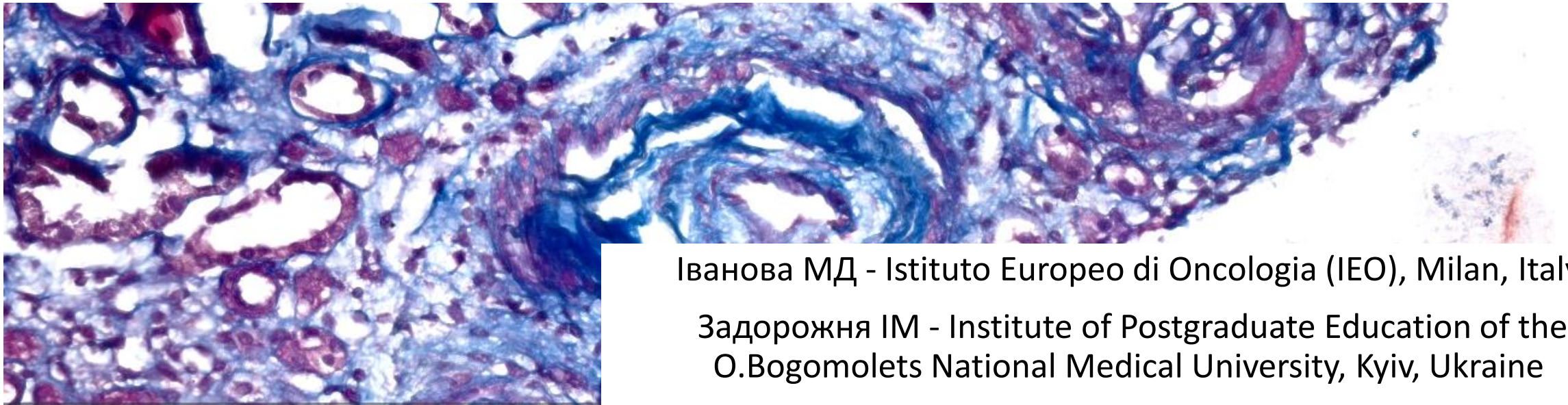


A future strategy may take into account information on disease phenotype, prognosis, treatment response and sensitivity towards side effects.





Цифровий підхід у біопсії нирок: продовження подорожі



Іванова МД - Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milan, Italy

Задорожня ІМ - Institute of Postgraduate Education of the
O.Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Grundium OCUS 40

D.I.VNOV
НЕФРОЛОГІЧНА КЛІНІКА



Обов'язкові імуногістохімічні забарвлення

- Імуноглобуліни:

IgA, IgM, IgG, IgG4, IgH

- Фракції комплементу: C3, C1q

- Амілоїдоз: **Congo red**

- Трансплантація: C4d

- Маркери клітин запалення: CD3, CD8, CD20, CD68, CD163



Пацієнт С., 58 років

- Виразна протеїнурія
- Антитіла до PLA2R в крові - негативні
- Легкі ланцюги в крові - високий рівень
- Нещодавно імплантований кардіостимулятор

Пацієнт С., 58 років



АМІЛОІДОЗ?

Hematoxylin & Eosin

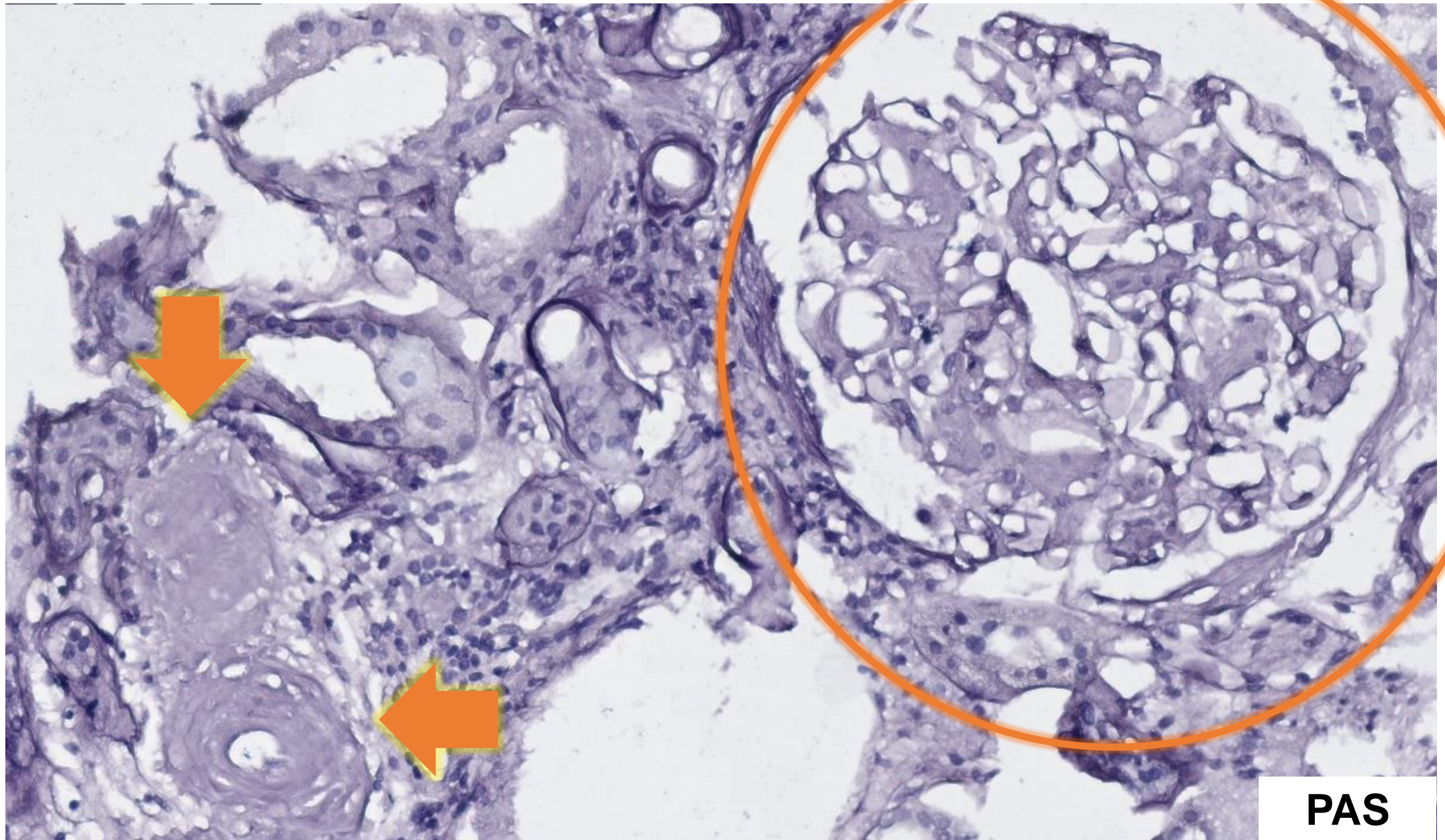
Пацієнт С., 58 років



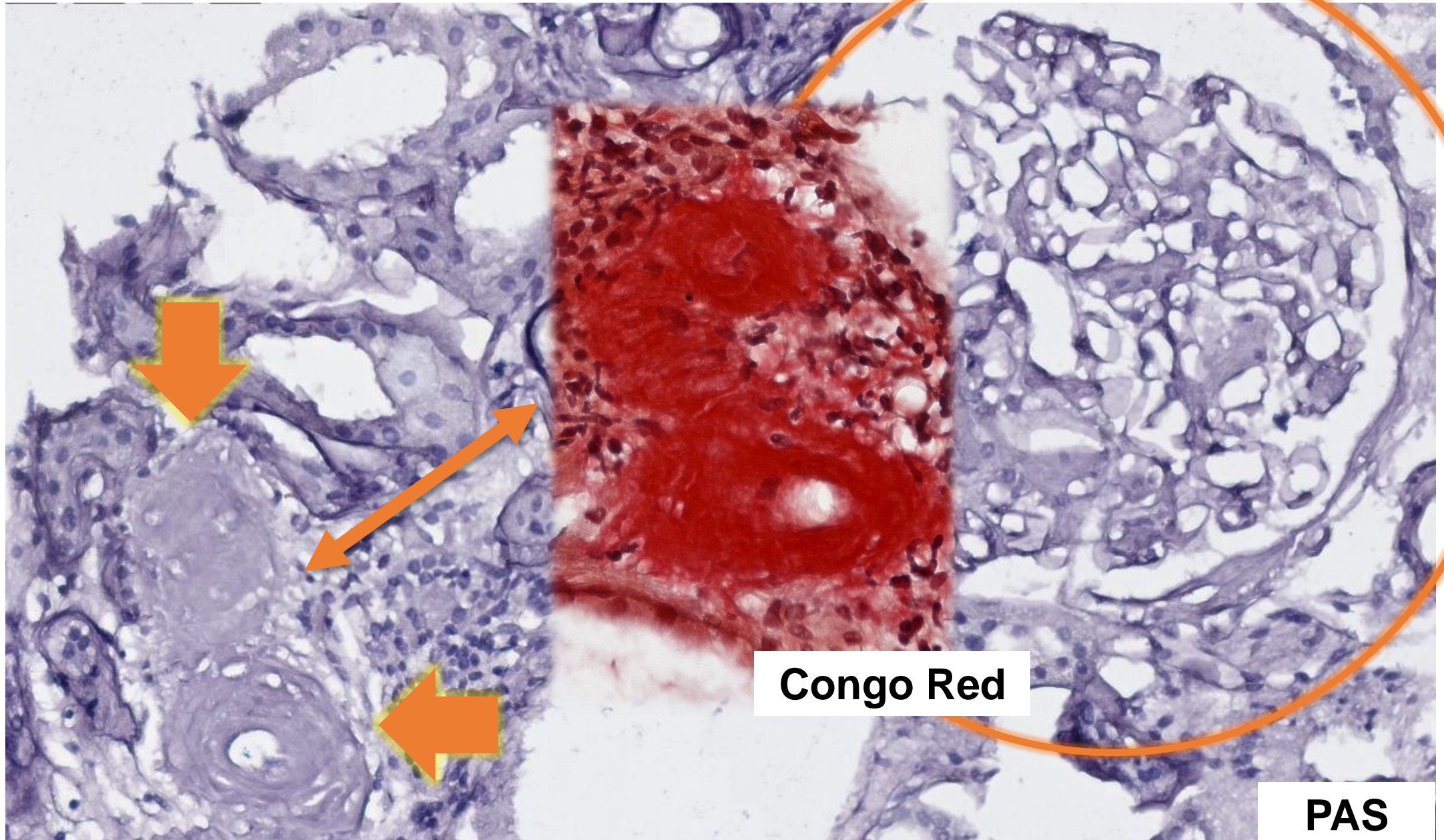
Гломерулярні та судинні
депозити

АМІЛОІДОЗ?

Hematoxylin & Eosin



PAS

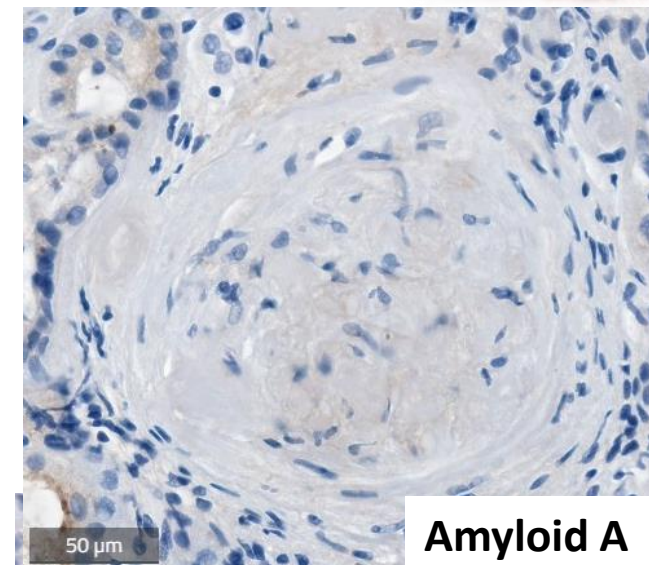
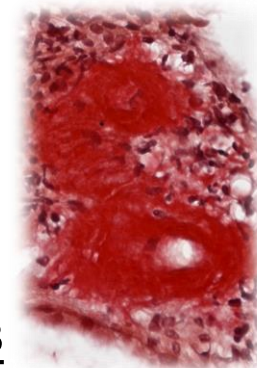


Congo Red

PAS

Пацієнт С., 58 років

- Congo Red (амілоїд) – позитивне забарвлення у ділянках судинних депозитів
- **Amyloid A** – негативне забарвлення (0)
- IgG – слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+)
- IgA – слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+)
- IgM – негативне забарвлення (0)
- C3 – негативне забарвлення (0)
- C1q – негативне забарвлення (0)
- PLA2R – негативне забарвлення (0)
- Fibrinogen – негативне забарвлення (0)
- **Легкі ланцюги Карра** – негативне забарвлення (0)
- **Легкі ланцюги Lambda** – негативне забарвлення (0)



Amyloid A



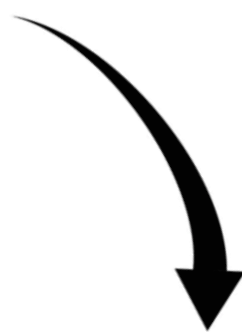
Легкі ланцюги Lambda

Пацієнт С., 58 років

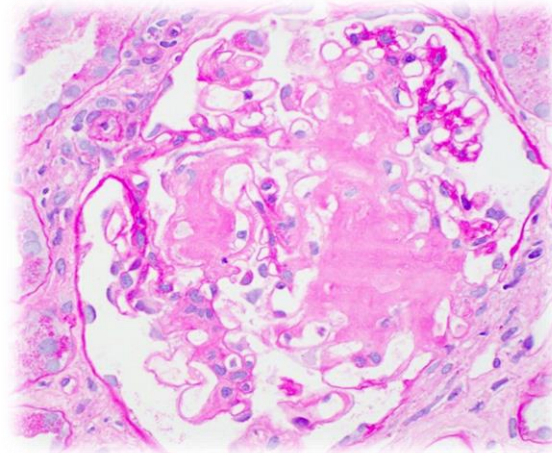
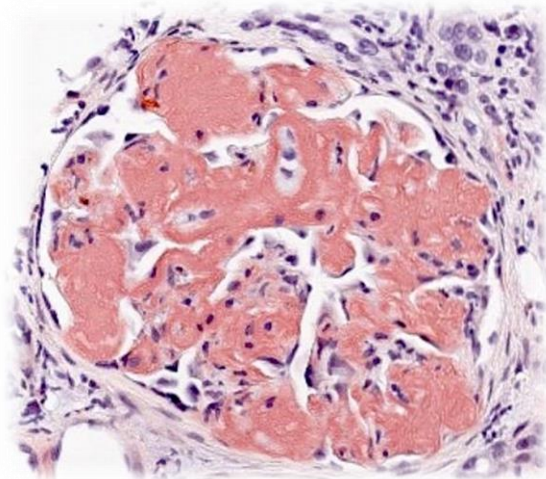
МІЄЛОМУ ВИКЛЮЧЕНО

- Обмежена кількість гістологічного матеріалу може бути ознакою оліgoneфронії
- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, морфологічна картина найбільш ймовірно відповідає **хронічному тубулоінтерстиційному нефриту з ішемічним ураженням клубочків (Chronic ischemic injury)**
- Аморфні еозинофільні маси у клубочках та конгофільна реакція у потовщених судинах може бути трактована як неспецифічна, але рекомендовано виключення амілоїдозу

Виражена протеїнурія в дорослому віці



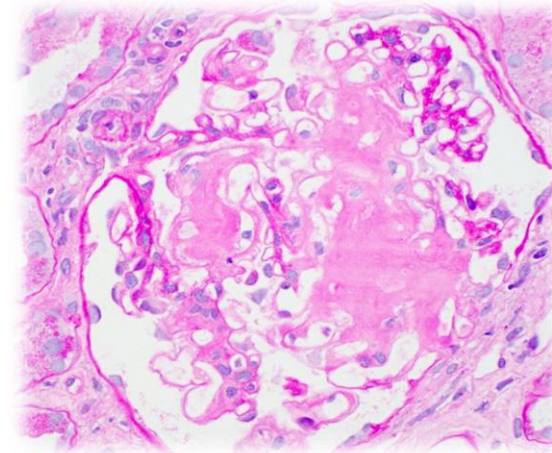
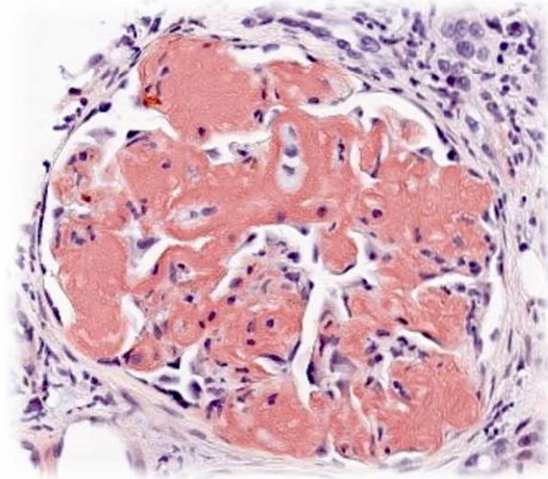
АМІЛОЇДОЗ?



Виражена протеїнурія в дорослому віці

Імплантація кардіостимулятора
після раптової аритмії

АМІЛОЇДОЗ?

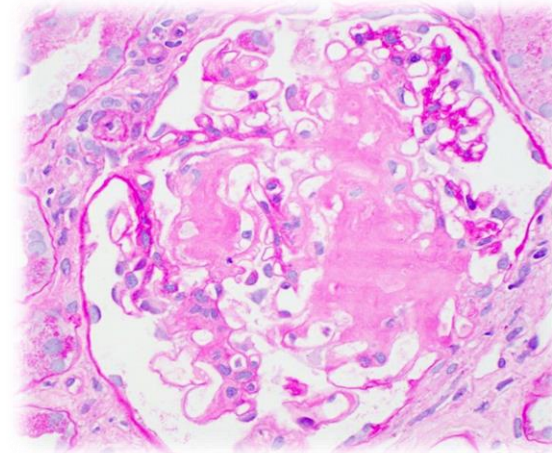
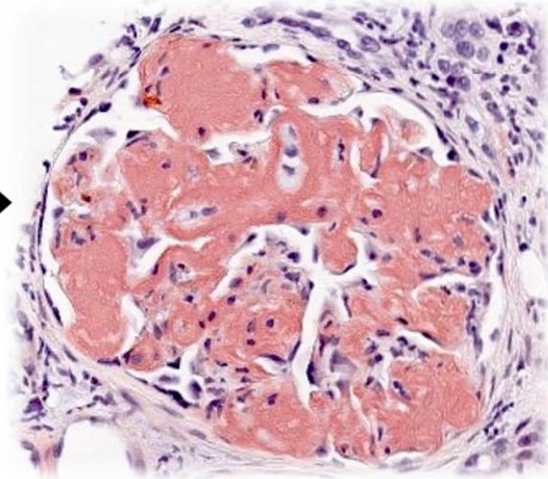
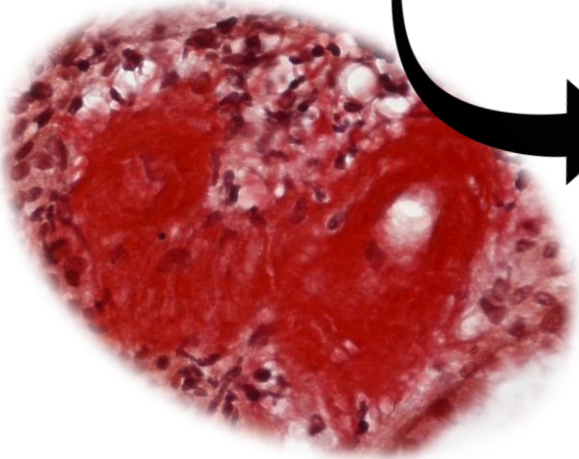


Виражена протеїнурія в дорослому віці

Імплантація кардіостимулятора
після раптової аритмії

Конго червоний позитивний

АМІЛОЇДОЗ?



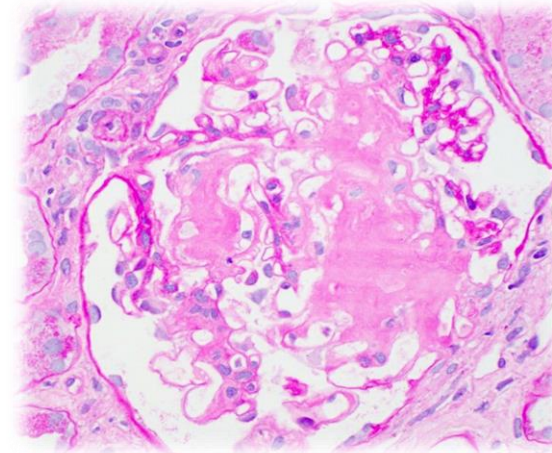
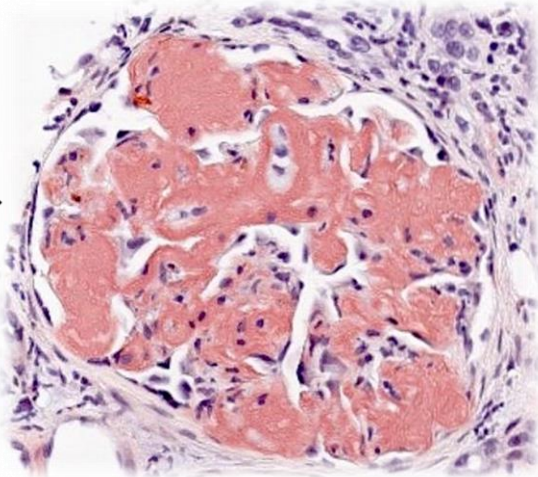
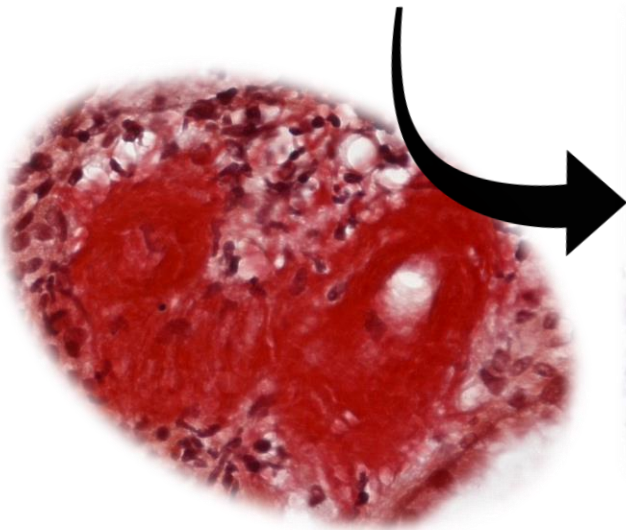
Виражена протеїнурія в дорослому віці

Імплантація кардіостимулятора
після раптової аритмії

Конго червоний позитивний

Амілоїд А негативний
(не вторинний)

АМІЛОЇДОЗ?



Виражена протеїнурія в дорослому віці

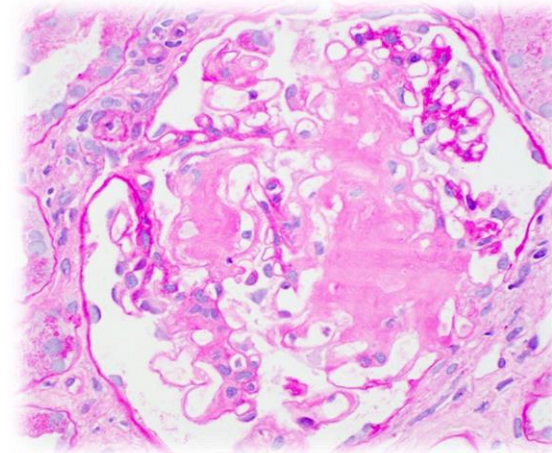
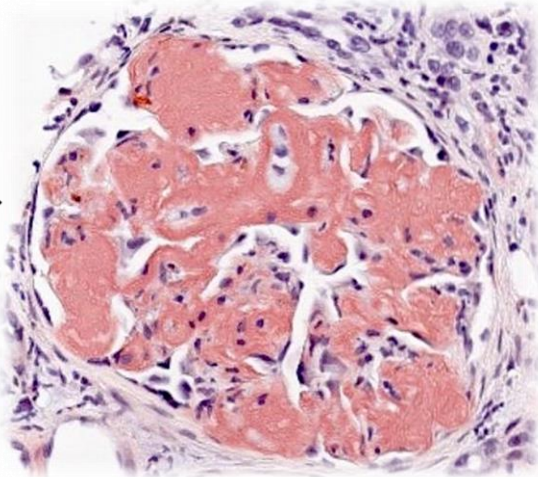
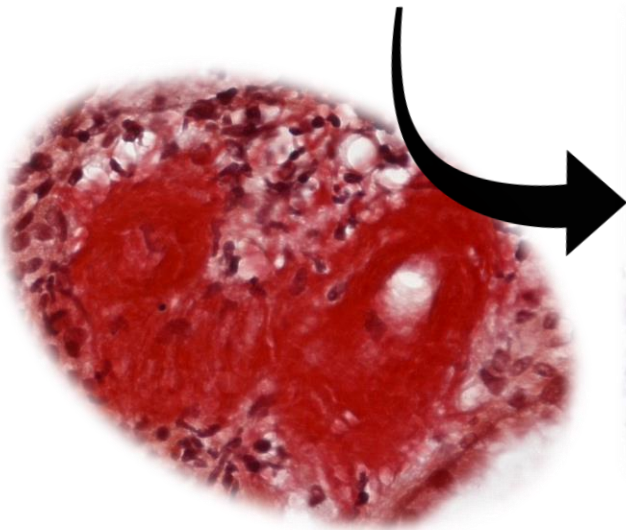
Імплантація кардіостимулятора
після раптової аритмії

Конго червоний позитивний

АМІЛОЇДОЗ?

Амілоїд А негативний
(не вторинний)

**Легкі ланцюги
негативні**



Виражена протеїнурія

Імплантація кардіос
після раптової арит

Конго червоний позитивний

АМІЛОЇ

**Амілоїд А негативний
(не вторинний)**

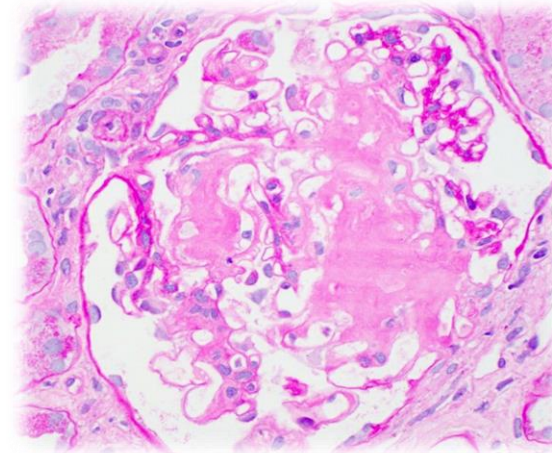
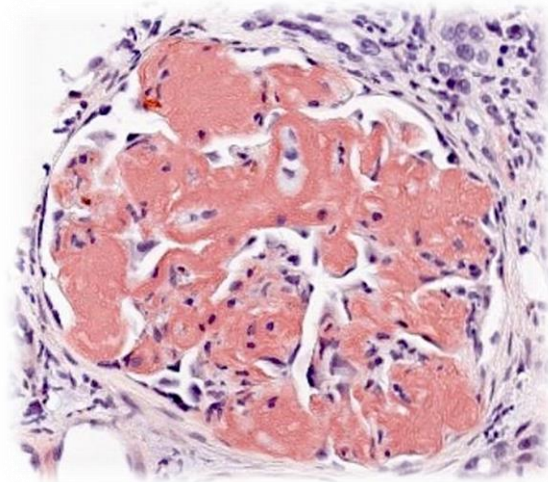
**Легкі ланцюги
негативні**

1 РІК



Мієломна хвороба

КЛІНІЧНО



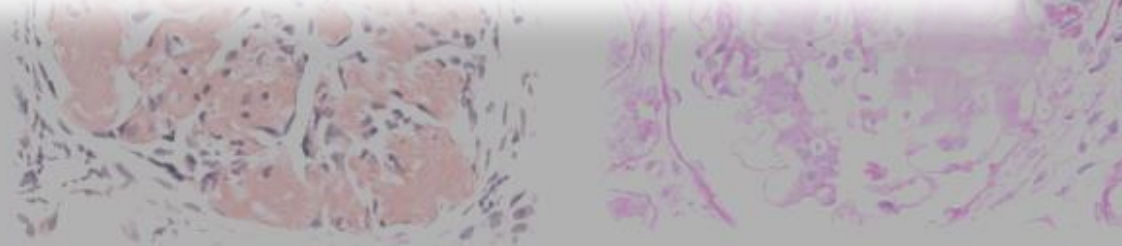
1 РІК

МІЄЛОМУ ВИКЛЮЧЕНО

Мієломна хвороба

- Fibrinogen – негативне забарвлення (0)
- **Легкі ланцюги Карра – негативне забарвлення (0)**
- **Легкі ланцюги Lambda – негативне забарвлення (0)**

КЛІНІЧНО

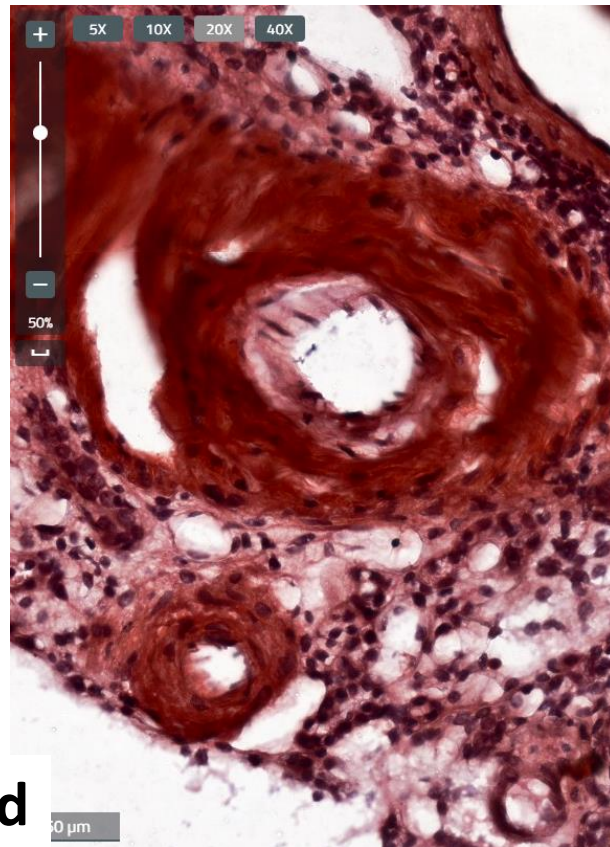


Пацієнт Ч., 54 роки

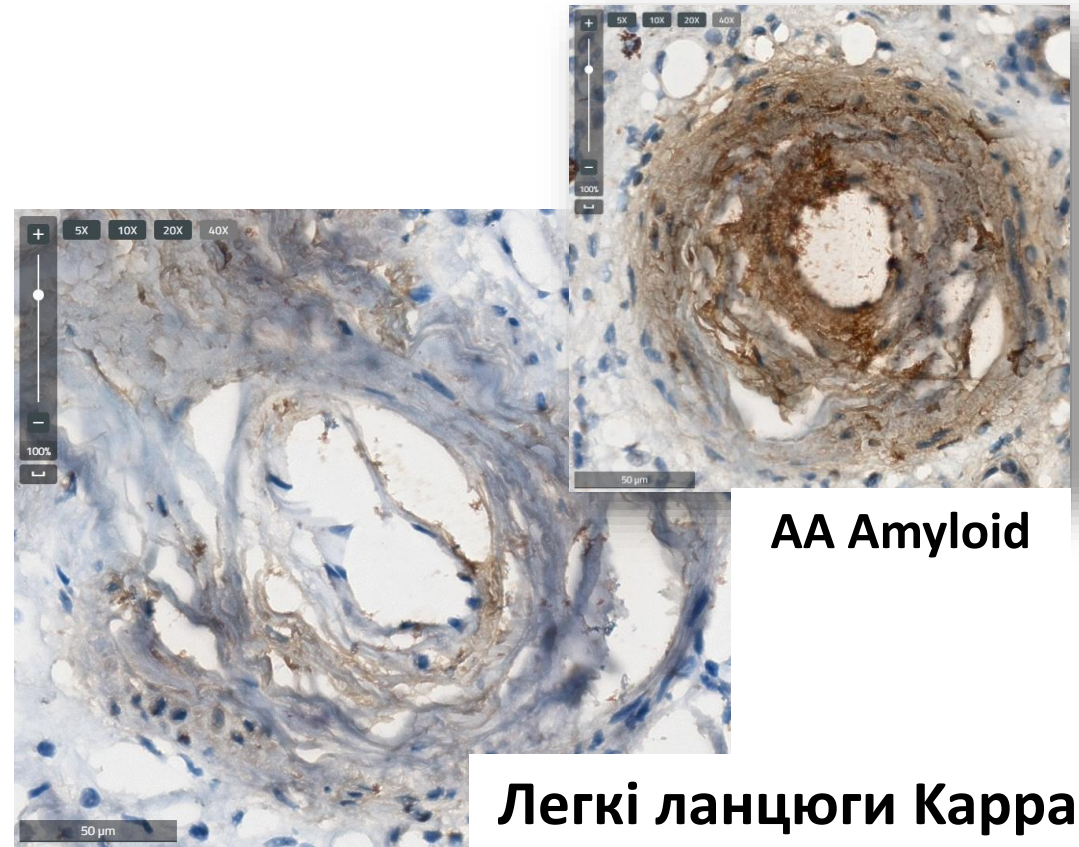
AL-амілоїдоз із переважанням легких ланцюгів карра



Congo Red



50 μm



AA Amyloid

Легкі ланцюги Карра

Пацієнт М., 63 роки

- Затятий курець
- Випиває час від часу
- Виразна протеїнурія
- Легкі ланцюги в крові - високий рівень!

Пацієнт М., 63 роки

- Затятий курець
- Випиває час від часу
- Виразна протеїнурія
- Легкі ланцюги в крові - високий рівень!



Пацієнт М., 63 роки

- Затятий курець
- Випиває час від часу
- Виразна протеїнурія
- Легкі ланцюги в крові - високий рівень!

ФСГС?

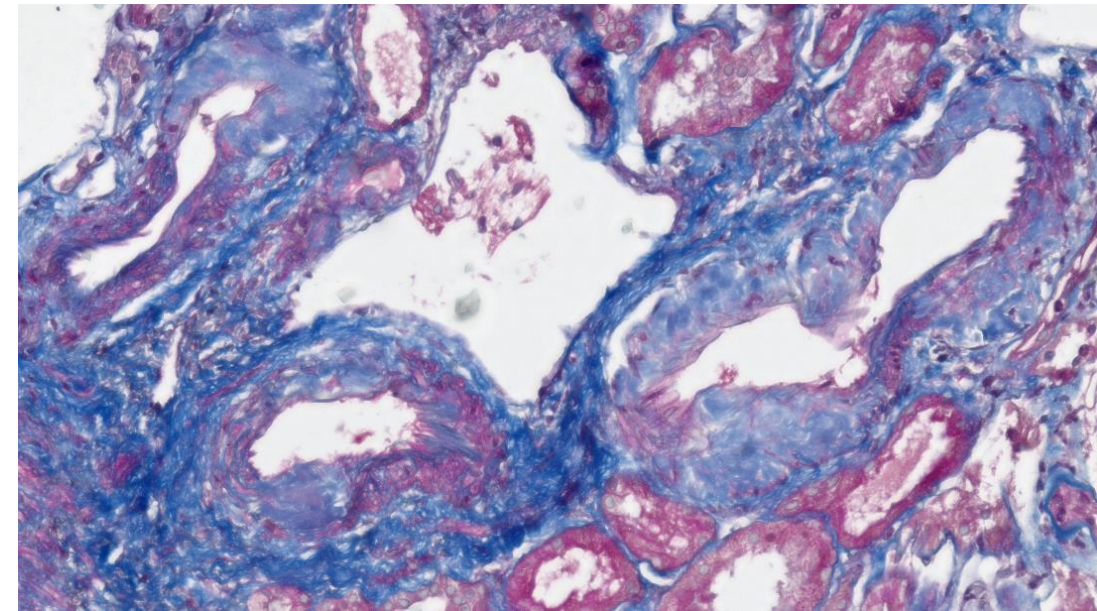
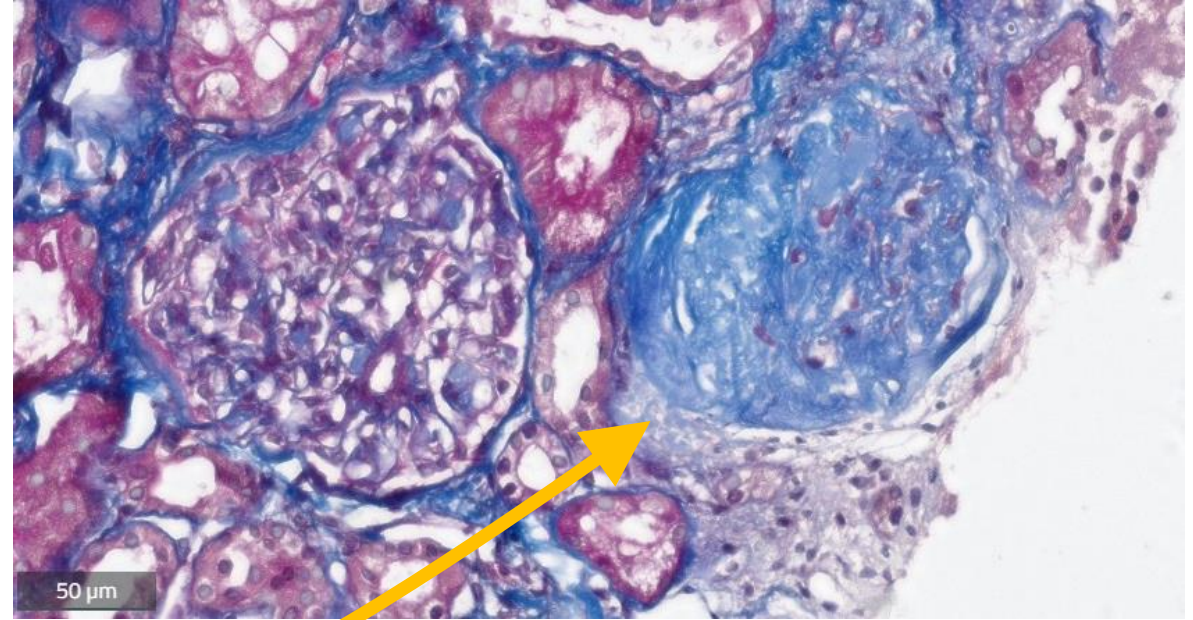
Хвороба легких ланцюгів?

МІЕЛОМА?

АМІЛОІДОЗ?

Пацієнт М., 63 роки

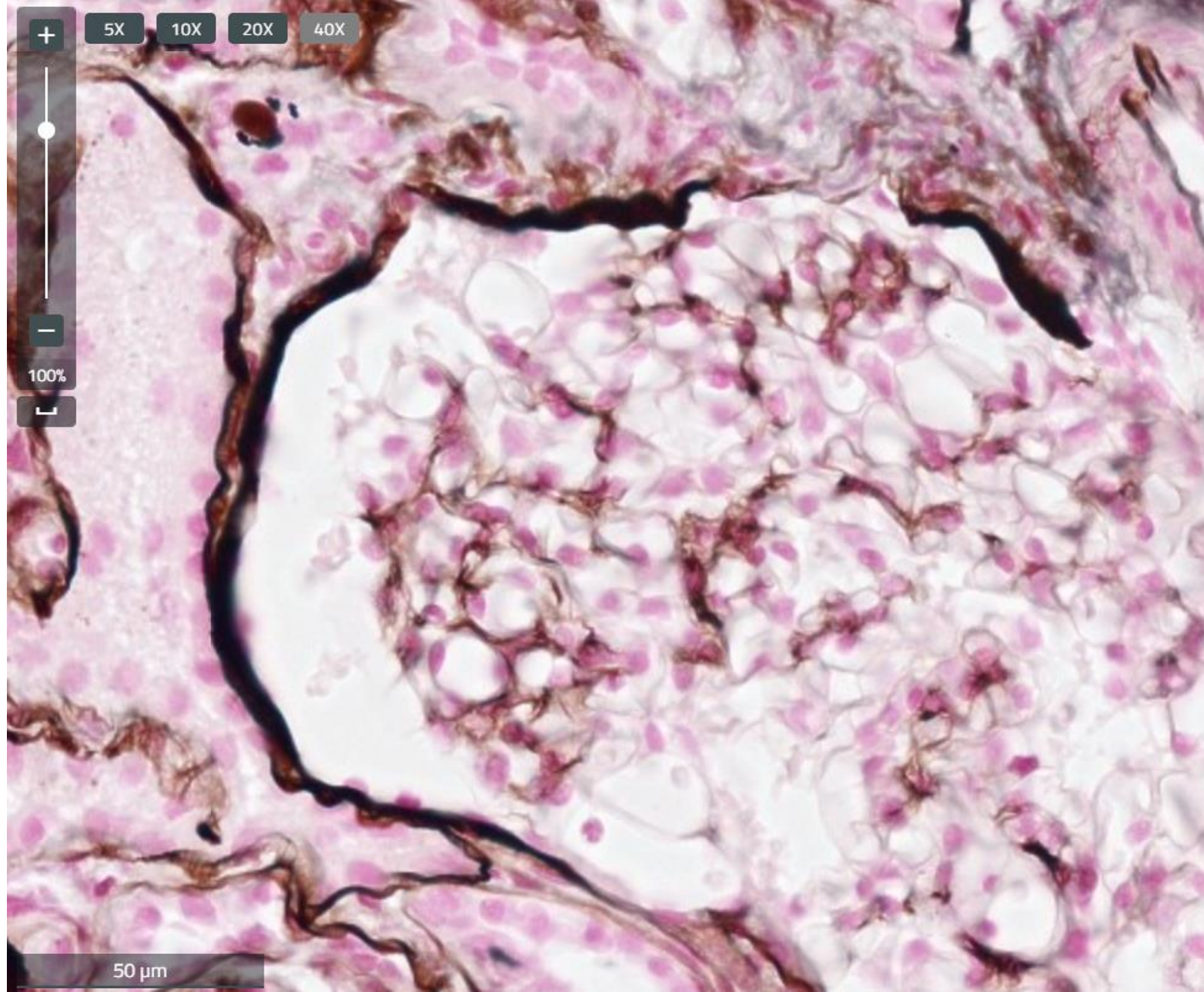
- Клубочки із потовщенням та вогнищевим розшаруванням гломерулярної базальної мембрани, наявна слабка ендочапільярна проліферація
- **Один** клубочок склерозовано повністю
- Більшість канальців у стані атрофії
- Судини ознаками фіброзу та гіалінозу



Jones Silver Stain

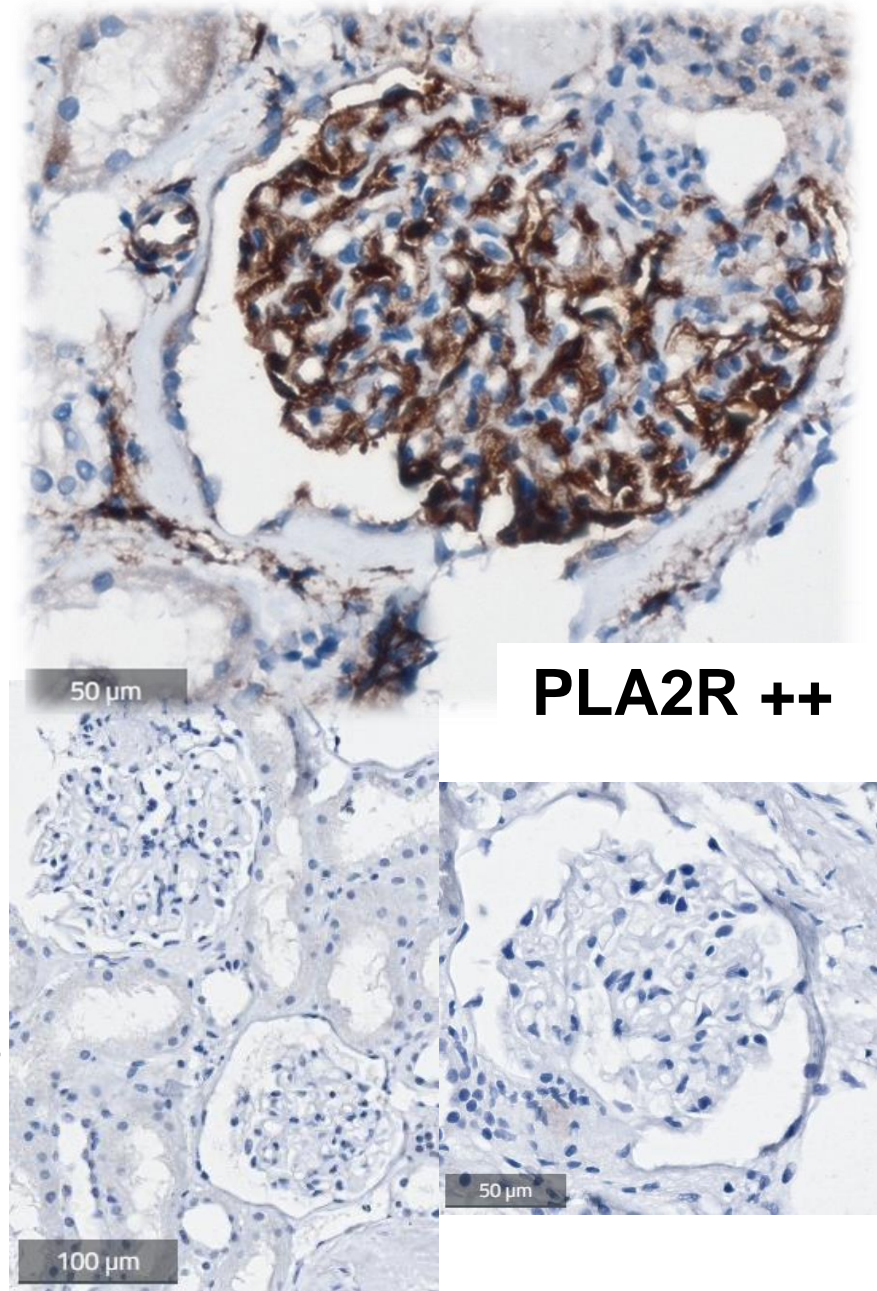
"Дротяні"
капілярні петлі

Формування
"шипиків"



Пацієнт М., 63 роки

- **Congo Red (амілоїд)** – негативне забарвлення (0)
- **IgG** – негативне забарвлення (0)
- **IgA** – негативне забарвлення (0)
- **IgM** – негативне забарвлення (0)
- **IgG4** – негативне забарвлення (0)
- **C3** – негативне забарвлення (0)
- **C1q** – негативне забарвлення (0)
- **Легкі ланцюги Карра** – негативне забарвлення (0)
- **Легкі ланцюги Lambda** – негативне забарвлення (0)
- **Fibrinogen** – негативне забарвлення (0)
- **PLA2R** – помірне забарвлення у капілярних петлях клубочка (++)



Пацієнт М., 63 роки

- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, картина відповідає **первинному мембранозному гломерулонефриту (малоімунний, pauci-immune)**
- Враховуючи дані лабораторних обстежень, рекомендовано виключити мієломну хворобу та хворобу легких ланцюгів

Пацієнт М., 63 роки

- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, картина відповідає **первинному мембранозному гломерулонефриту (малоімунний, pauci-immune)**
- Враховуючи дані лабораторних обстежень, рекомендовано виключити ~~місломну хворобу та хворобу легких ланцюгів~~

Пацієнт М., 63 роки

- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, картина відповідає **первинному мембранозному гломерулонефриту (малоімунний, pauci-immune)**
- Враховуючи дані лабораторних обстежень, рекомендовано виключити ~~мієломну хворобу та хворобу легких ланцюгів~~

Антитіла до PLA2R крові - негативні

Пройшов лікування ритуксимабом

Нормалізований спосіб життя – креатинін знижений, АТ знижений

Таблиця 1. Лікування для сповільнення прогресування ХХН, зниження ризику смерті та лікування супутніх захворювань:

Зміна способу життя

Відмова від куріння; регулярні фізичні вправи; збалансоване харчування (уникати надмірного споживання білка та обробленої їжі, обмежити споживання натрію до < 2 г/добу)

Медичне лікування

Лікуйте цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та ССЗ: оптимізуйте артеріальний тиск і глікемічний контроль

Забезпечення адекватного медичного лікування згідно з керівними документами для уповільнення прогресування ХХН і зниження ризику ССЗ: максимально переносимі дози **ІАПФ/БРА, інгібіторів НЗКТГ2, нестероїдних АМР** з доведеною користю в дослідженнях результатів з боку нирок і серцево-судинної системи при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2); також необхідно розглянути **ліпідознижувальну терапію (статири)** та/або **антитромбоцитарну терапію** (для пацієнтів із ХХН з ризиком розвитку атеросклеротичних явищ)

Міркування

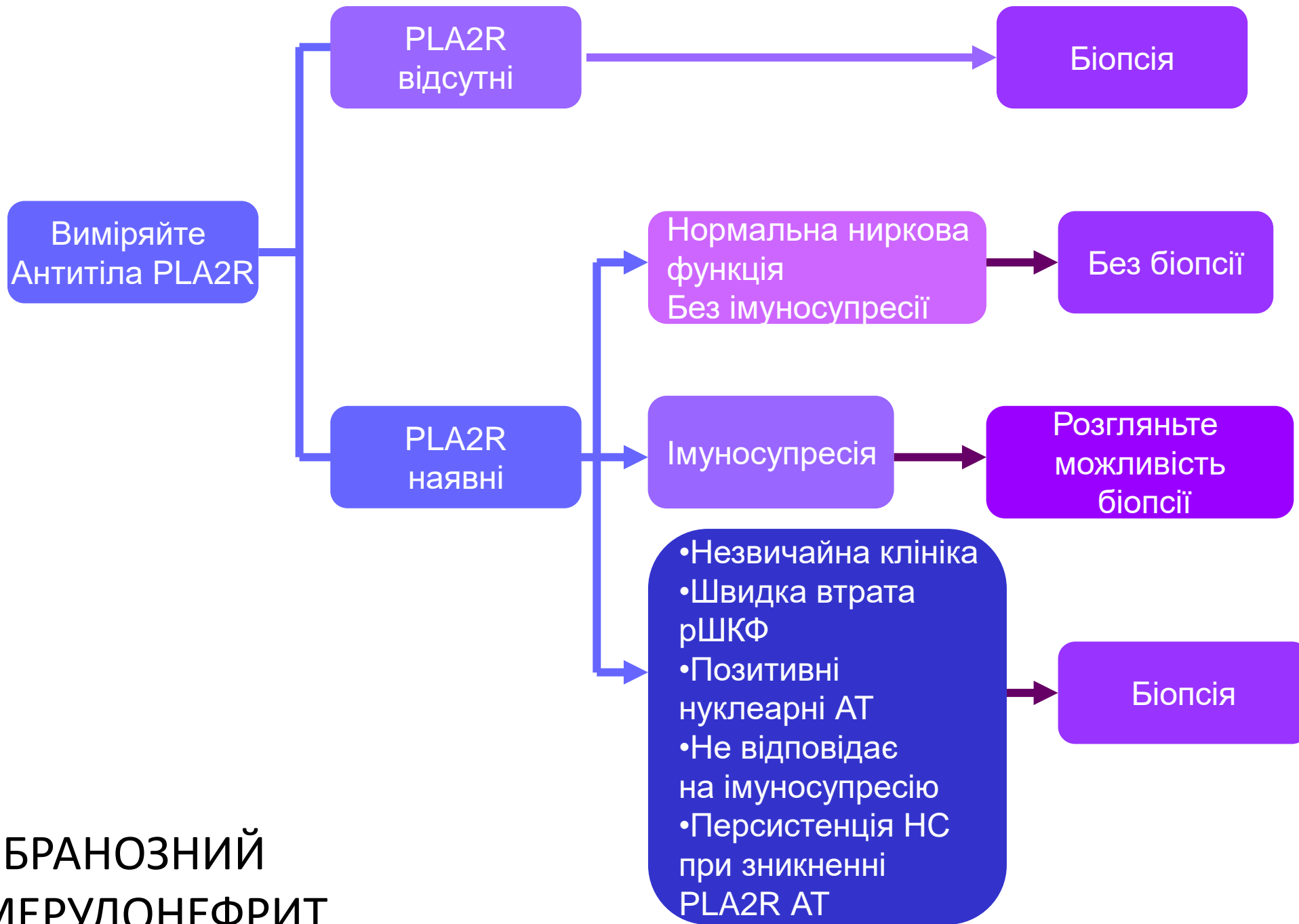
Коригування доз препаратів на основі рШКФ; слід проявляти обережність при призначенні анальгетиків, протимікробних, гіпоглікемічних, хіміотерапевтичних препаратів або антикоагулянтів; слід уникати застосування нефротоксинів (наприклад, НПЗП) та деяких контрастних речовин

Таблиця 2. Моніторинг прогресування ХХН і супутніх захворювань

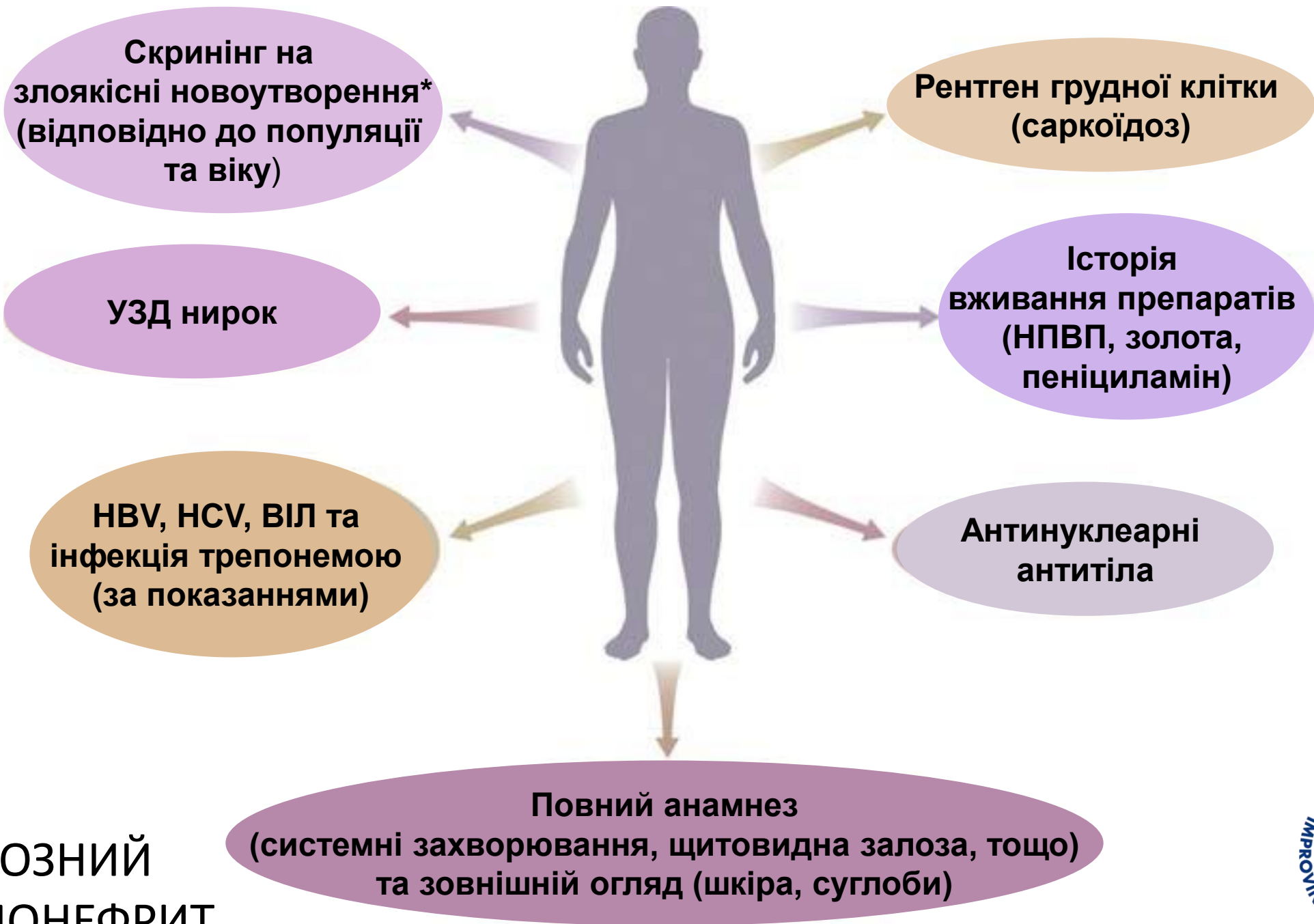
Прогресування ХХН і супутні захворювання	Що слід контролювати
Моніторинг ХХН	рШКФ, САК, аналіз сечі (осад сечі)
ССЗ і дисліпідемія	Артеріальний тиск, стратифікація ризику серцево-судинних захворювань, ліпідний статус
Цукровий діабет	Рівень цукру в крові, HbA1c



https://www.theisn.org/wp-content/uploads/media/pcp/PCPOnePage_1Side_Ukrainian.pdf



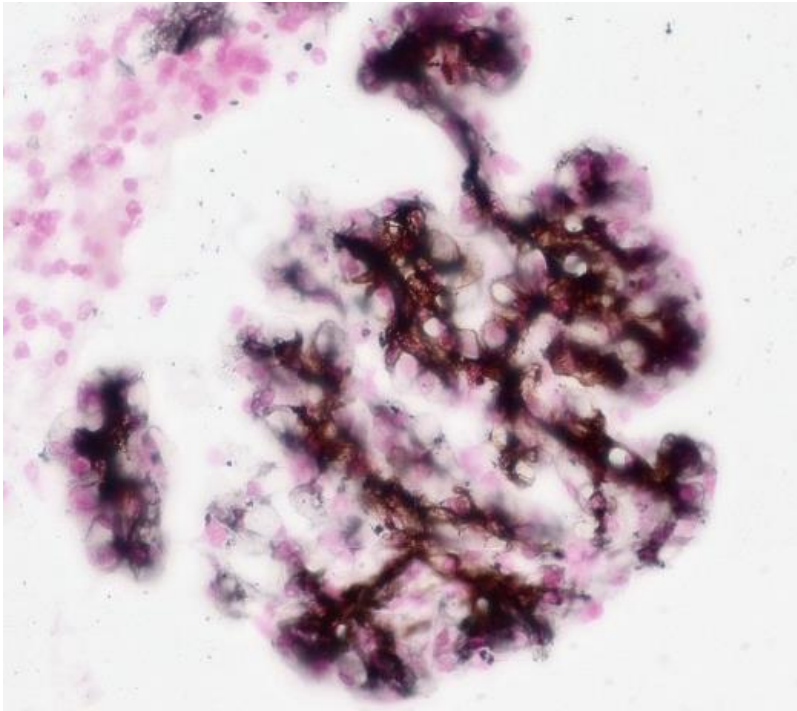
МЕМБРАНОЗНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ



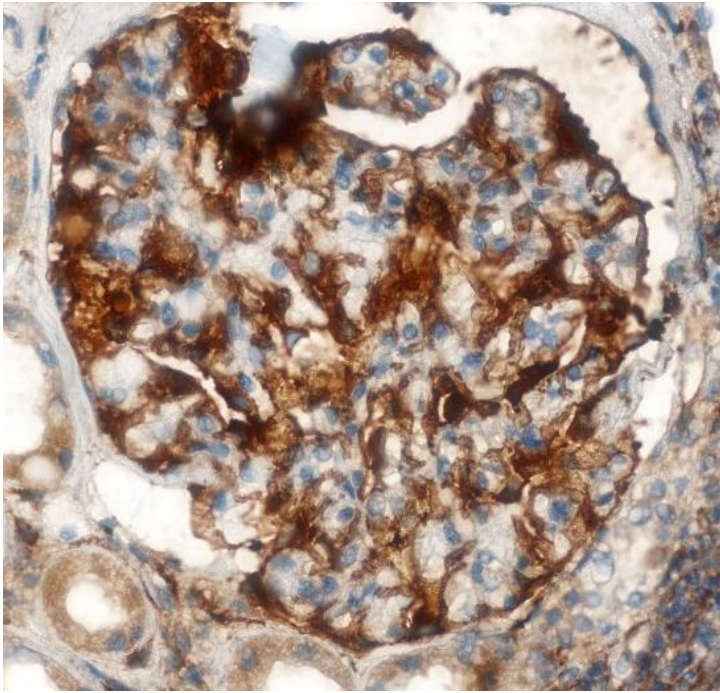
МЕМБРАНОЗНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Пацієнт Г., 59 років

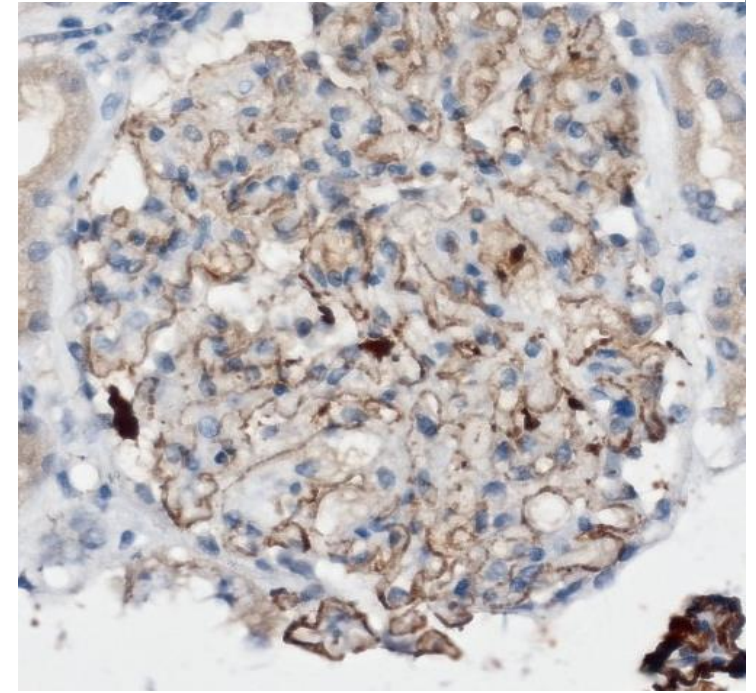
Jones Silver Stain



PLA2R



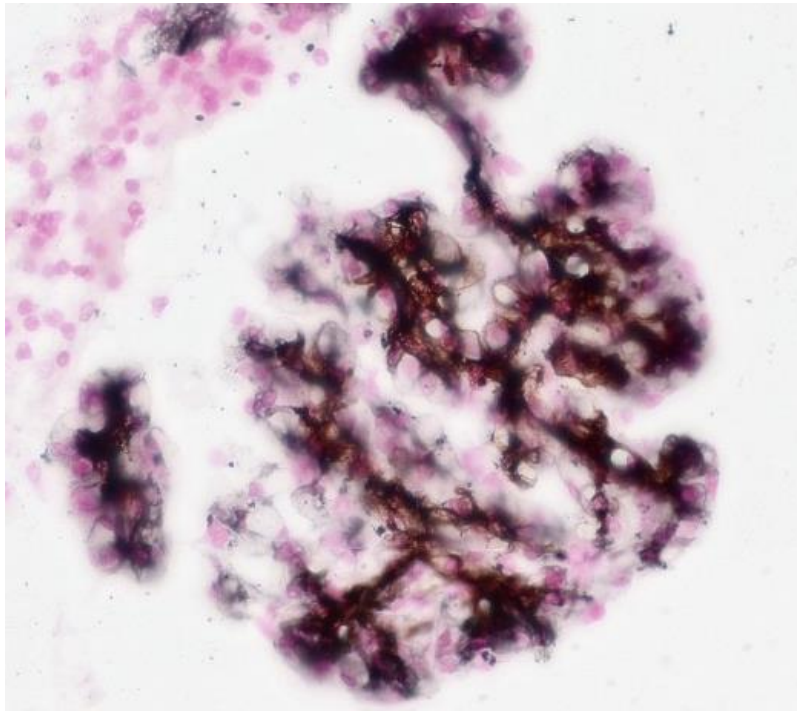
IgG4



- **Мембранозний гломерулонефрит** із помірним тубуло-інтерстиційним компонентом, ймовірно, вторинного генезу

Пацієнт Г., 59 років

Jones Silver Stain



PLA2R



IgG4



JOURNAL ARTICLE

Recent advances in IgG4-related kidney disease

Mitsuhiro Kawano ✉, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui

Modern Rheumatology, Volume 33, Issue 2, March 2023, Pages 242–251,

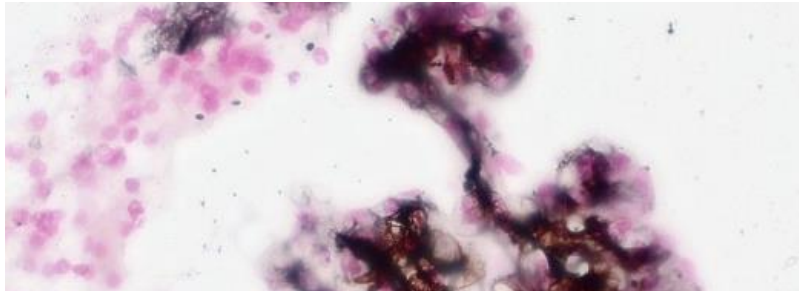
<https://doi.org/10.1093/mr/roac065>

Published: 05 July 2022 Article history ▼

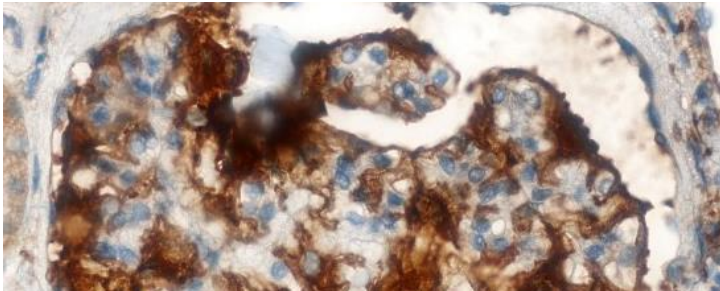
- Мембранозний гломерулонефрит із помірним тубуло-інтерстиціальним компонентом, ймовірно, вторинного генезу
- **Рекомендовано виключити IgG4-асоційоване захворювання**

Пацієнт Г., 59 років

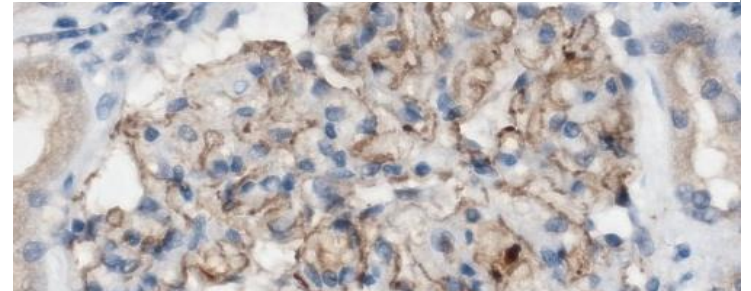
Jones Silver Stain



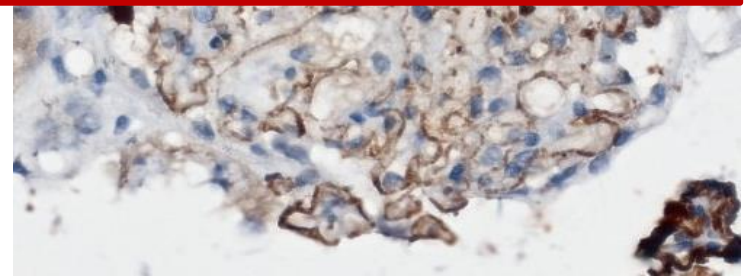
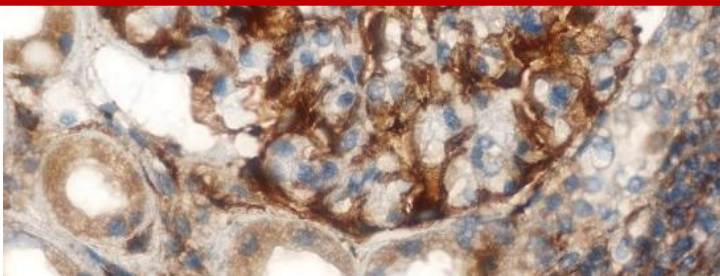
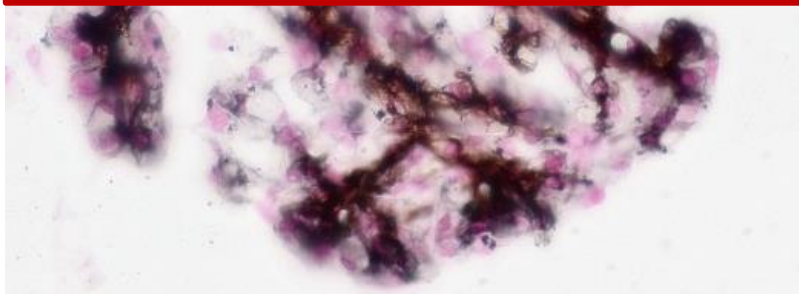
PLA2R



IgG4



ANCA-негативний еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом



- Мембранозний гломерулонефрит із помірним тубуло-інтерстиційним компонентом, ймовірно, вторинного генезу
- Рекомендовано виключити IgG4-асоційоване захворювання

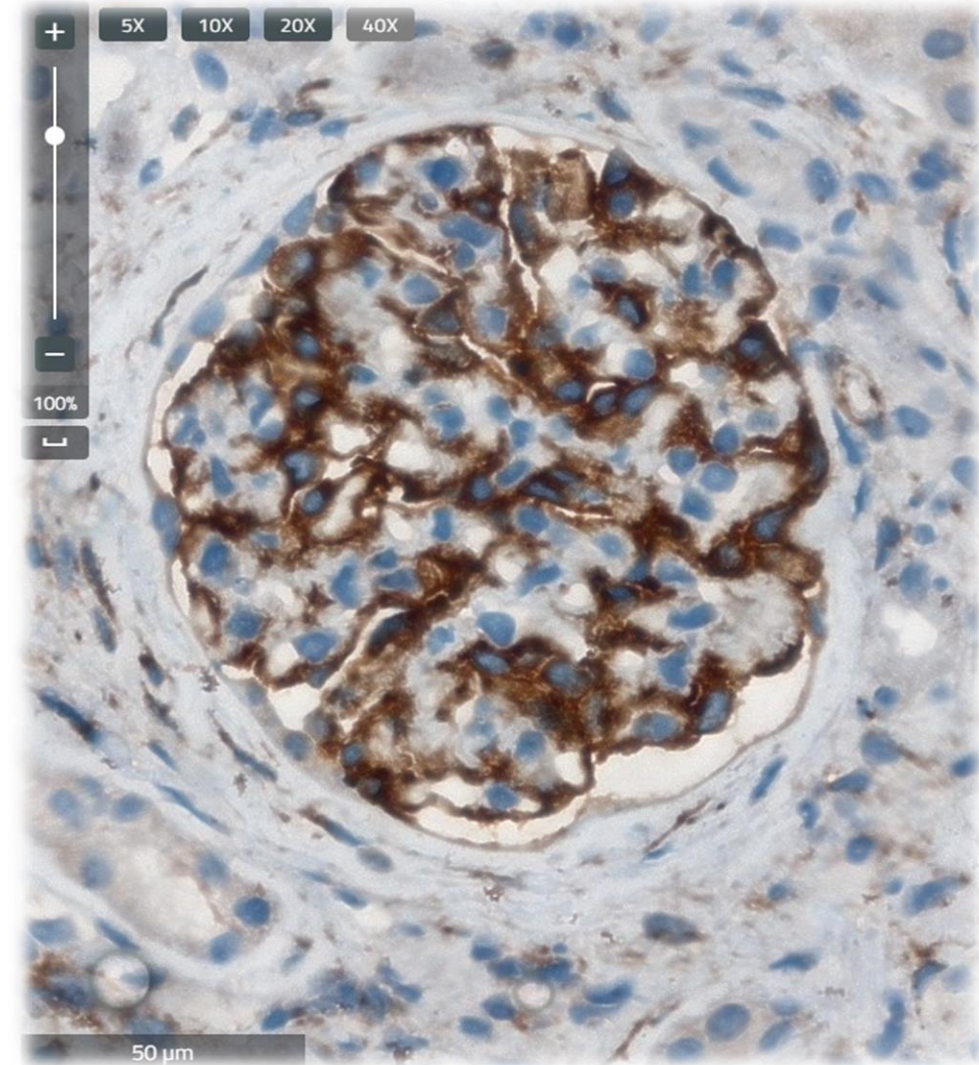
Ураження нирок при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом

- Еозинофільний інтерстиційний нефрит
- Мембранозна нефропатія
- Мезангіальний гломерулонефрит
- Вогнищевий склероз
- **Можливе поєднання з IgG4-асоційованим захворюванням**

Пацієнт П., 75 років

PLA2R-антитіла в крові негативні
Хворів на COVID

- Congo Red (амілоїд) – негативне забарвлення (0)
- Amyloid A – негативне забарвлення (0)
- IgG – негативне забарвлення (0)
- IgA – негативне забарвлення (0)
- IgM – негативне забарвлення (0)
- IgG4 – негативне забарвлення (0)
- C3 – негативне забарвлення (0)
- C1q – негативне забарвлення (0)
- Легкі ланцюги Карра – негативне забарвлення (0)
- Легкі ланцюги Lambda – негативне забарвлення (0)
- PLA2R – позитивне забарвлення вздовж капілярних петель клубочка (+-+++)

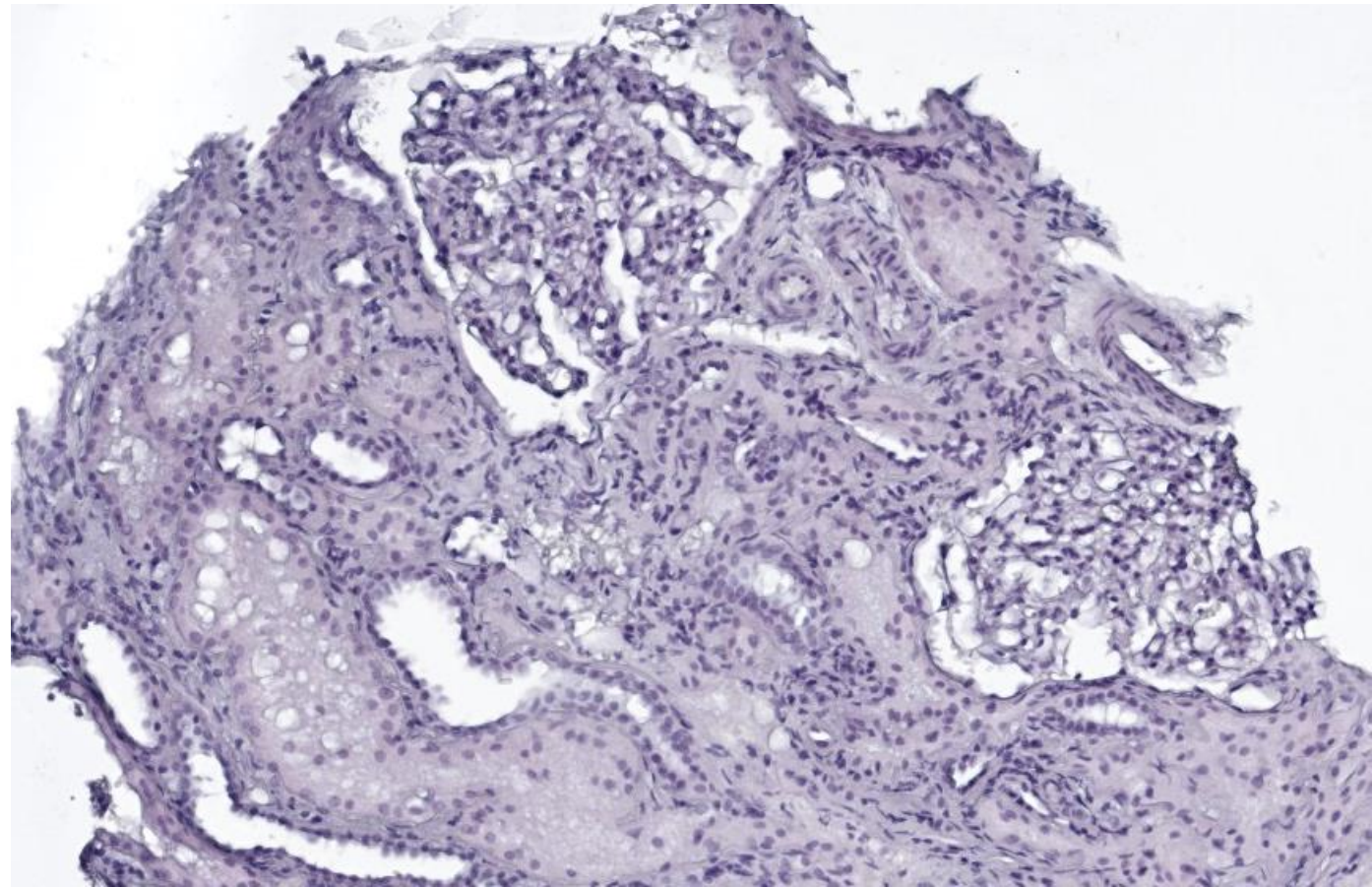


PLA2R

Пацієнтка К., 9 років

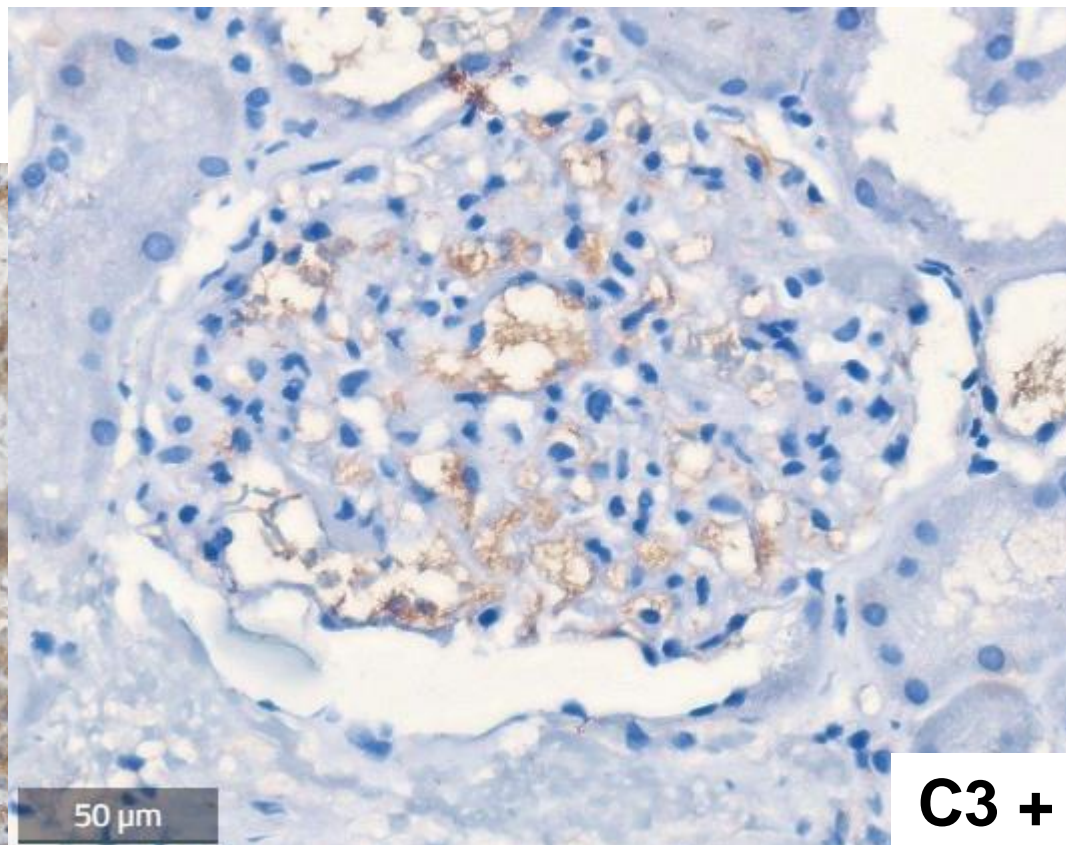
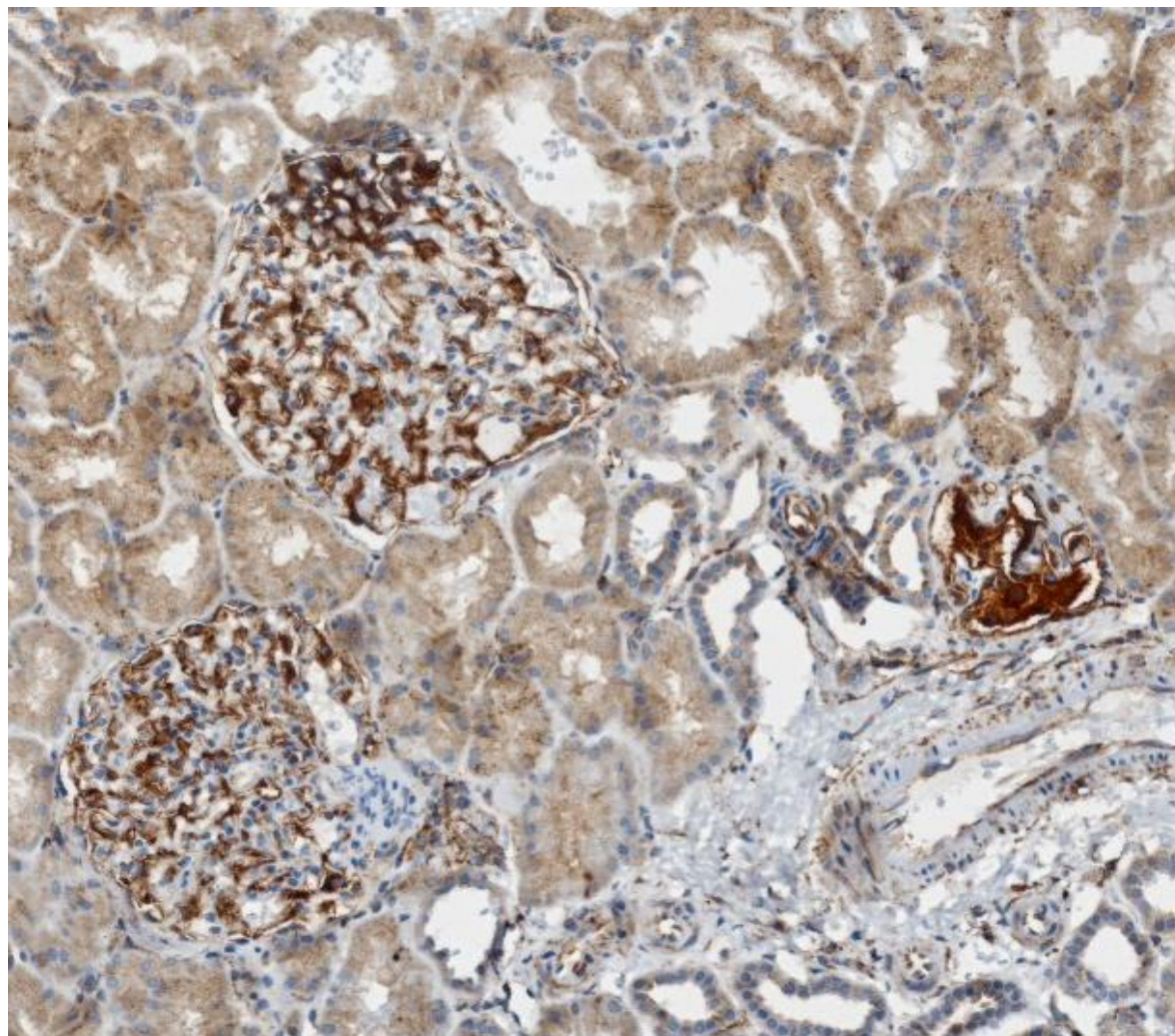
Протеїнурія, нефротичний синдром

Перенесена інфекція



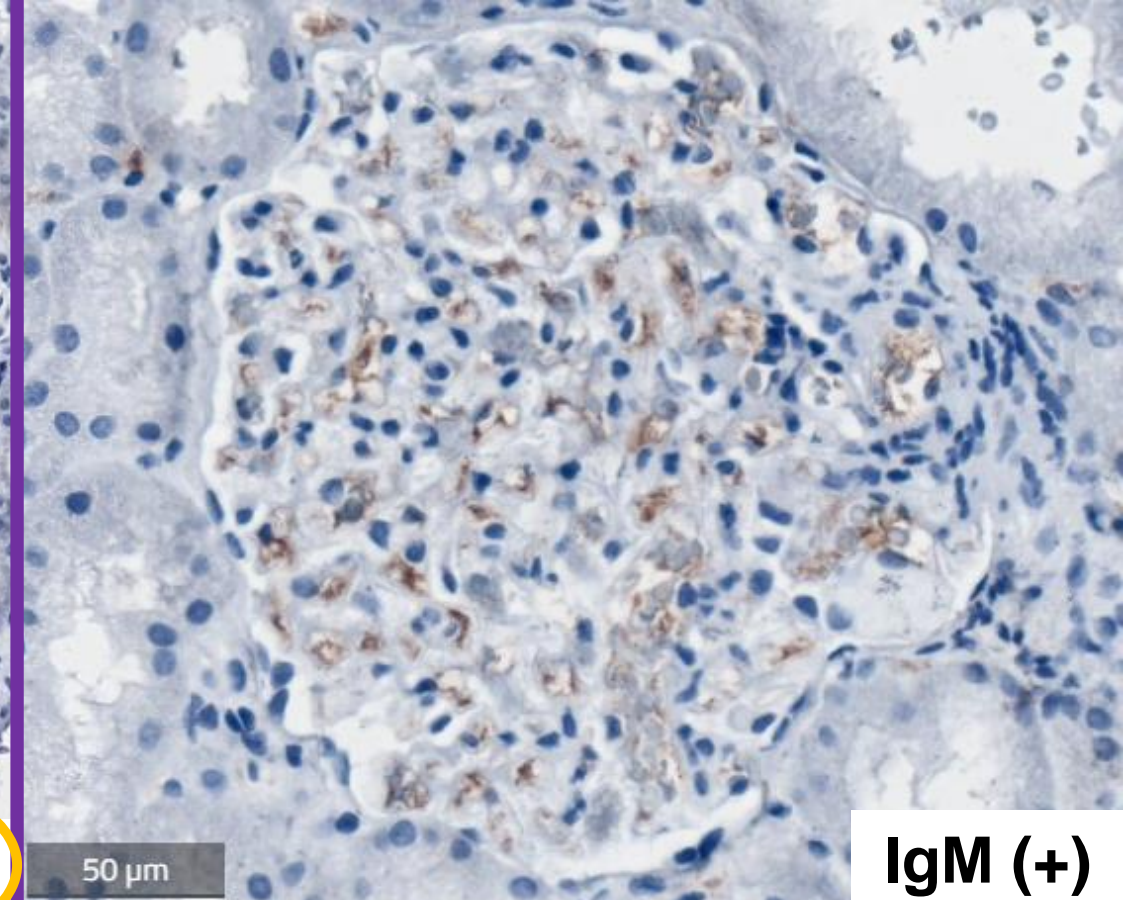
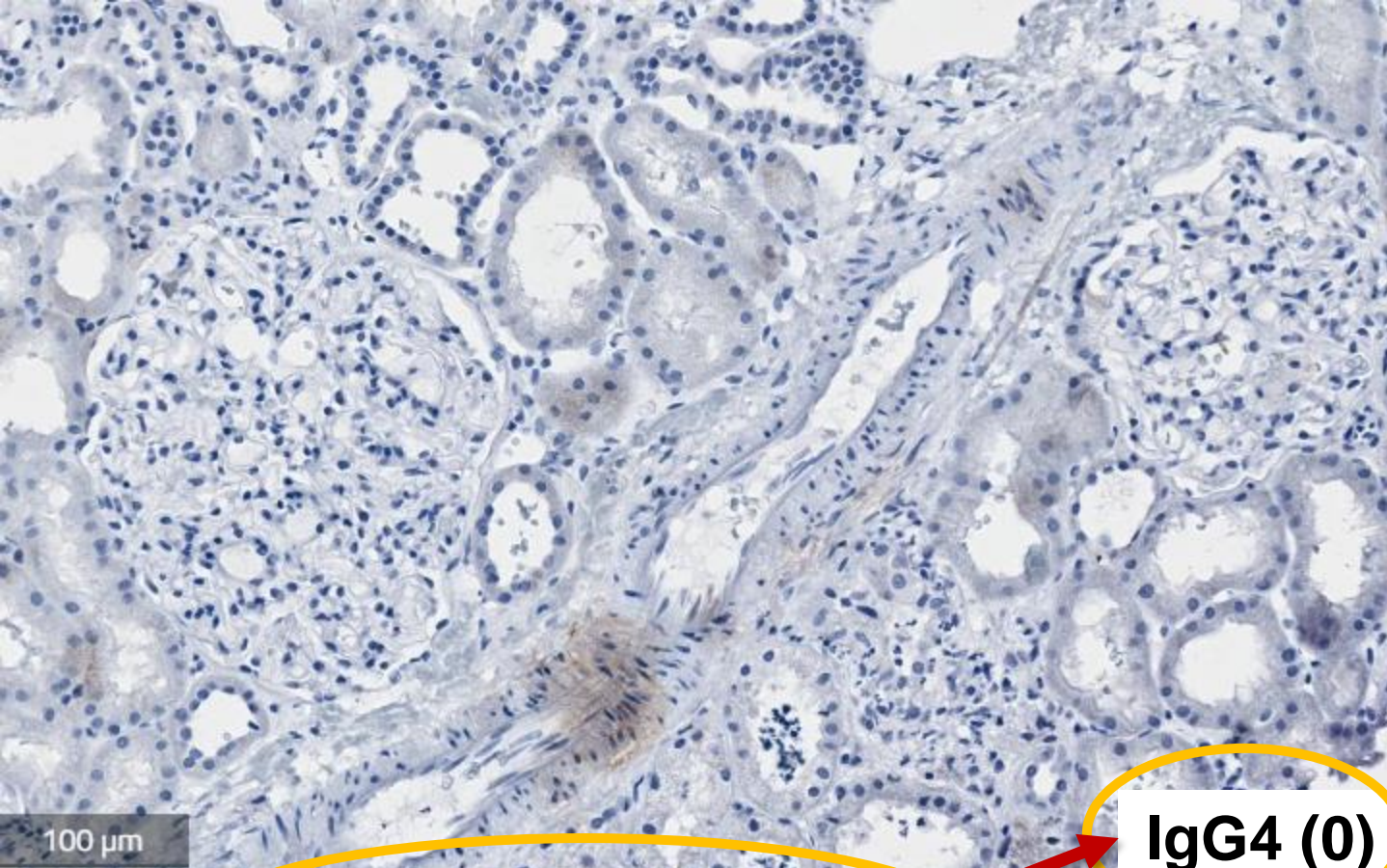
Пацієнтка К., 9 років

PLA2R +++



C3 +

**МЕМБРАНОЗНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

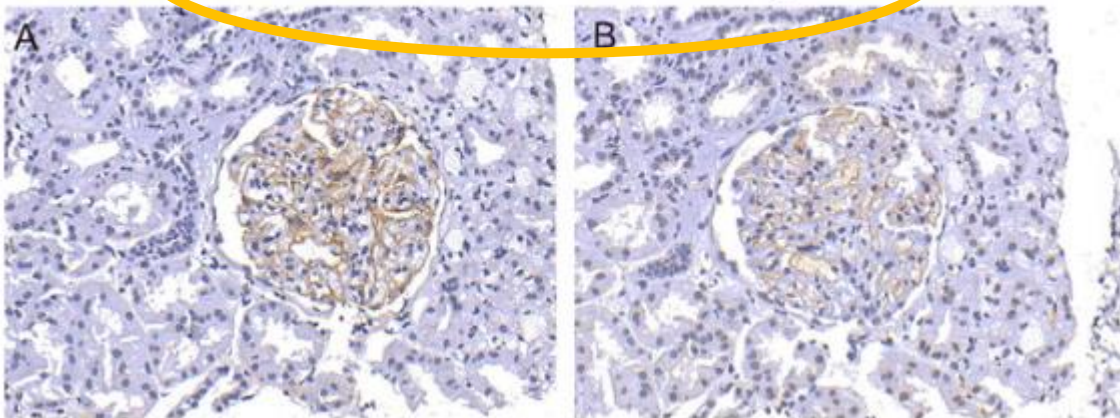


IgG4 (0)

IgM (+)

PIA2R

IgG4



Retrospective study: Clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with seronegative anti-phospholipase A2 receptor antibody

February 2020 · [PeerJ](#) 8(2):e8650 · [Follow journal](#)

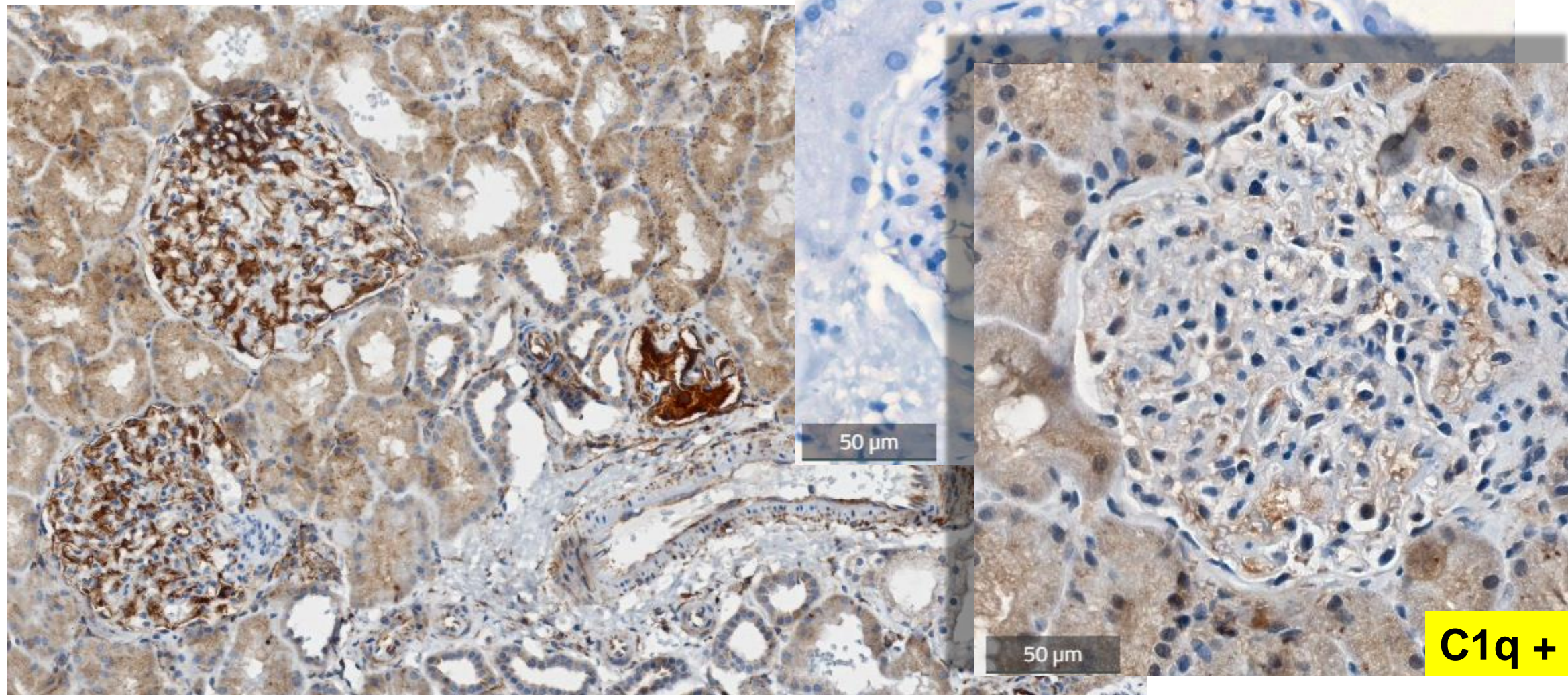
DOI: [10.7717/peerj.8650](https://doi.org/10.7717/peerj.8650)

License · [CC BY](#)

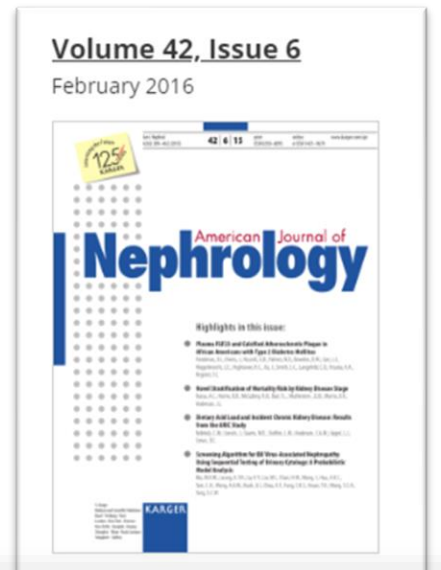
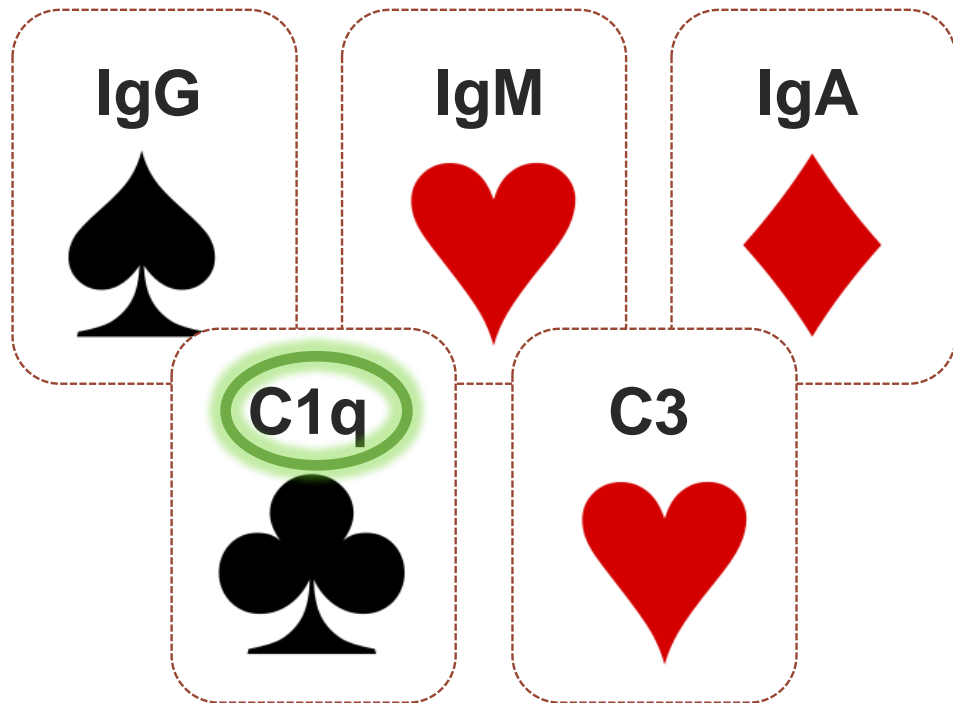
Wenkai Guo · Yan Zhang · Caifeng Gao · [Show all 7 authors](#) · Bing Chen

Пацієнтка К., 9 років

PLA2R +++



Діагностика люпус нефрита «Full House»



CASE REPORTS | JANUARY 27 2016

Antinuclear Antibody-Negative Lupus Nephritis with Full House Nephropathy: A Case Report and Review of the Literature ✓

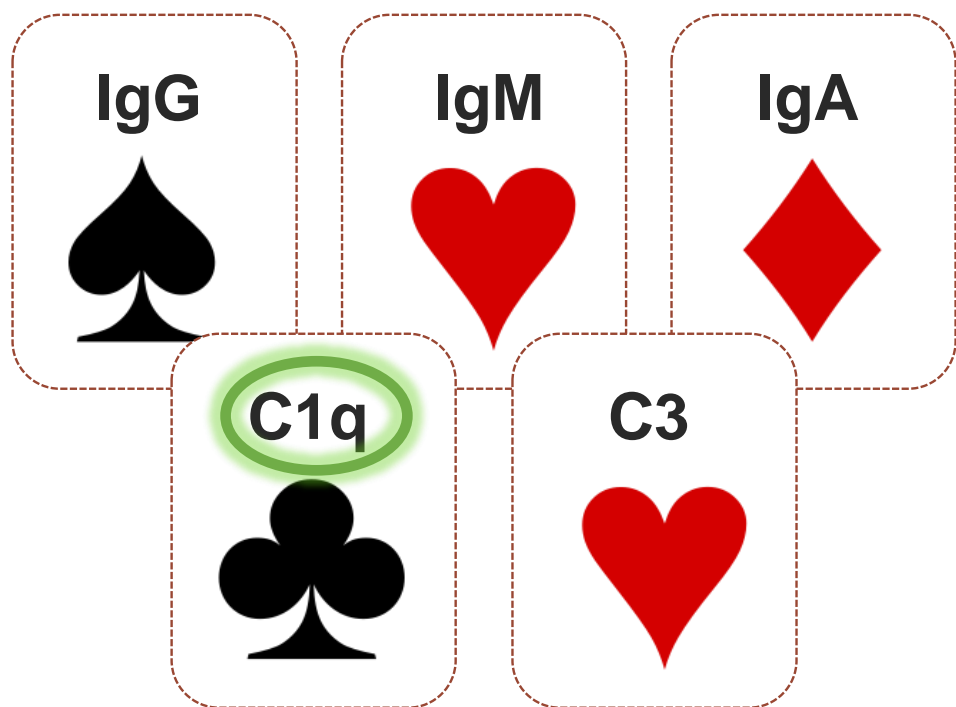
Subject Area: [Nephrology](#)

[Sierra C. Simmons](#); [Maxwell L. Smith](#); [April Chang-Miller](#); [Mira T. Keddis](#)

Am J Nephrol (2016) 42 (6): 451–459.

<https://doi.org/10.1159/000443747> [Article history](#)

Діагностика люпус нефрита «Full House»



[Case Rep Nephrol.](#) 2021; 2021: 9043003.

Published online 2021 Dec 28. doi: [10.1155/2021/9043003](https://doi.org/10.1155/2021/9043003)

PMCID: PMC8727156

PMID: [34992890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992890/)

An Interesting Case of Nonlupus Full-House Nephropathy

[Satyanand Sathi](#)¹, [Alok Sharma](#)², [Anil Kumar Garg](#)¹, [Virendra Singh Saini](#)¹, [Manoj Kumar Singh](#)¹, [Devinder Vohra](#)¹ and [Arvind Trivedi](#)¹

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [PMC Disclaimer](#)





Kidney International Reports

Volume 8, Issue 4, April 2023, Pages 932-938



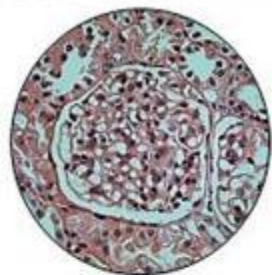
Nephrology Round

Kidney-Limited Full-House Lupus-like Membranous Nephropathy and Membranoproliferative Glomerulonephritis in Pregnancy

[Alejandra Oralia Orozco-Guillén](#)^{1 10}, [Virgilia Soto Abraham](#)^{2 10}, [Bernardo Moguel Gonzalez](#)³, [Rafael Valdez Ortiz](#)⁴, [Francisco Ibarquengoitia](#)⁵, [Zamora-Medina Maria del Carmen](#)⁶, [Hanna Debiec](#)^{7 11}, [Pierre Ronco](#)^{7 8 11}, [Magdalena Madero](#)^{9 11}, [Giorgina Barbara Piccoli](#)^{8 11}  

Люпус нефрит: гістологічна класифікація (2018)

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS



Class I

Minimal Mesangial Lupus Nephritis

- Deposition of immune complexes detectable by immunofluorescence techniques.



Class III

Focal Lupus Nephritis

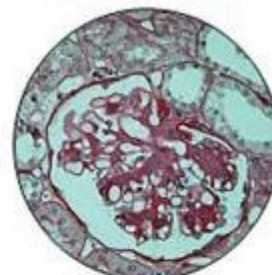
- Active or inactive focal, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli.
- Manifestations include active lesions (A), chronic inactive lesions (C) or active and chronic lesions (A/C)



Class V

Membranous Lupus Nephritis

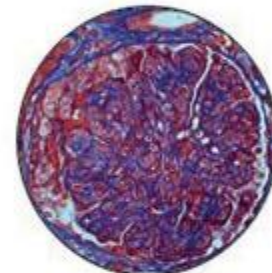
- Global or segmental subepithelial immune deposition or their morphologic sequelae detectable by light, immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations.
- It can occur in combination with class III or IV and it can manifest advanced sclerosis.



Class II

Mesangial Proliferative Lupus Nephritis

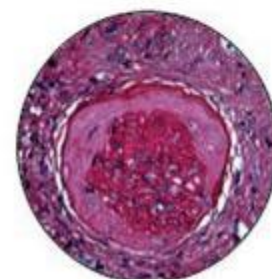
- Mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion with immune deposits detectable by light microscopy.



Class IV

Diffuse Lupus Nephritis

- Active or inactive diffuse, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli. Subendothelial diffuse immune deposits, with or without mesangial alterations, are common.
- This class is also divided in: diffuse segmental (IV-S), when ≥ 50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G), when ≥ 50% of the involved glomeruli have global lesions.
- It can also manifest A, C or A/C lesions.

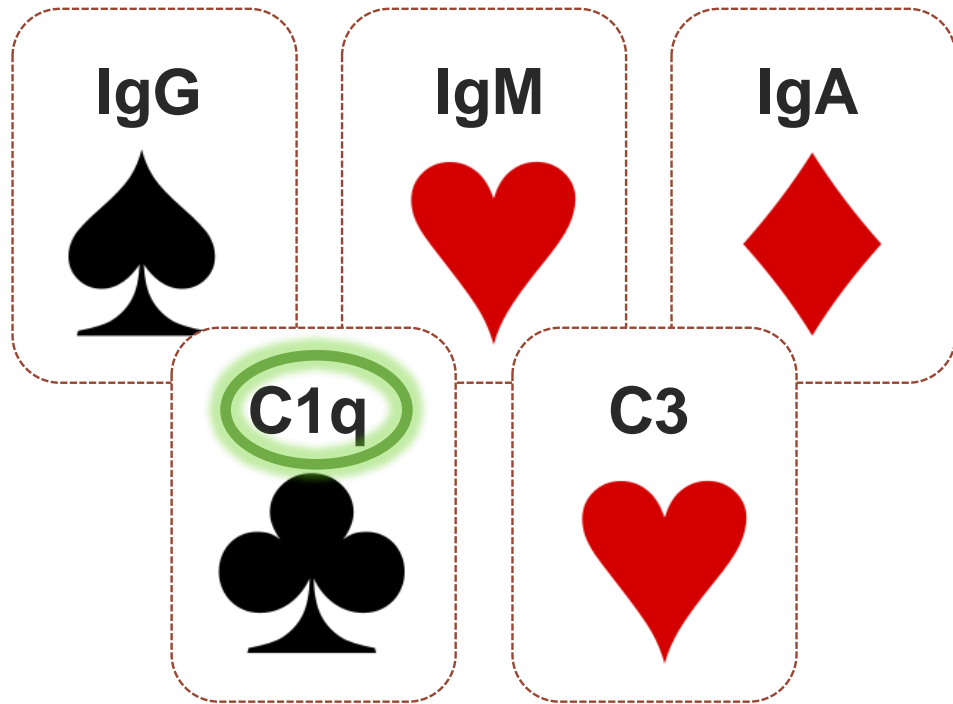


Class VI

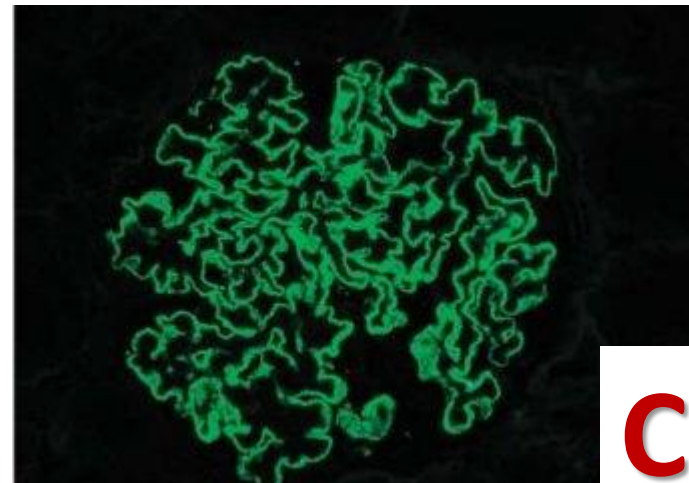
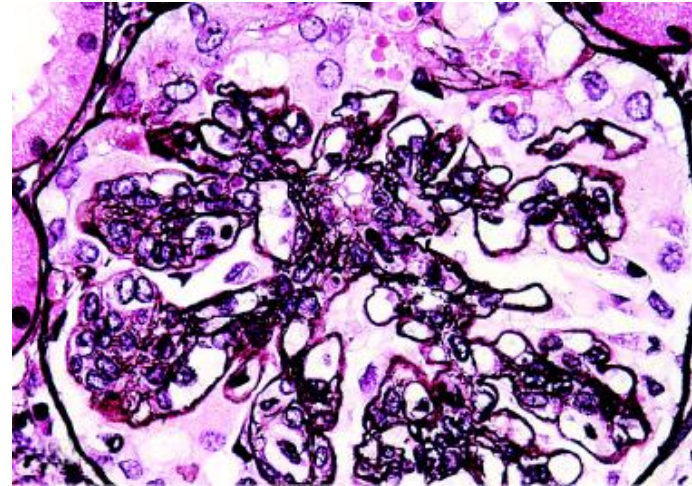
Advanced Sclerosis Lupus Nephritis

- Lupus Nephritis with terminal prognosis.
- 90% of the glomeruli in global sclerosis.

Діагностика люпус нефрита «Full House»

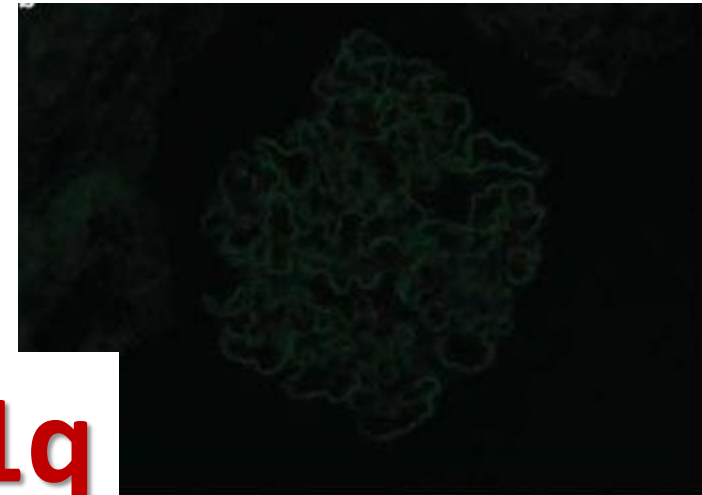
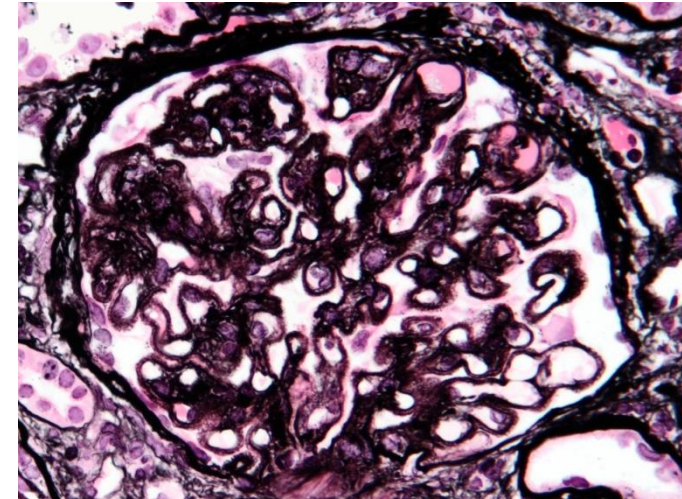


Люпус-нефрит V клас



C1q

Мембранозна нефропатія



Пацієнтка К., 9 років

- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, картина відповідає **первинному мембранозному гломерулонефриту із помірним тубулоінтерстиційним компонентом**
- Враховуючи морфологічну картину та слабку позитивну реакцію С1q настійно рекомендовано виключити системний червоний вовчак

Case Report | [Open access](#) | [Published: 13 September 2016](#)

Clinicopathological features of idiopathic membranous nephropathy combined with IgA nephropathy: a retrospective analysis of 9 cases


[Ruimin Hu](#), [Guolan Xing](#) , [Huijuan Wu](#) & [Zhigang Zhang](#) 

[Diagnostic Pathology](#) **11**, Article number: 86 (2016) | [Cite this article](#)

2657 Accesses | 14 Citations | [Metrics](#)

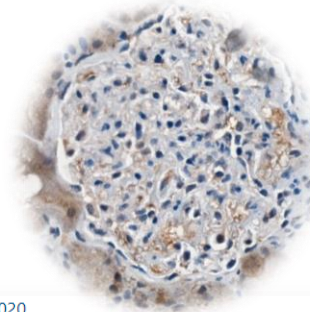
Research article | [Open access](#) | [Published: 18 September 2020](#)

Membranous nephropathy in patients with HIV: a report of 11 cases

[Vivek Charu](#) , [Nicole Andeen](#), [Vighnesh Walavalkar](#), [Jessica Lapasia](#), [Jin-Yon Kim](#), [Andrew Lin](#), [Richard Sibley](#), [John Higgins](#), [Megan Troxell](#) & [Neeraja Kambham](#)

[BMC Nephrology](#) **21**, Article number: 401 (2020) | [Cite this article](#)

2728 Accesses | 8 Citations | 4 Altmetric | [Metrics](#)




Kidney International Reports

Volume 8, Issue 4, April 2023, Pages 932-938



Nephrology Round

Kidney-Limited Full-House Lupus-like Membranous Nephropathy and Membranoproliferative Glomerulonephritis in Pregnancy

[Alejandra Oralia Orozco-Guillén](#) ^{1,10}, [Virgilia Soto Abraham](#) ^{2,10}, [Bernardo Moguel Gonzalez](#) ³, [Rafael Valdez Ortiz](#) ⁴, [Francisco Ibarquengoitia](#) ⁵, [Zamora-Medina Maria del Carmen](#) ⁶, [Hanna Debiec](#) ^{7,11}, [Pierre Ronco](#) ^{7,8,11}, [Magdalena Madero](#) ^{9,11}, [Giorgina Barbara Piccoli](#) ^{8,11} 

Пацієнтка К., 9 років

- Виключено системний червоний вовчак
- DS: МЕМБРАНОЗНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

- Відповідь на лікування Ритуксимабом
- Ремісія



KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS



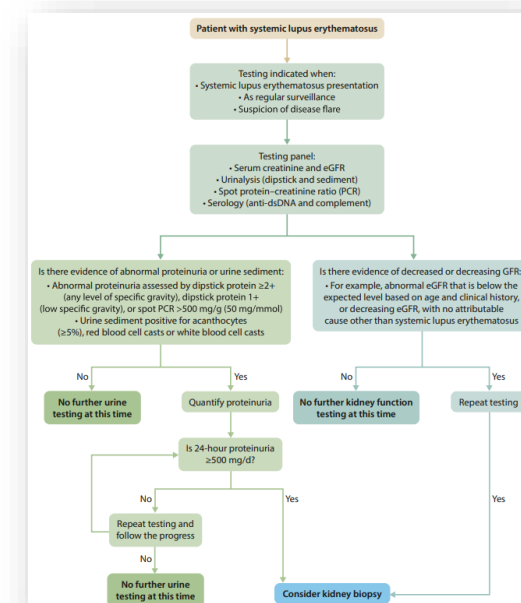
Пацієнт із СЧВ

Тестування показано, коли:

- Прояви системного червоного вовчка
- Як регулярне спостереження
- Підозра на загострення захворювання

Панель тестування:

- Сироватковий креатинін і рШКФ
- Аналіз сечі (смужка та осад)
- Співвідношення білок-креатинін (ПЛР)
- Серологія (анти-dsДНК і комплемент)



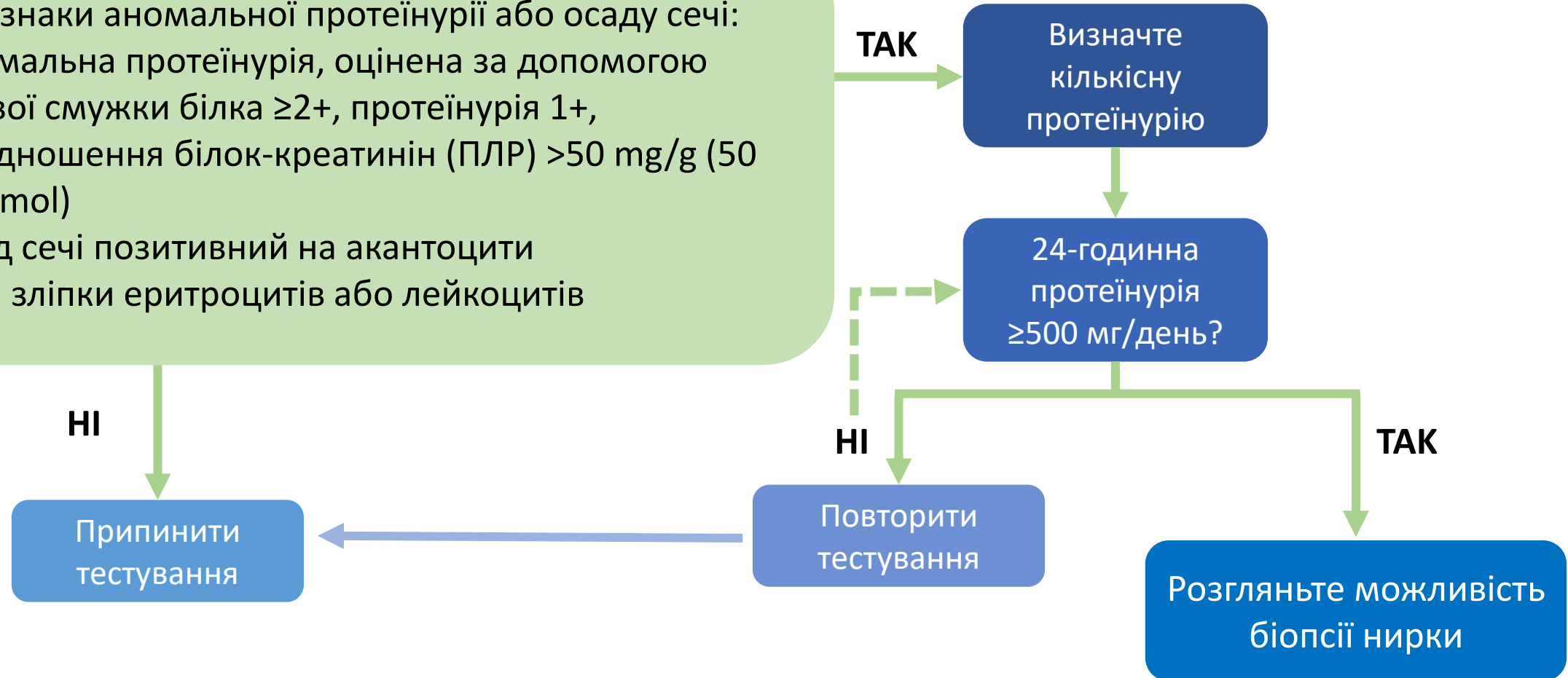
KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS



(1)

Чи є ознаки аномальної протеїнурії або осаду сечі:

- Аномальна протеїнурія, оцінена за допомогою тестової смужки білка $\geq 2+$, протеїнурія 1+, співвідношення білок-креатинін (ПЛР) > 50 mg/g (50 mg/mmol)
- Осад сечі позитивний на акантоцити ($\geq 5\%$), зліпки еритроцитів або лейкоцитів



Чи є докази зниження ШКФ:

- Наприклад, ненормальна рШКФ, яка є нижчою очікуваного рівня на основі віку та історії хвороби, або зниження рШКФ, без причини, відмінної від системного червоного вовчака

ТАК

Повторити
тестування

НІ

Припинити
тестування

Розгляньте можливість
біопсії нирки

KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS



Вовчаковий нефрит I/II класу (біопсія нирки)

Протеїнурія
низького рівня

Імуносупресивне лікування
керуючись екстраренальними
проявами
системного червоного вовчаку

Нефротичний
синдром

Оцініть наявність вовчакової подоцитопатії
(електронна мікроскопія буде корисною)

Лікуйте як хворобу мінімальних змін

Розгляньте комбіновану терапію підтримки низькими дозами
глюкокортикоїдів та іншим імуносупресивним засобом

KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS



Вовчаковий нефрит V класу (біопсія нирки)

Протеїнурія
низького рівня

Контролюйте рівень протеїнурії та запобігайте або лікуйте ускладнення (наприклад, тромбоз, дисліпідемія, набряки)

- 1 Блокада ренін-ангіотензинової системи і контроль артеріального тиску
- 2 Імуносупресивне лікування кероване позанирковими проявами системного червоного вовчаку
- 3 Гідроксихлорохін

Протеїнурія нефротичного
діапазону

- 1 Блокада ренін-ангіотензинової системи та контроль артеріального тиску
- 2 Комбіноване імуносупресивне лікування глюкокортикоїдами та один інший агент (наприклад, аналоги мікофенолової кислоти, циклофосфамід, рекомендація режиму глюкокортикоїдів, але бажана помірна/зменшена доза (пункт 10.2.3.1.1).
- 3 Гідроксихлорохін

Вовчаковий нефрит V класу (біопсія нирки)

**При загостренні протеїнурії та/або ускладненнях
протеїнурії (тромбоз, дисліпідемія, набряки),
розгляньте імуносупресивну терапію**

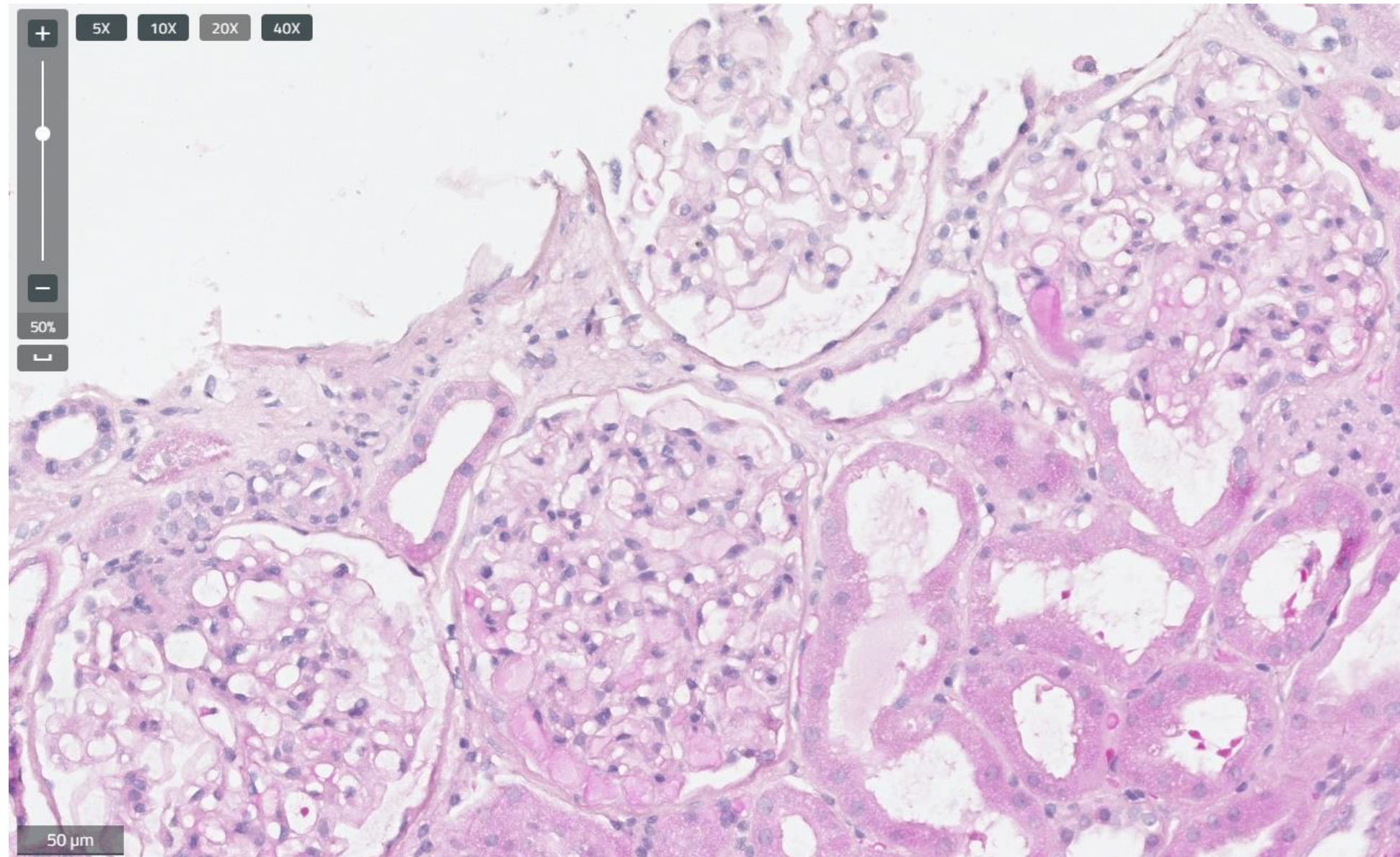
- 1 Блокада ренін-ангіотензинової системи і контроль артеріального тиску
- 2 Імуносупресивне лікування кероване позанирковими проявами системного червоного вовчаку
- 3 Гідроксихлорохін

- 1 Блокада ренін-ангіотензинової системи та контроль артеріального тиску
- 2 Комбіноване імуносупресивне лікування глюкокортикоїдами та один інший агент (наприклад, аналоги мікофенолової кислоти, циклофосфамід, рекомендація режиму глюкокортикоїдів, але бажана помірна/зменшена доза (пункт 10.2.3.1.1).
- 3 Гідроксихлорохін

Пацієнтка Л., 37 років

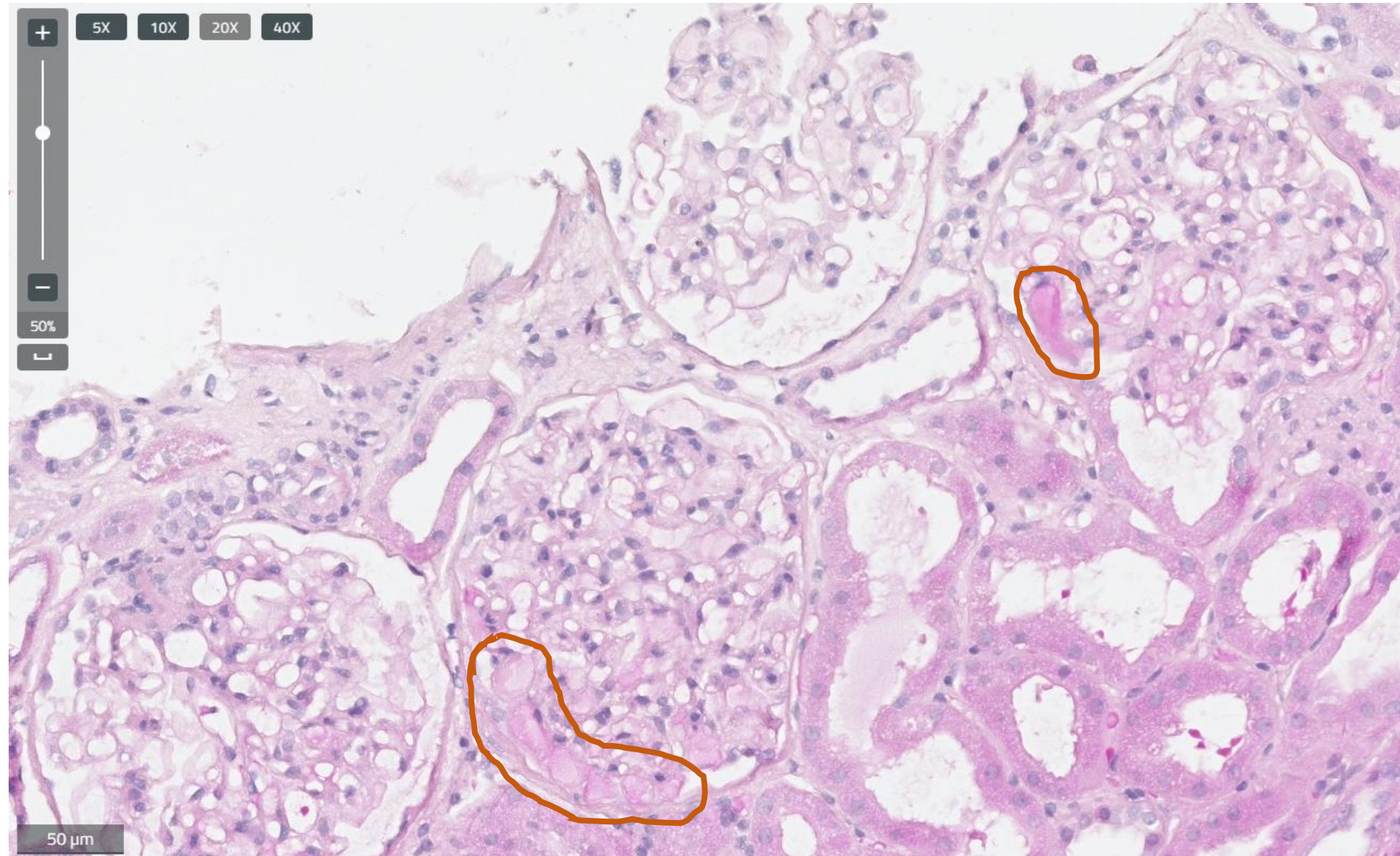
- Поява стійкої протеїнурії після інфікування COVID
- Гіпертензія
- Легка анемія, тромбоцитопенія
- Системні захворювання, цукровий діабет – виключені

Пацієнтка Л., 37 років



Hematoxylin&Eosin

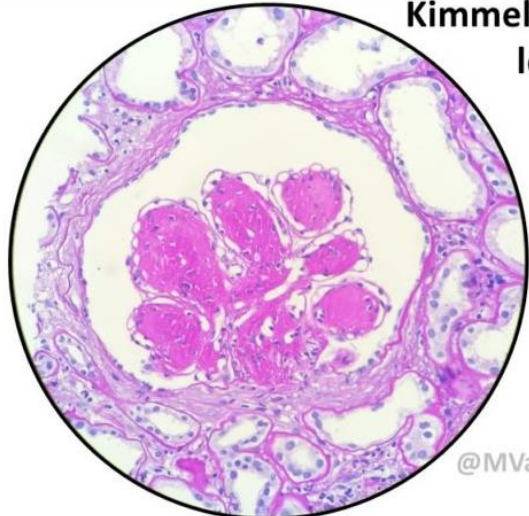
Пацієнтка Л., 37 років



Hematoxylin&Eosin

NODULAR GLOMERULOSCLEROSIS

**Kimmelstiel-Wilson
lesion**



Periodic acid-Schiff
(PAS)stain



Periodic Schiff-Methenamine
(PASM) stain

@MVankalakunti



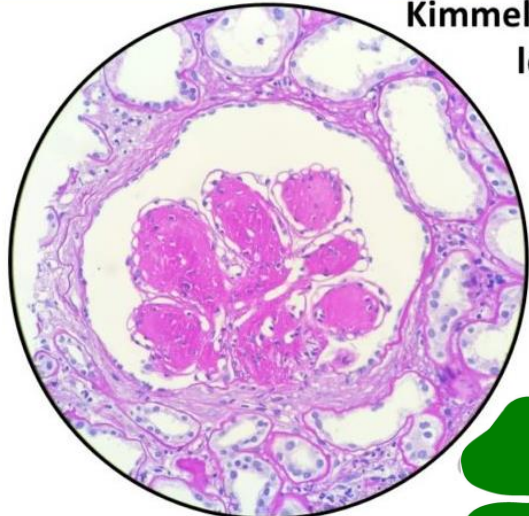
ДІАБЕТ?



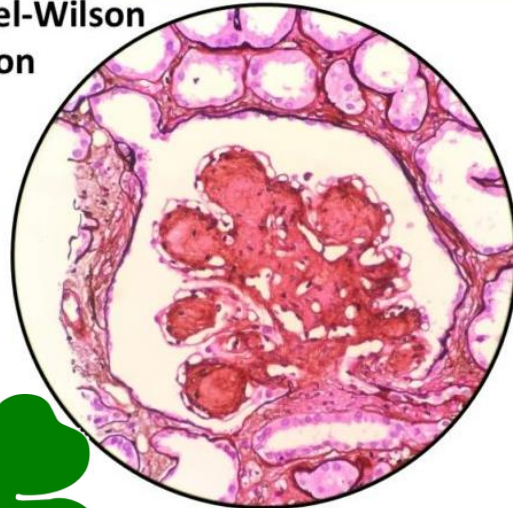
Hematoxylin&Eosin

NODULAR GLOMERULOSCLEROSIS

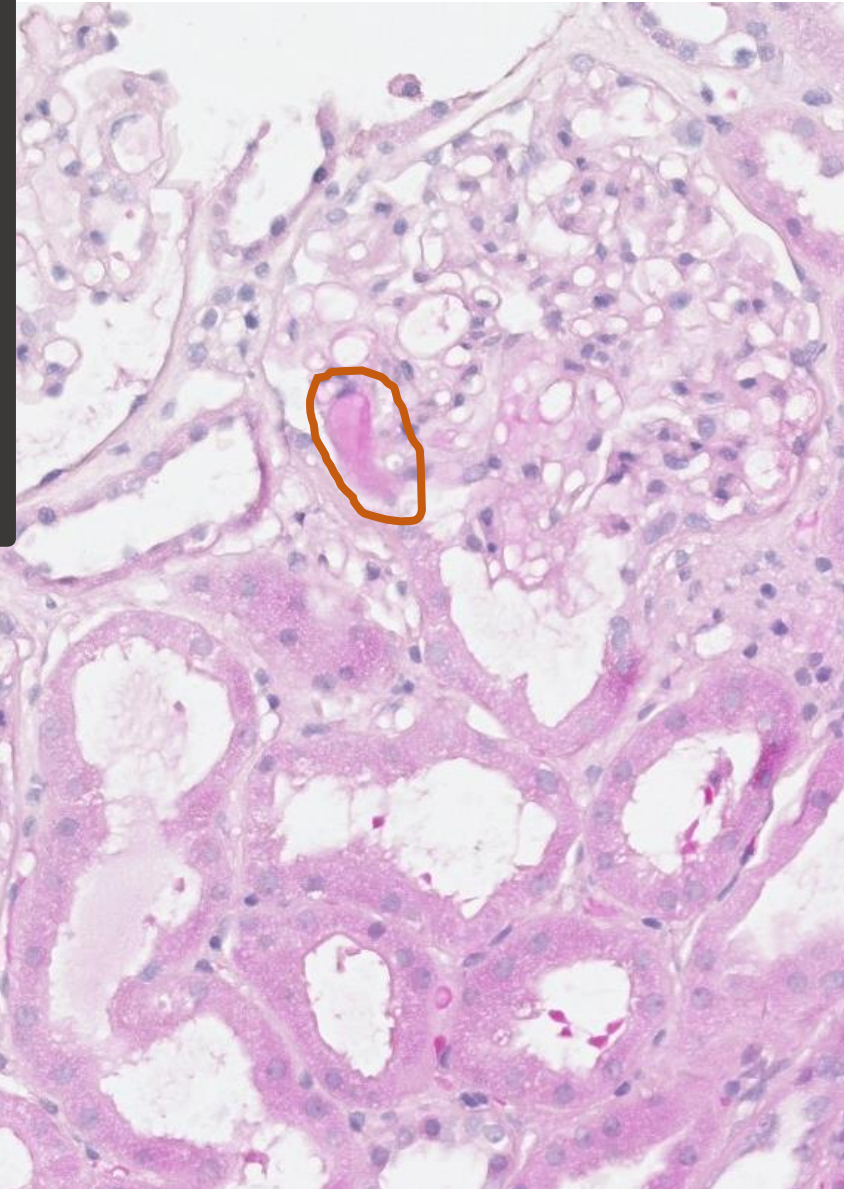
Kimmelstiel-Wilson
lesion



Periodic acid-Schiff
(PAS)stain



Periodic Schiff-Methenamine
(PASM) stain



~~ДИАБЕТ?~~

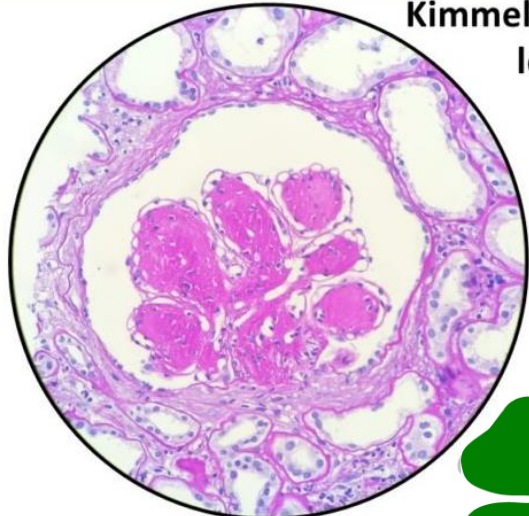


50 µm

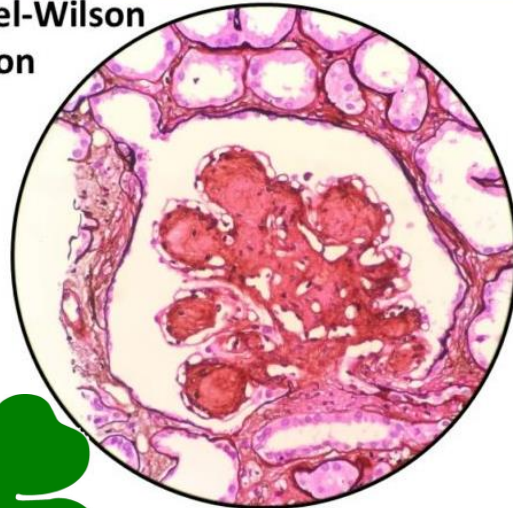
Hematoxylin&Eosin

NODULAR GLOMERULOSCLEROSIS

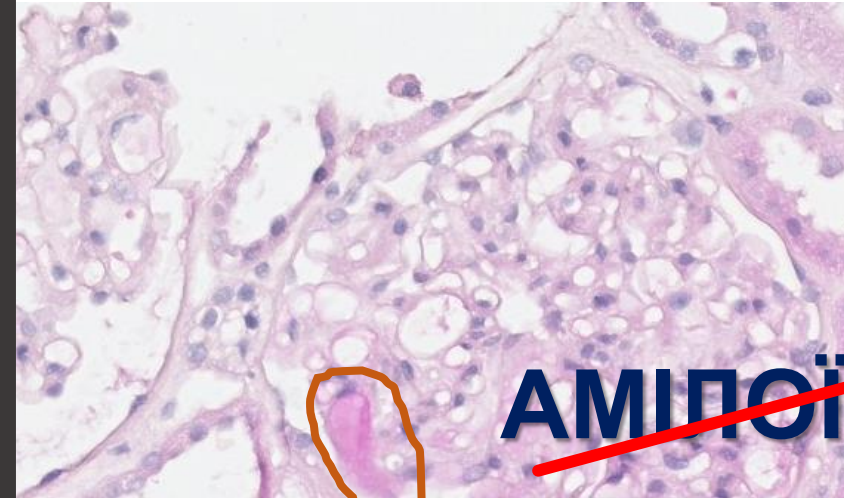
Kimmelstiel-Wilson lesion



Periodic acid-Schiff (PAS) stain



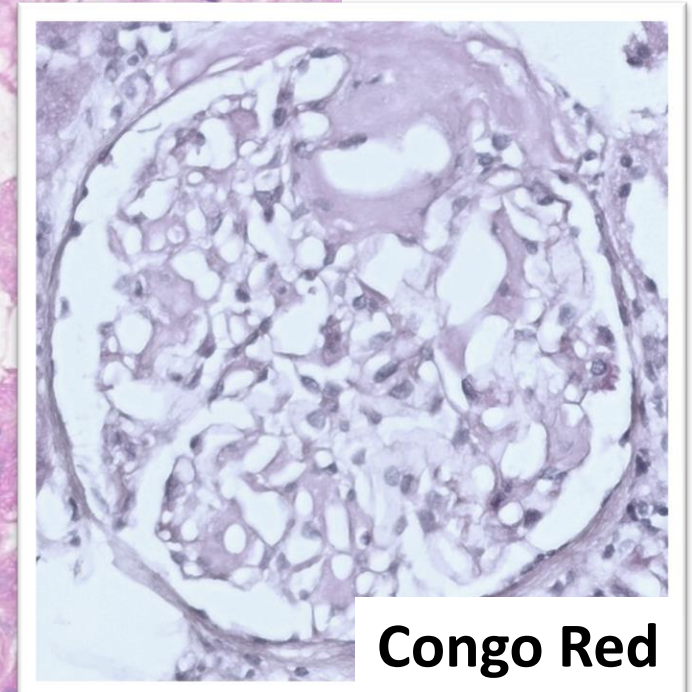
Periodic Schiff-Methenamine (PASM) stain



~~АМІПОЇДОЗ?~~

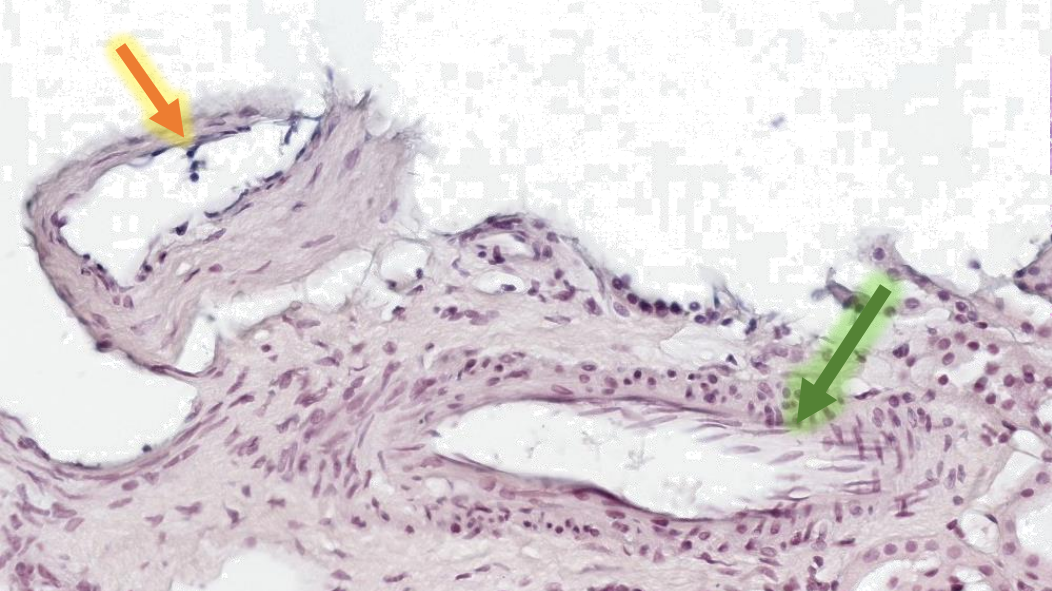


~~ДІАБЕТ?~~



Congo Red

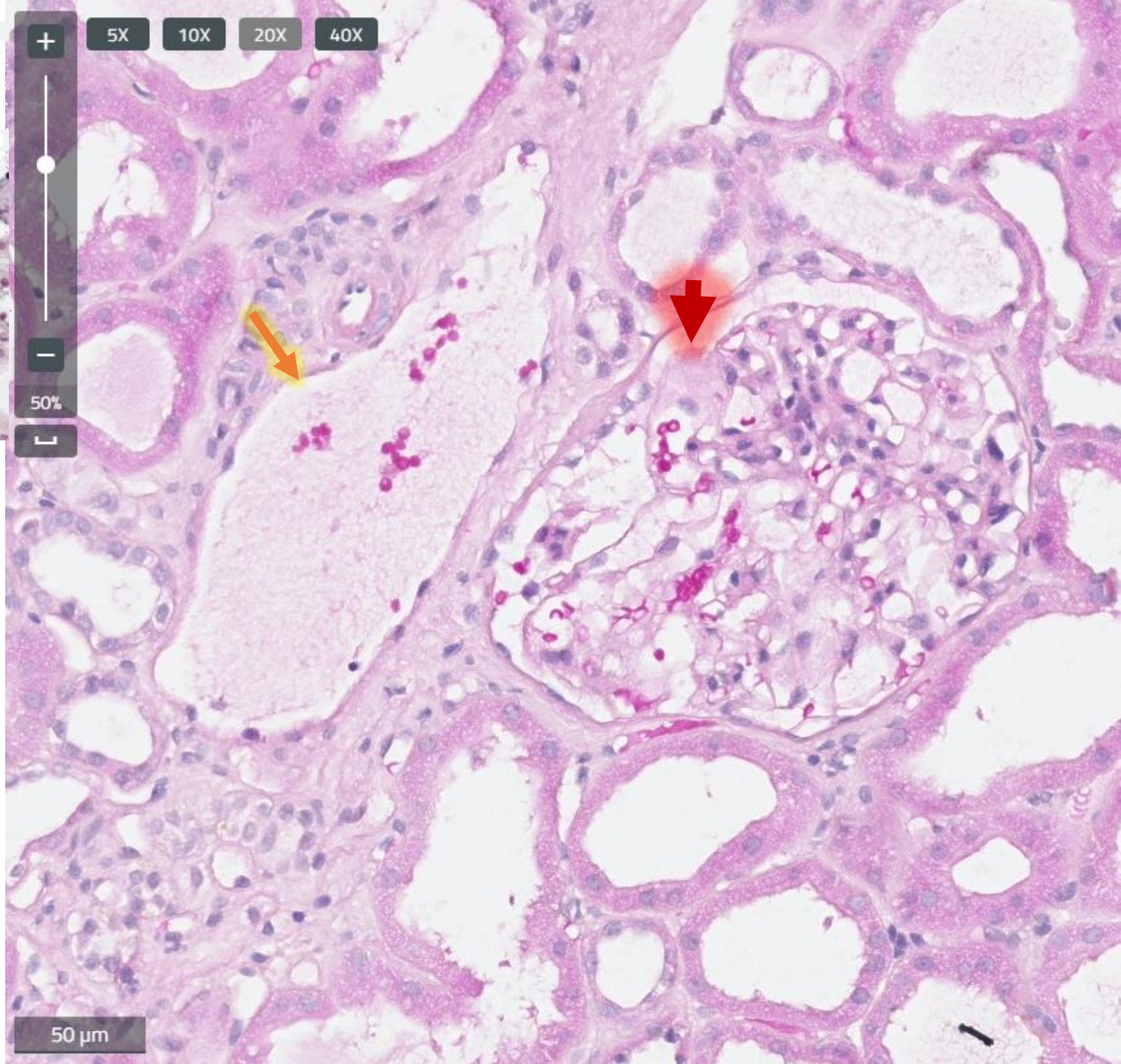
Hematoxylin&Eosin



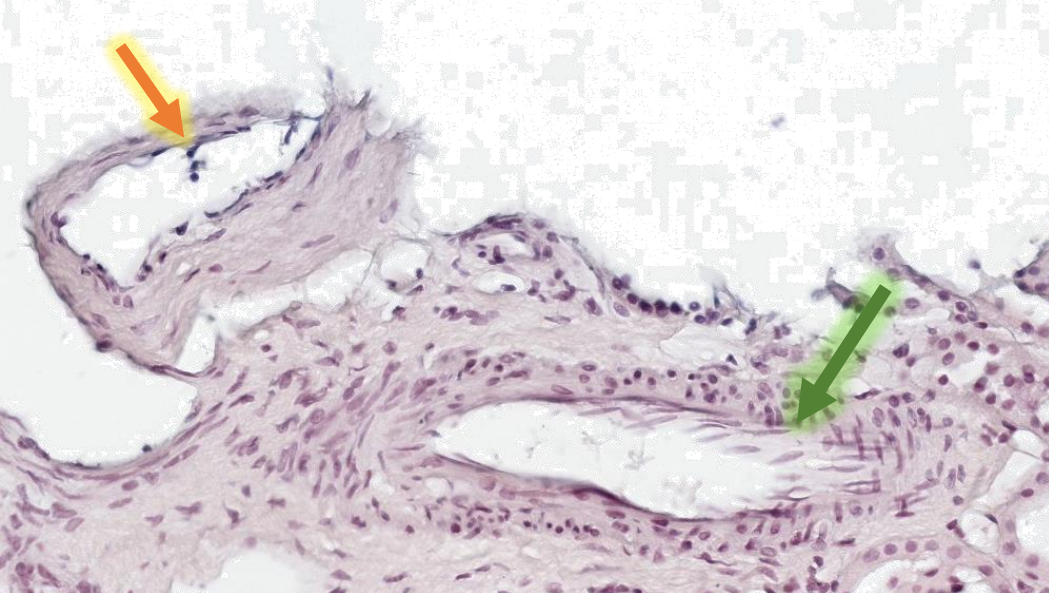
→ зруйнований ендотелій

→ нормальний ендотелій

→ фібринові тромби



50 μm

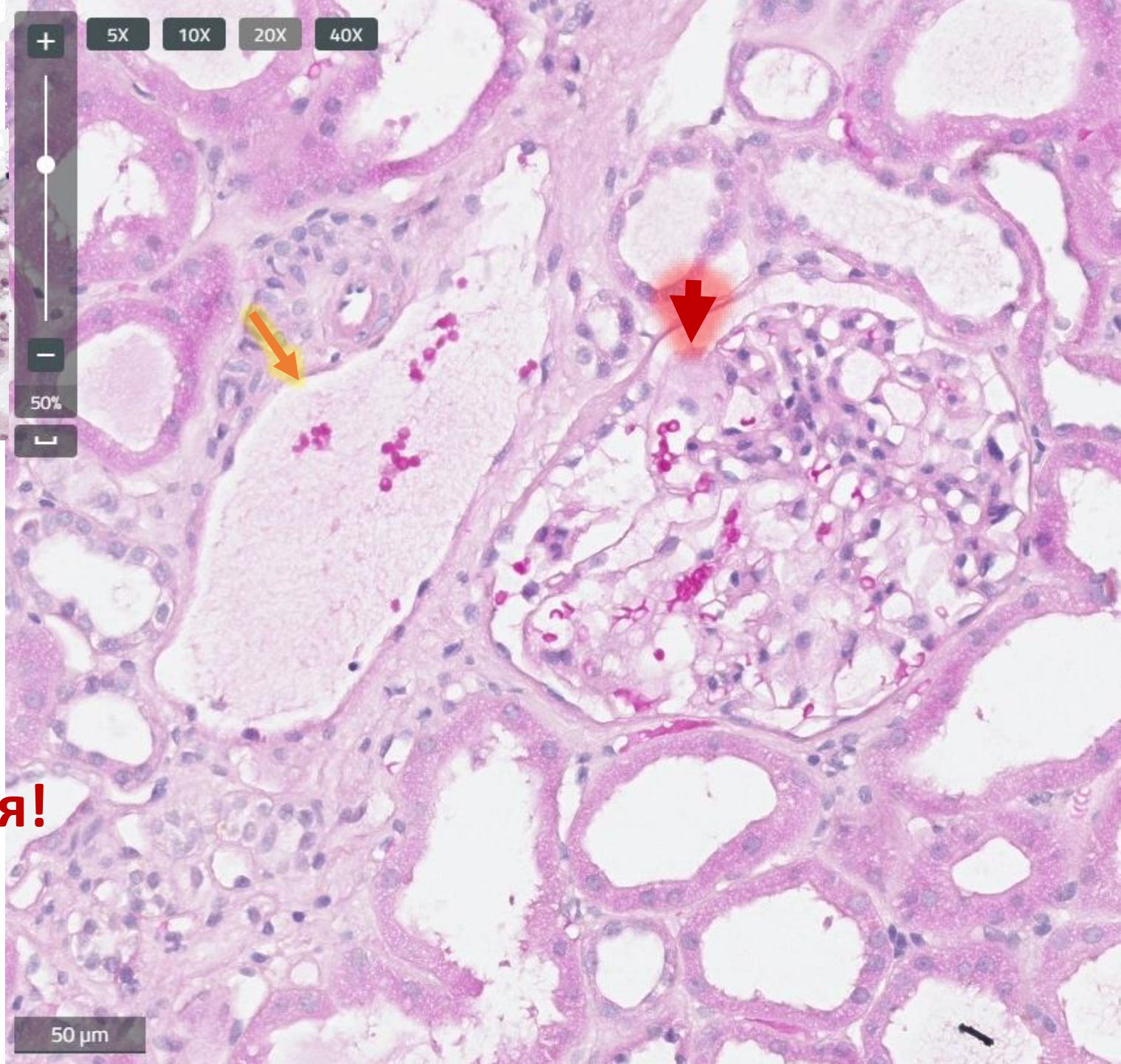


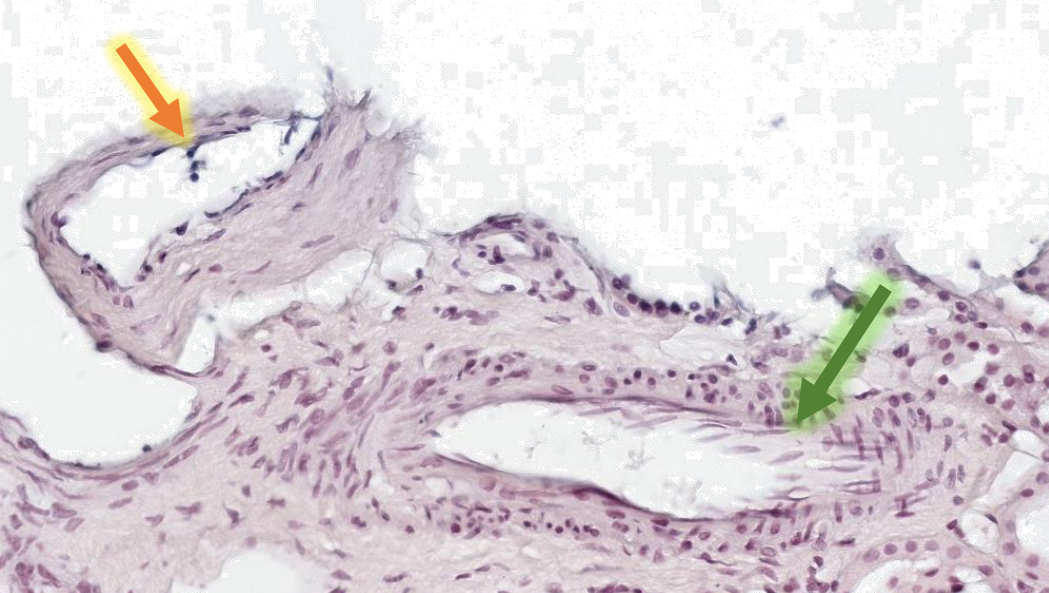
→ зруйнований ендотелій

→ нормальний ендотелій

→ фібринові тромби

Тромбоцитопенія!



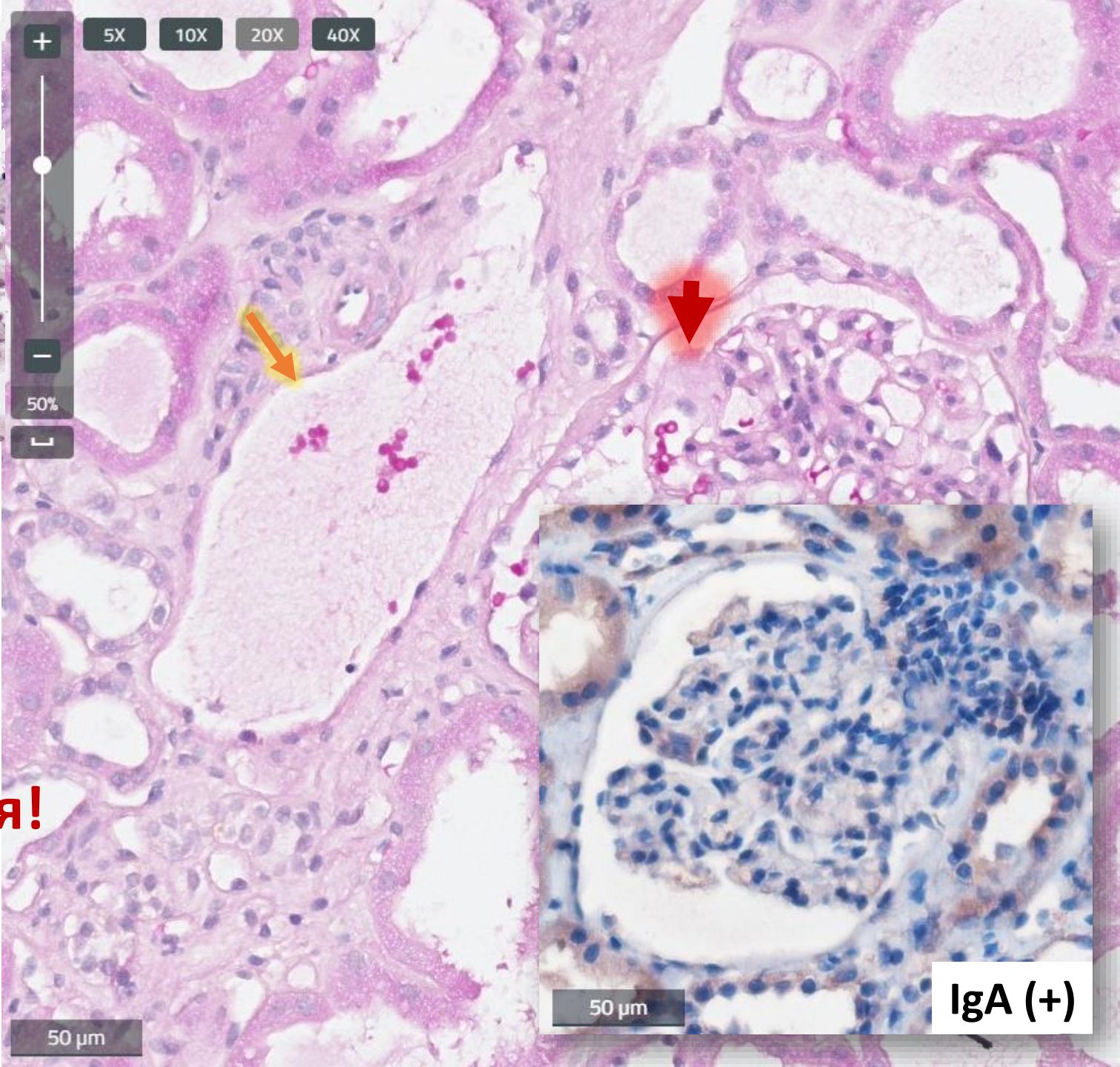


→ зруйнований ендотелій

→ нормальний ендотелій

→ фібринові тромби

Тромбоцитопенія!



50 μm

50 μm

IgA (+)

Пацієнтка Л., 37 років

- Враховуючи анамнез, дані морфологічного, гістохімічного та імуногістохімічного досліджень, картина відповідає **тромботичній мікроангіопатії**, ймовірно, постінфекційного генезу
- Клінічна ремісія



Тромботична мікроангіопатія (ТМА)

- Оклюзія судин тромбами, багатими на тромбоцити
 - Призводить до тромбоцитопенії та мікроангіопатичної гемолітичної анемії (ГА)
 - Залежно від причини ТМА, тромби можуть бути системними або частіше внутрішньонирковими, призводячи до пошкодження органів (нирок)
 - Тромбоцитопенія, ГА та ураження кінцевих органів є загальними елементами всіх ТМА
-
- Тромбоцитопенія зумовлена агрегацією тромбоцитів і утворенням тромбів
 - ГА спричинена фрагментацією еритроцитів у мікроциркуляторному руслі
 - Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) підвищується внаслідок ішемії тканин і лізису клітин
 - Низький рівень гаптоглобіну в плазмі є маркером гемолізу
 - **Скринінг коагуляції є нормальним при ТМА на відміну від дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові**
 - Проба Кумбса, як правило, негативна, за винятком пневмококового гемолітико-уремічного синдрому

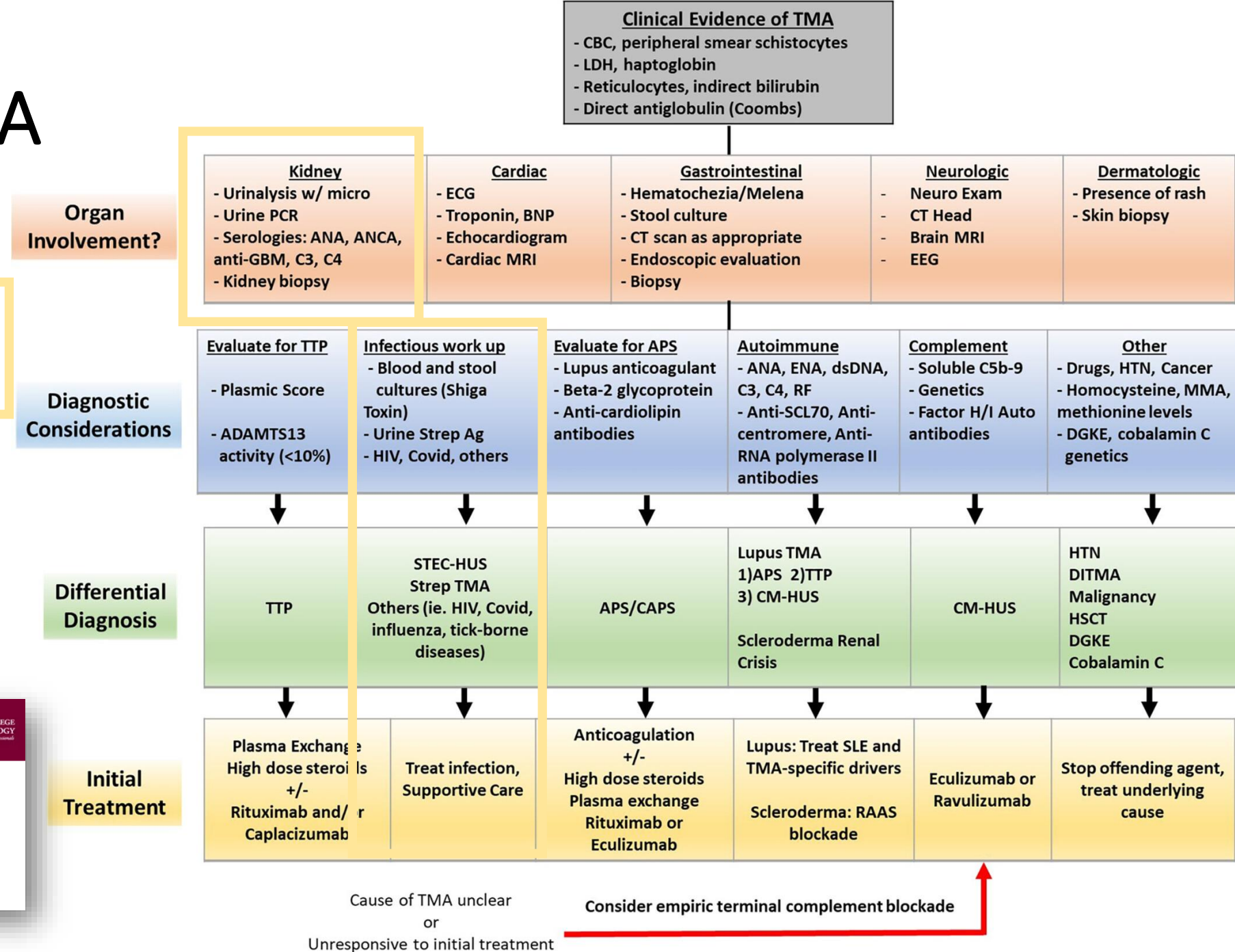
Стани, пов'язані з ТМА

- ADAMTS13-опосередкована ТМА (мутація/аутоімунні порушення)
- Комплемент-опосередкована ТМА (вроджена /аутоімунна)
- ТМА, опосередкована коагуляцією (патогенні варіанти PLG, THBD та DGКє)
- Метаболічні (дефекти метаболізму кобаламіну)
- ТМА, пов'язана з інфекцією
 - Бактеріальні: *Escherichia coli*, що продукує токсин Шига, *Streptococcus pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Klebsiella pneumoniae*
 - Вірусні: грип, ВІЛ, EBV, CMV, вірус ВК, парвовірус В19, **SARS-CoV-2**
 - Грибкові: гістоплазмоз
- ТМА, пов'язана з вагітністю (Прееклампсія/Синдром HELLP (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів)
- Медикаментозна ТМА
- Неімунно опосередковані
 - Хіміотерапія
 - Імуносупресивна терапія
 - Антибіотики:
 - Інше: кокаїн, екстазі, естроген/прогестерон, протизапальні засоби, оксиморфон, симвастатин
- ТМА, пов'язана з трансплантацією
- ТМА, асоційована зі злякисним новоутворенням
- ТМА, асоційована зі аутоімунними захворюваннями
- Інше: гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, серповидноклітинна анемія, хвороба Каслмана та її варіанти

Лікування ТМА

Ураження нирок:

- Лікування інфекції
- РААС
- Стероїди
- Ритуксімаб
- Діаліз



Arthritis & Rheumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Review | Open Access | CC BY-NC-ND

Clinical Evaluation and Management of Thrombotic Microangiopathy

Joshua Leising, Sergey V. Brodsky, Samir V. Parikh

First published: 23 August 2023 | <https://doi.org/10.1002/art.42681>

A large field of sunflowers stretches towards the horizon under a clear blue sky with a bright sun setting on the horizon. The sunflowers are in full bloom, with bright yellow petals and dark brown centers. The lighting is warm and golden, suggesting late afternoon or early evening. In the background, there is a line of trees and a distant building.

D. IVNOV

НЕФРОЛОГІЧНА КЛІНІКА

Thank You

Applying mRNA technology to therapy of Cystinosis



*Paul Goo
McGill U*



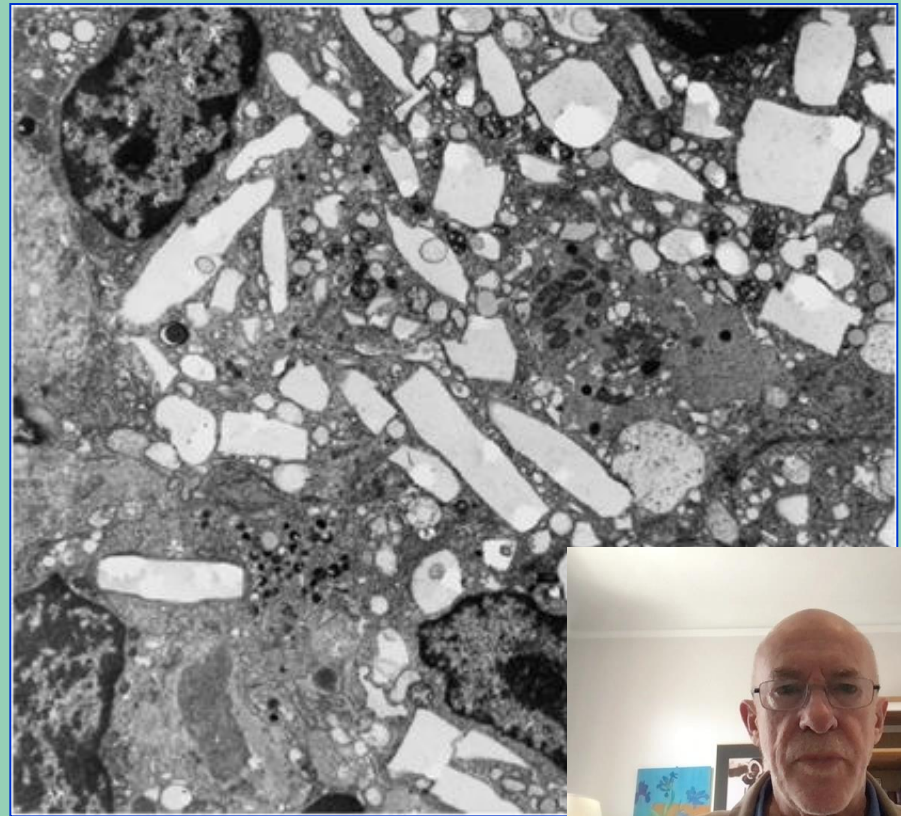
CYSTINOSIS: Some History



Emil Aberhalden, MD
Born in Oberuzwil, Switzerland

Familiare Cystindiathese
Hoppe Seylers Z. Physiol Chem 38:557, 1903

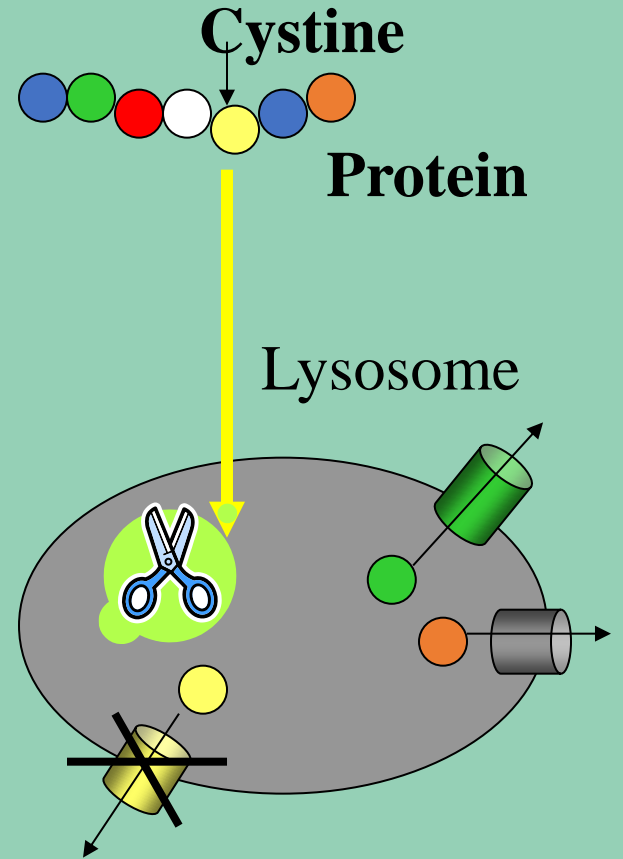
**Two siblings who died in early childhood
with crystal deposition in tissues**



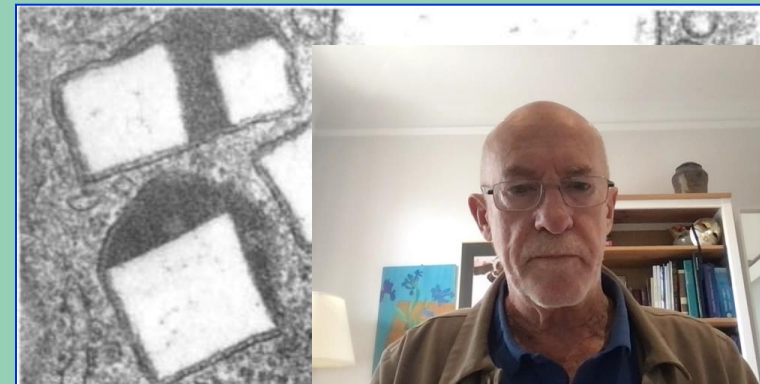
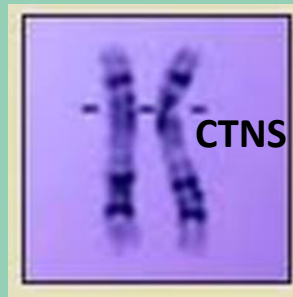
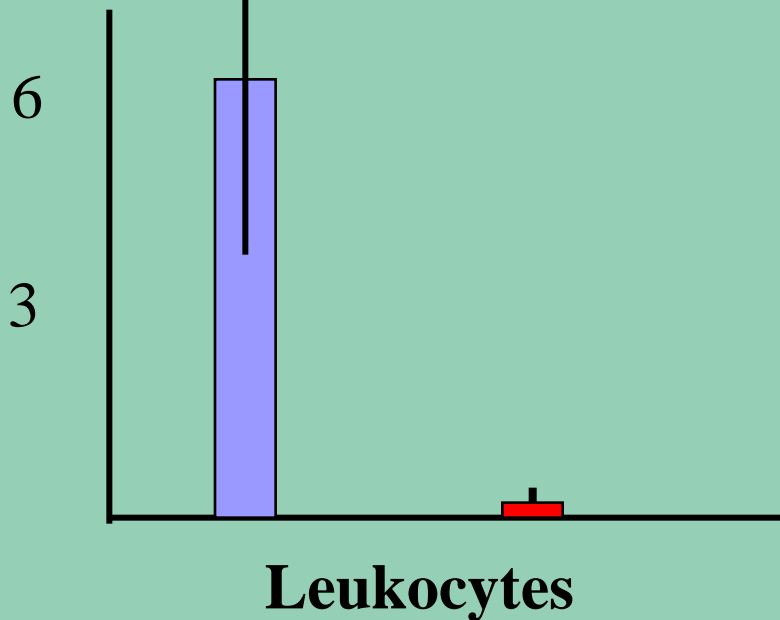


1998 (Antignac)

Homozygous mutations of the *CTNS* gene (17q) encoding a cystine efflux channel in the lysosomal membrane



$\frac{1}{2}$ Cystine
($\mu\text{mol/g prot}$)

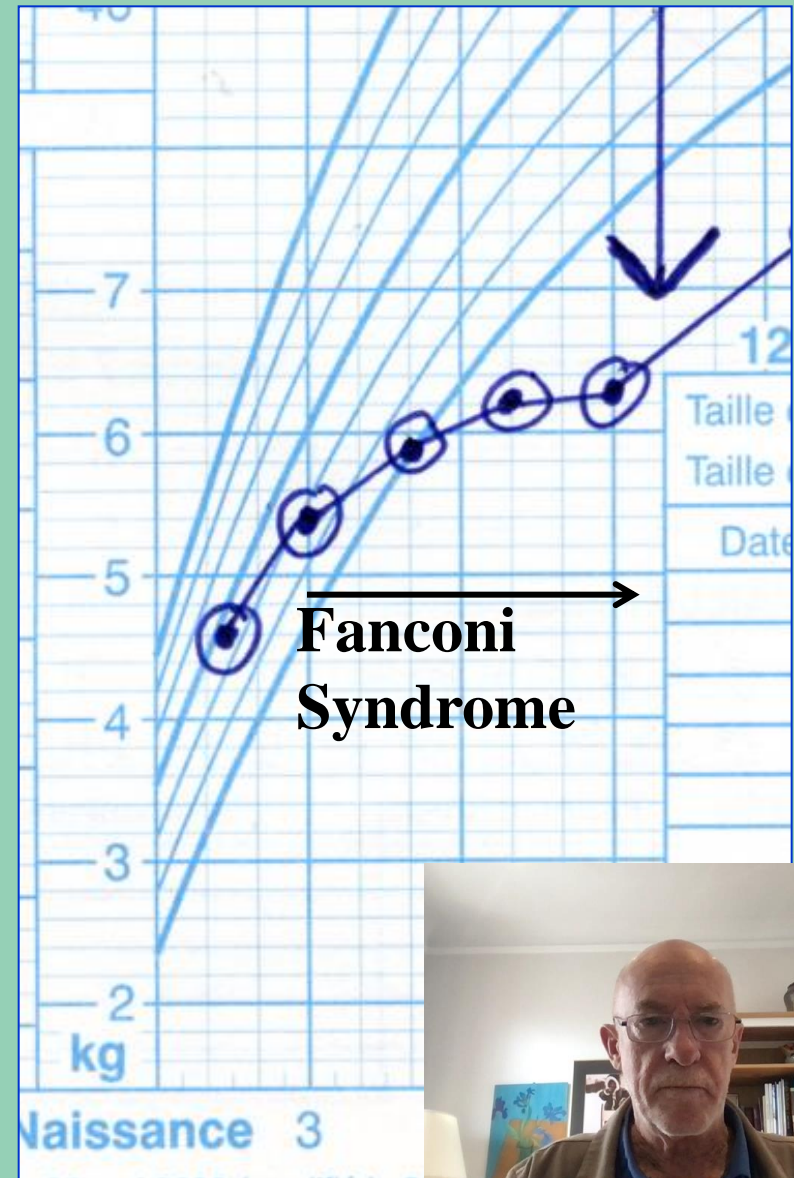


FANCONI SYNDROME (4-6 months of age)

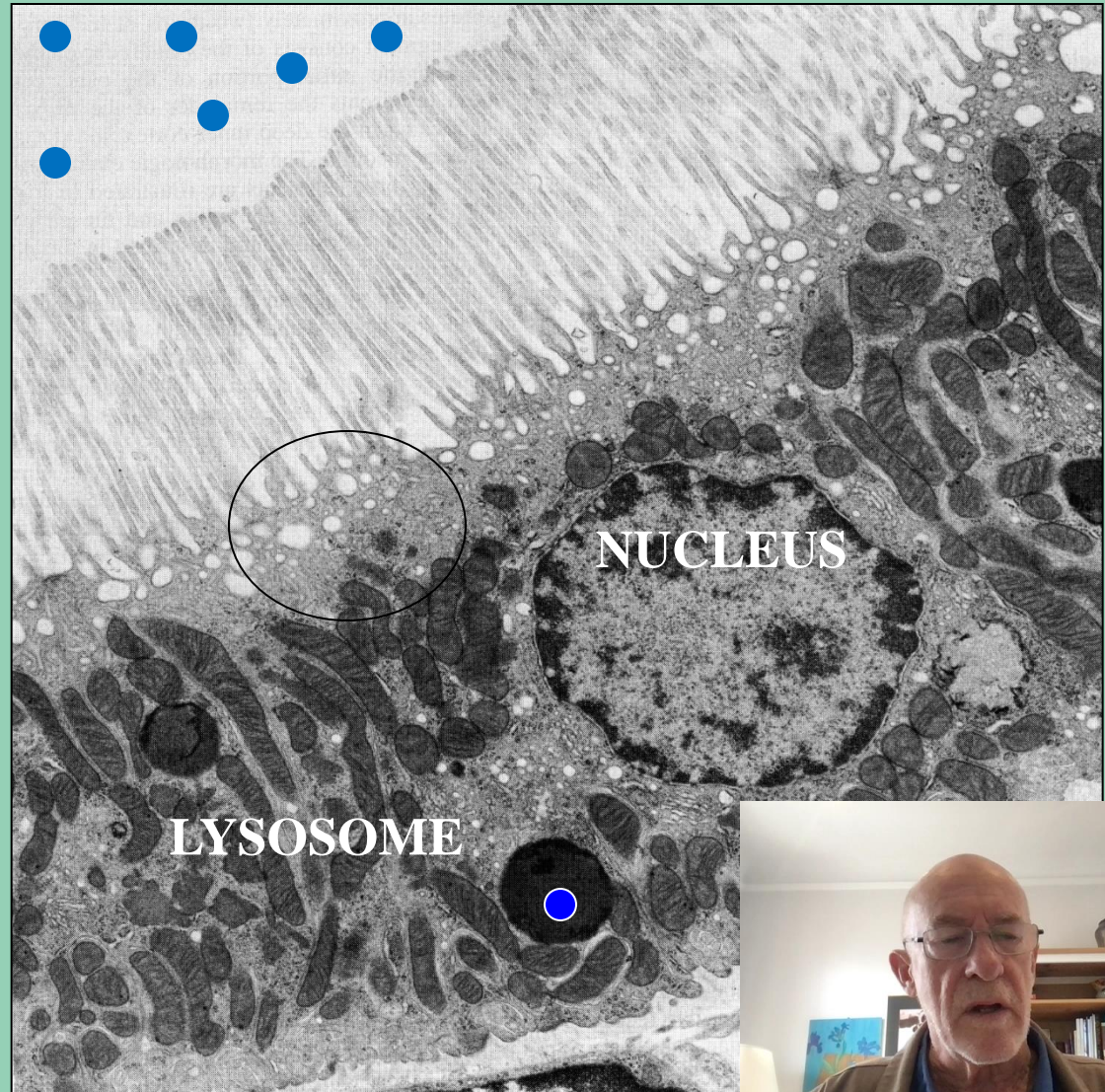
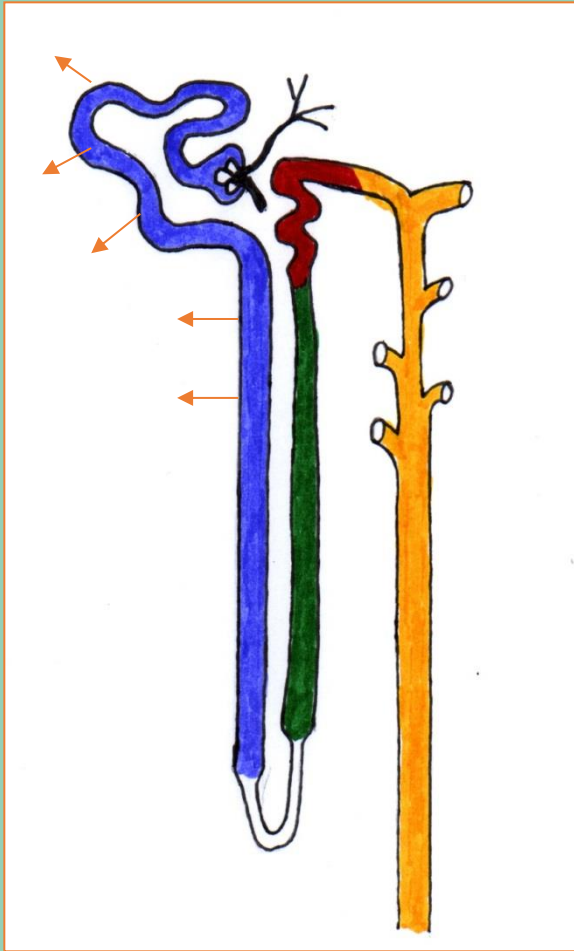


Tissue cystine levels
50-100 x normal

Leukocytes:
2-8 nmol 1/2 cys/mg protein



Renal Proximal Tubule: high endocytotic protein flux

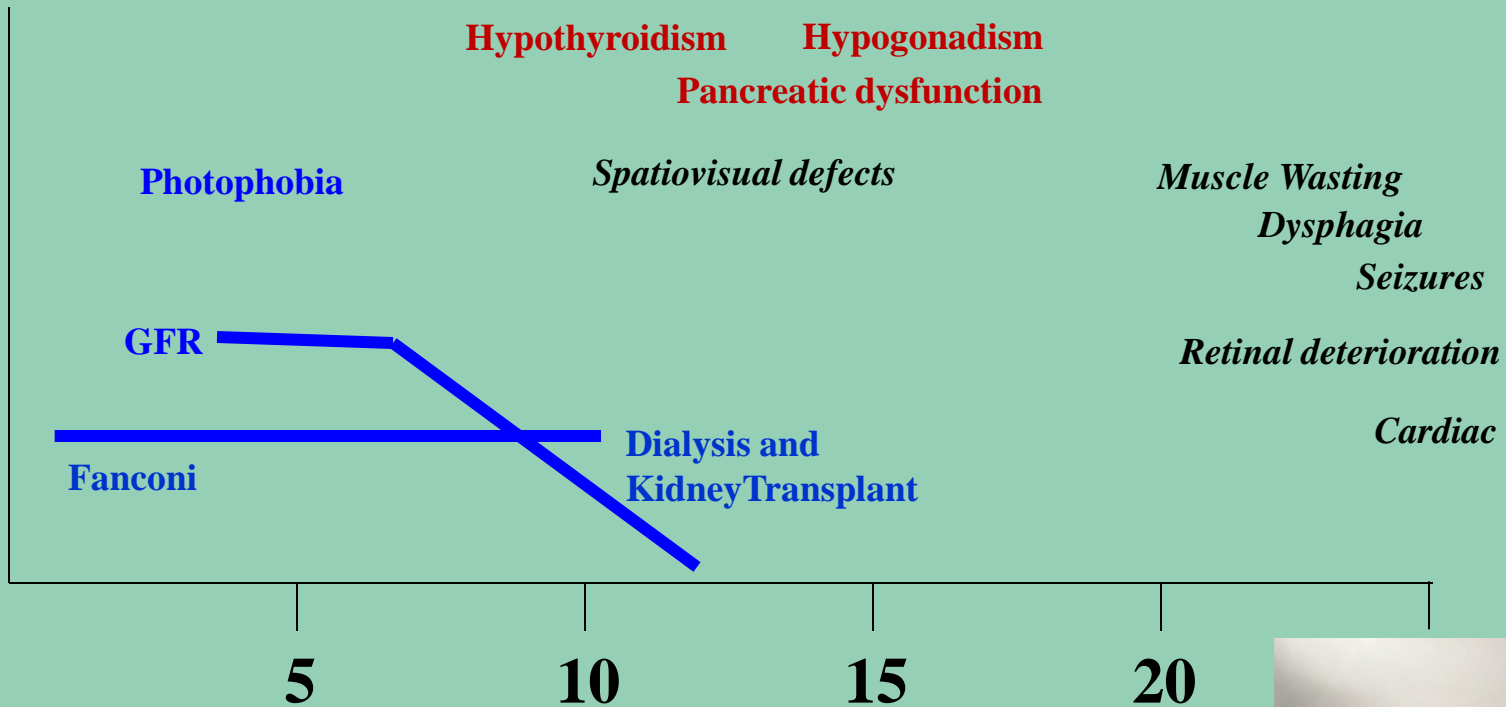


Cystinosis: Natural History

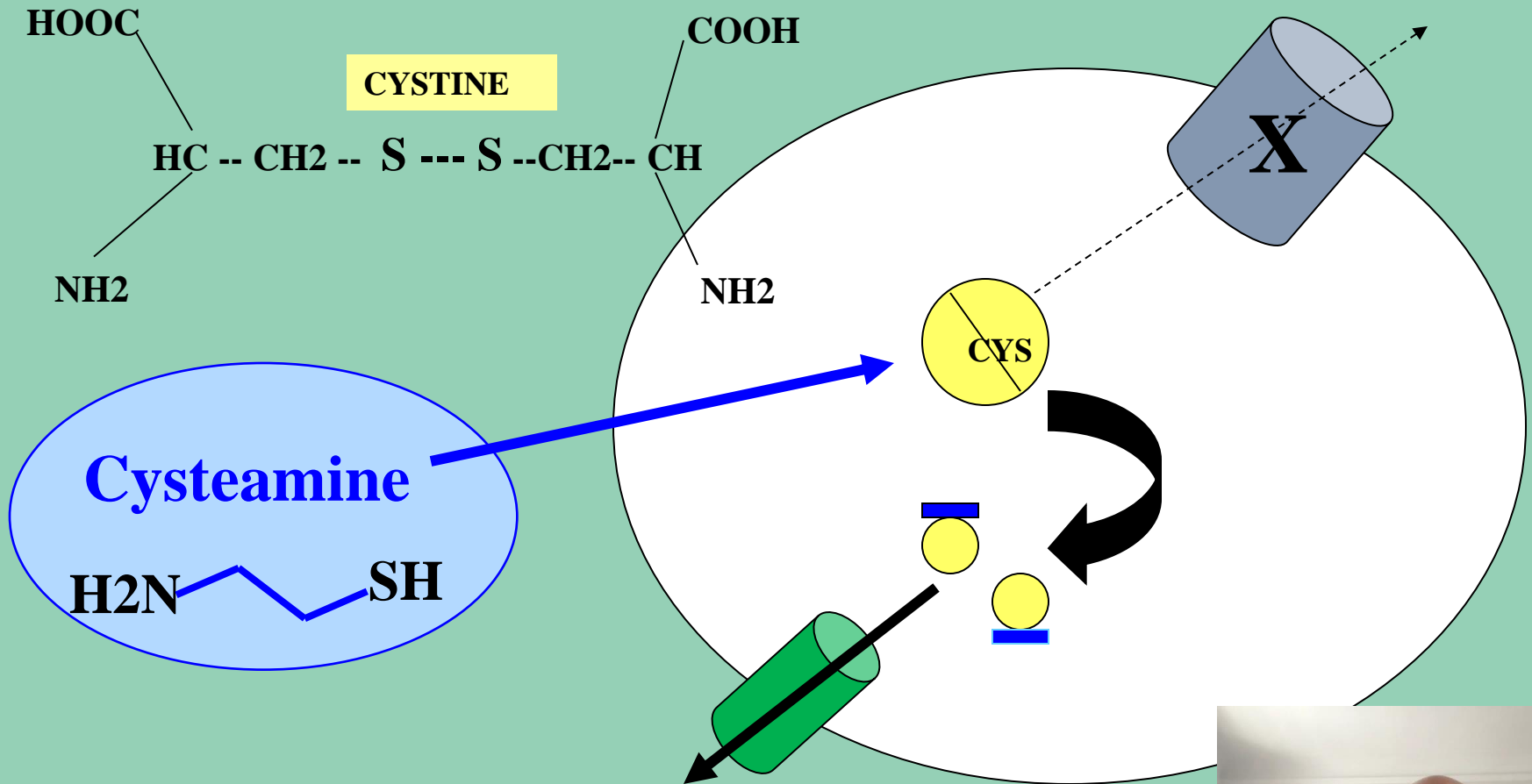
Kidney/Cornea

Neuromuscular

Endocrine



Cysteamine



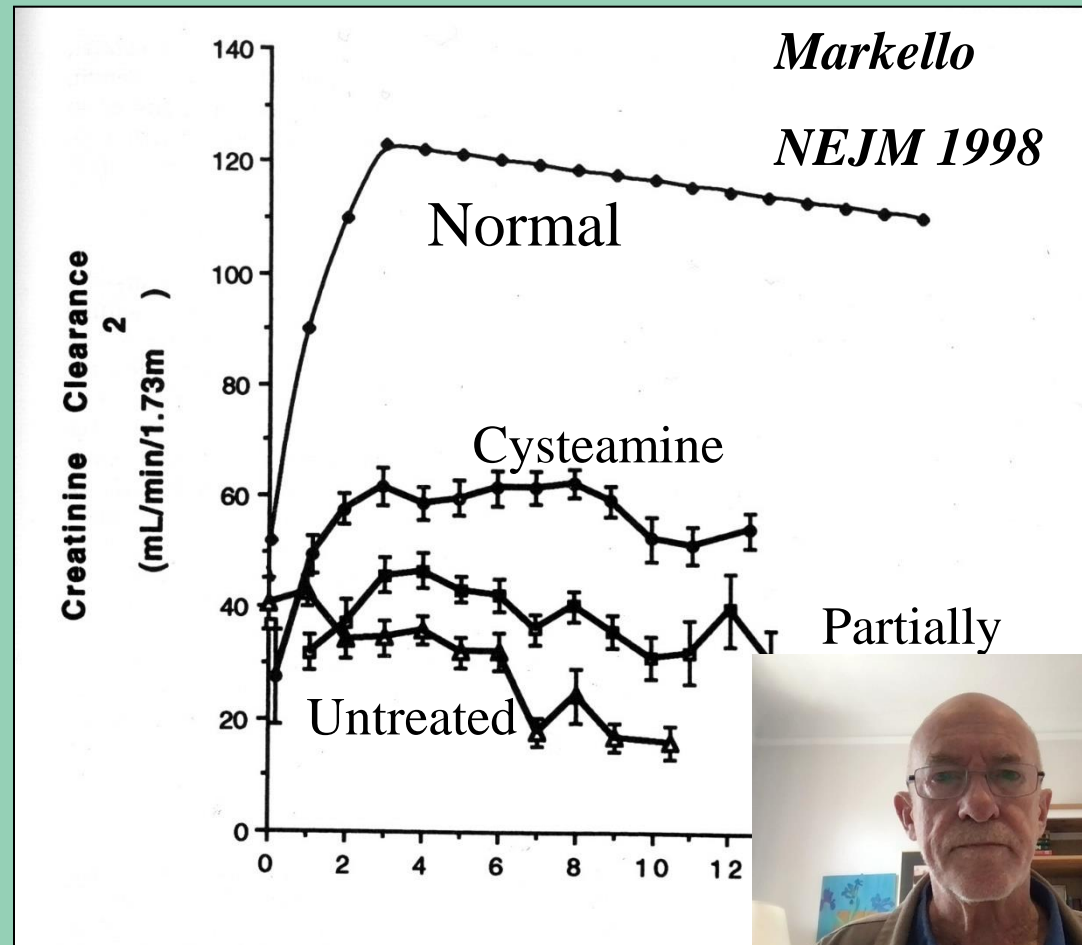
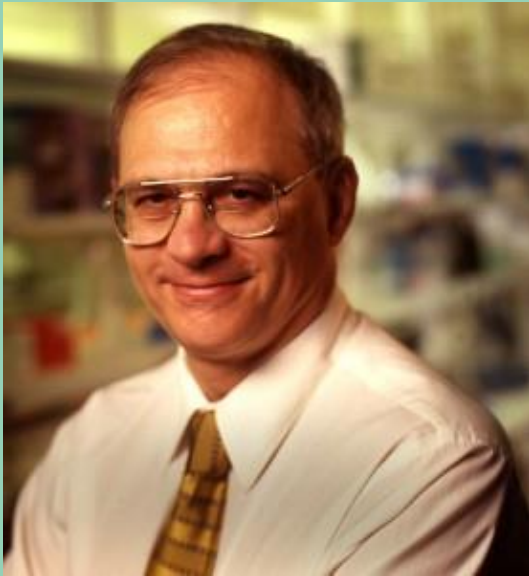
Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA J Clin Invest 1976



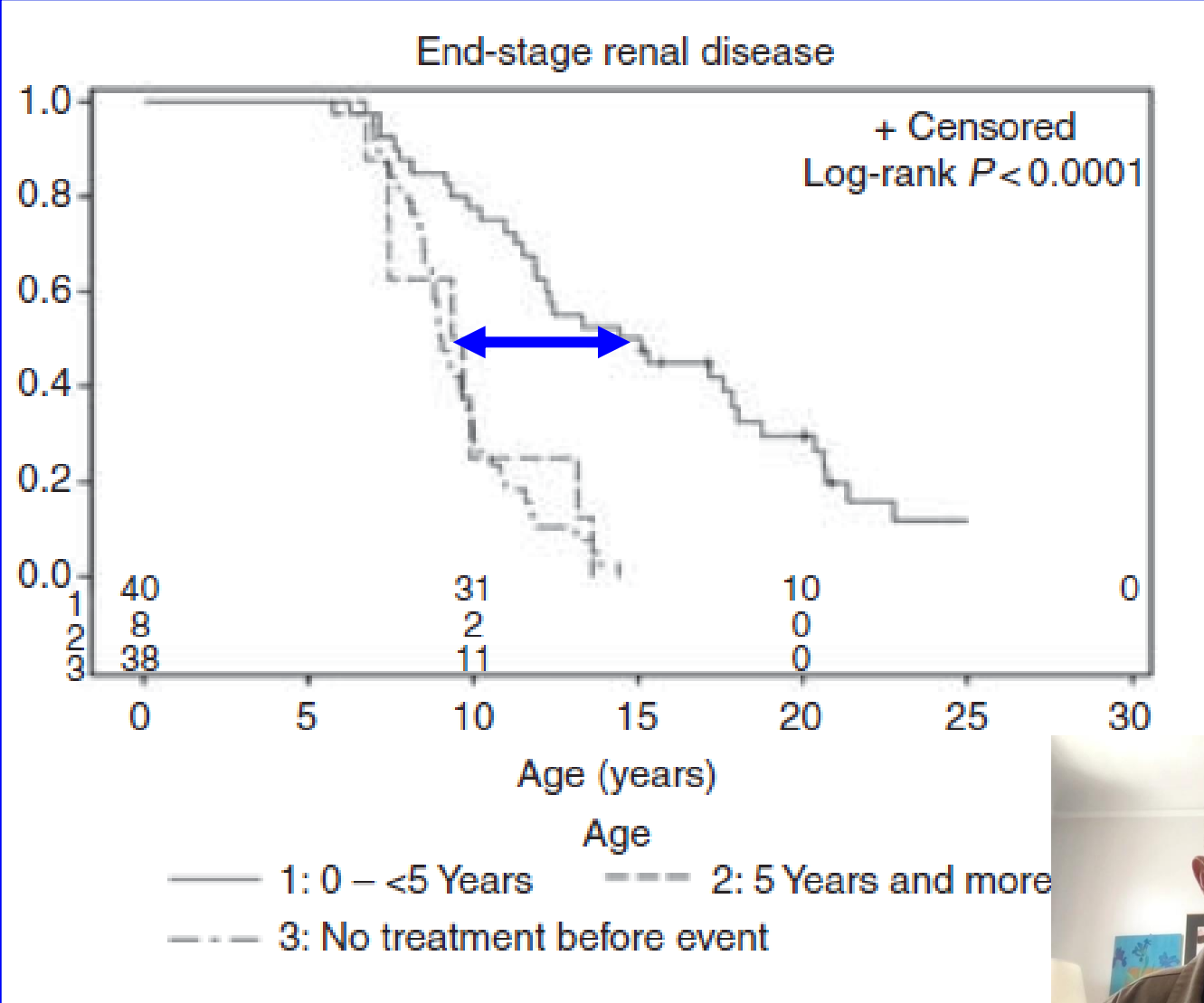
Early, sustained cysteamine delays renal failure

1992 Gahl

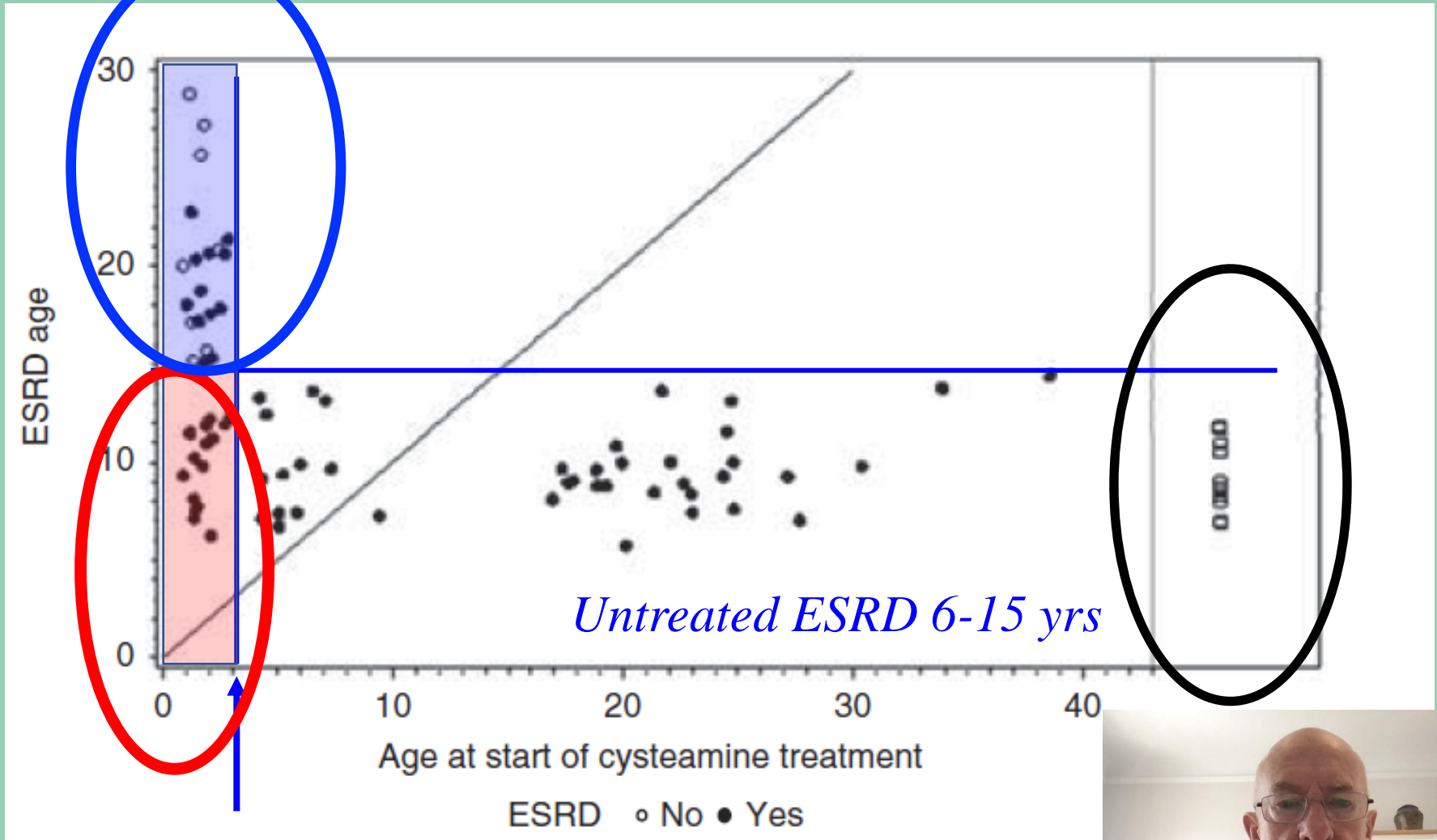
Reduction of organ cystine with long-term cysteamine therapy.



Brodin-Sartorius *et al* Kid Int 2011



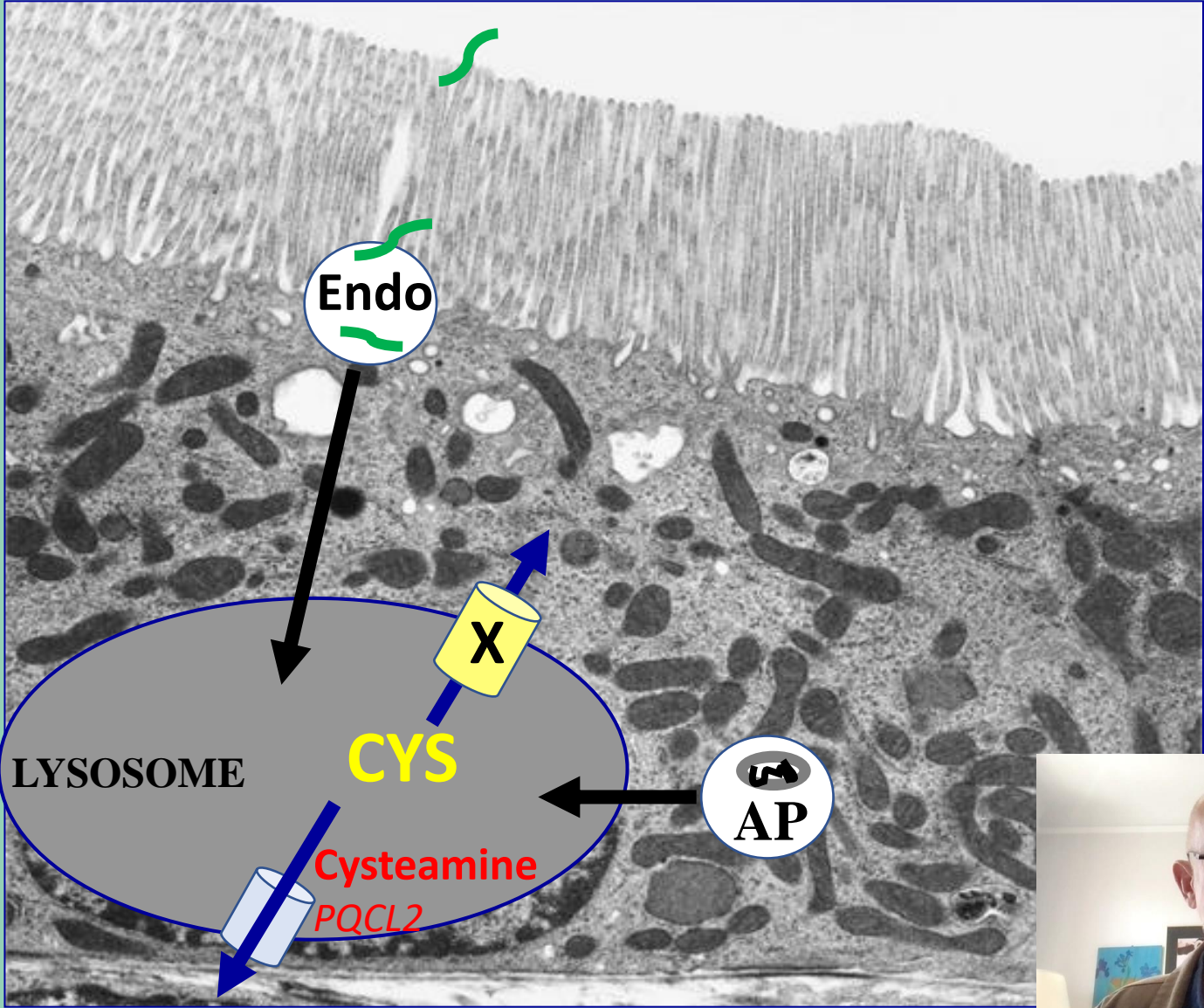
Start Cysteamine < 3yrs delays ESRD in 60% of patients



Brodin-Sartorius et al



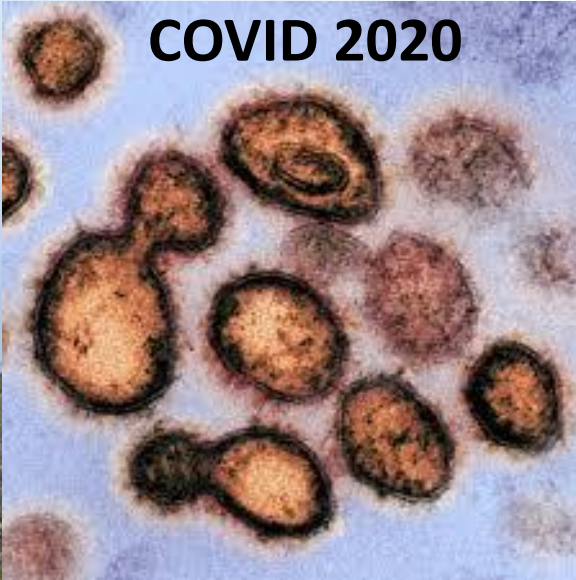
Channel and Non-Channel functions of Cystinosin



**We're hoping for a new
Leap Forward!**



COVID 2020



“Every cloud
has a silver lining”.
-- Milton (1667)



**Pediatric Research Seminar
McGill University
March 9 , 2020**

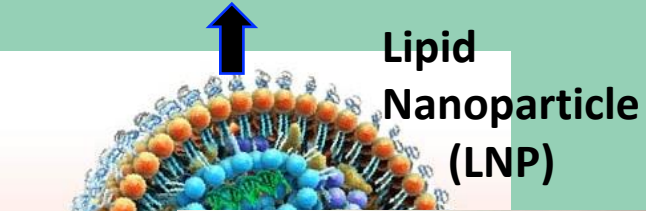
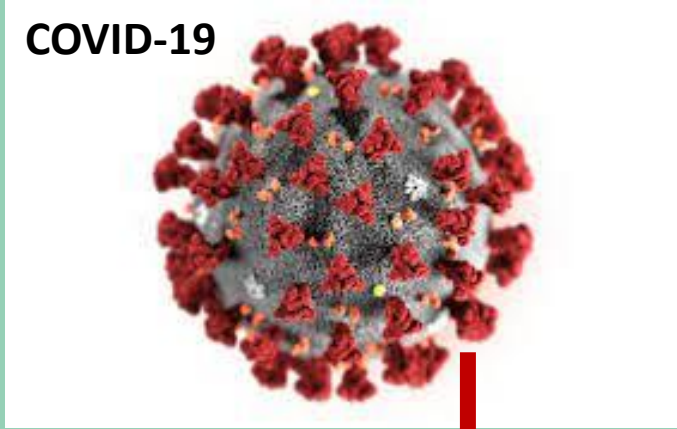
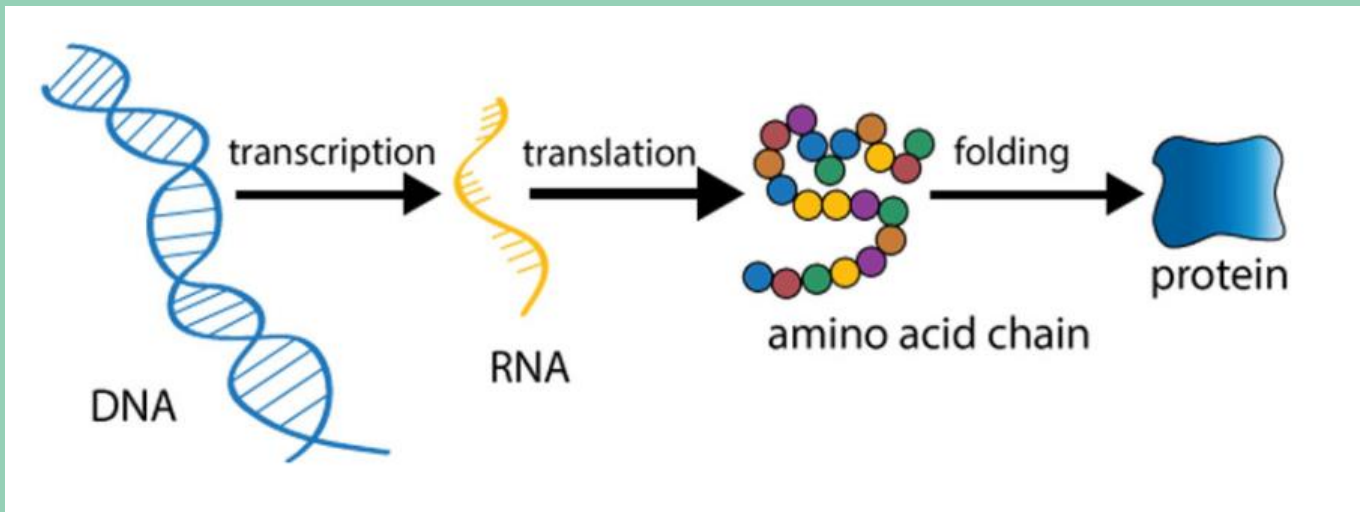
mRNA technology

- ***COVID vaccine***
- ***mRNA technology as treatment for rare diseases***



***Dr. Paolo Martini
CSO for Rare Diseases
at Moderna***



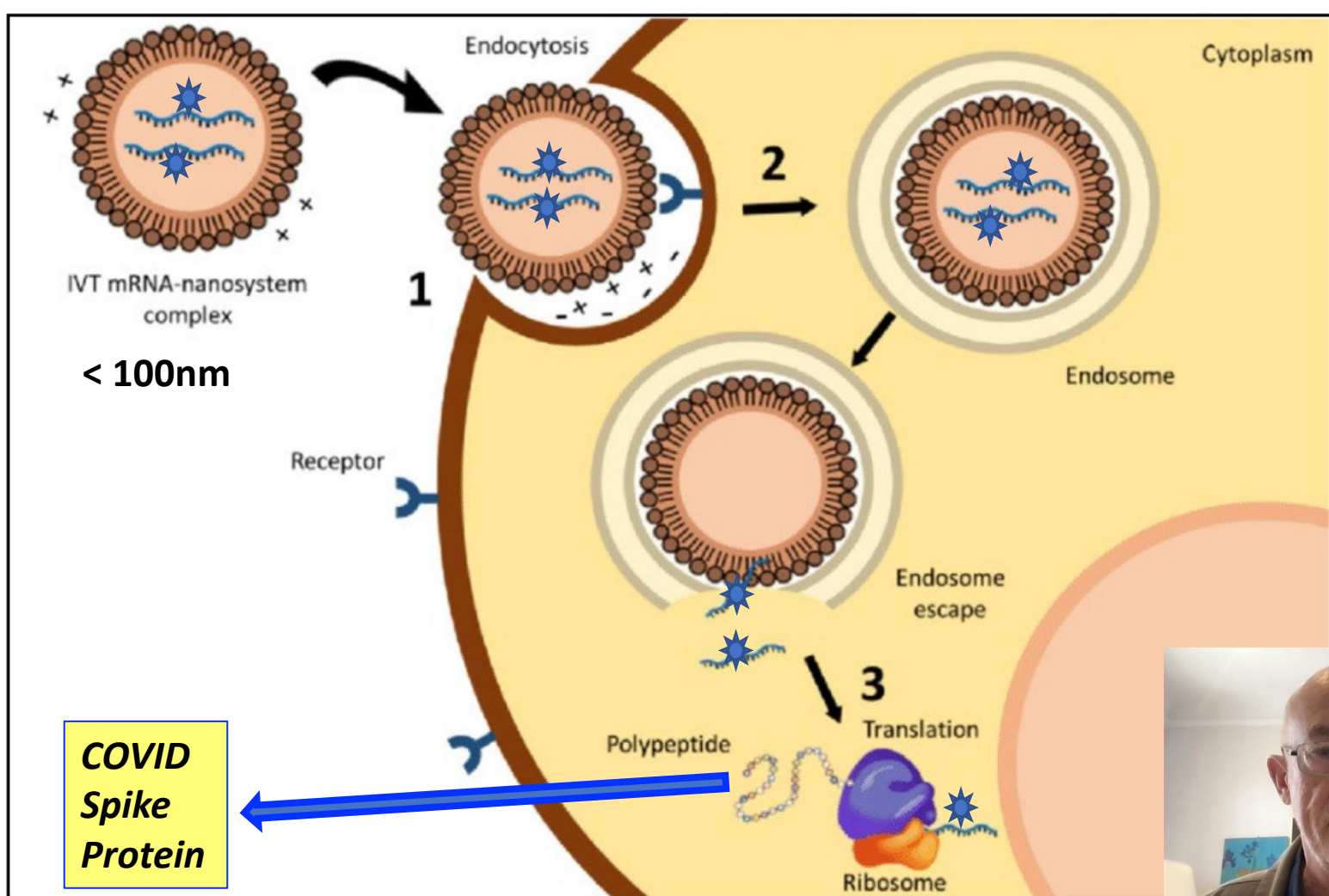
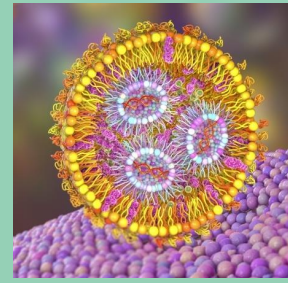


**COVID mRNA
(enhanced)**

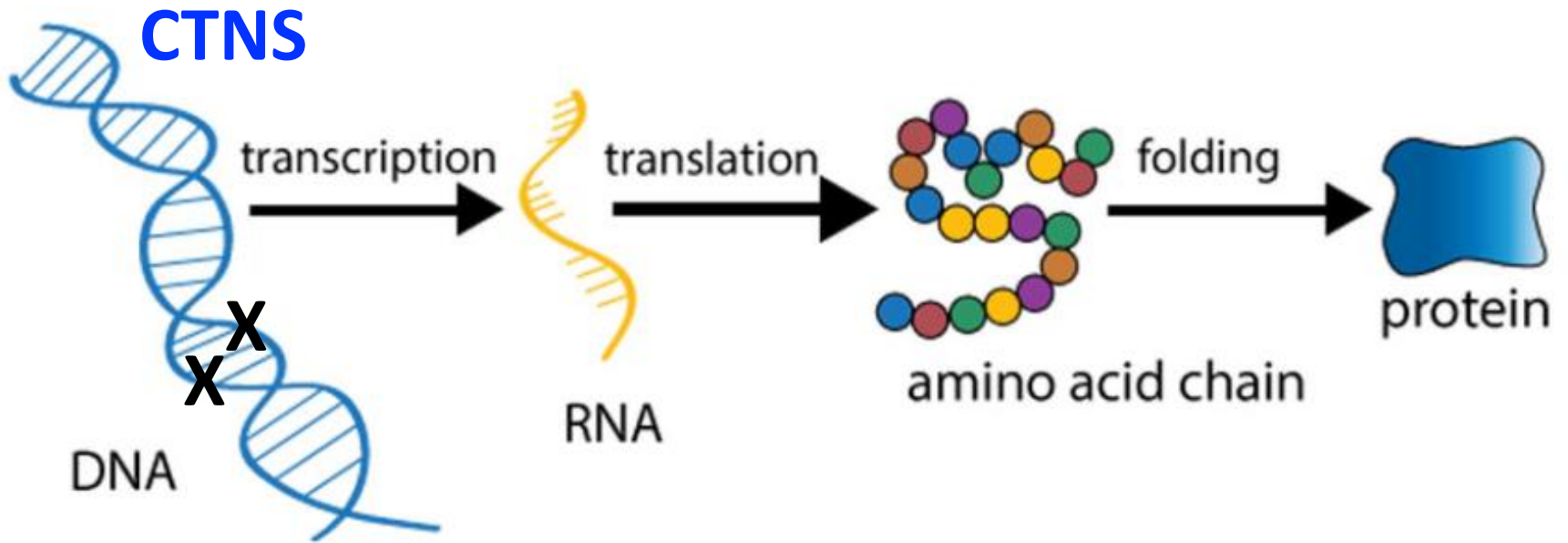


MODERNA Platform

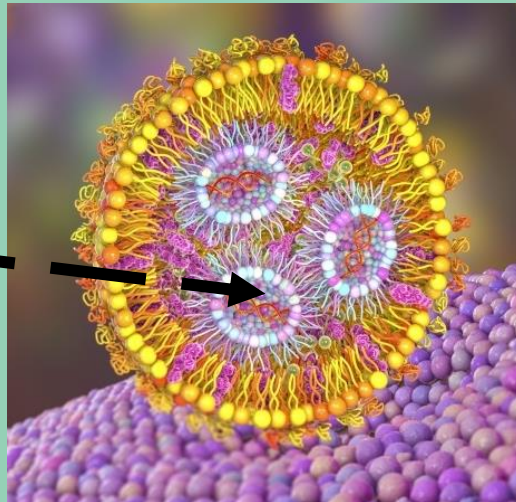
Stabilized mRNA within solid LNPs



mRNA Technology to treat genetic kidney disease

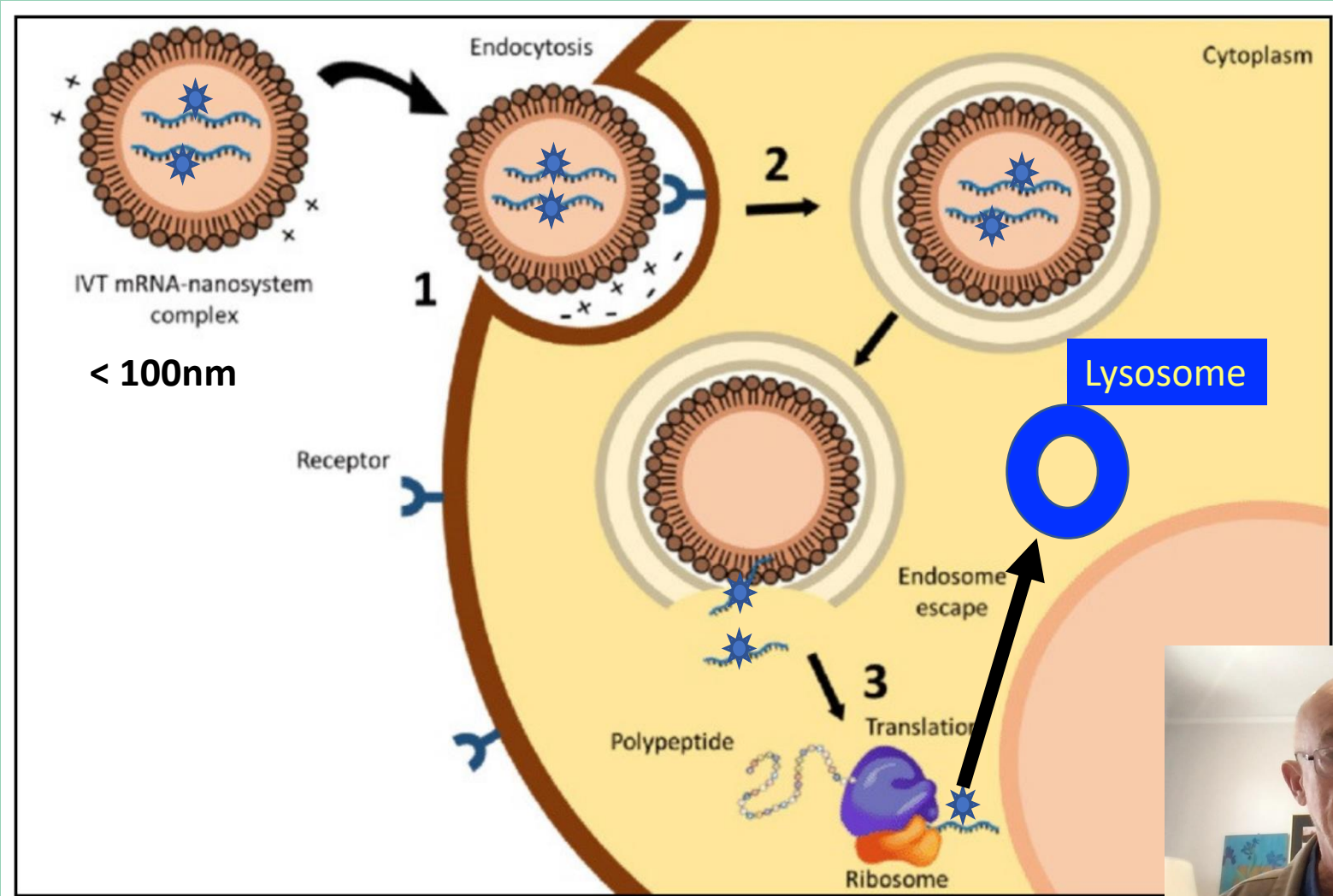
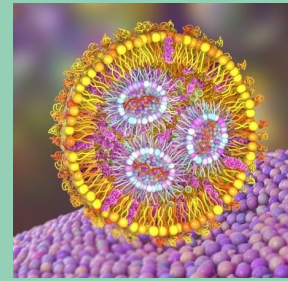


CTNS mRNA



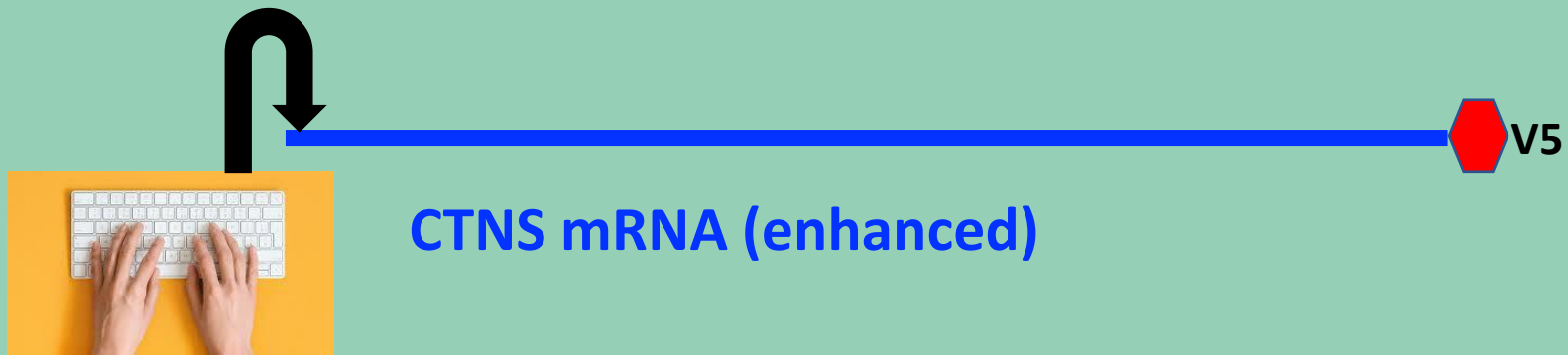
MODERNA Platform

Stabilized mRNA within solid LNPs

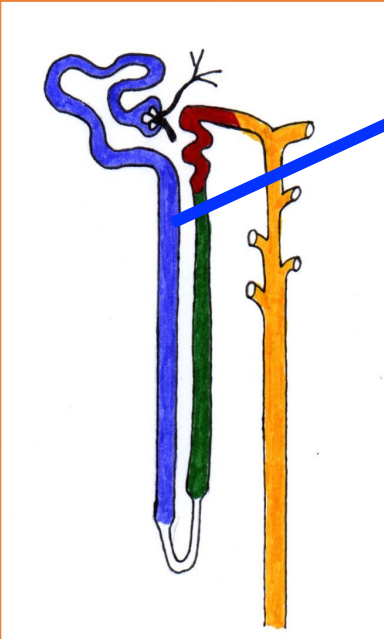
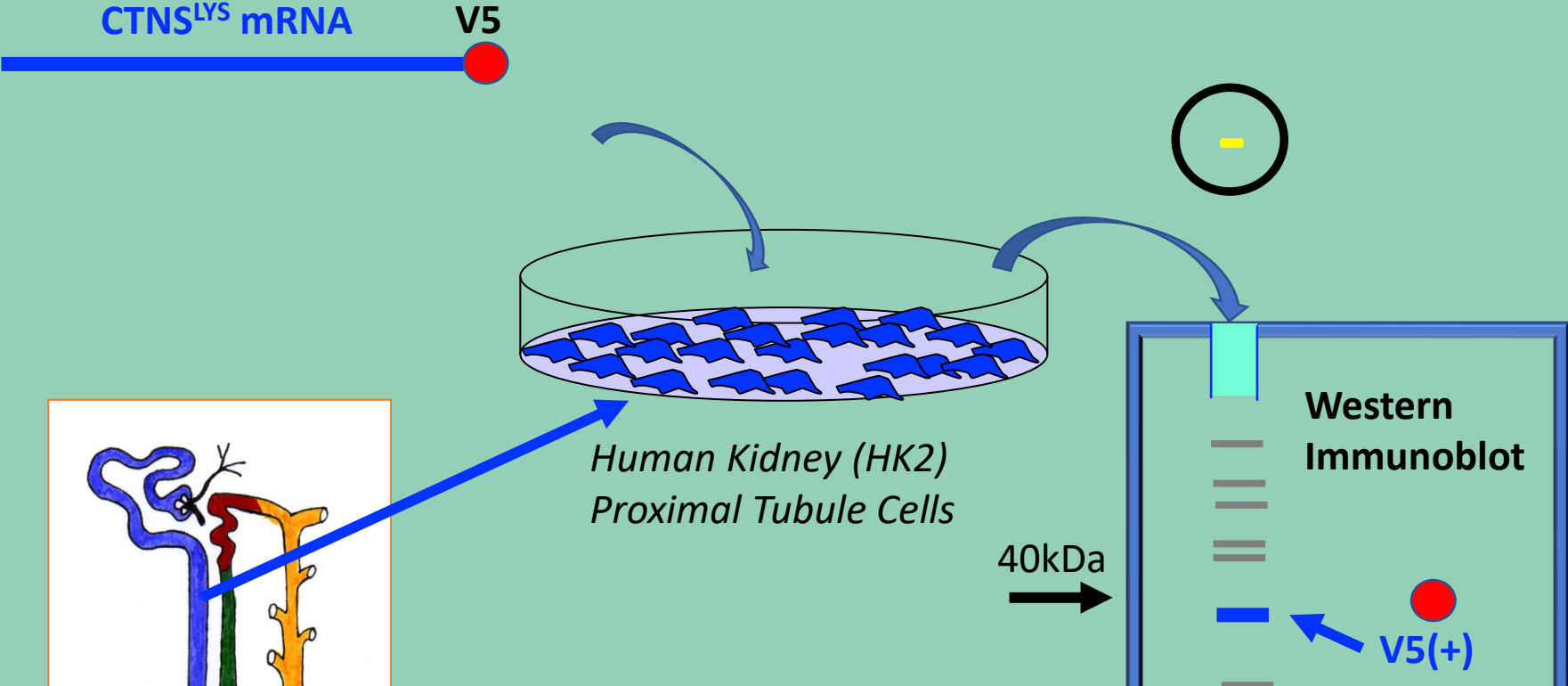


Tracking the CTNS protein made from Moderna mRNA

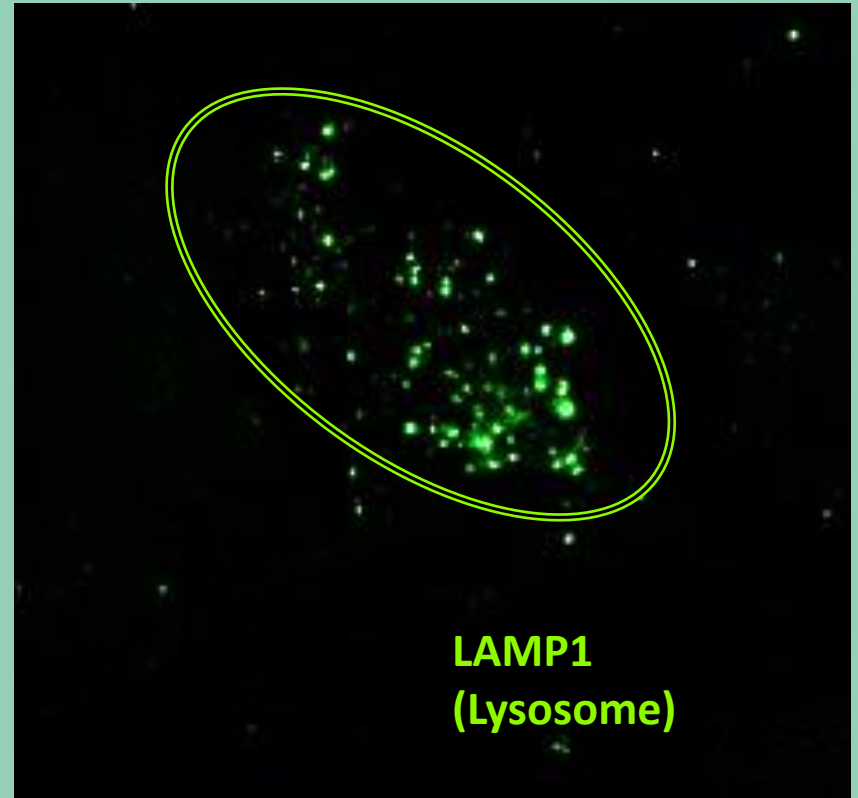
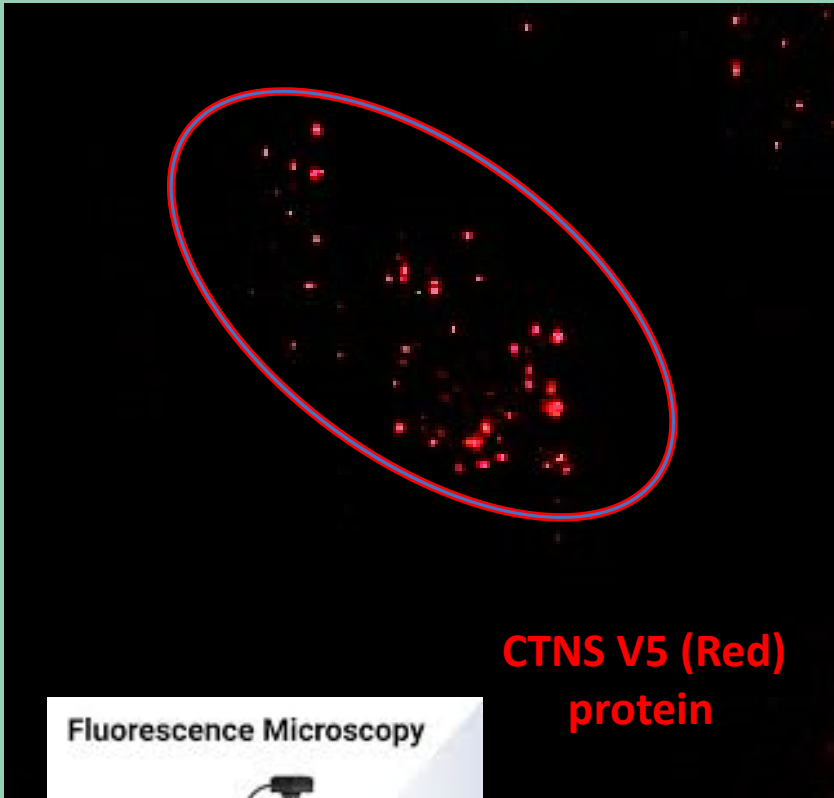
Meghan
Brundage



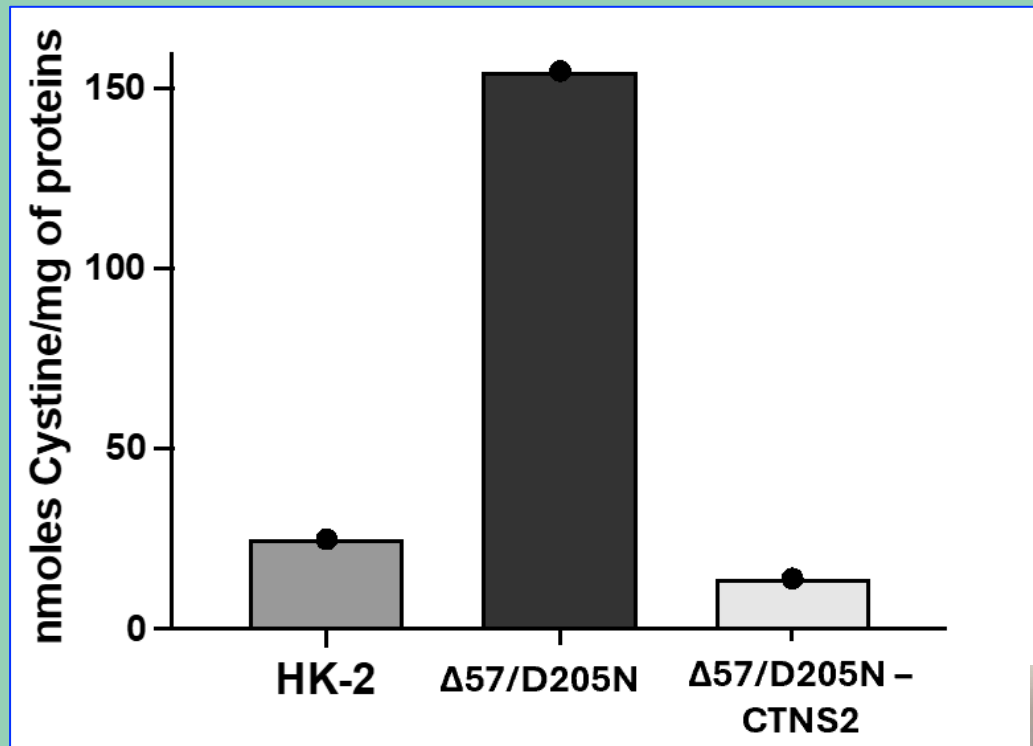
Do Moderna CTNS mRNAs produce Cystinosis protein that is expressed properly in the cell?



CTNS(V5) protein in lysosomes of proximal tubular cell



Moderna CTNSmRNA normalizes Cystine Level
in proximal tubular cells from urine of a cystinosis patient
(in tissue culture)



Interim analyses of a first-in-human phase 1/2 mRNA trial for propionic acidemia


Koeber et al Nature 24April2024

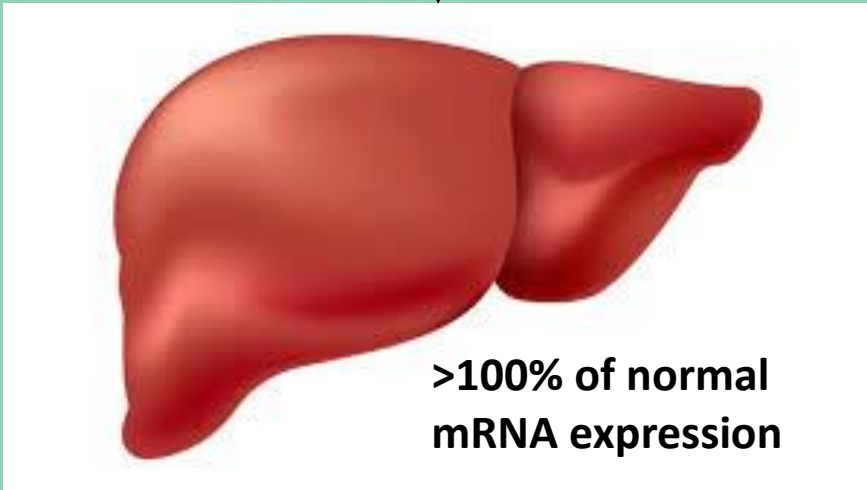
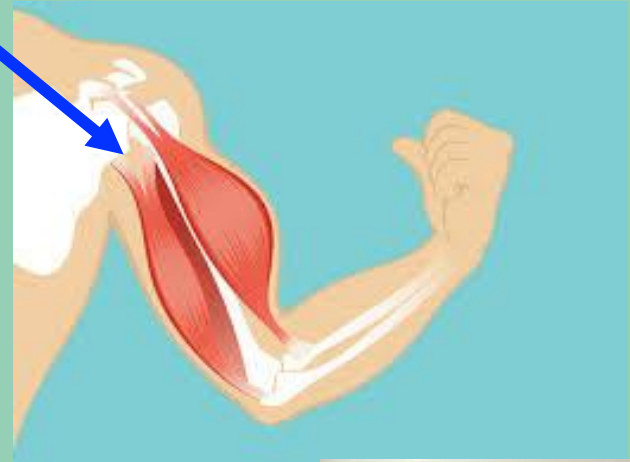
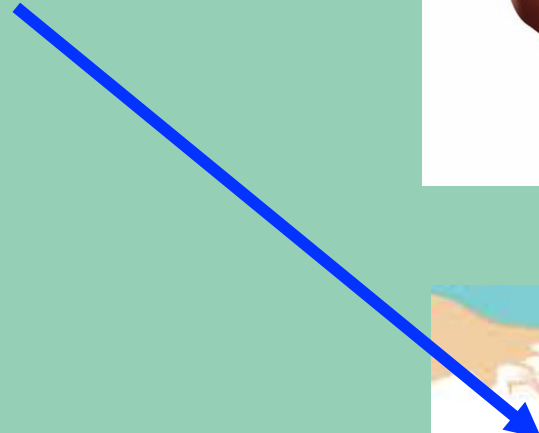
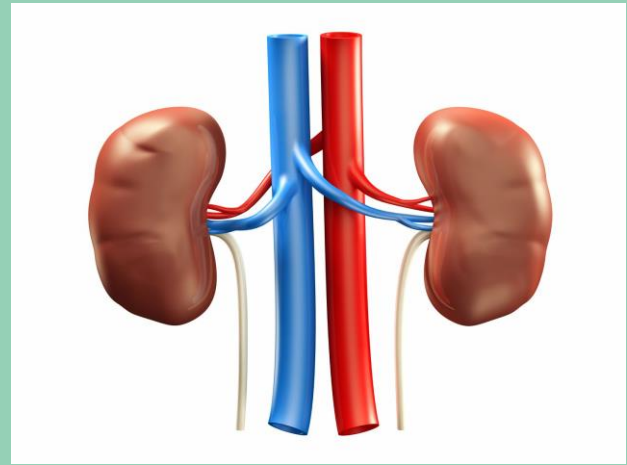
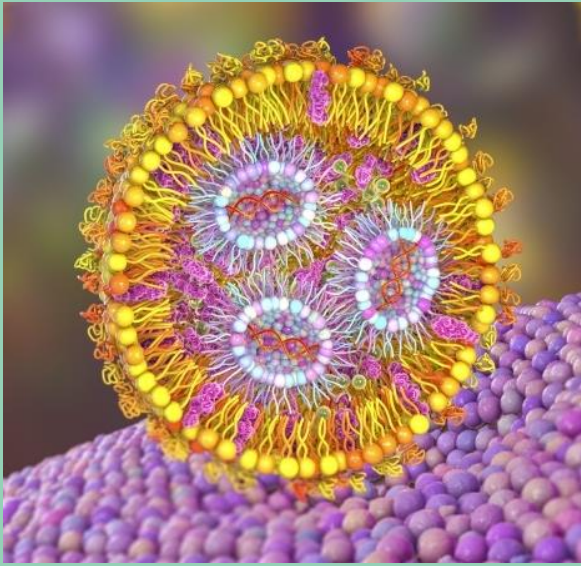
Clinical Trial (15April2021- 9May2023) of mRNA for propionyl coenzyme A carboxylase

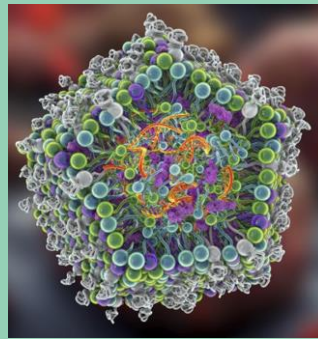
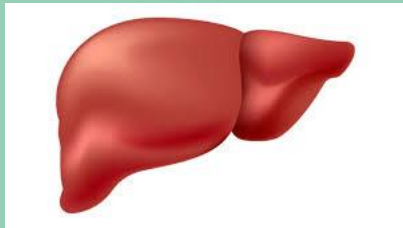
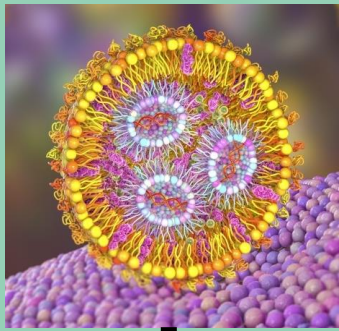
16 pediatric participants
Follow-up = 12 months
15 centers:
Canada, UK, USA

- Safe
- Good production of the enzyme in liver

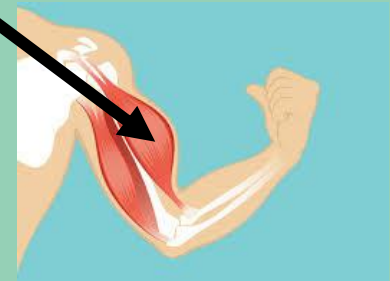
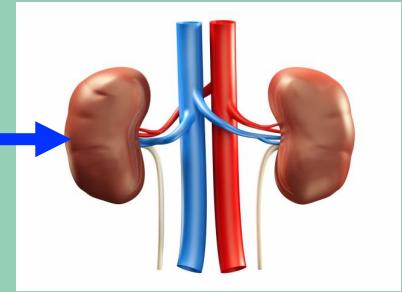
Program Indication	ID #	Preclinical Development	Phase 1	Phase 2	Phase 3
SYSTEMIC INTRACELLULAR THERAPEUTICS					
PCCA/PCCB Propionic acidemia (PA)	mRNA-3927				
MUT Methylmalonic acidemia (MMA)	mRNA-3705				
G6Pase Glycogen Storage Disease Type 1a (GSD1a) Open IND	mRNA-3745				
Ornithine transcarbamylase deficiency (OTC)	mRNA-3139				
PAH Phenylketonuria (PKU)	mRNA-3283				
Crigler-Najjar Syndrome Type 1 (CN-1)	mRNA-3351				







LNP
"Charlie"



A delivery system to target the kidney, muscle – crucial for treatment of cystinosis



FUTURE GOALS

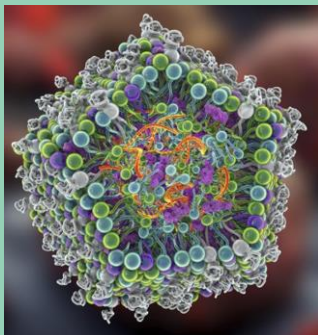
- **Confirm** that Moderna CTNS mRNA delivered in “Charlie” Lipid Nanoparticle rescues excessive cystine accumulation and prevents renal Fanconi Syndrome / ESRD in *Ctns* mutant mice

Pre-clinical

- **Safety trials** of Charlie LNP in mice and humans
- **Clinical Trials** of CTNS mRNA/Charlie in children

CTNS
mRNA

+



Q 2-3 weeks

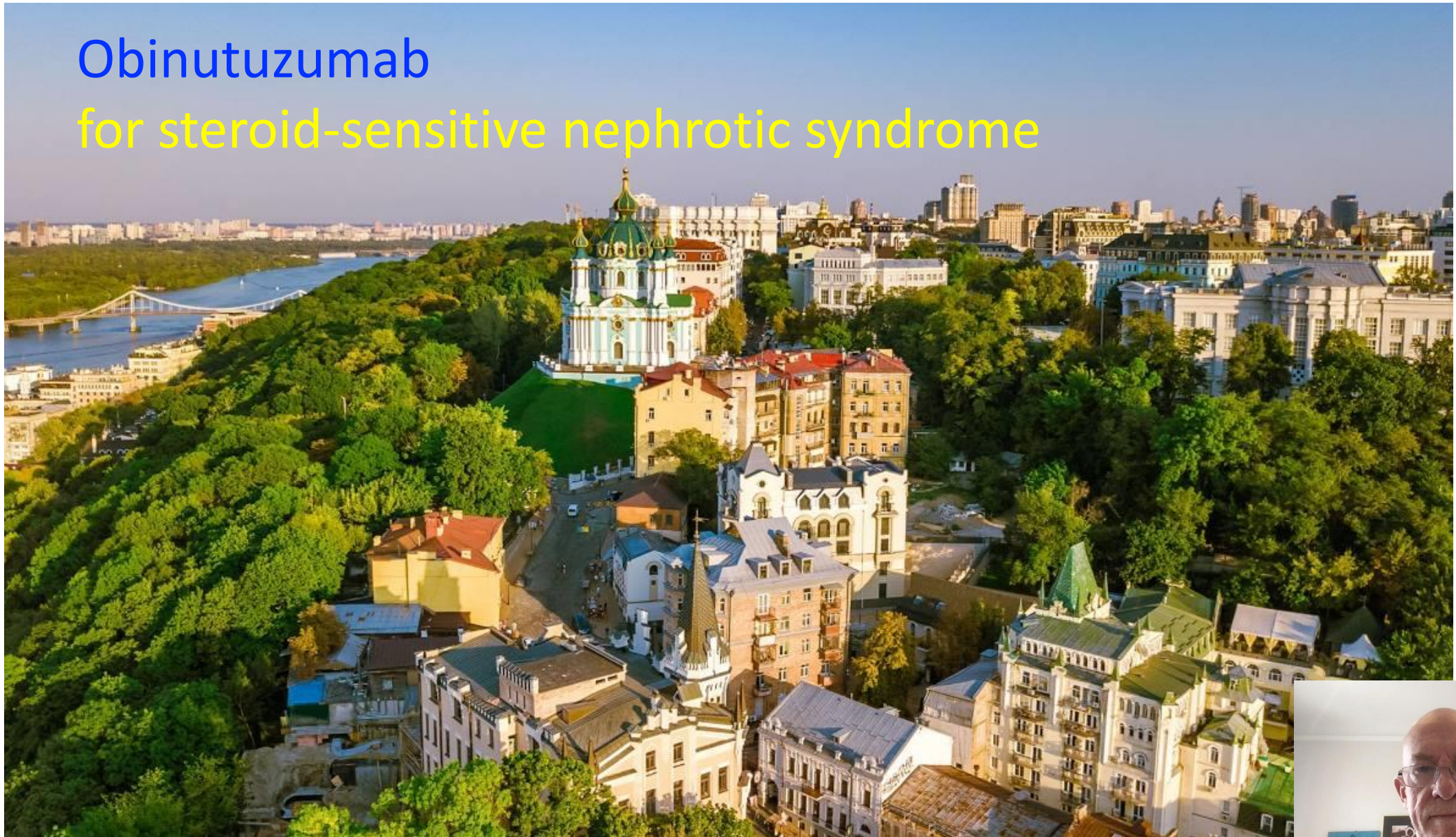
Applying mRNA technology to therapy of genetic kidney disease



*Paul Goodyer
McGill University*



Obinutuzumab for steroid-sensitive nephrotic syndrome



Paul Goody



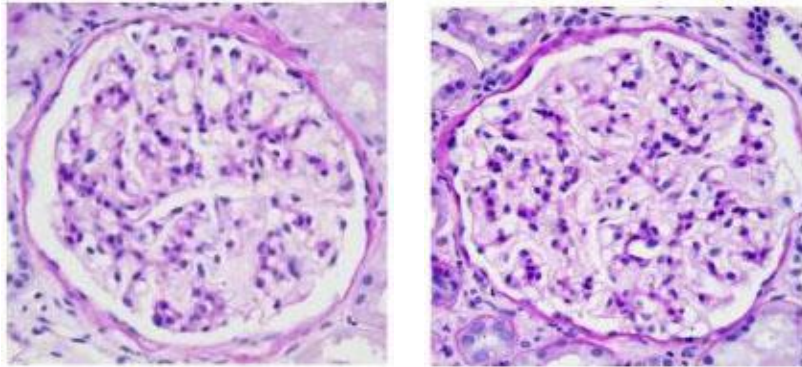
Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome

U_{prot}/creat = >2mg/g creat
24hr U_{protein}=50mg/kg/day
U_{protein}=40mg/hr/m²

Serum albumin <25g/L

Edema
Elevated cholesterol

Normal serum creatinine
Normal BP



“Minimal Change
Nephrotic Syndrome”

Onset typically 3-4 yo

Steroid sensitive – abrupt remission after 11 days

Relapsing disease in the majority of cases

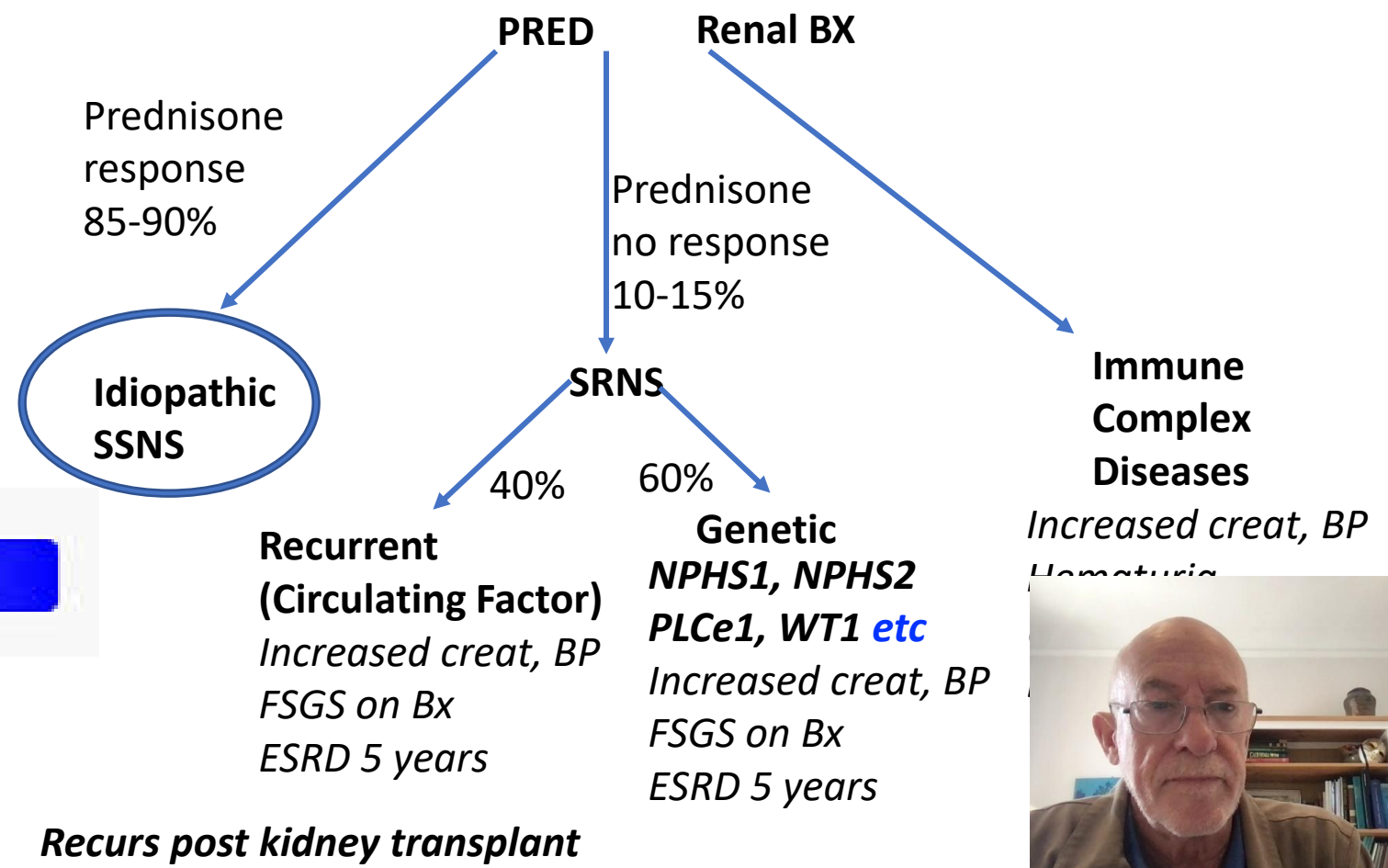
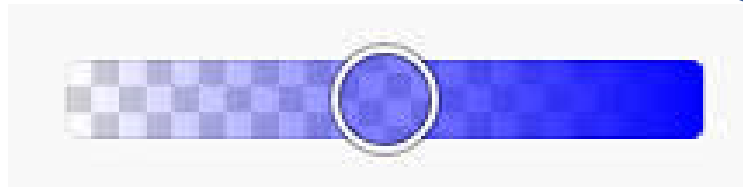
Remarkable resolution in adolescents-yo



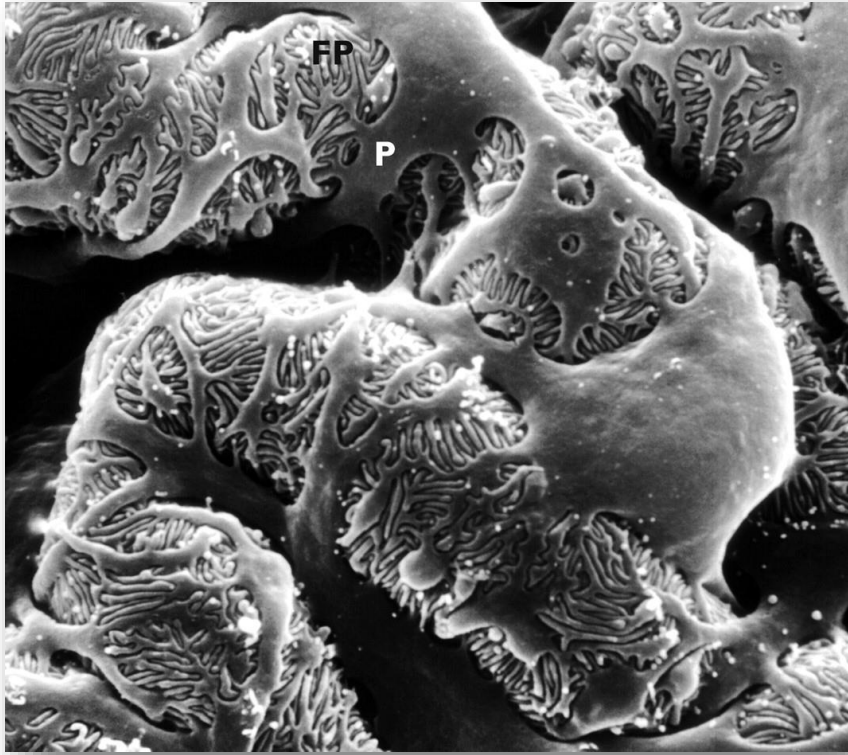
Nephrotic Syndrome



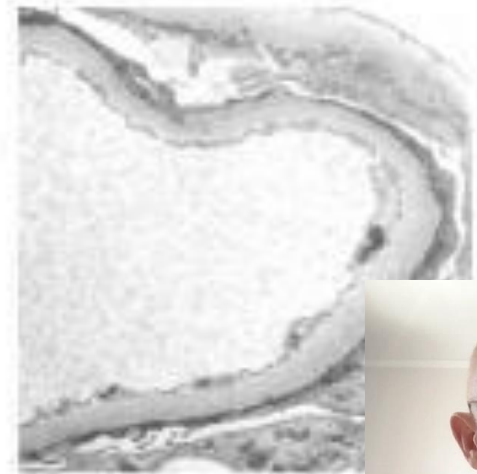
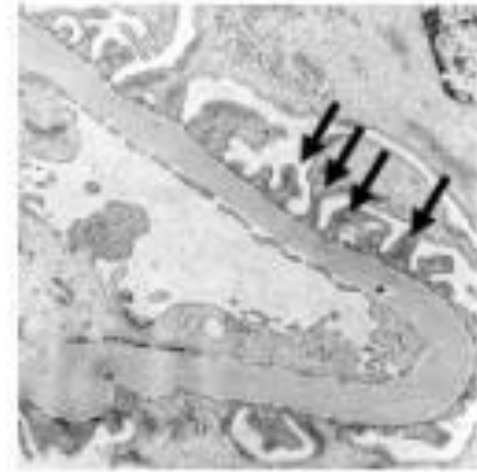
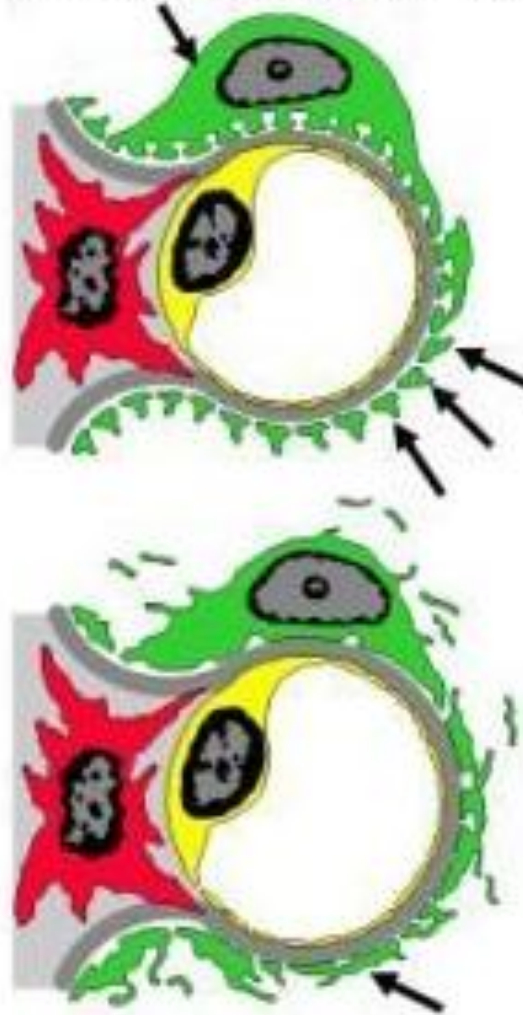
< 1 year	SRNS	(Genetic)
2-10 years	SSNS	(Idiopathic)
>10 years	SRNS	(Genetic) (Recurrent p TX) Immune Complex Disease



SSNS: Podocytopathy



Epithelial cell (podocyte)



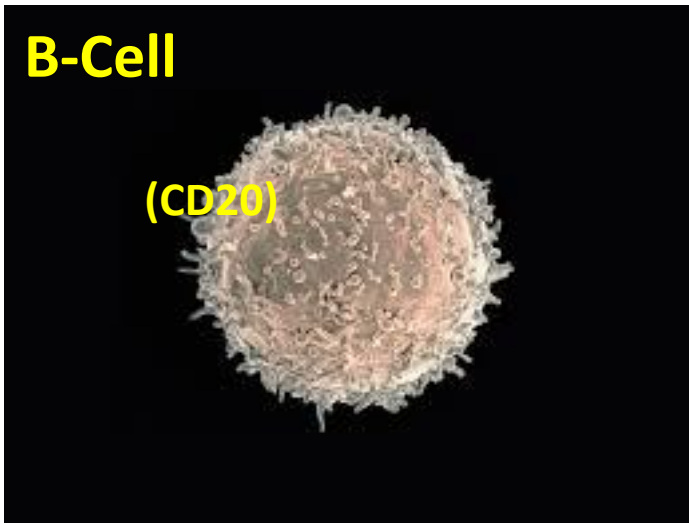


Medication	Dose	Duration	Adverse effects	Recommended monitoring
Prednisone	0.5–0.7 mg/kg on alternate days ^{a,b} Reduce dose if sustained remission	6–12 months	Cushingoid features; short stature; hypertension; raised intraocular pressure; glucose intolerance; cataract; elevated transaminases	Screen for side effects, hypertension Anthropometry q 3–6 months; eye evaluation q 6–12 months; glucose and transaminases q 3–6 months
Levamisole	2–2.5 mg/kg on alternate days	2–3 years	Leukopenia, ANCA positive vasculitic rash, high transaminases, seizures	Blood counts q 2–3 months; transaminases q 4–6 months
Cyclophosphamide	2–2.5 mg/kg/day orally	8–12 weeks	Leukopenia, alopecia, infections; discolored nails; hemorrhagic cystitis; risk of gonadal toxicity and malignancies	Blood counts q 2 weeks Maintain hydration; discontinue during infections Co-administer with prednisone 1 mg/kg AD; taper and discontinue prednisone after 4–8 weeks
Mycophenolate mofetil	600–1 200 mg/m ² /day in divided doses; AUC >45 mg·h/L	2–3 years	Abdominal pain, diarrhea, nausea, weight loss; viral warts; leukopenia; elevated transaminases	Screen for adverse effects Blood counts and transaminases q 3–6 months
Cyclosporine	4–5 mg/kg/day in divided doses; trough 50–100 ng/mL ^a	2–3 years	<i>Both</i> : Nephrotoxicity, hyperkalemia, hepatotoxicity <i>Cyclosporine</i> : Gingival hyperplasia, hypertrichosis; hypertension; dyslipidemia <i>Tacrolimus</i> : Tremors, seizures, headache; diarrhea; glucose intolerance; hypomagnesemia	Screen for cosmetic side effects, tremors, diarrhea, hypertension Creatinine, potassium at 2–4 weeks, q 3–6 months Liver function tests, glucose, uric acid, magnesium and lipids q 3–6 months
Tacrolimus	0.1–0.2 mg/kg/day in divided doses; trough 4–8 ng/mL ^a	2–3 years	hyperplasia, hypertrichosis; hypertension; dyslipidemia <i>Tacrolimus</i> : Tremors, seizures, headache; diarrhea; glucose intolerance; hypomagnesemia	2–4 weeks, q 3–6 months Liver function tests, glucose, uric acid, magnesium and lipids q 3–6 months
Rituximab	375 mg/m ² as slow IV infusion	Two doses one week apart ^c	Chills, fever; serum sickness; bronchospasm; acute lung injury Neutropenia; <i>P. jirovecii</i> pneumonia; reactivation of hepatitis B or JC virus; hypogammaglobulinemia	<i>Pre-dose</i> : Blood counts, transaminases; hepatitis B and HIV serology; immunoglobulin G (IgG) level <i>Post-therapy</i> : Monitor CD19 and blood counts; IgG level; consider cotrimoxazole prophylaxis

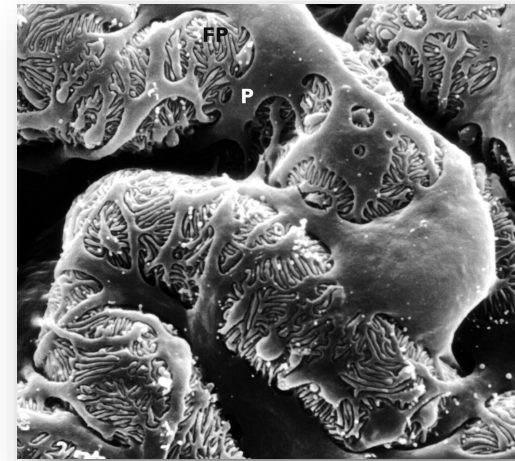


B-Cell

(CD20)

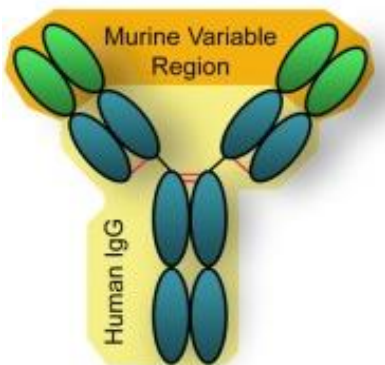


Glomerular Podocytes



Circulating Factor ?

**Rituximab
Anti-CD20
(1982)**



**B-cell Lymphoma
Autoimmune
Diseases**

Frequently Relapsing SSNS
Benz et al Ped Nephrol 2004

Trigger
(acute viral illness)

Glomerular Proteinuria



Prednisone for initial episode SSNS

60mg/m² (Max=80mg/day) po qAM X 4 weeks

If No Response: 2-3 pulses (5/kg), Gene panel, Tacrolimus

If response (average 11 days), continue daily Pred X 1 month
then Consolidation 60/m² po q48hrs X 1 month
then Taper 60mg/m² to 5mgm² q48hrs over 1 month
then discontinue

*Hahn et al (Cochrane)
31/Aug/2020*



Frequent Relapsers/Steroid Dependence:

Short Prednisone Course + Tacrolimus

Tacrolimus (0.1mg/kg/day divided bid)

AM Trough = 4-7 mg/L

Prednisone (10 weeks)

60mg/m² q AM for 3 days beyond urinary remission

then 60mg/m² q48h X 2 weeks

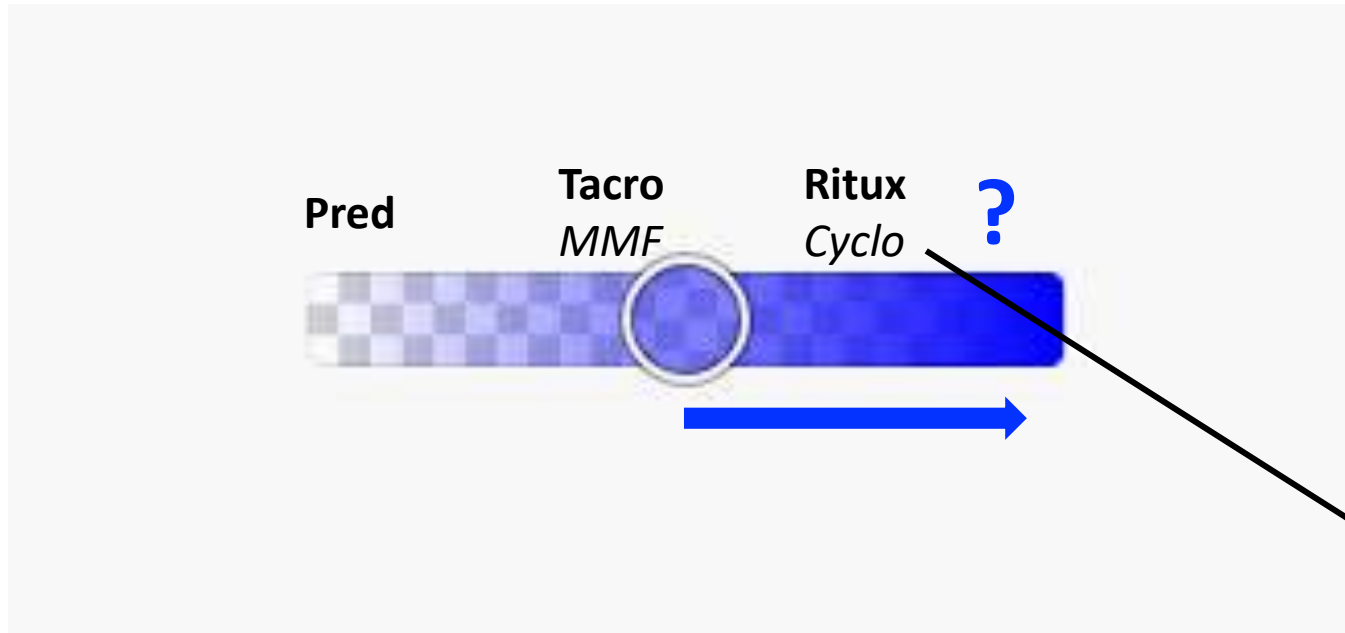
then 30mg/m² q48h X 2 weeks

then 10mg/m² q48h X 8 days

then 5 mg/m² q48h X 8 days



Not always easy



Bagdasarova
1993



SSNS Case: Frequent relapses

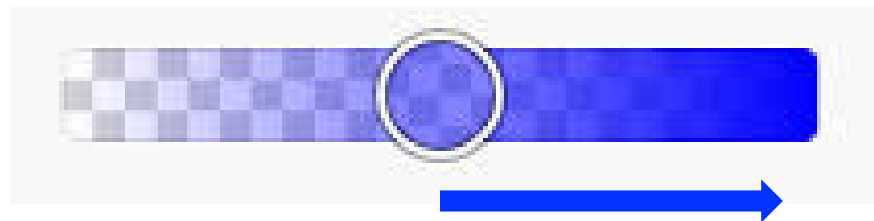
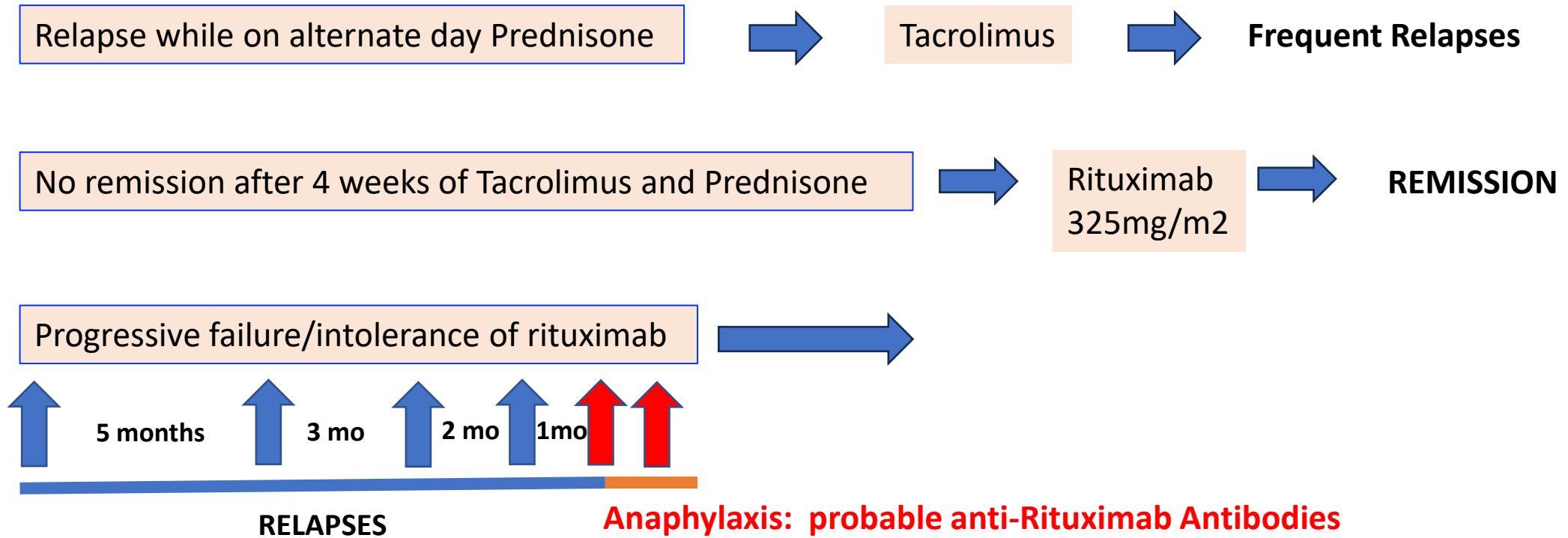
Difficult to sustain remission

- 3 year old boy with nephrotic syndrome
- Born in Bangladesh of non-consanguineous parents
- *Mother with steroid sensitive nephrotic syndrome as a child*
- *Older brother with steroid-sensitive nephrotic syndrome*
- **Prednisone 2mg/kg/d each morning**
- **REMISSION after 5 weeks!**
- **Urine protein = negative**

Nephrotic Syndrome Gene Panel
68 known SRNS genes
NEGATIVE



Relapses

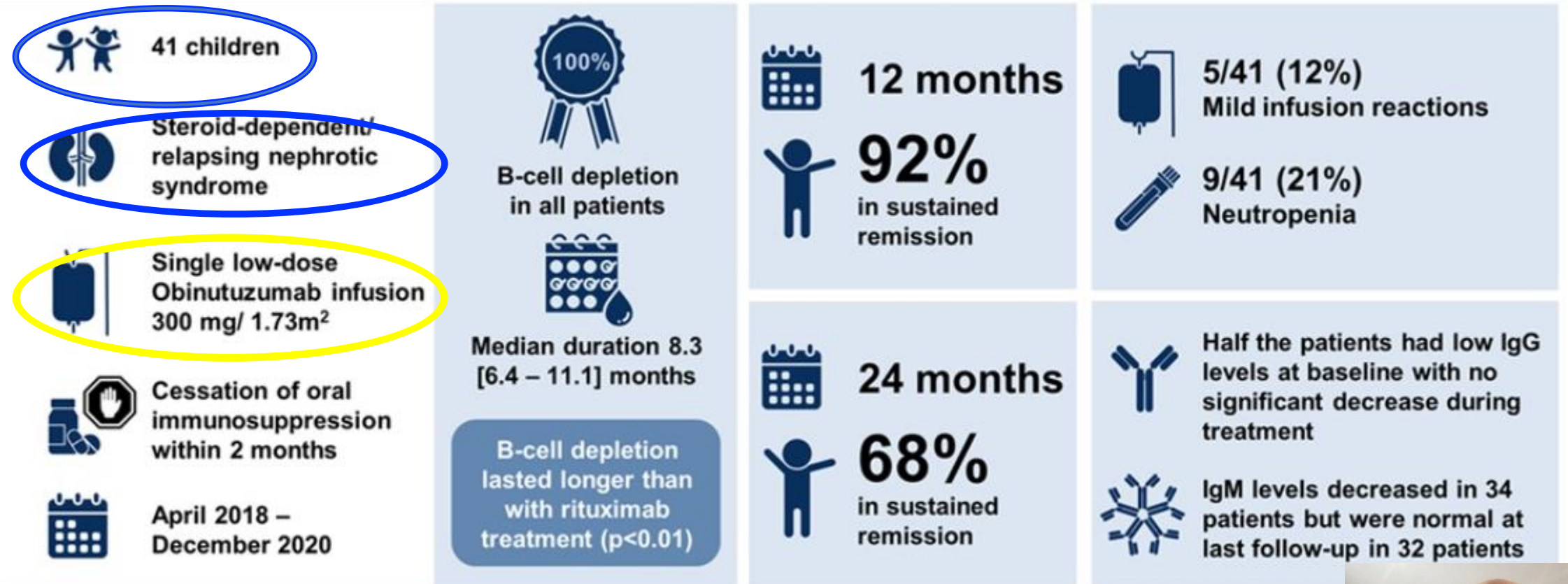


?

Dr Alexand
France/Mo



Is low-dose Obinutuzumab a treatment option in steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome?



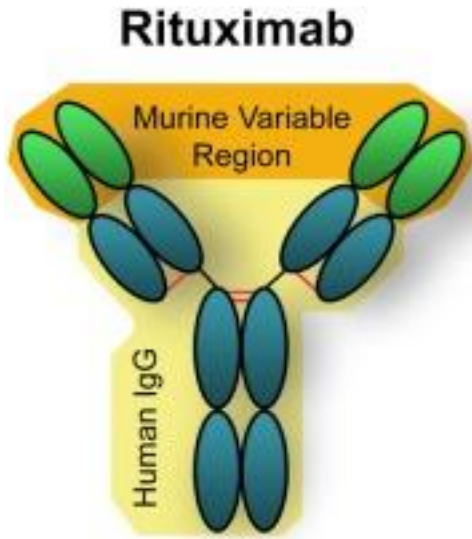
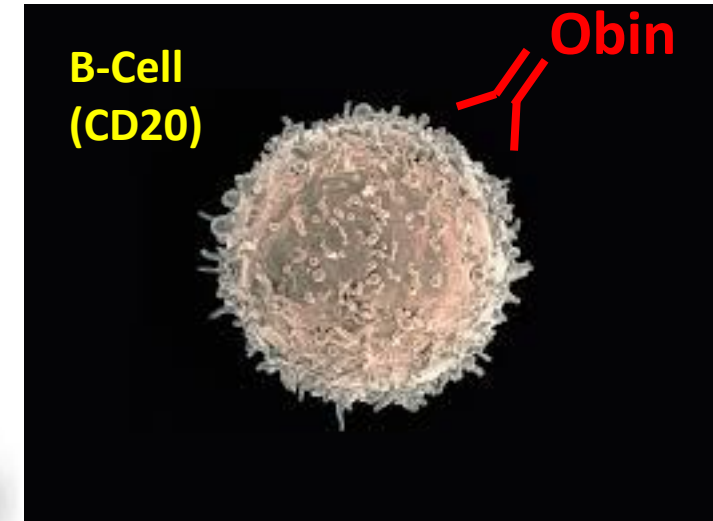
Conclusions: Low-dose Obinutuzumab may be used to treat children with steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome, including those resistant to rituximab.

Claire Dossier, Stéphanie Bonneric, Véronique Baudouin, et al. *Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children*. CJASN doi: 10.2215/CJN.0000000000000288. V
Michelle Lim, MBChB, MRCP

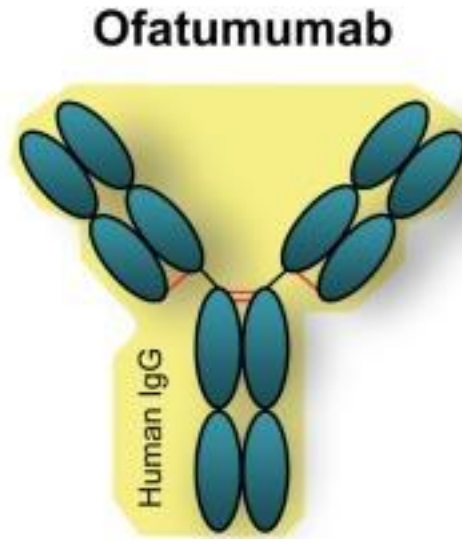


Obinutuzumab in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children.

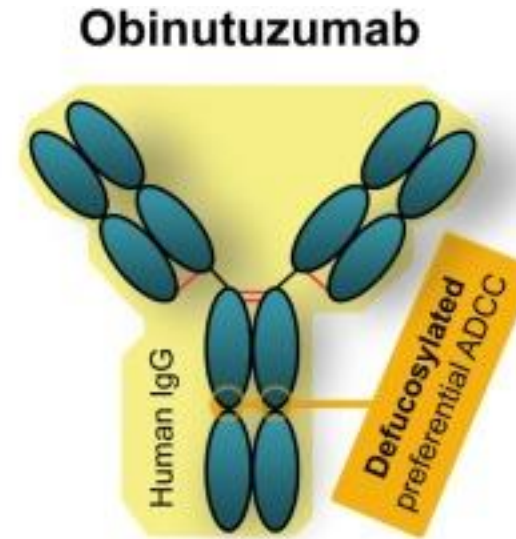
Dossier et al Clin J Am Soc Nephrol Dec 2023



Mouse/Human



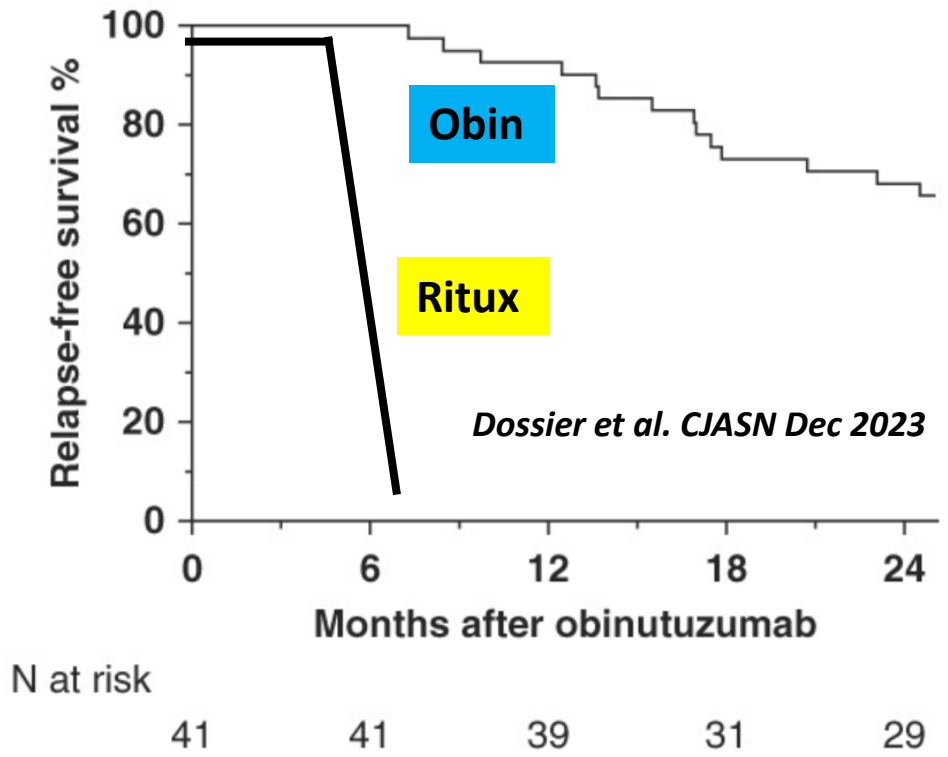
Human



Human
FC region bioengineered
= better binding to CD20

Pierpont et al. Front Oncol, 2018





Adverse Events	Total
	N=41
Infusion-related reaction	5 (12)
Malaise	1 (2)
Headache	3 (7)
Digestive symptoms	3 (7)
Neutropenia	9 (22)
Grade 3	3 (7)
Grade 4	1 (2)
Severe adverse event	4 (10)
Pneumonia	1
Acute lung injury	1
Appendicitis	1
Malignant hypertension	1

Obinutuzumab



Obinutuzumab (300mg/1.73m²)

Adapted from Dossier et al (J Clin JASN 2023)

PRE-INFUSION Laboratory Tests

T/B cell enumeration (with absolute number CD20 cells)

PREMEDICATION

Acetaminophen (13mg/kg)po	30 minutes before, then q4h prn
Methylprednisolone (1mg/kg/dose) iv	30 minutes before infusion
Hydroxyzine (0.8mg/kg/dose)iv	30 minutes before infusion
Ondansetron (0.15mg/kg/dose)iv	30minutes before infusion

OBINUTUZUMAB (0.4mg/ml saline)

300mg/1.73m² over about 5-6 hours

Infusion rate	% total	
5ml/hr. X 30min	1%	
10ml/hr X 30min	2%	
20ml/hr X 30 min	4%	
30ml/hr X 30 min	6%	
40ml/hr X 30 min	8%	
50ml/hr X 30 min	10%	
75ml/hr X 135 min	69%	(until end of infusion)



Evolution



(our case)

- “Low-Dose” Obinutuzumab Infusion well tolerated
- CD20 B-cells fell from 1156 cell/uL to 0 after infusion
- Tacrolimus stopped
- Prednisone gradually tapered and stopped
- After 2-3 months fever, neutropenia (ANC 70cells/ml)
- Responded quickly to Antibiotics and **GCSF**
- No proteinuria X 15 months

COST
SIDE EFFECTS
Reserve for Difficult Cases





*Paul Goodyer
McGill University*

SRNS & the role of rituximab

Eugene Yu-hin Chan

MBBS (HK), FHKAM (Paed), FRCPCH (UK), FISN

Associate Professor

Paediatric Nephrology Centre, Hong Kong Children's Hospital

Department of Paediatrics, Chinese University of Hong Kong

19th annual REENA CME course, Kyiv



香港兒童醫院
Hong Kong Children's Hospital

香港兒童醫院

Hong Kong Children's Hospital



HONG KONG



Paediatric Nephrology Centre
Designated tertiary paediatric nephrology centre in HK

Idiopathic childhood nephrotic syndrome

- Features:
 - Edema
 - Serum albumin < 25 g/L
 - UPCR > 2 mg/mg or > 200 mg/mmol
 - Hypertriglyceridemia
- 4.7 in 100 000 children¹
- Onset ~ 2 and 8 years of age
- Variation in ethnicity and geographical distribution
- Steroid-sensitive vs steroid-resistant (*initial vs late SR*)



Pathogenesis of INS – from T- to B-cell & genetics

Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology **JASN**
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Two independent patient cohorts (Bx proven MCD + Active NS)

Nephrotic Syndrome Study Network Patients at our institutions

ELISA for anti-nephrin antibodies (both cohorts)

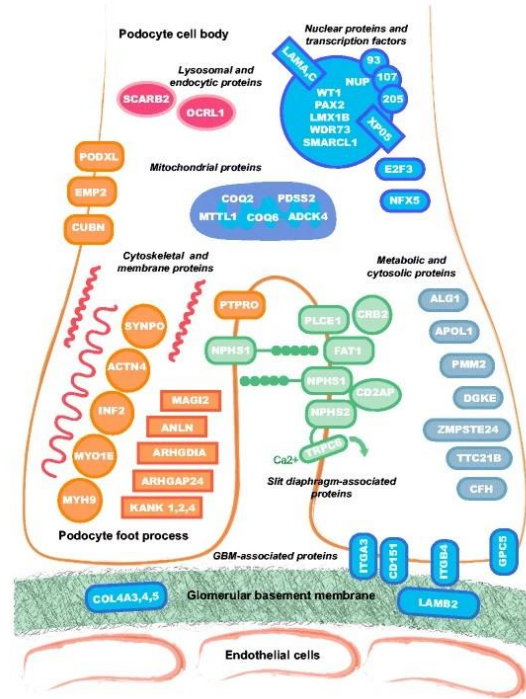
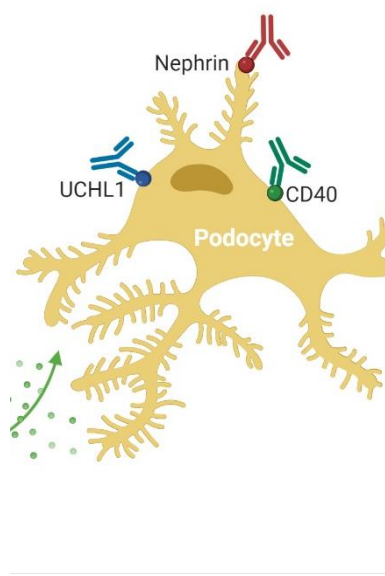
Immunofluorescence evaluation of renal biopsies for punctate IgG (our cohort)

Comparison of circulating nephrin autoantibodies pre and post treatment response (both cohorts)

Circulating nephrin autoantibodies are present in almost 1/3 of patients with MCD in the NEPTUNE cohort and correlate with disease activity

29% (18/62)

Nephrin autoantibodies are detectable both in serum and renal biopsies of patients with MCD



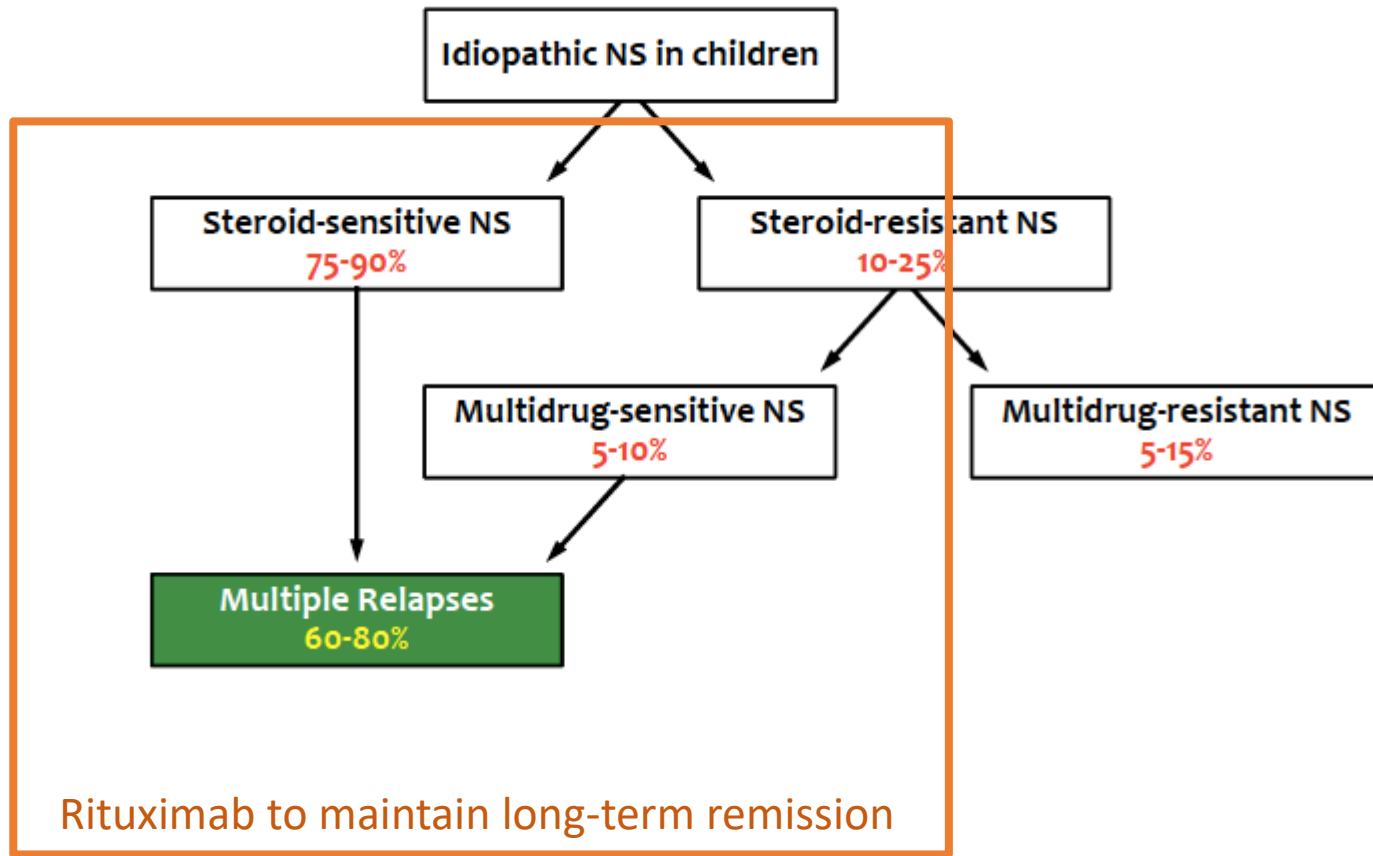
NPHS1
 NPHS2
 WT1
 PLCE1
 Etc..

Congenital NS
 Infantile NS
 SRNS
 Adult-onset FSGS Genetic

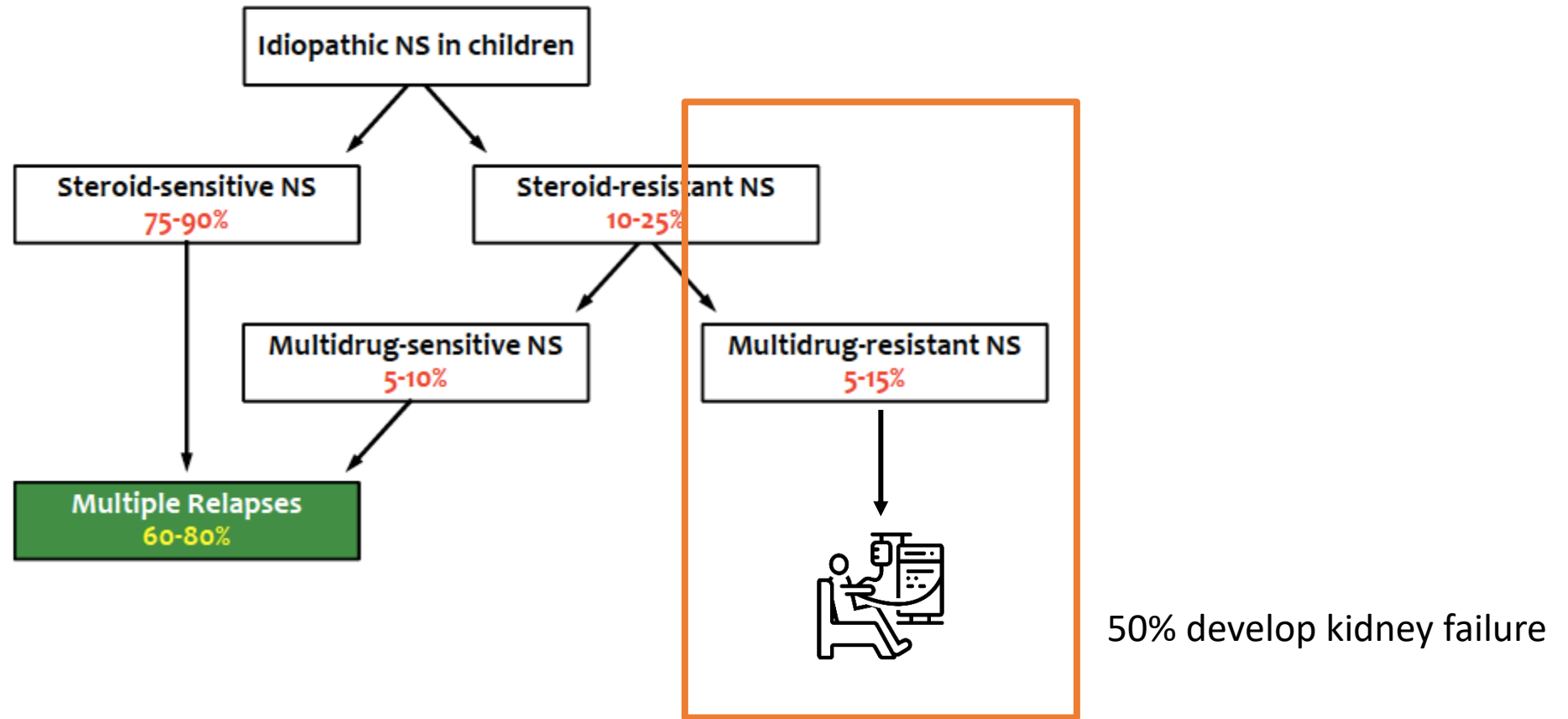
Immunological



Nephrotic syndrome – Clinical course



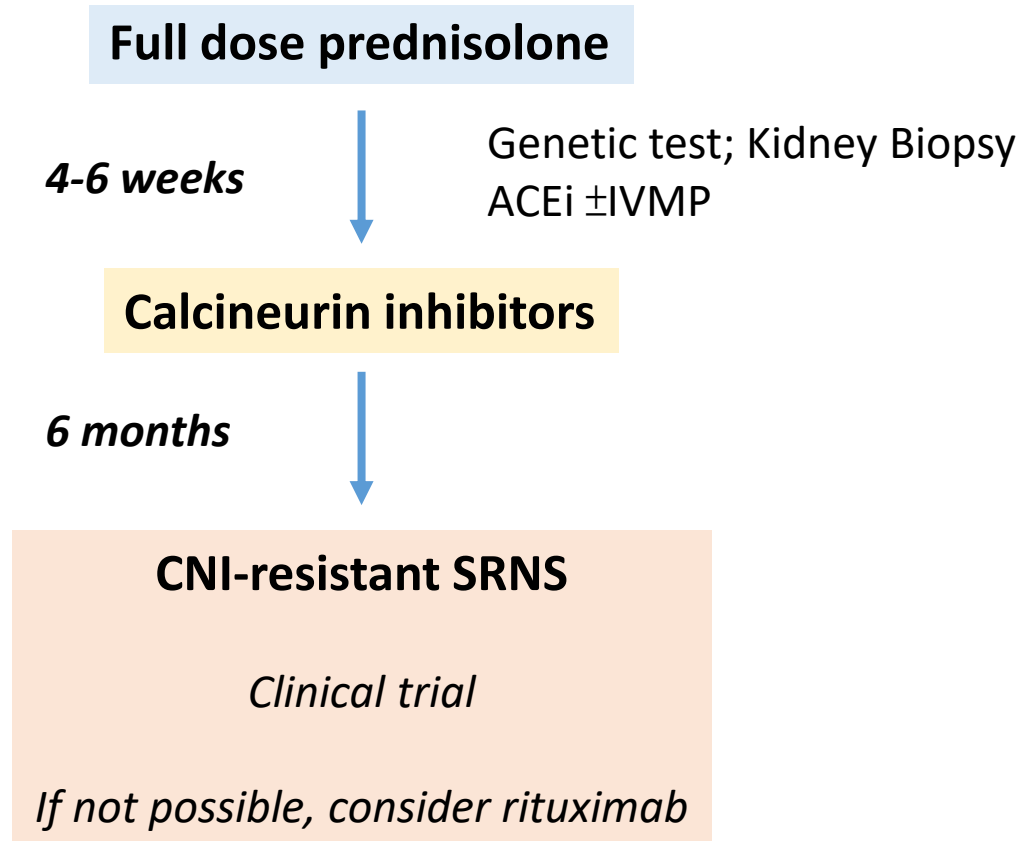
Refractory NS – at risk of kidney failure



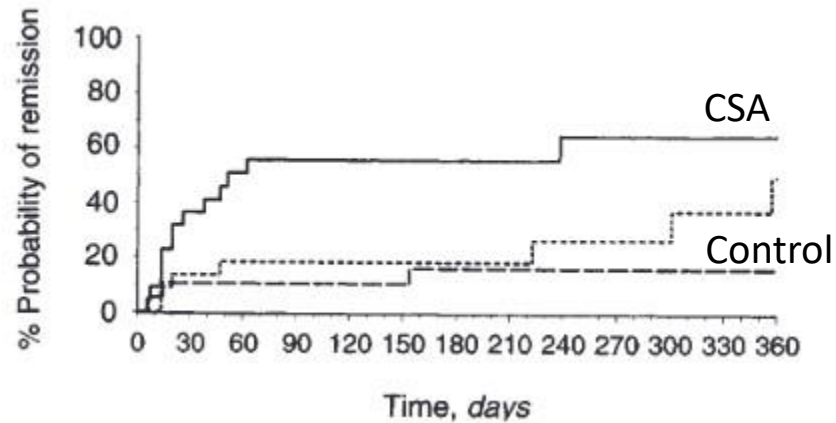
Problems & Complications of SRNS

- Mortality (infection)
- Infection
- AKI
- Thromboembolism
- Hypothyroidism
- Dyslipidemia & CVS risk
- Renal failure (if SR)

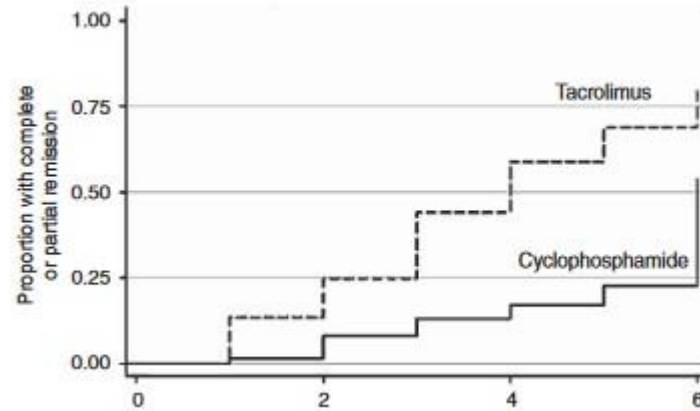
IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome



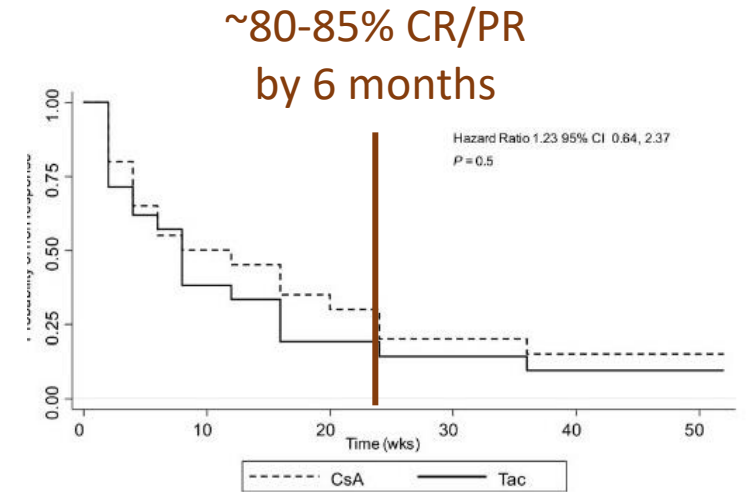
Calcineurin inhibitors - first-line IS for SRNS



CSA > no treatment



FK > iv CYC



FK ~ CSA

Pontecelli et al. KI 1993

Gulati et al. KI 2009

Choudry et al. AJKD 2009

CNIs reduce proteinuria via action on podocyte cytoskeleton

A multicenter study of the effect of calcineurin inhibitors on podocytes

Georgia Malakasioti
China Nao

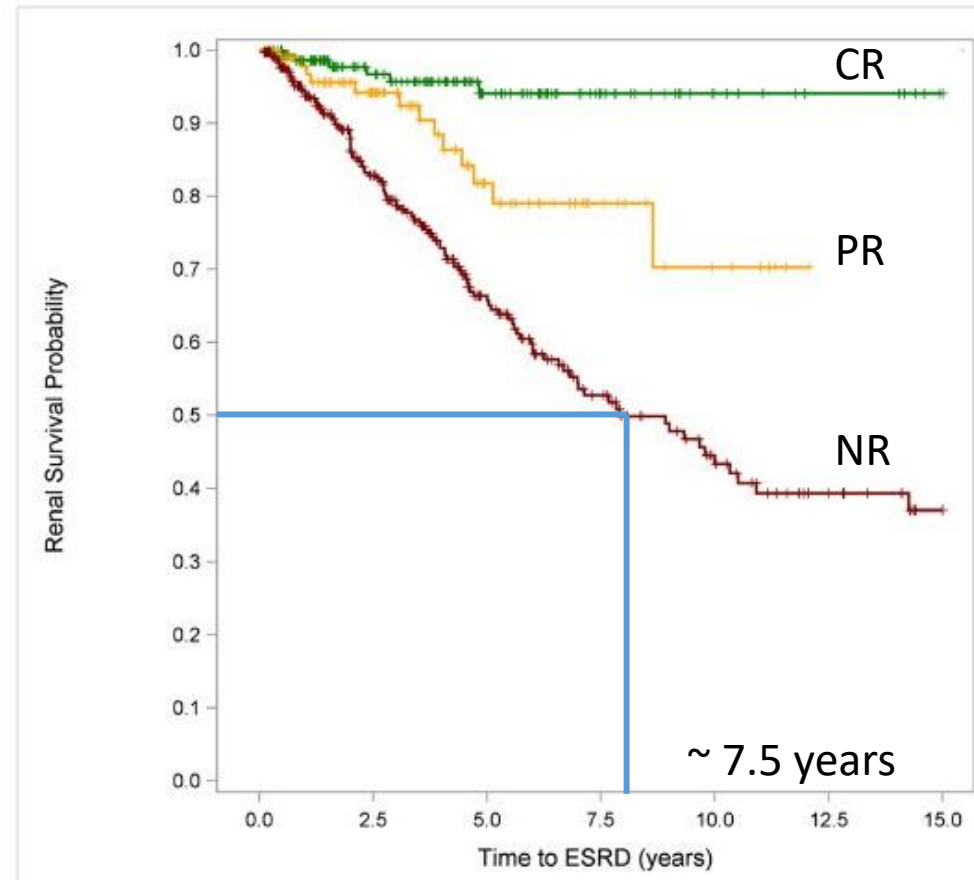
Time point from treatment onset	Pathogenic genotype			P
	Full response	Partial response	No response	
6 mo	N = 7/110	N = 22/110	N = 81/110	
<i>CNI level</i>				
Ciclosporin C0 (ng/ml)	107 (68–152)	99 (51–315)	91 (22–596)	ns
Ciclosporin C2 (ng/ml)	403	528	733 (454–735)	ns
Tacrolimus C0 (ng/ml)	NA	8 (7.8–9.1)	6 (4.1–8.1)	0.001
sAlbumin (g/l)	37 (30–45)	38 (33–45.4)	23 (4.3–41.2)	<0.001
12 mo	N = 7/64	N = 20/64	N = 37/64	
<i>CNI level</i>				
Ciclosporin C0, ng/ml	61 (52–125)	109 (78–163) ^b	71 (10–120) ^b	0.006
Ciclosporin C2, ng/ml	550	565 (428–1036)	540 (190–840)	ns
Tacrolimus C0, ng/ml	6.7	8.4 (6.7–9.3)	6.7 (2.5–11.5)	ns
sAlbumin (g/l)	36 (29–43)	36.8 (33–44)	26 (7–42.3)	<0.001

Cr/PR at 6m (26%)

Cr/PR at 6m (42%)

Non-response is predictive of kidney failure

Podonet registry
N= 1354 SRNS



10 year kidney survival

CR – 94%
PR – 72%
NR – 43%

Use of anti-CD20 in idiopathic nephrotic syndrome

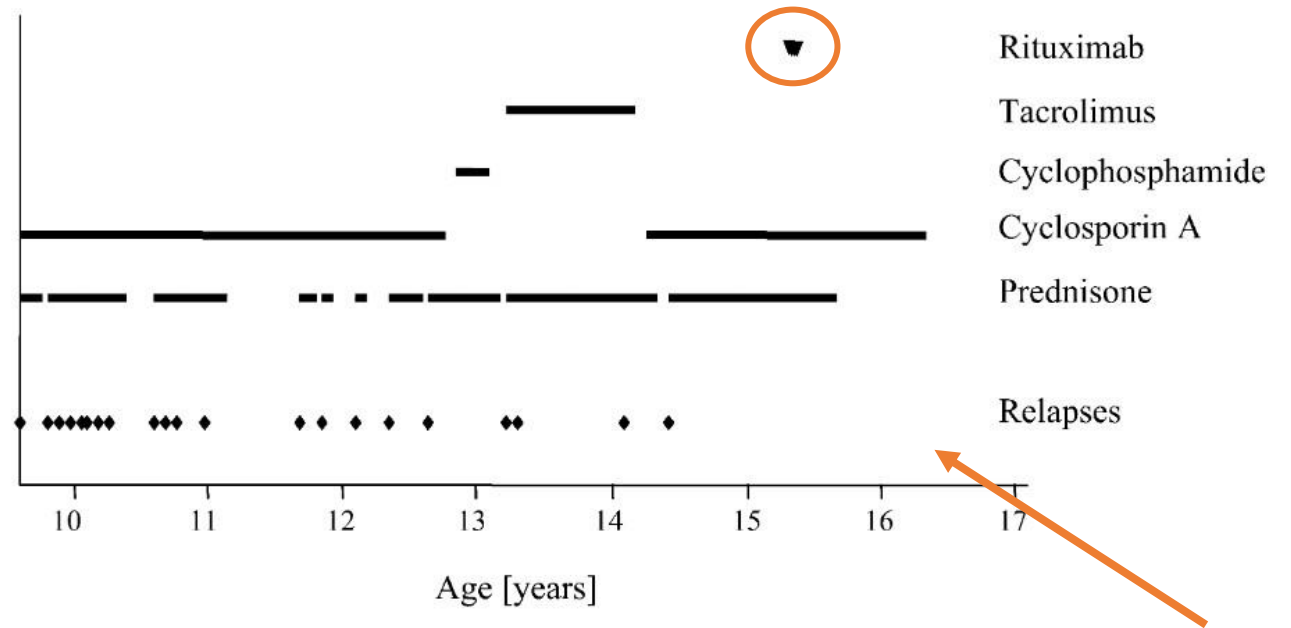
Incidental NS remission after RTX for immune thrombocytopenia

Pediatr Nephrol (2004) 19:794–797
DOI 10.1007/s00467-004-1434-z

BRIEF REPORT

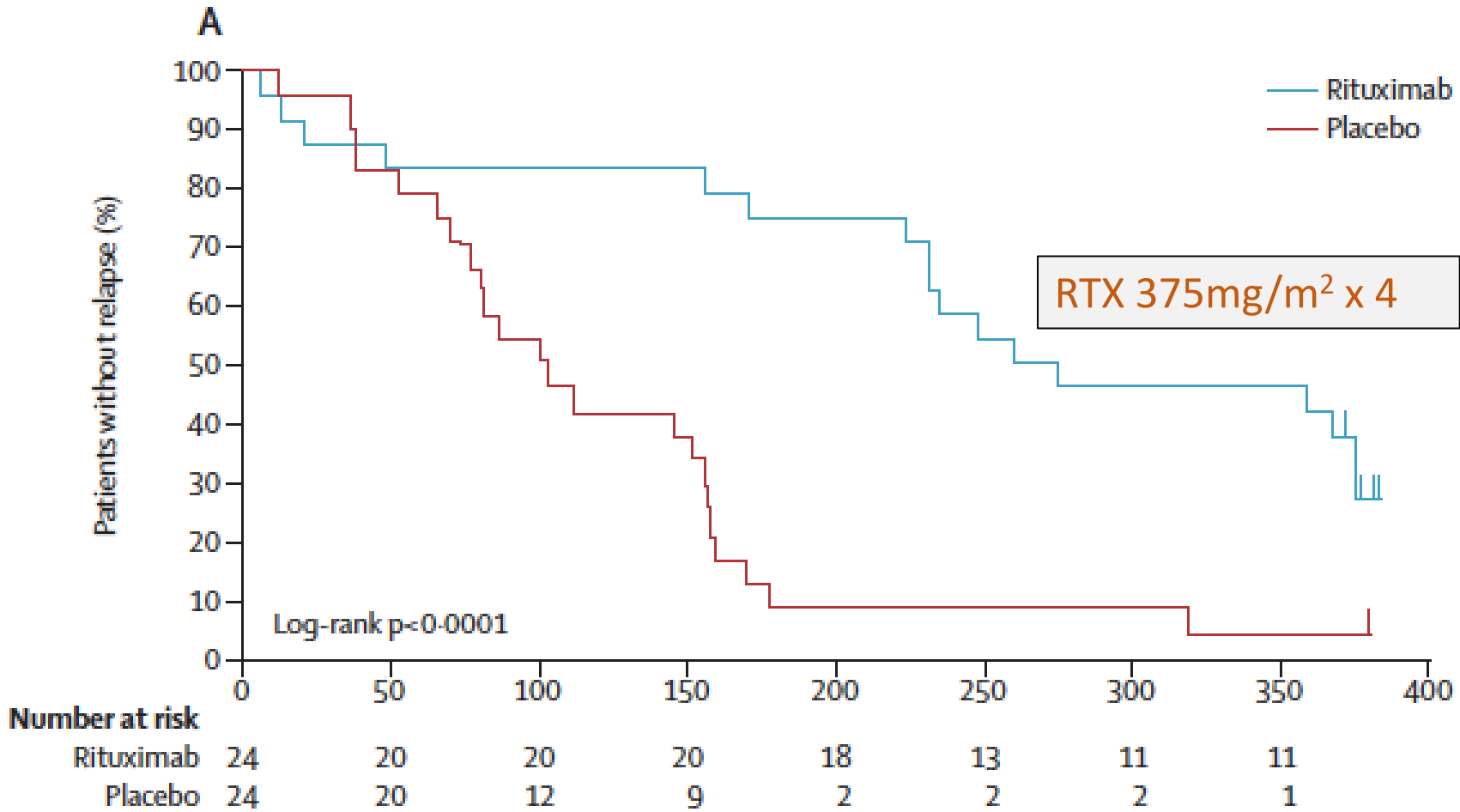
Kerstin Benz · Jörg Dötsch · Wolfgang Rascher ·
Daniel Stachel

Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy

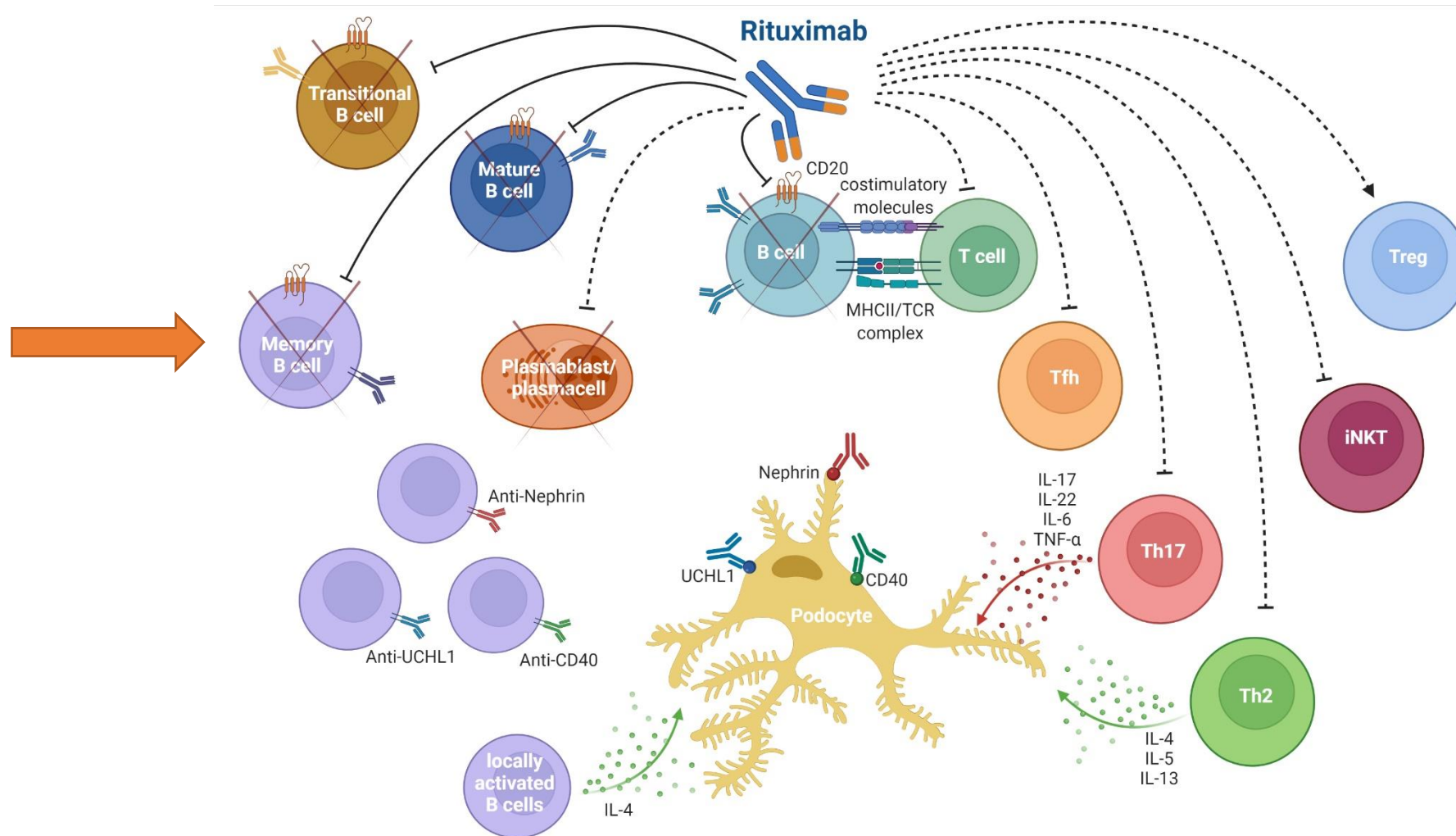


Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomised controlled trial

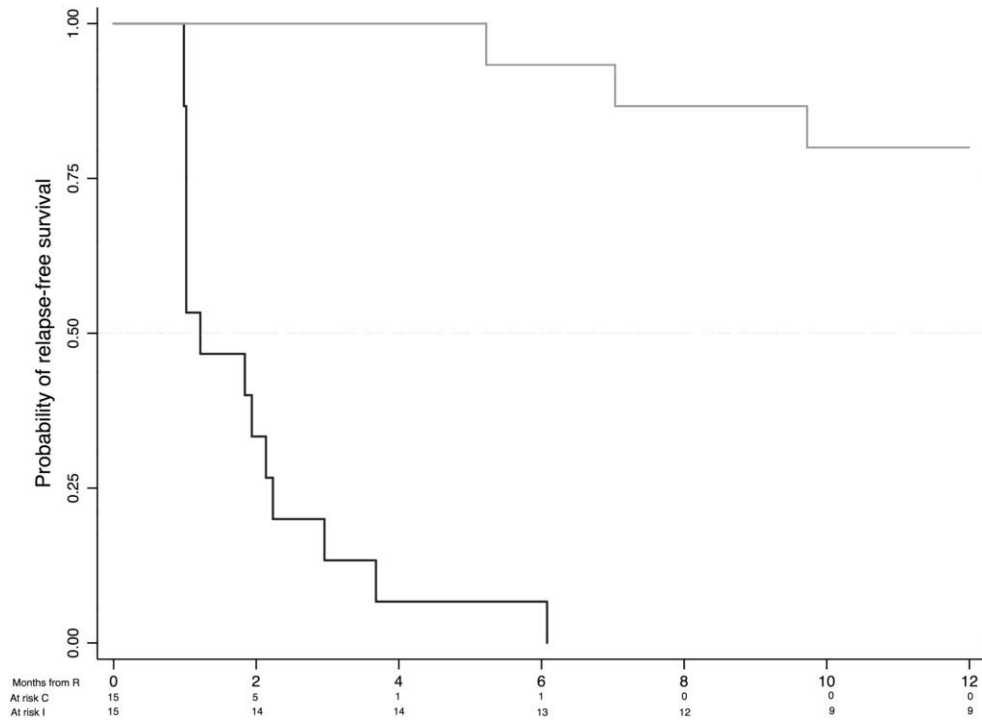
Kazumoto Iijima, Mayumi Yoshiyuki Ohtomo, Shiori Iijima
 Rituximab for Childhood-onset Nephrotic Syndrome



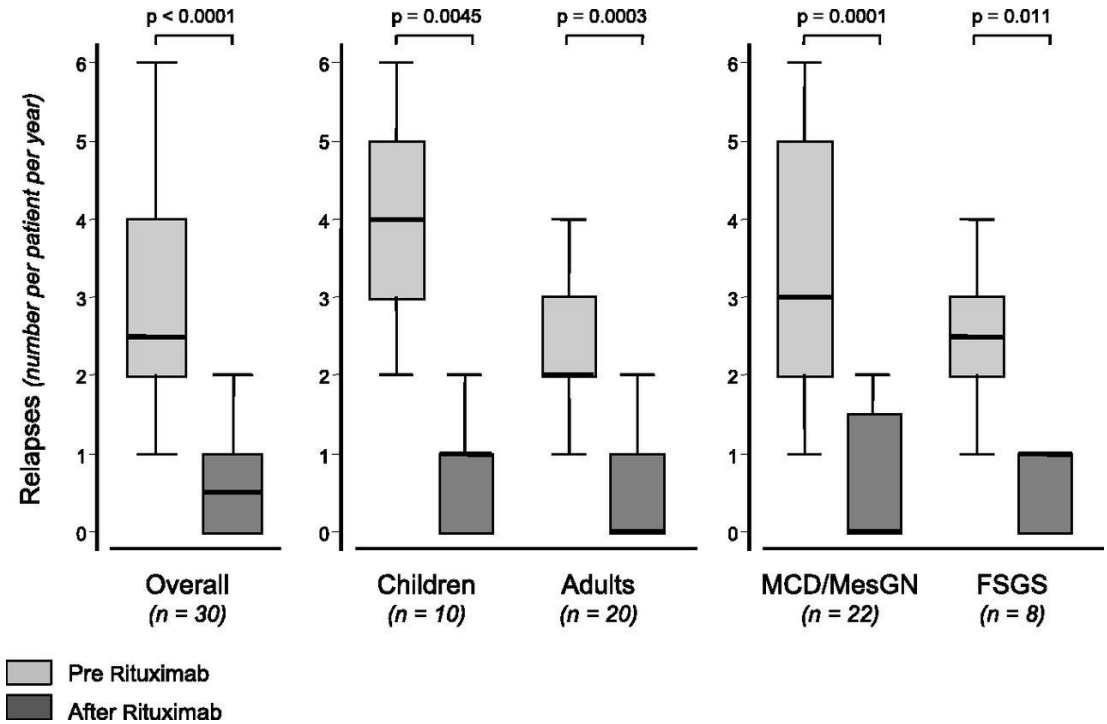
RTX restores both B- and T-cell immune homeostasis



RTX prevent relapse, permit steroid withdrawal and improve growth in FRSDNS

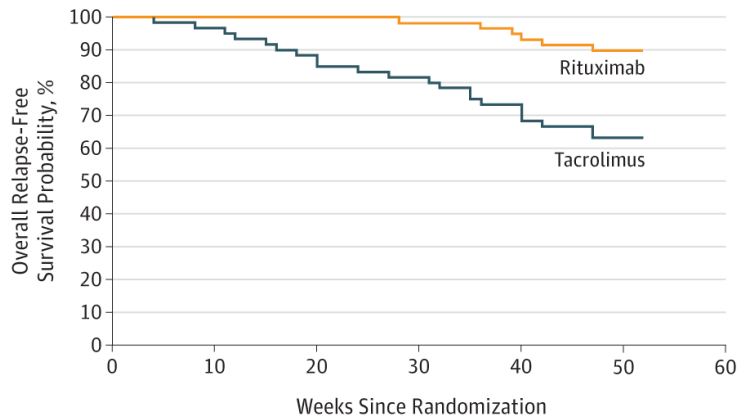


RTX 375mg/m² x 1

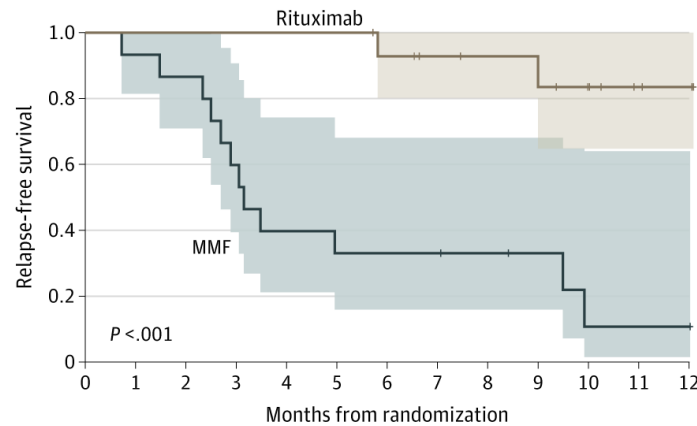


RTX 375mg/m² x 1-2

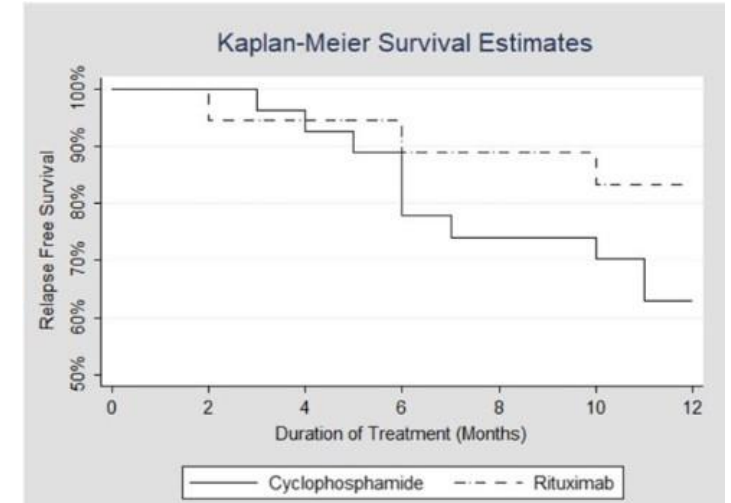
Use as first-line steroid sparing agent



**RTX vs FK:
90% vs 38%**



**RTX vs MMF:
80% vs 13%**



**RTX vs CTX:
84% vs 59%**

12m relapse-free survivals

Table 2. Summary of clinical trials on the use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome

Study	Study Design	Study Population	Age (yr)	No. of Patients Analyzed	Follow-Up Period (mo)	Rituximab Arm	Control/Comparative Arm	Primary End Points	Results
Ravani <i>et al.</i> , ²⁹ 2011	Open-label, RCT	CNI-dependent SDNS	1–16	54	3	Add-on RTX 375 mg/m ² × 1–2 (n=27)	Steroid and CNI (n=27)	Proteinuria at 3 months	3-month proteinuria was 70% lower in the RTX arm (95% CI, 35 to 86); relapse rates were 18.5% (RTX) and 48.1% (control) (P = 0.029)
Magnasco <i>et al.</i> , ³⁰ 2012	Open-label, RCT	SRNS unresponsive to CNI	1–16	31	3	Add-on RTX 375 mg/m ² × 2 (n=16)	Steroid and CNI (n=15)	Proteinuria reduction at 3 months	3-month proteinuria was not reduced in the RTX arm (change, –12% [95% CI, –73 to 110]; P = 0.77)
Iijima <i>et al.</i> , ⁵ 2014	Double-blind RCT	Complicated FRNS/SDNS	≤2	98	12	375 mg/m ² × 4 (n=24)	Placebo (n=24)	Relapse-free remission	Remission period, RTX versus placebo: 267 days (95% CI, 223 to 374) versus 101 days (95% CI, 70 to 155); HR, 0.27, 95% CI, 0.14 to 0.53; P<0.0001
Ruggenenti <i>et al.</i> , ⁷ 2014	Off-on trial	FRNS or SDNS, with underlying MCD or FSGS	Not specified	10 children and 20 adults	12	375 mg/m ² × 1 (n=28) or × 2 (n=2)	Status 1 year prior to RTX	Number of relapses and steroid maintenance dose	Relapse per year decreased from 2.5 (IQR, 2–4) to 0.5 (IQR, 0–1); P<0.001; steroid dose decreased from 0.27 mg/kg (IQR, 0.19–0.60) to 0 mg/kg (IQR, 0–0.23); P<0.001
Ravani <i>et al.</i> , ⁶ 2015	Open-label, noninferiority, RCT	SDNS	1–16	30	12	Add-on RTX 375 mg/m ² × 1 (n=15)	Prednisolone or steroid-sparing agents (n=15)	Proteinuria at 3 months and risk of relapse	3-month proteinuria was 42% lower in the RTX arm. The risk of relapse was reduced by 98% in RTX arm (HR, 0.02; 95% CI, 0.01 to 0.15)
Ahn <i>et al.</i> , ³¹ 2018	Open-label, RCT	CNI-dependent SDNS	<24	51	12	Add-on RTX 375 mg/m ² × 1–2 (n=35)	Steroid and CNI tapering (n=16)	Relapse-free remission at 6 months	Remission rates, RTX versus control: 74.3% versus 31.3%; P = 0.003
Basu <i>et al.</i> , ³² 2018	Open-label, RCT	SDNS not previously treated with steroid-sparing agent	3–16	120	12	375 mg/m ² × 2 (n=60)	Tacrolimus with tapering of alternate day steroid (n=60)	Relapse-free remission at 12 months	Remission, RTX versus tacrolimus: 54 (90.0%) versus 38 (63.3%); P<0.001; OR, 5.21; 95% CI, 1.93 to 14.07
Ravani <i>et al.</i> , ³³ 2021	Open-label, RCT	SDNS	3–24	30	12	375 mg/m ² × 1 (n=15)	MMF (750 mg/m ² per day) (n=15)	Relapse at 12 months	Relapse, RTX versus MMF: 2 (13%) versus 12 (80%); P = 0.008. A significantly higher odds of relapse among children in the MMF arm (OR, 26; 95% CI, 2.9 to 311.0). The study was terminated early due to unexpectedly high rates of relapse in the MMF arm
Ravani <i>et al.</i> , ¹⁶ 2021	Open-label, RCT	CNI-dependent SDNS	2–24	140	24	375 mg/m ² × 1 (n=70)	Ofatumumab 1.50 g/1.73 m ² × 1 (n=70)	Relapse at 12 months	Relapse, RTX versus ofatumumab 36 (51%) versus 37 (53%); OR, 1.06; 95% CI, 0.55 to 2.06
Mathew <i>et al.</i> , ³⁴ 2022	Open-label, noninferiority, RCT	Complicated FRNS/SDNS	3–18	40	12	375 mg/m ² × 2 (n=20)	Tacrolimus (n=20)	Relapse-free remission at 12 months	Remission, RTX versus tacrolimus: 11 (55%) versus 11 (55%). Noninferiority of RTX to tacrolimus was not demonstrated

Rituximab in Children with Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome

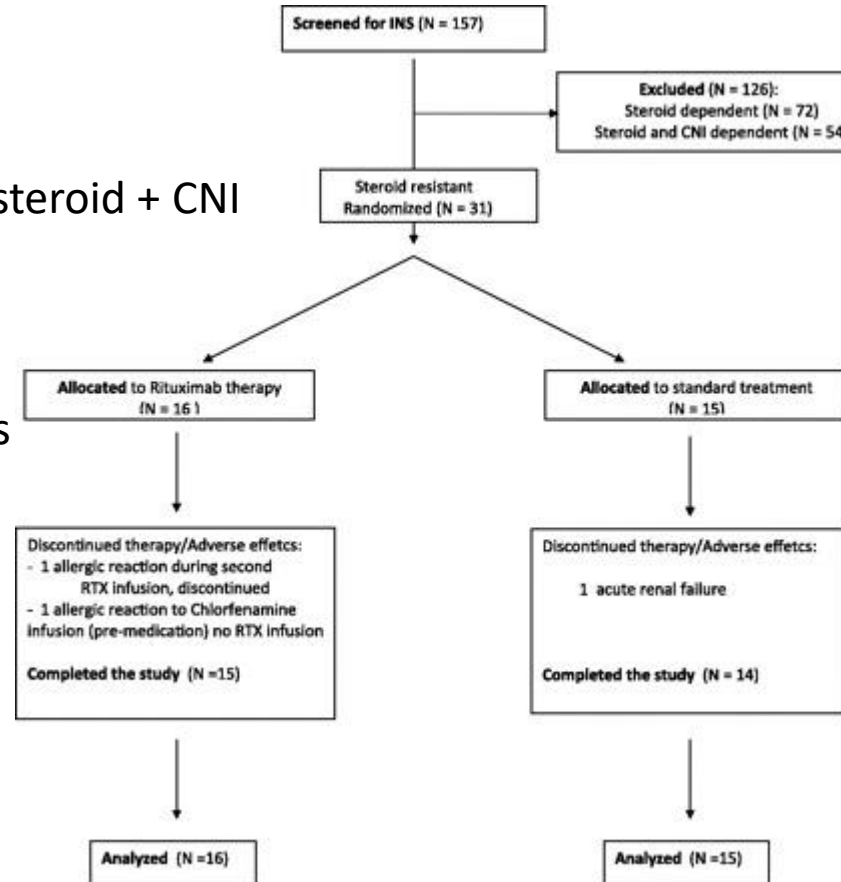
Magnasco, Alberto^{*}; Ravani, Pietro[†]; Edefonti, Alberto[‡]; Murer, Luisa[§]; Ghio, Luciana[‡]; Belingheri, Mirco[‡]; Benetti, Elisa[§]; Murtas, Corrado^{*}; Messina, Giovanni[‡]; Massella, Laura[¶]; Porcellini, Maria Gabriella^{**}; Montagna, Michela^{††}; Regazzi, Mario^{††}; Scolari, Francesco^{‡‡}; Ghiggeri, Gian Marco^{*}



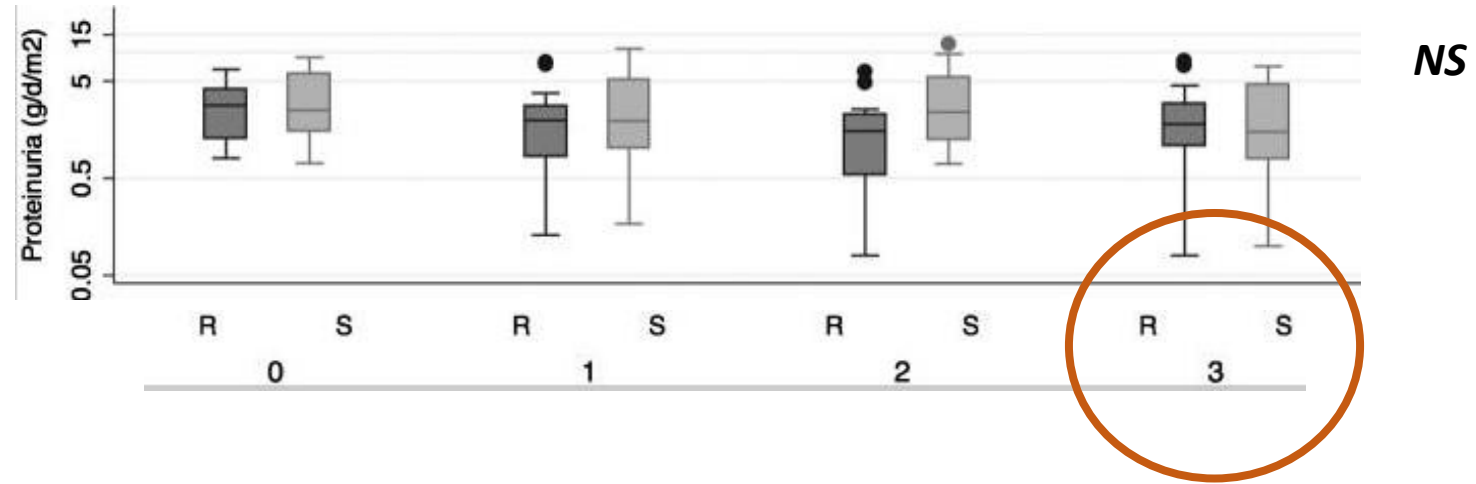
Unresponsive following 6-month steroid + CNI

RTX: 375mg/m² for 2 infusions
+ tapering Steroid/ CNI

Tapering Steroid/ CNI



RTX did not reduce proteinuria in SRNS at 3 months in RCT



R = Ritux group
S = Standard group

RCT, n=31

Retrospective cohorts: 30-60% attained PR/CR

Table 3. Summary of clinical trials and selected observational studies on the use of rituximab in steroid-resistant nephrotic syndrome

Study	Study Design	Study Population	No. of SRNS Patients Analyzed	Rituximab Dosing, mg/m ²	Control/Comparative Arm	All	Remission		Remarks
							Complete	Partial	
Prytula <i>et al.</i> , ⁴⁹ 2010	Survey	SRNS ± CNI-resistance	27	375–1875	NA	18 (66.7%)	6 (22.2%)	12 (44.4%)	Proteinuria was not reduced at 3 months by rituximab (change, –12% [95% CI, –73 to 110]; <i>P</i> = 0.77)
Magnasco <i>et al.</i> , ³⁰ 2012	Open-label, RCT	SRNS unresponsive to steroid and 6 months CNI	16	Rituximab 375 × 2 (<i>n</i> = 16)	Steroid and CNI (<i>n</i> = 15)	3 (18.8%)	NR	NR	
Ito <i>et al.</i> , ⁵⁰ 2013	Survey	SRNS unresponsive to steroid and additional IS	19	NR	NA	12 (63.2%)	6 (31.6%)	6 (31.6%)	
Kamei <i>et al.</i> , ⁴⁸ 2014	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and CNI	10	375–1500	NA	8 (80%)	7 (70%)	1 (10%)	
Basu <i>et al.</i> , ⁴⁷ 2015	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and 6 months CNI	24	750–1500	NA	16 (66.7%)	5 (20.8%)	11 (45.8%)	
Sinha <i>et al.</i> , ⁵¹ 2015	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and 6 months CNI	58	750–1500	NA	17 (29.3%)	7 (12.1%)	10 (17.2%)	
Hoseini <i>et al.</i> , ⁵² 2018	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and 6 months CNI	23	1500	NA	11 (47.8%)	3 (34.8%)	3 (13.3%)	
Ahn <i>et al.</i> , ³¹ 2018	Open-label, single arm trial	SRNS unresponsive to steroid and 3 months CNI	23	375–750	NA	9 (39.1%)	7 (30.4%)	2 (8.7%)	
Sinha <i>et al.</i> , ⁵³ 2020	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and 6 months CNI	31	750	NA	18 (58.1%)	3 (25.8%)	10 (32.3%)	
Bazargani <i>et al.</i> , ⁵⁴ 2022	Retrospective cohort	SRNS unresponsive to steroid and additional IS	22	1500	NA	14 (63.6%)	5 (22.7%)	9 (40.9%)	

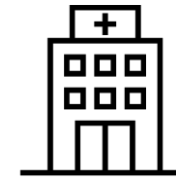
SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; CNI, calcineurin inhibitor; NA, not available; RCT, randomized controlled trial; NR, not reported; CI, confidence interval; IS, immunosuppression.

Aim:

- To evaluate the efficacy and safety of RTX in SRNS
- To identify patient subgroups benefit from RTX

Method:

- International, multi-centre, retrospective cohort study
- Recruitment through existing network & IPNA



**28 paediatric
nephrology
centres**



**19 Countries
Asia, Oceania, Europe
& North America**

Inclusion & exclusion criteria

- Inclusion criteria
 - Children (1-18 years) with SRNS
 - Non-remission after steroids & CNIs
 - RTX as rescue therapy before 21 years
 - >6 months follow-up after RTX
- Exclusion criteria
 - Advanced CKD 4-5
 - Positive Genetics or Secondary NS
 - TPE/ Biologics before, during and after rituximab

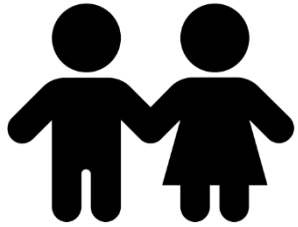
Primary Outcomes

- Remission status by 3, 6 and 12 months
- Defined by IPNA/ KDIGO guidelines

CR	UPCR \leq 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) or negative or trace dipstick on three or more consecutive occasions.
PR	UPCR > 20 but < 200 mg/mmol AND serum albumin \geq 30 g/L.
NR	None of the above

- Secondary outcomes: kidney failure, safety profiles..

Patient cohort

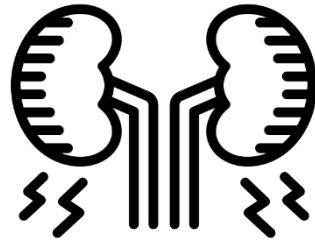


246 Patients

Initial SR, n=112
Late SR, n=134

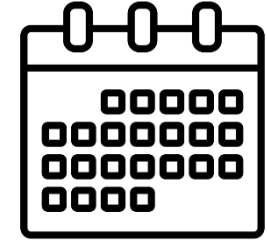
Age 6.9 ± 4.2 years
55% boys

50% South Asians
23% White
14% East Asians



Renal histology

FSGS 57%
Minimal Change Disease 33%
Others 10%



Created by Muhammad Auns
from Noun Project

FU duration

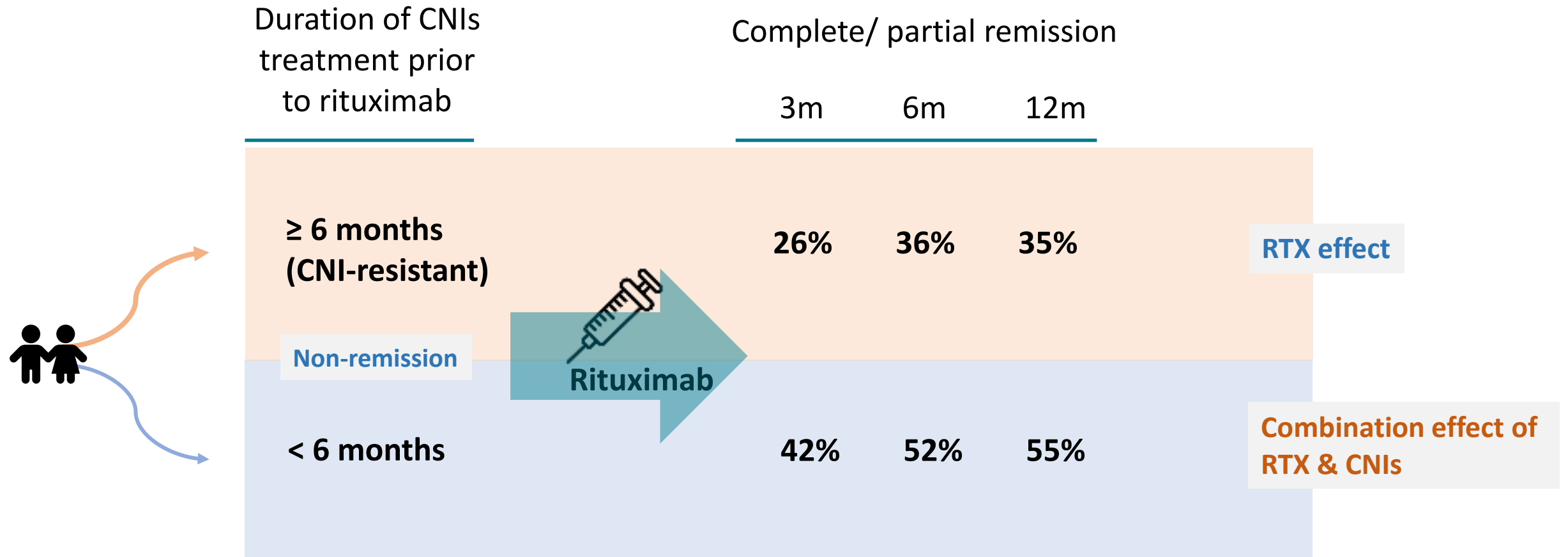
32.4 months

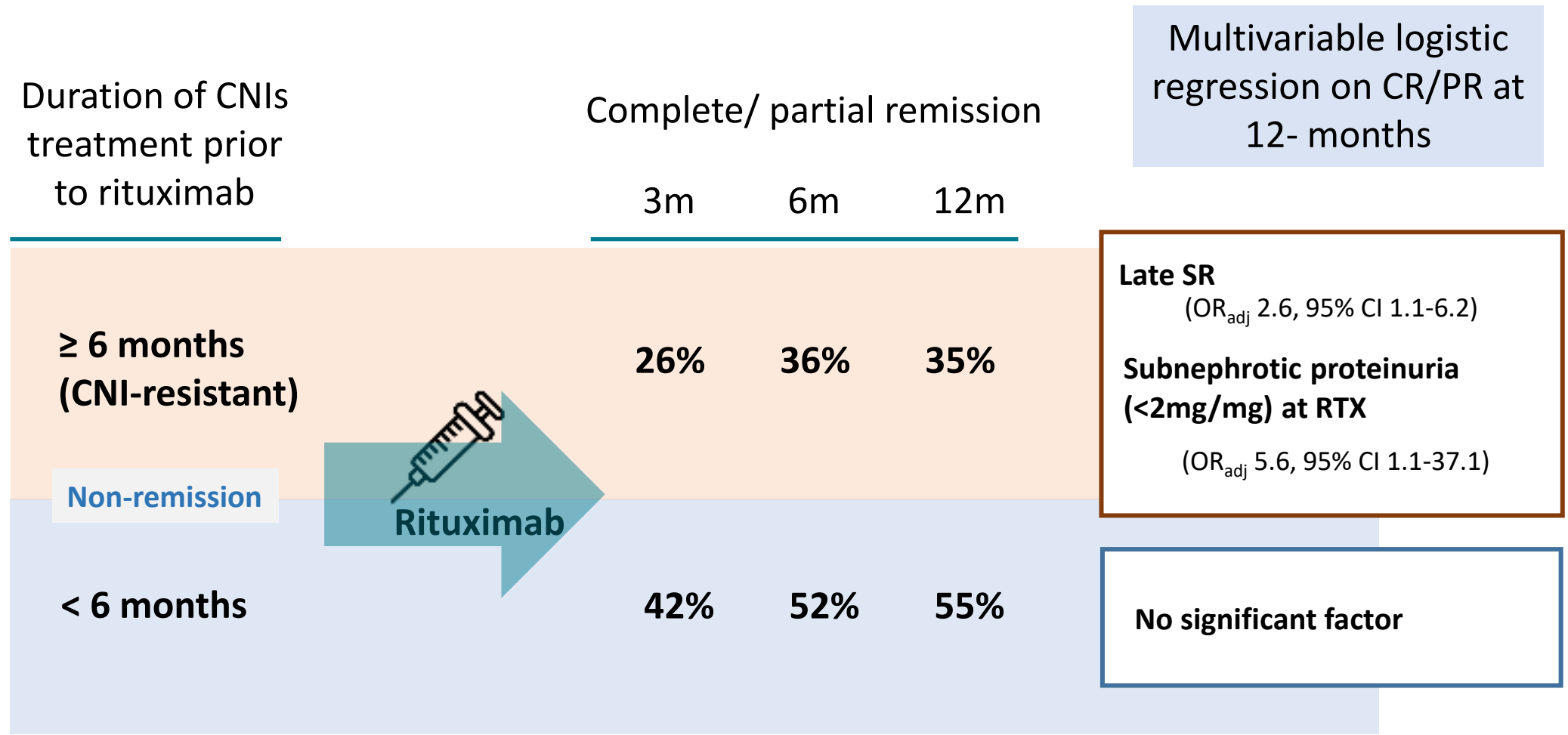
RTX Dosing

750mg/m² (46.3%)
1500mg/m² (40.7%)

99.2% B-cell depleted
Time-to-repopulate
7.2m (IQR, 4.6-10.5)

Primary outcome on remission





Duration of CNIs treatment prior to rituximab

Complete/ partial remission

3m 6m 12m

Multivariable logistic regression on CR/PR at 12- months

≥ 6 months (CNI-resistant)

Non-remission



< 6 months

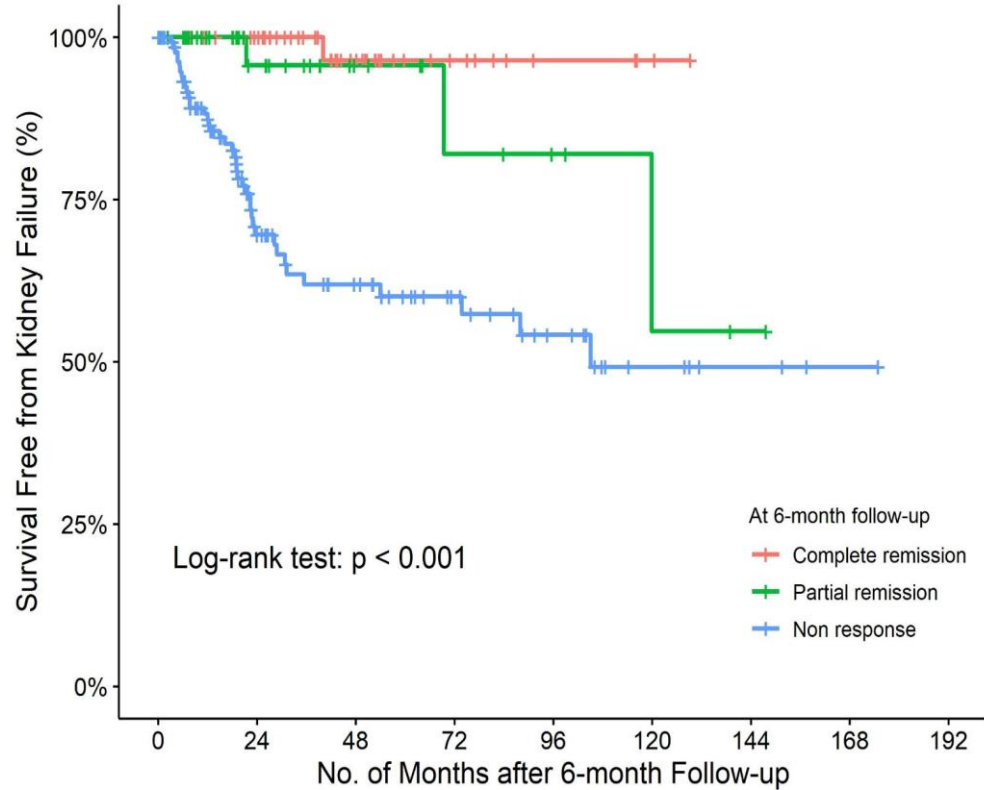
26% 36% 35%

42% 52% 55%

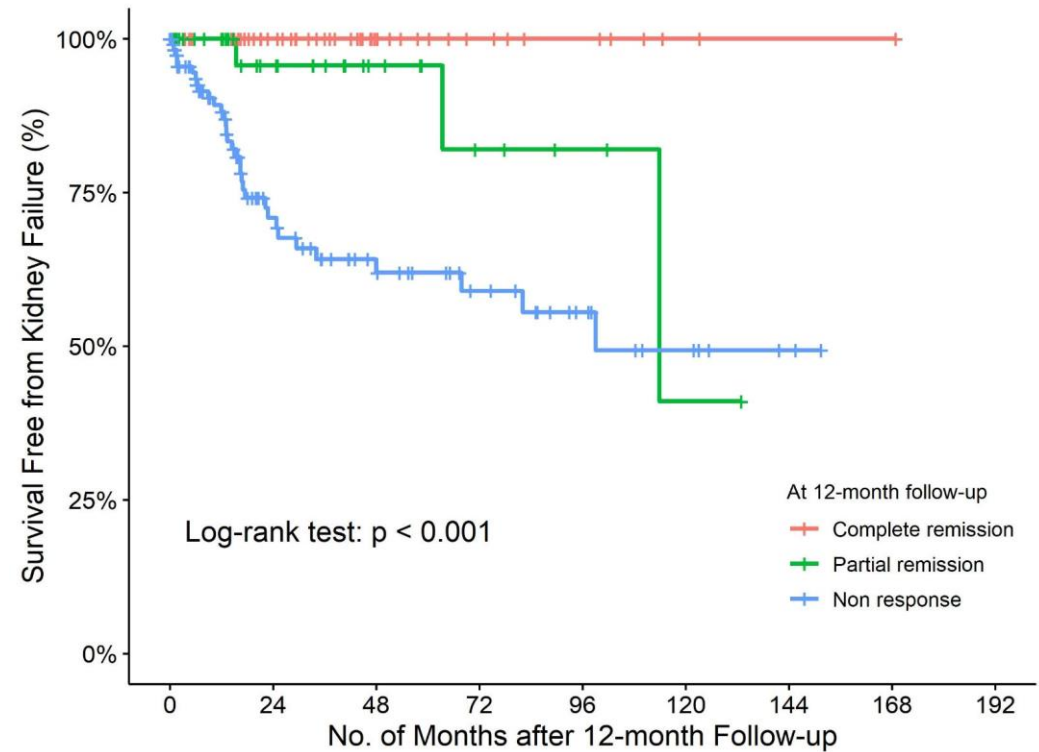
Late SR (OR_{adj} 2.6, 95% CI 1.1-6.2)
Subnephrotic proteinuria (<2mg/mg) at RTX (OR_{adj} 5.6, 95% CI 1.1-37.1)

No significant factor

Non-response is associated with kidney failure




Remission status at 6 months



Remission status at 12 months

Safety Profiles

Adverse events by frequency	
	Adverse events (35%)
	Hypo-IgG (12.6%)
	Infusion reaction (11.8%)
	Infection (5.7%)
	Neutropenia (1.6%)

Limitations

- Retrospective design
- Heterogeneous immunosuppression and monitoring protocol
- Potential undiagnosed genetic diseases
- Under-reporting of hypogammaglobulinemia

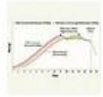
Conclusion

- Rituximab enhanced remission in a subgroup of patients
- Late SR and sub-nephrotic range proteinuria are favorable predictive factors for CNI-resistant SRNS
- Non-response predicts kidney failure

Ofatumumab as rescue therapy



PERSPECTIVE
Will Medicare Price Negotiation
Delay Cancer-Drug Launches?



NEJM
医学前沿



PERSPECTIVE
Wedding Websites, Free Speech,
and Adverse Drug Effects

ORIGINAL ARTICLE
Adjunctive Dexamethasone for
Tuberculous Meningitis in HIV-
Positive Adults



IM/
ME
Bro

CORRESPONDENCE

Ofatumumab for Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome



ORIGINAL ARTICLE

Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome

Chia-Shi Wang^{1,2,3} · Rochelle Schmidt Liverman² · Rouba Garro^{1,2} ·
Roshan Punnoose George^{1,2} · Anastacia Glumova² · Alana Karp^{1,2} ·
Stephanie Jernigan^{1,2} · Barry Warshaw^{1,2}

BMJ Case Reports

Home / Archive / Volume 2015, Issue



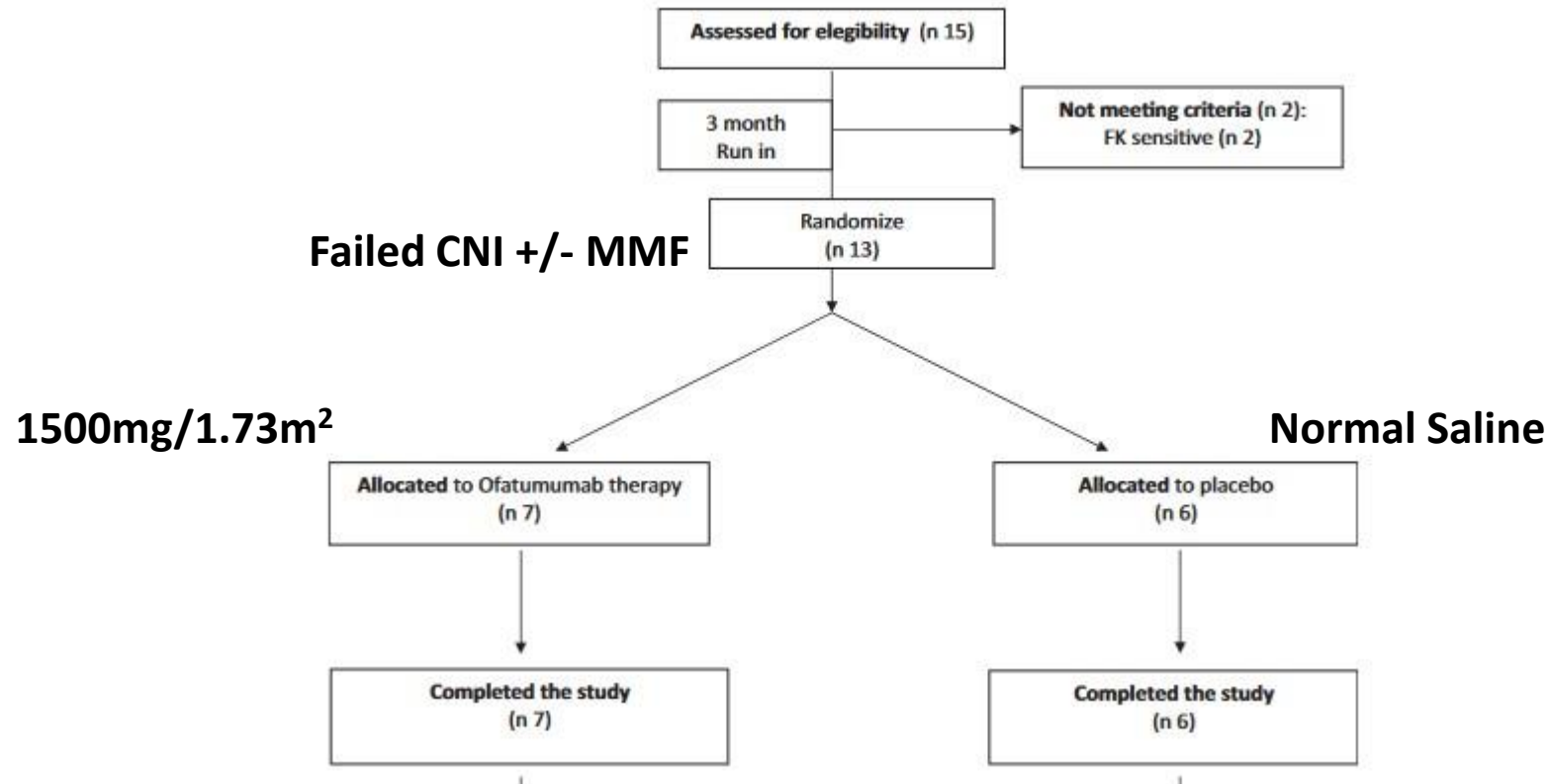
CASE REPORT

Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome

Alice Bonanni¹, Roberta Rossi¹, Corrado Murtas², Gian Marco Ghiggeri¹

Low-dose ofatumumab for multidrug-resistant nephrotic syndrome in children: a randomized placebo-controlled trial

Pietro Ravani¹ · Isabella Pisani² · Monica Bodria³ · Gianluca Caridi³ · Maria Ludovica Degl'Innocenti³ · Gian Marco Ghiggeri³ 



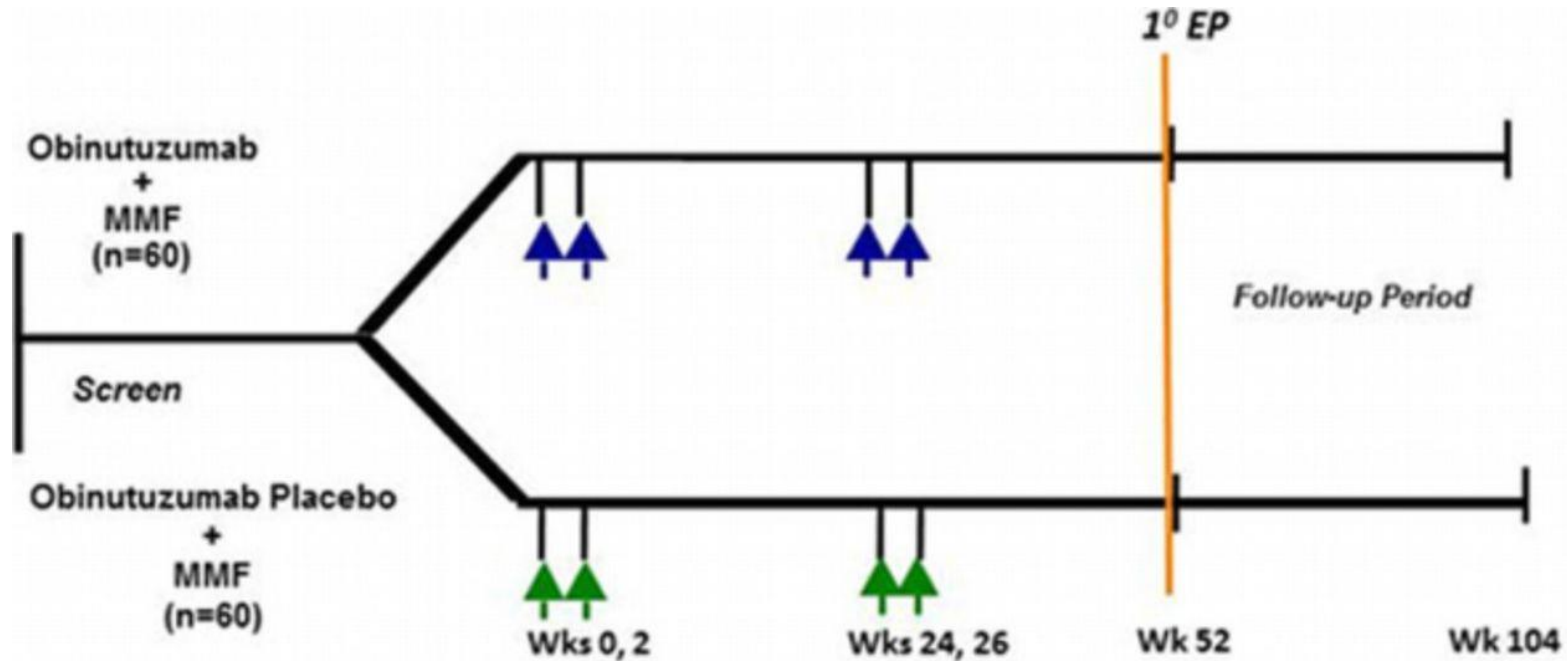
Study terminated due to futility

All patients remained nephrotic

Obinutuzumab – 2nd generation anti-CD20 agent

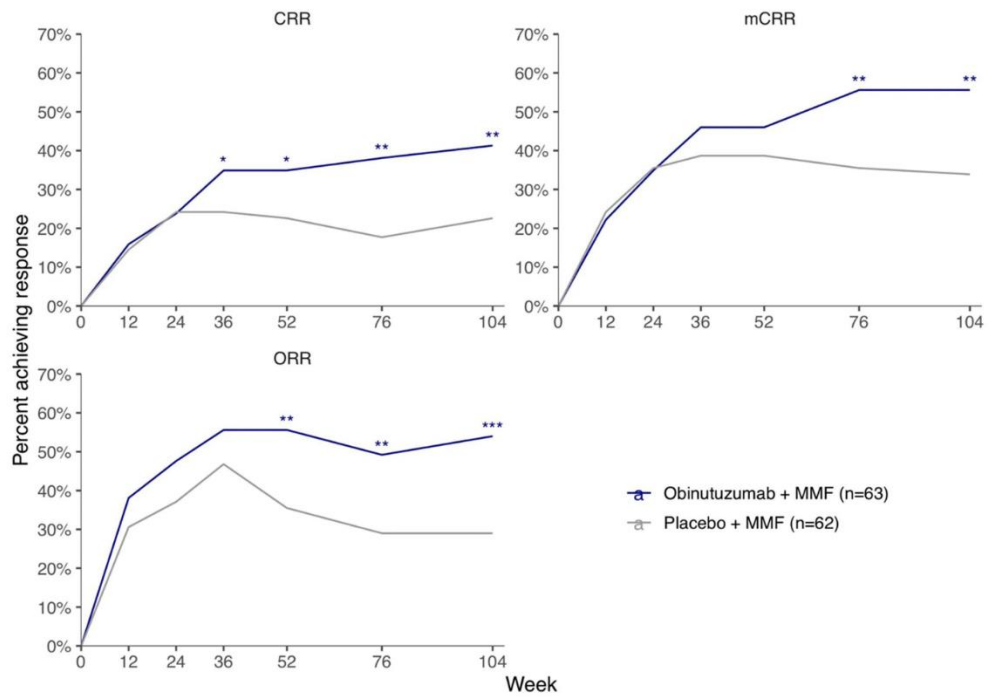
- Obinutuzumab (Gazyva) is an existing drug licensed for treating cancers.
- Monoclonal antibody that blocks the CD20 protein in immune B cells, Obinutuzumab is an emerging treatment for lupus disease particularly **secondary non-depletion non-response (2NDNR) to Rituximab.**

NOBILITY Trial for LN (Obinutuzumab + MMF)



- ▲ = Obinutuzumab infusion 1000mg
- ▲ = Placebo infusion

Obinutuzumab dosing: 1000 mg x 2 (Days 1, 15) repeated at Month 6
Target MMF dose: 2.0–2.5 g/day
IV Methylprednisolone: 1–3 infusions of 1000 mg prior to randomization
Prednisone dose: 0.5 mg/kg tapered over 12 weeks



* P < 0.2 ** P < 0.05 *** P < 0.01

Renal responses over time. CRR, complete renal response; mCRR, modified CRR; MMF, mycophenolate mofetil; ORR, overall renal response

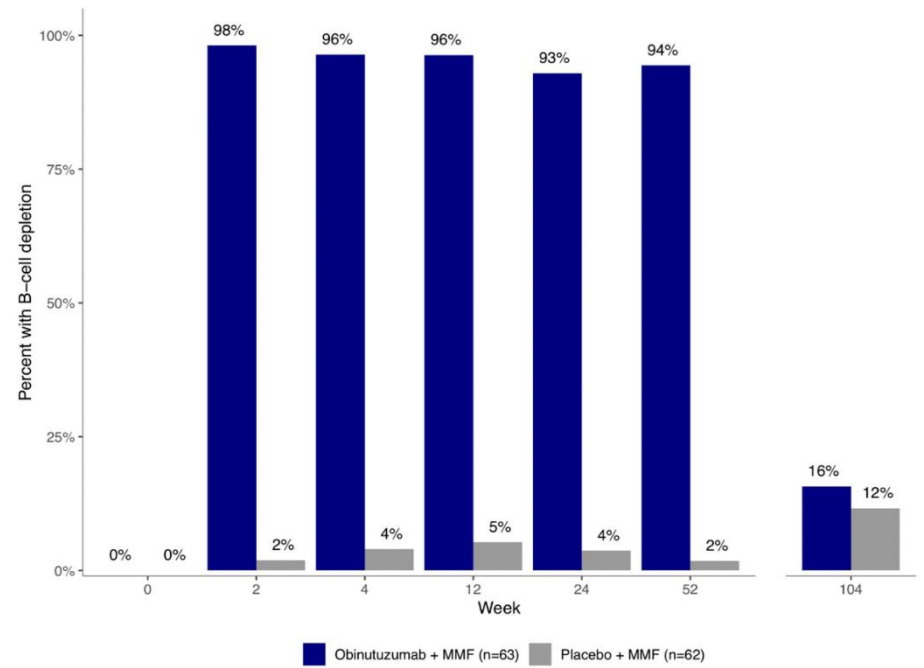


Figure 4 Proportions of patients with B-cell depletion over time. B-cell depletion is defined as an absolute CD19 count ≤ 5 cells/μL. MMF, mycophenolate mofetil.

Significantly better renal response w/ OBI

More prolonged B depletion: 94% at 52 week

No data in SRNS for children

ORIGINAL ARTICLE: GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL DISEASES

Obinutuzumab in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children

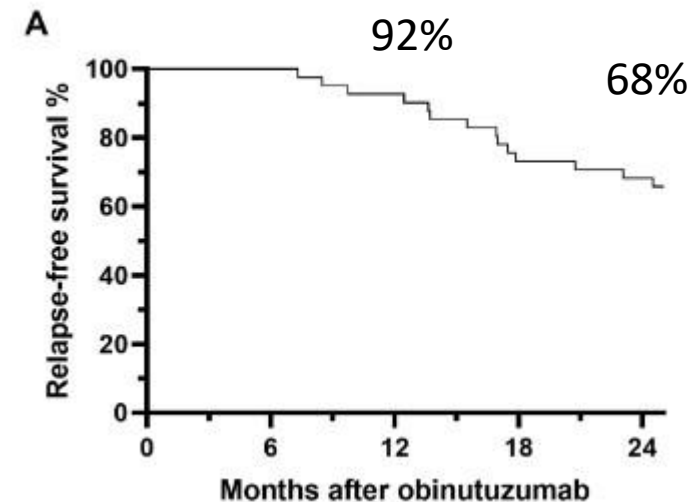
Dossier, Claire¹; Bonneric, Stéphanie¹; Baudouin, Veronique¹; Kwon, Theresa¹; Prim, Benjamin¹; Cambier, Alexandra¹; Couderc, Anne¹; Moreau, Christelle²; Deschenes, Georges¹; Hogan, Julien^{1,3,a}

Obinutuzumab
2nd Generation Anti-CD20



- FRSDNS, n=41
- Ritux resistance or relapse after ritux
- 1 single infusion of Obi 300mg/1.73m²
- Cessation of IS within 2 months

- B cell depletion 8.3m, longer than ritux
- Infusion reaction 12%, neutropenia 21%
- HypoIgM (83%)



The way forward

BEGINS: B-cell therapy Exploration Group for Idiopathic Nephrotic Syndrome



Part 1 – Clinical

Prospective clinical observational study

An international, multi-centre prospective observational study involving children with frequently relapsing, steroid dependent nephrotic syndrome who are naïve to Anti-CD20 to understand the treatment efficacy and safety profile in long-term.

Part 2 - Translational

Understanding the genetic architecture of nephrotic syndrome

Genomics



Defining unique disease subgroups and finding targets for drug development

Transcriptomic



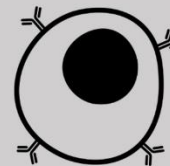
Identifying potential urinary biomarkers to guide re-dose strategy prior to disease relapse

Proteomics

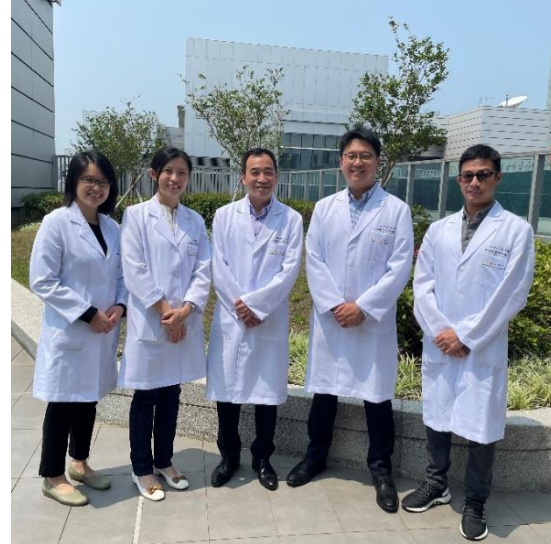


Treatment prognostication and individualization through understanding the effect of rituximab on the T- and B-cell immunology

Immunophenotyping



Integrating Multi-omics Data



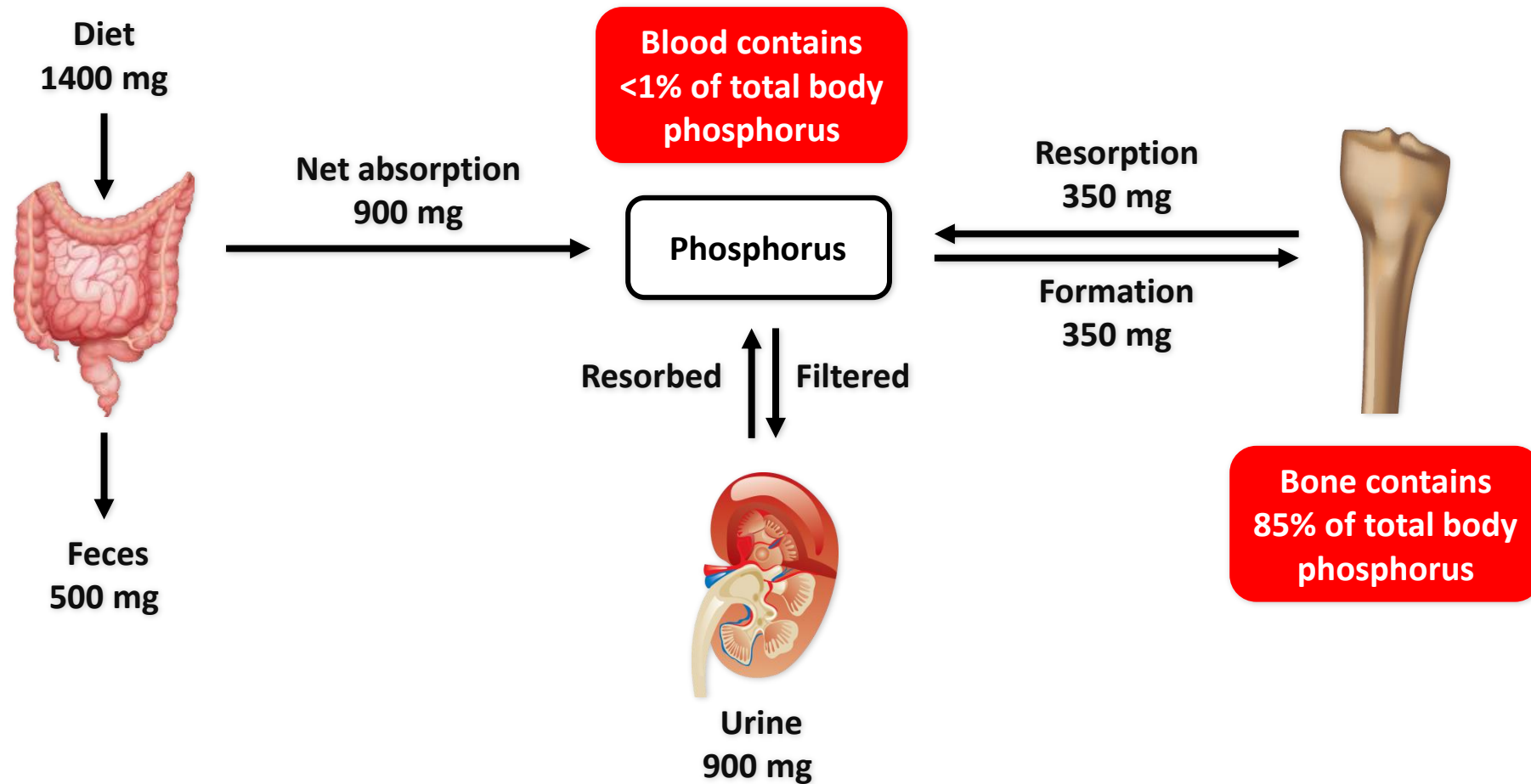
Thank you!

X-linked Hypo-phosphatemic rickets

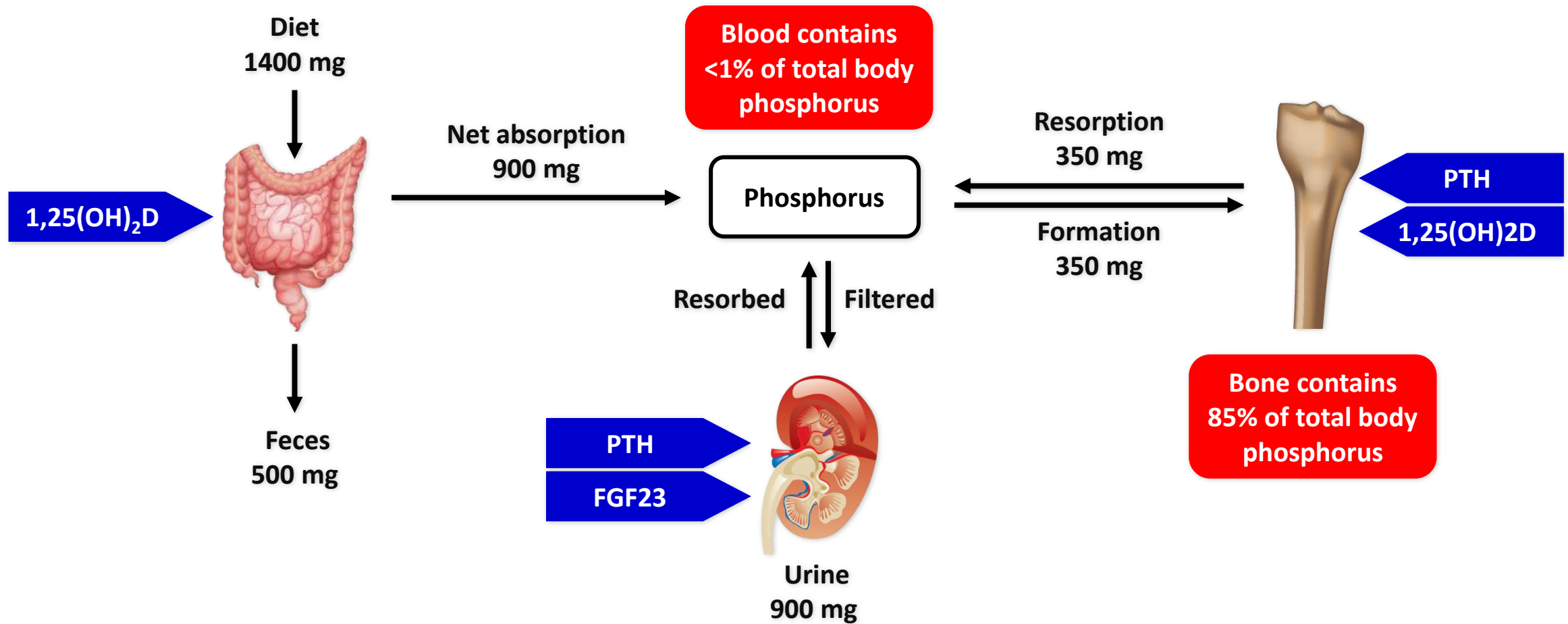
Francesco Emma

Division of Nephrology
Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

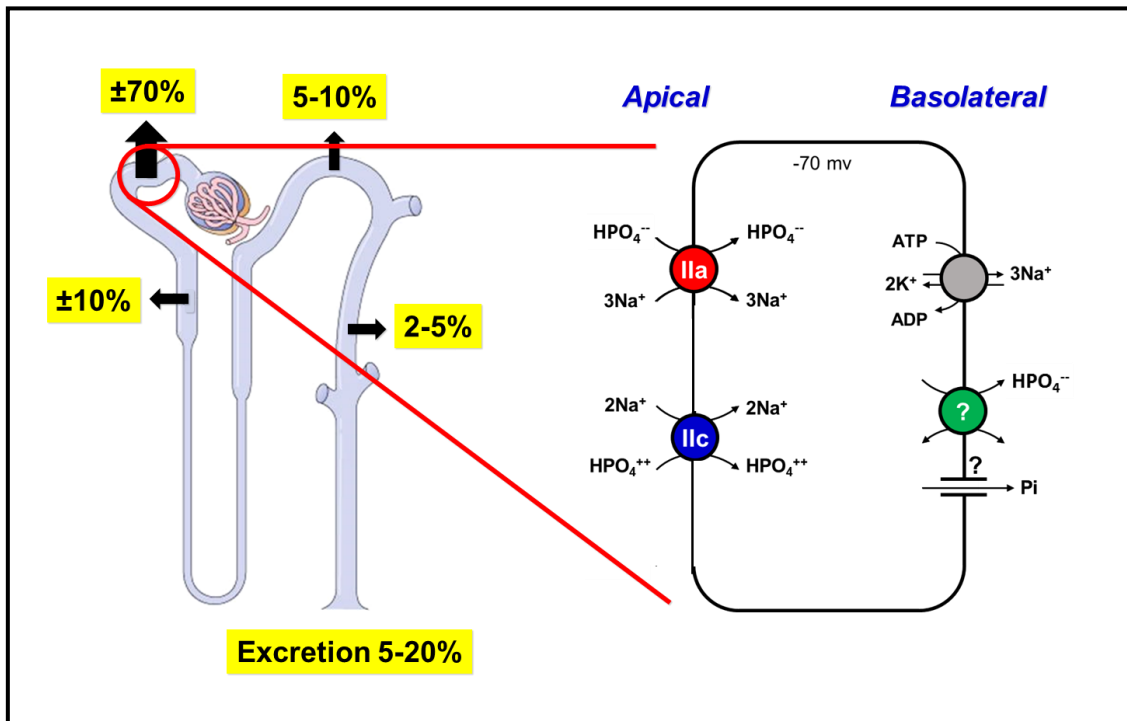
The intestine, kidneys and bone maintain phosphorus levels



The intestine, kidneys and bone maintain phosphorus levels

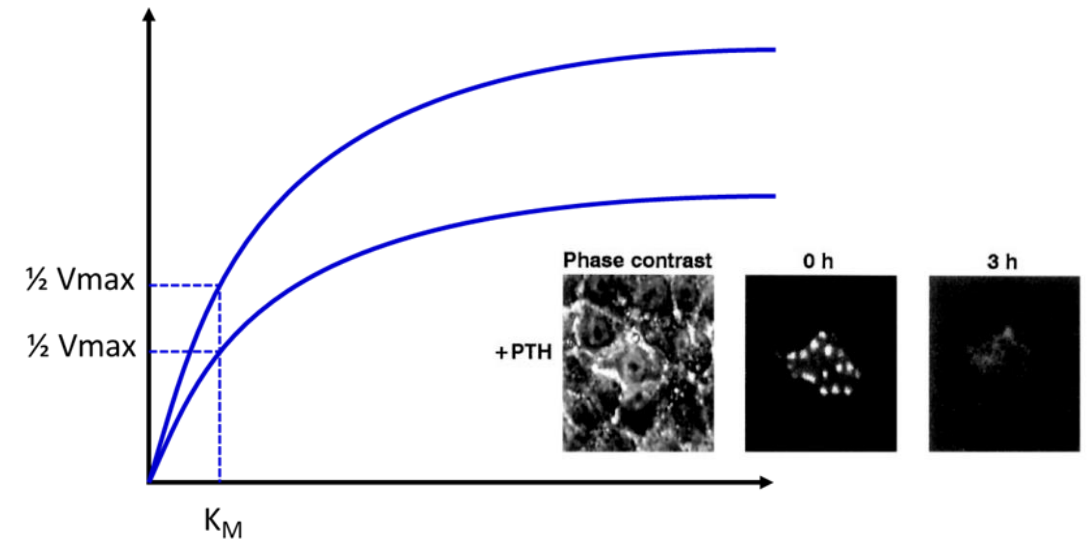


NaPi2a and NaPi2c mediate Pi reabsorption in proximal tubular cells

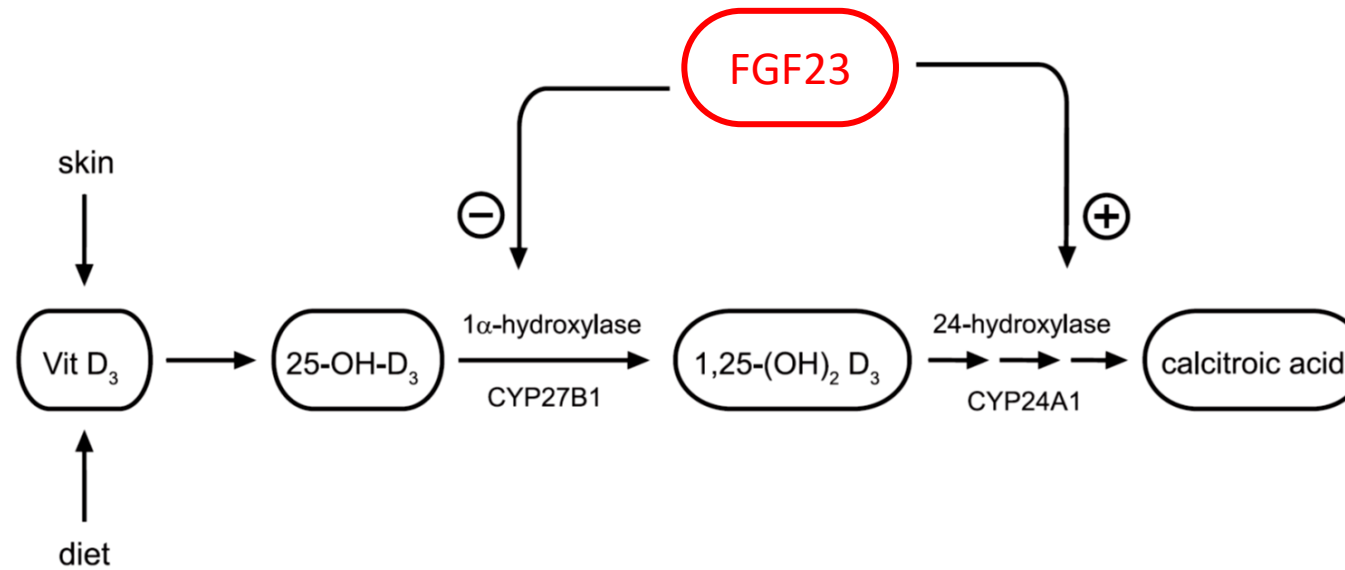


PTH and FGF23 promote endocytic retrieval

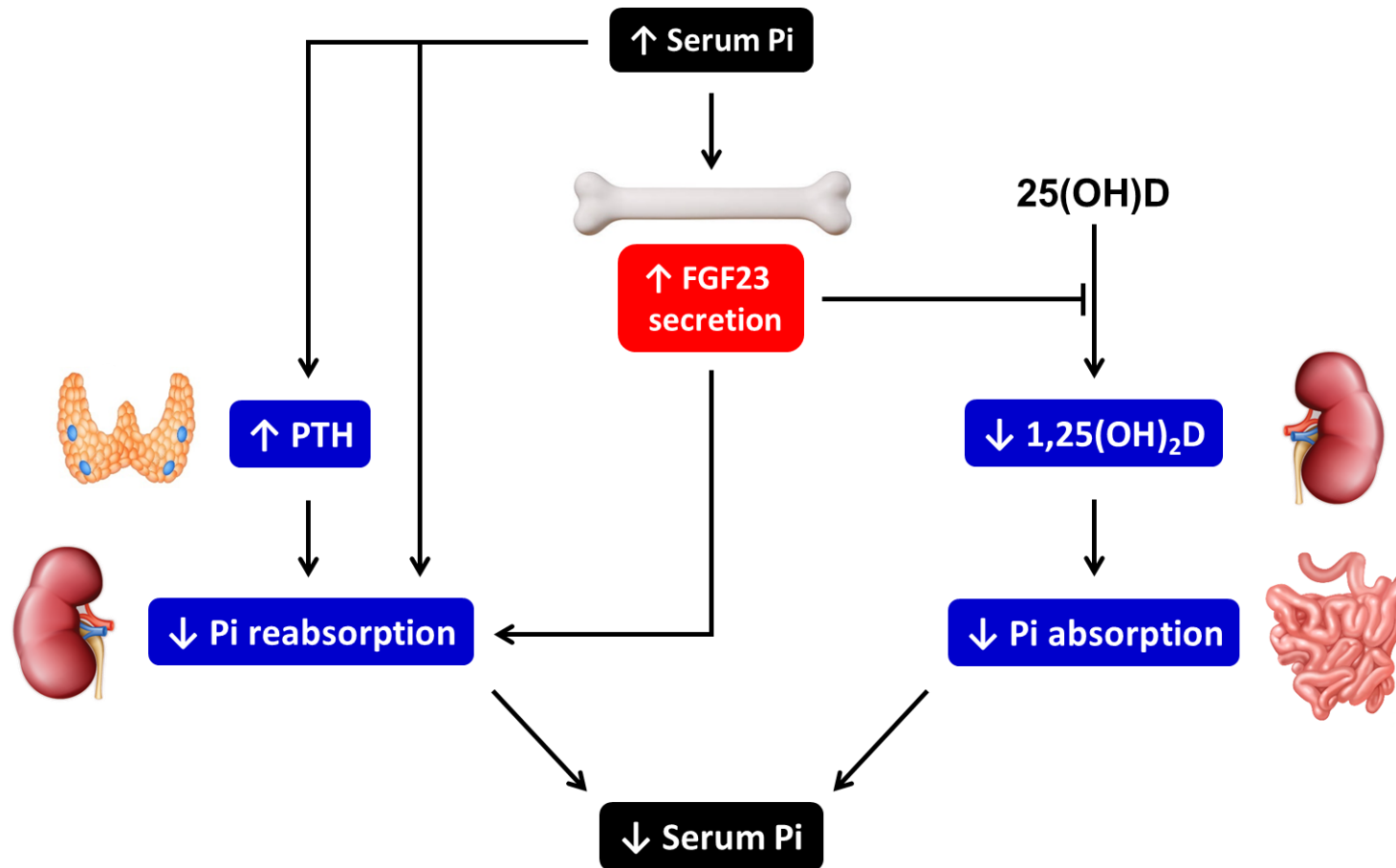
- Changes in maximal transport capacity (V_{max})
- No changes in the affinities for Pi or Na ions (K_M)
- Effects are inhibited by paclitaxel and colchicine



FGF23 inhibits Vitamin D3 activation in proximal tubular cells



Metabolic and hormonal responses to high dietary / serum phosphorus



X-linked Hypophosphatemia (XLH)

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

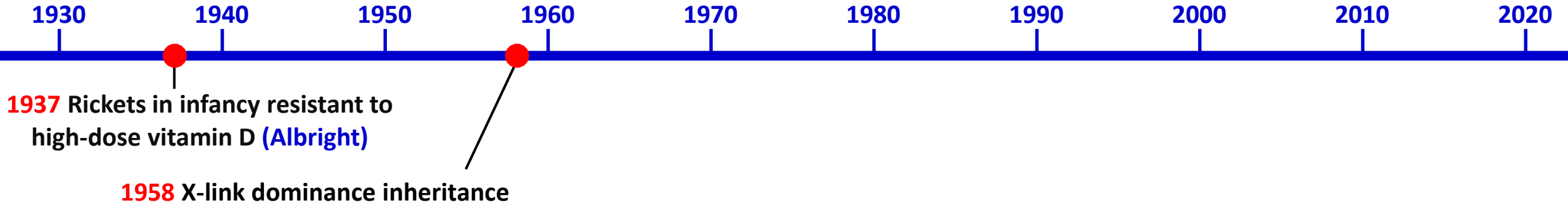
2020



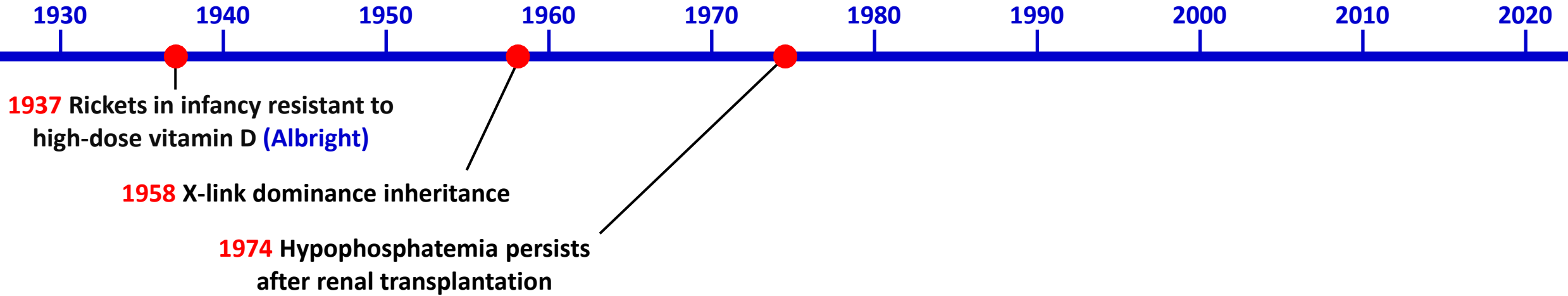
1937 Rickets in infancy resistant to high-dose vitamin D (**Albright**)



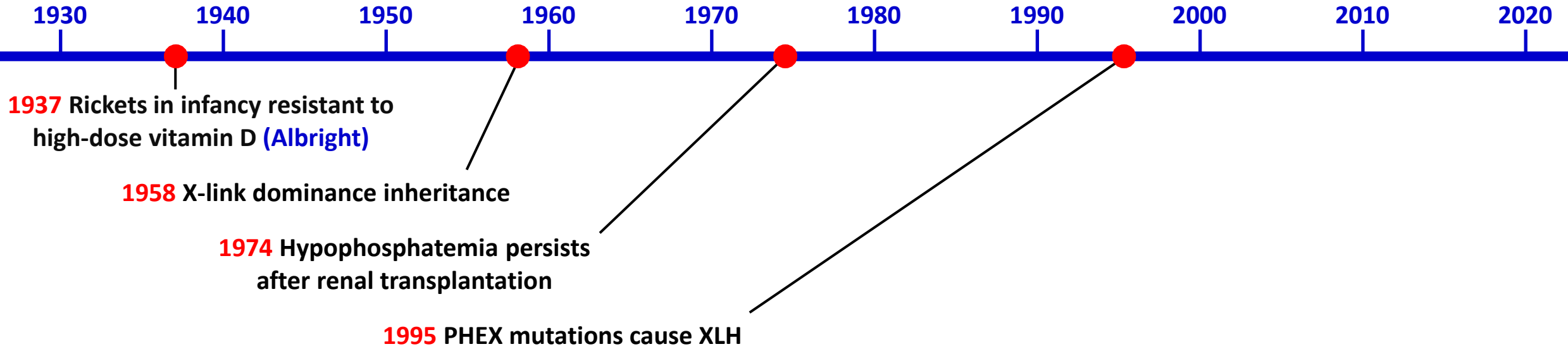
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



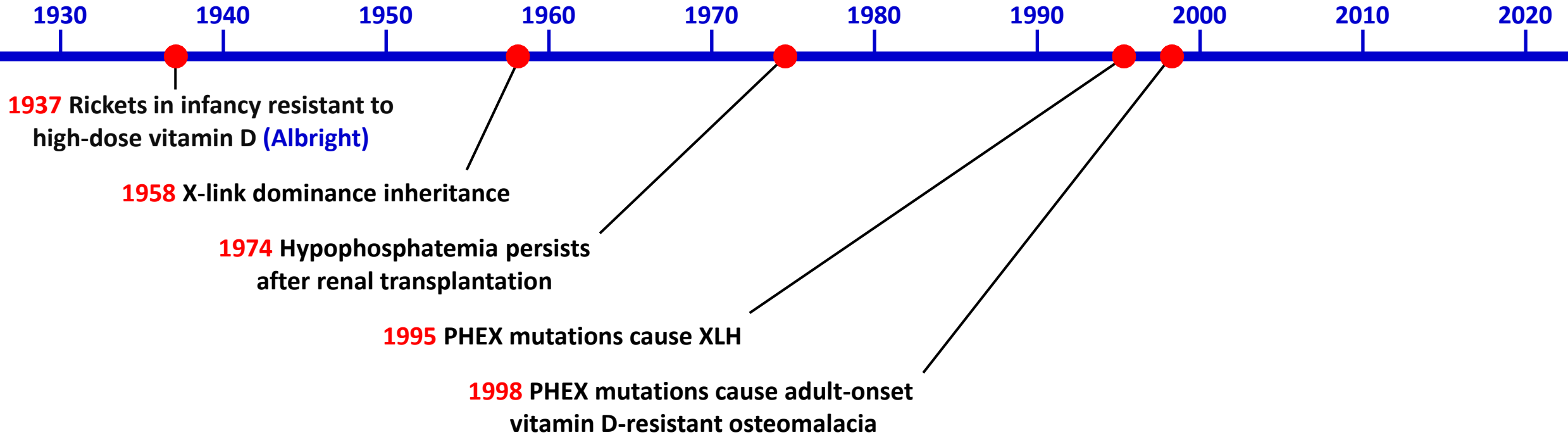
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



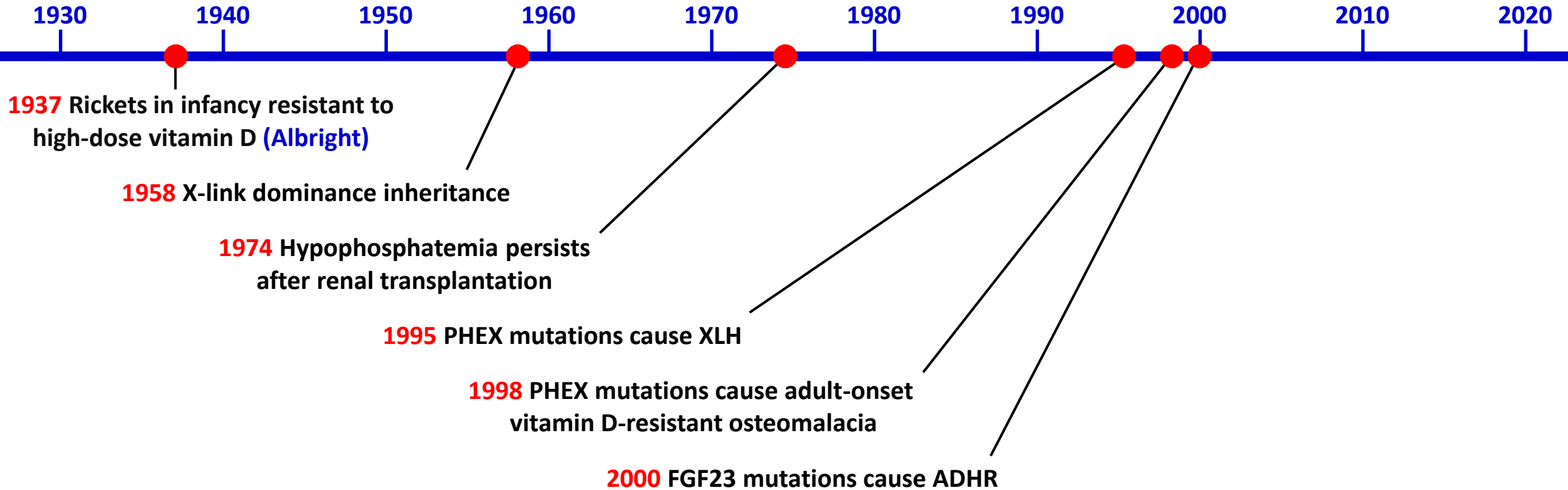
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



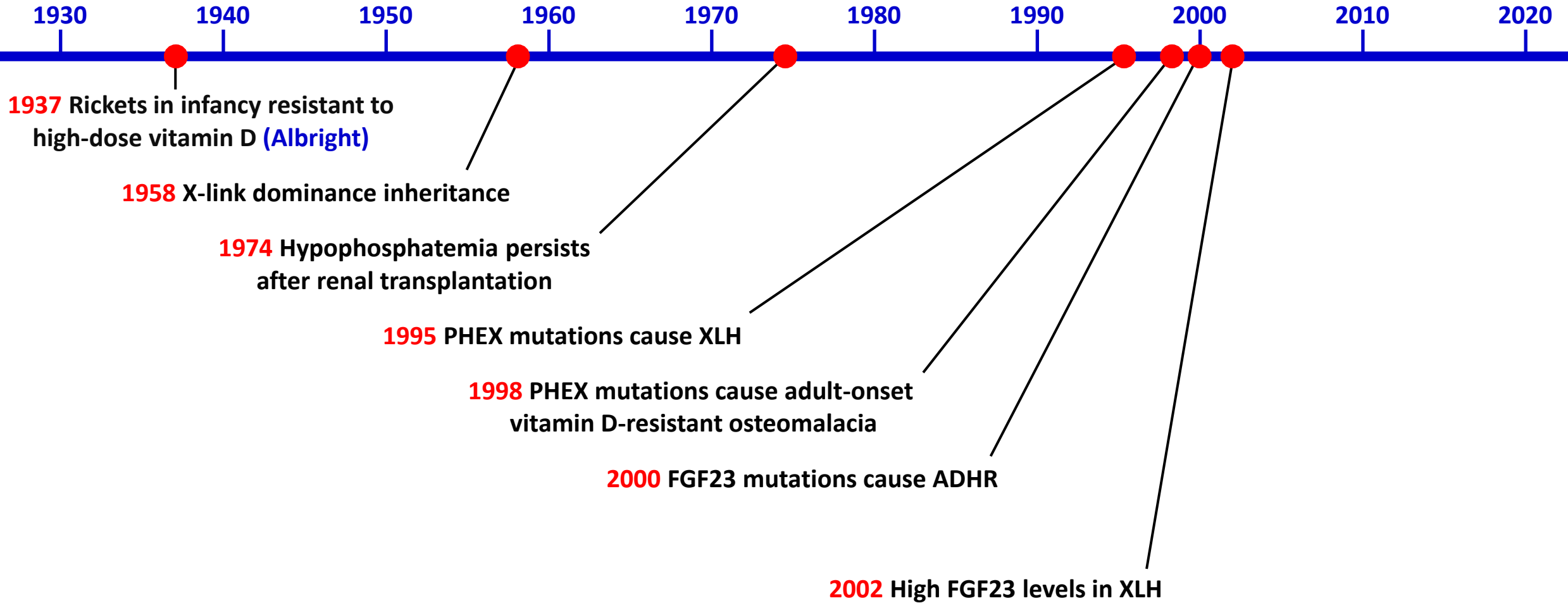
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



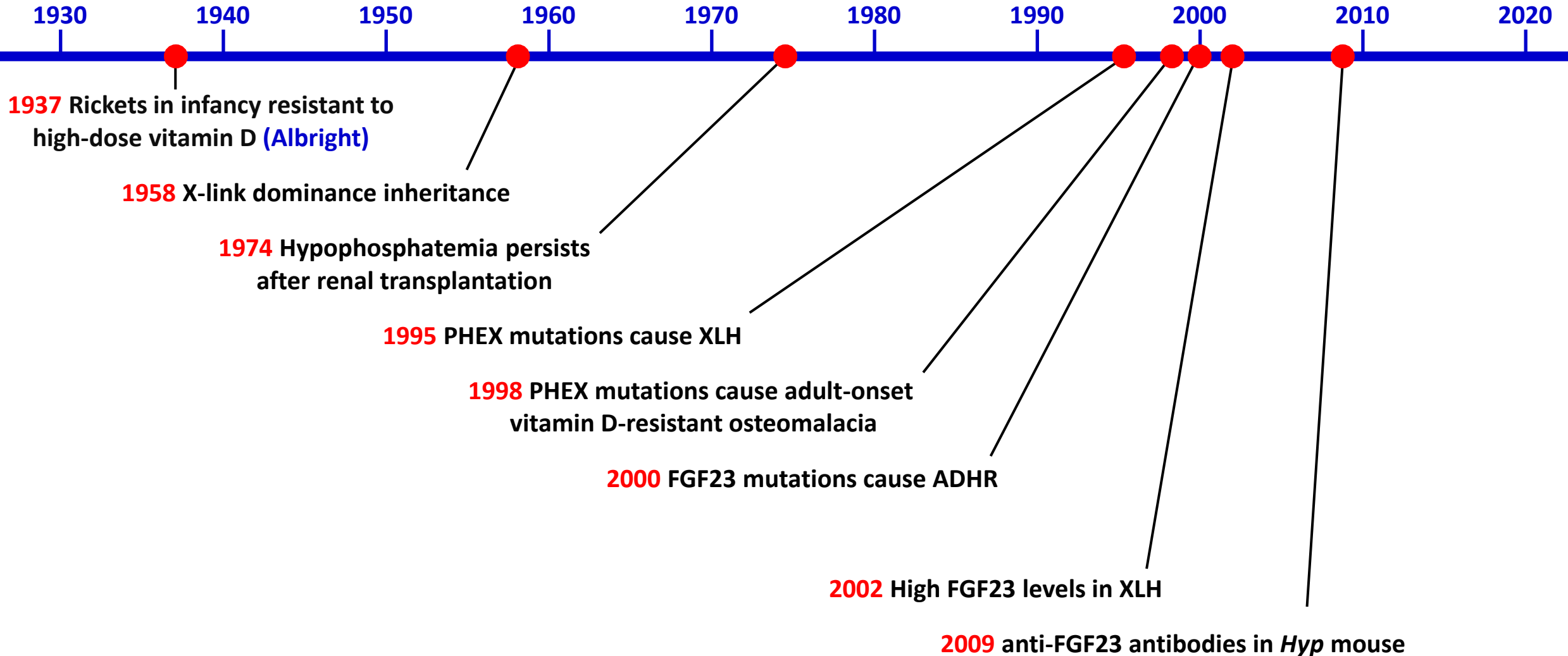
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



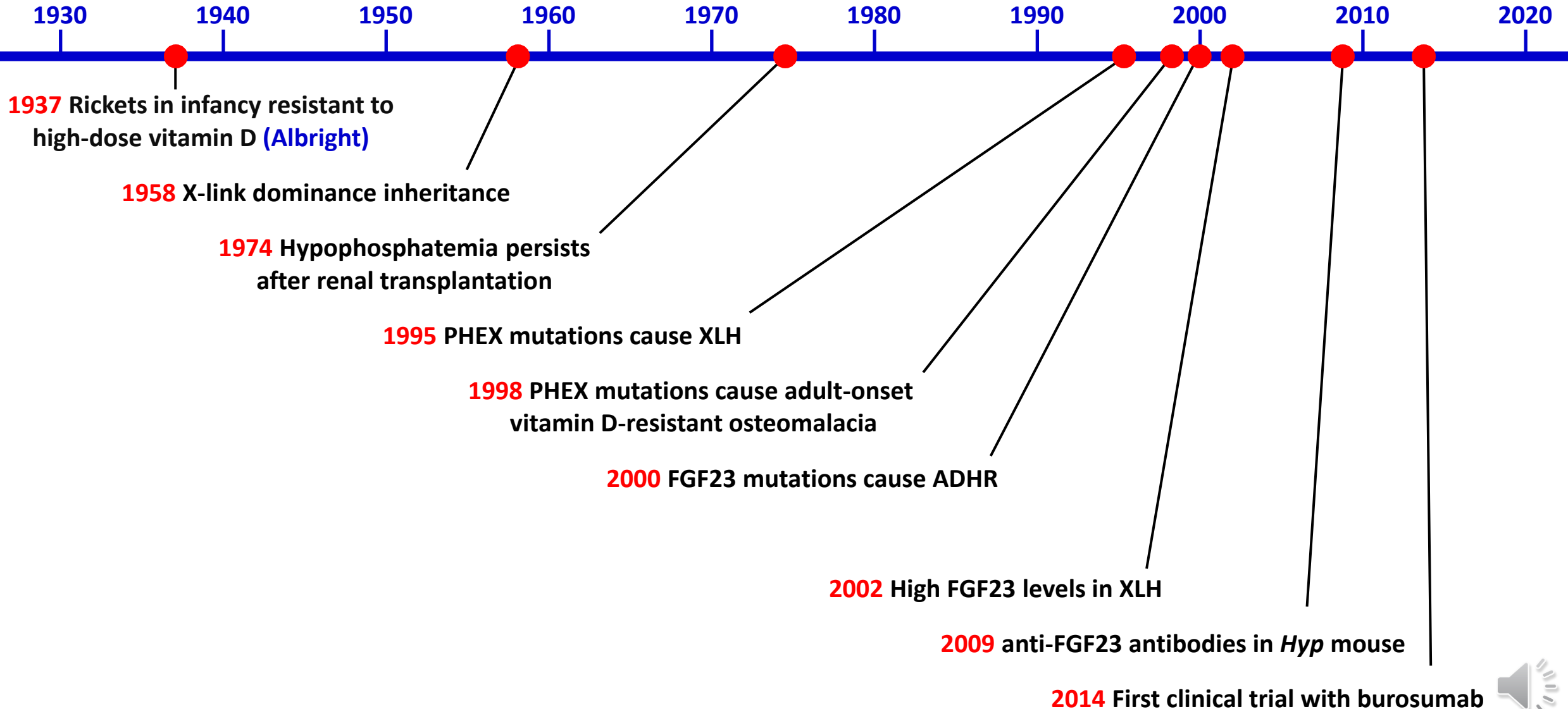
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



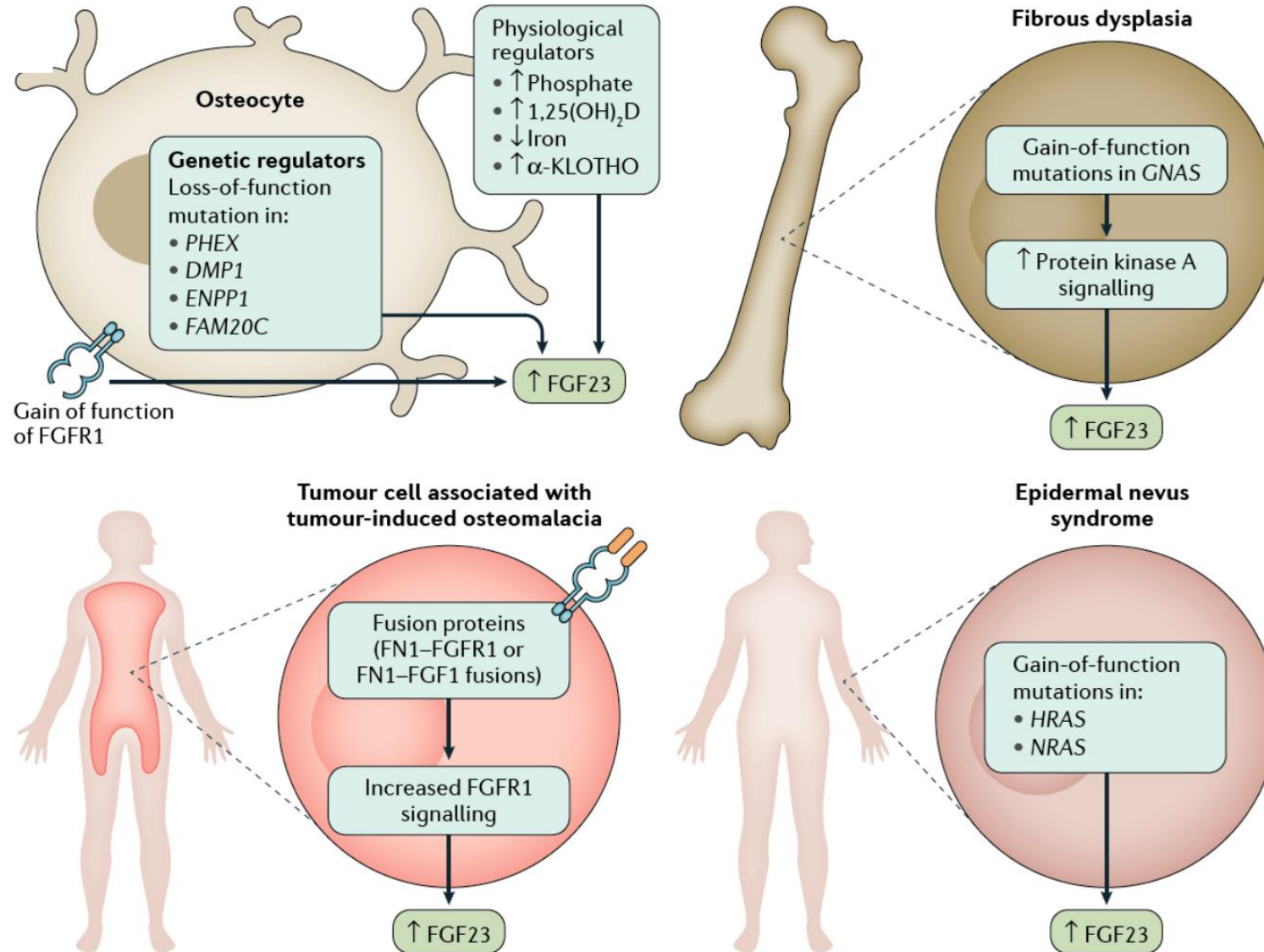
X-linked Hypophosphatemia (XLH)



X-linked Hypophosphatemia (XLH)



FGF23: tissue sources and mechanisms of regulation



Hypophosphatemia with normal / low FGF23

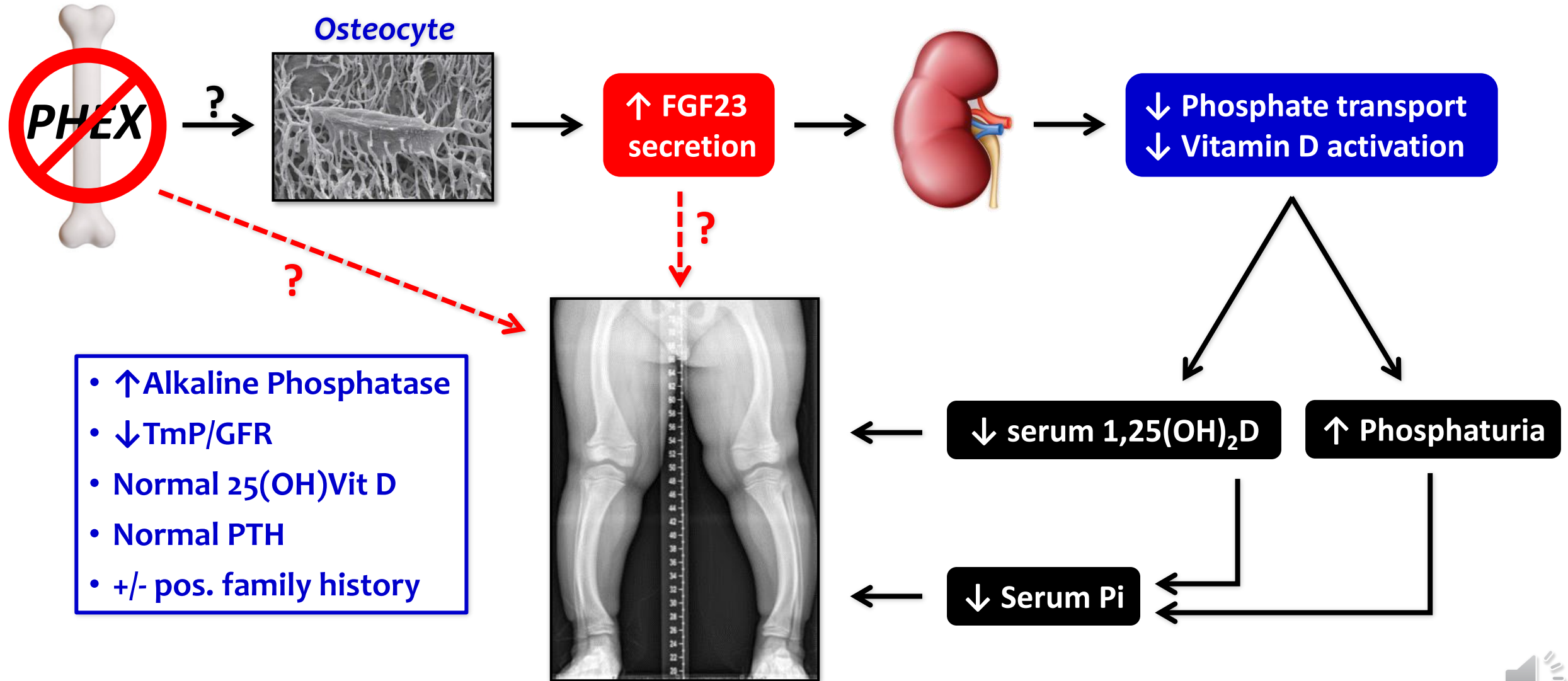
Disorder	Gene Mutation	Serum Pi TmP/GFR	1,25(OH) ₂ D
Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH)	SLC34A3 (NPT2c)	↓	(↓)
Idiopathic infantile hypercalcemia (IIH)	SLC34A1 (NPT2a)	↓	(↓)



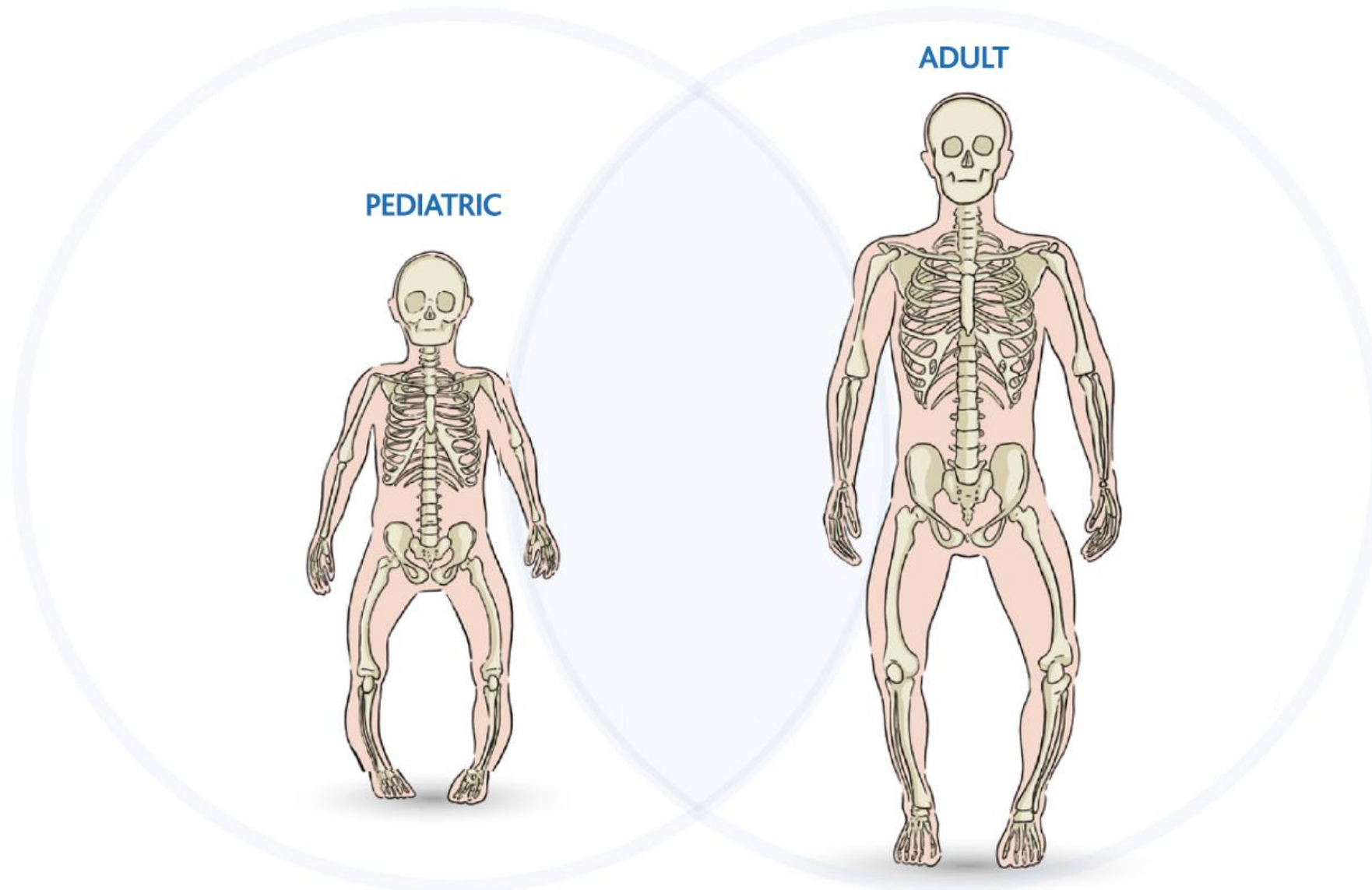
Often patients have hypercalciuria
Vitamin D treatment should NOT be prescribed



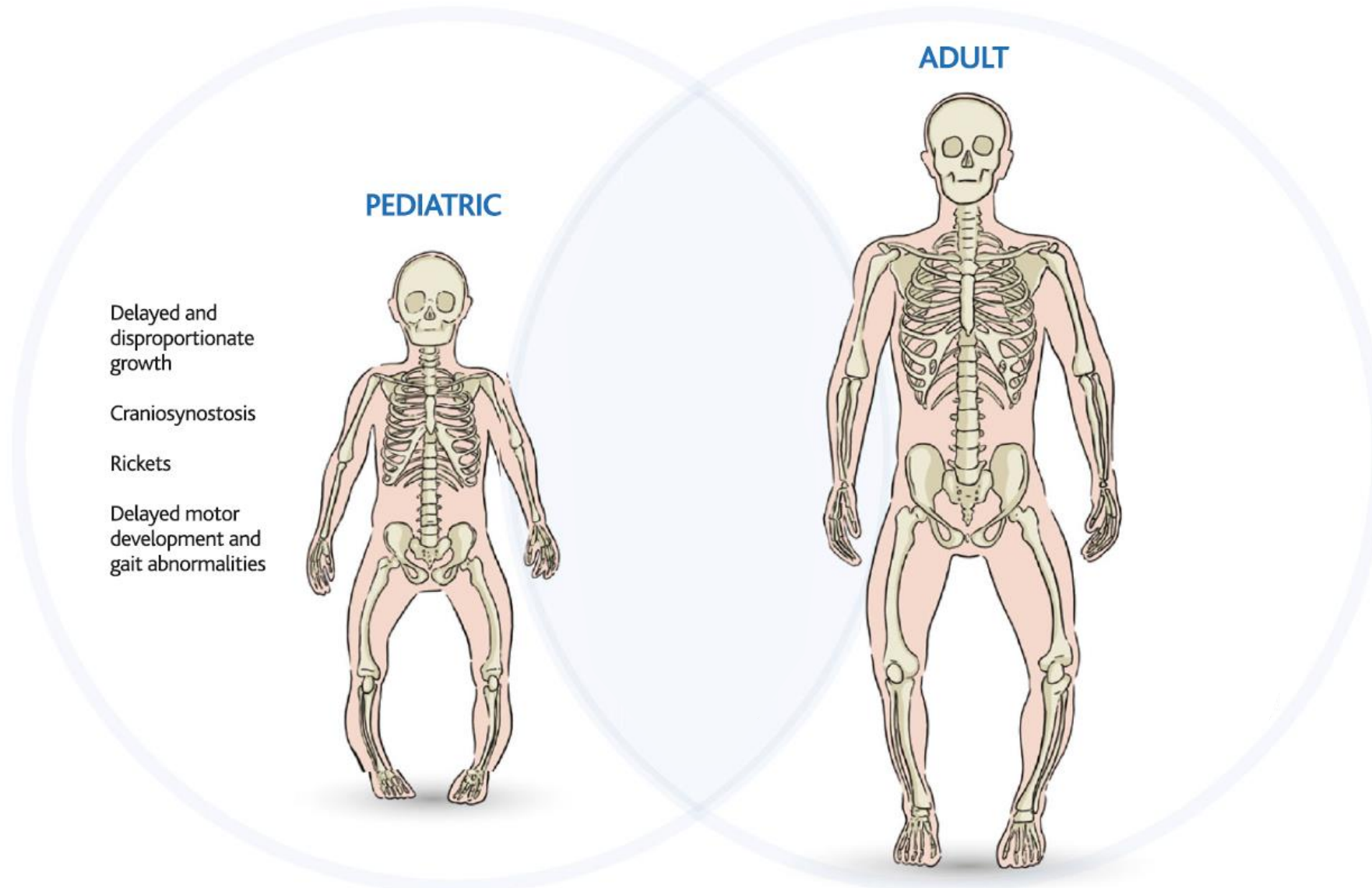
Physiopathology of XLH



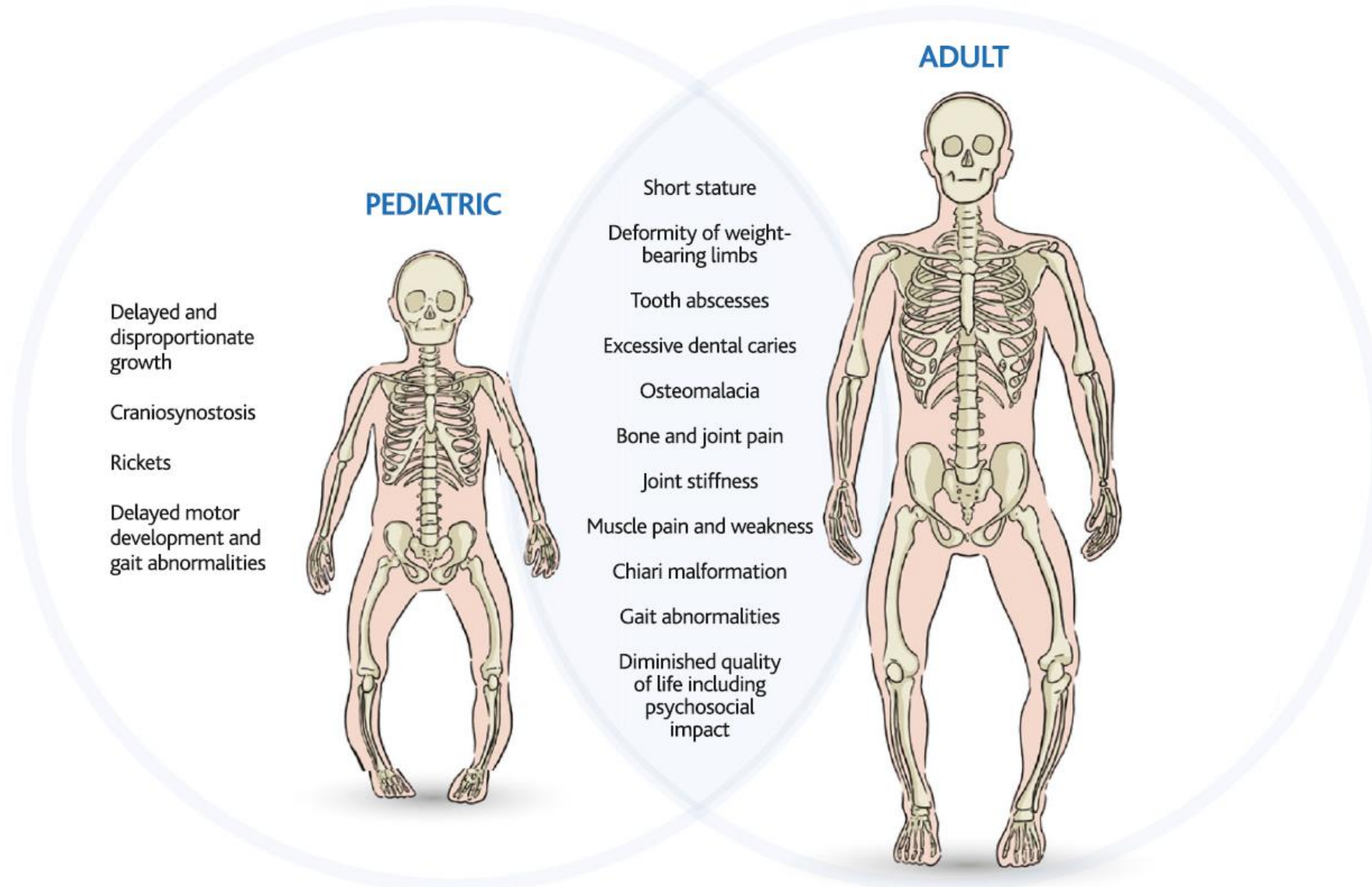
Clinical features of XLH



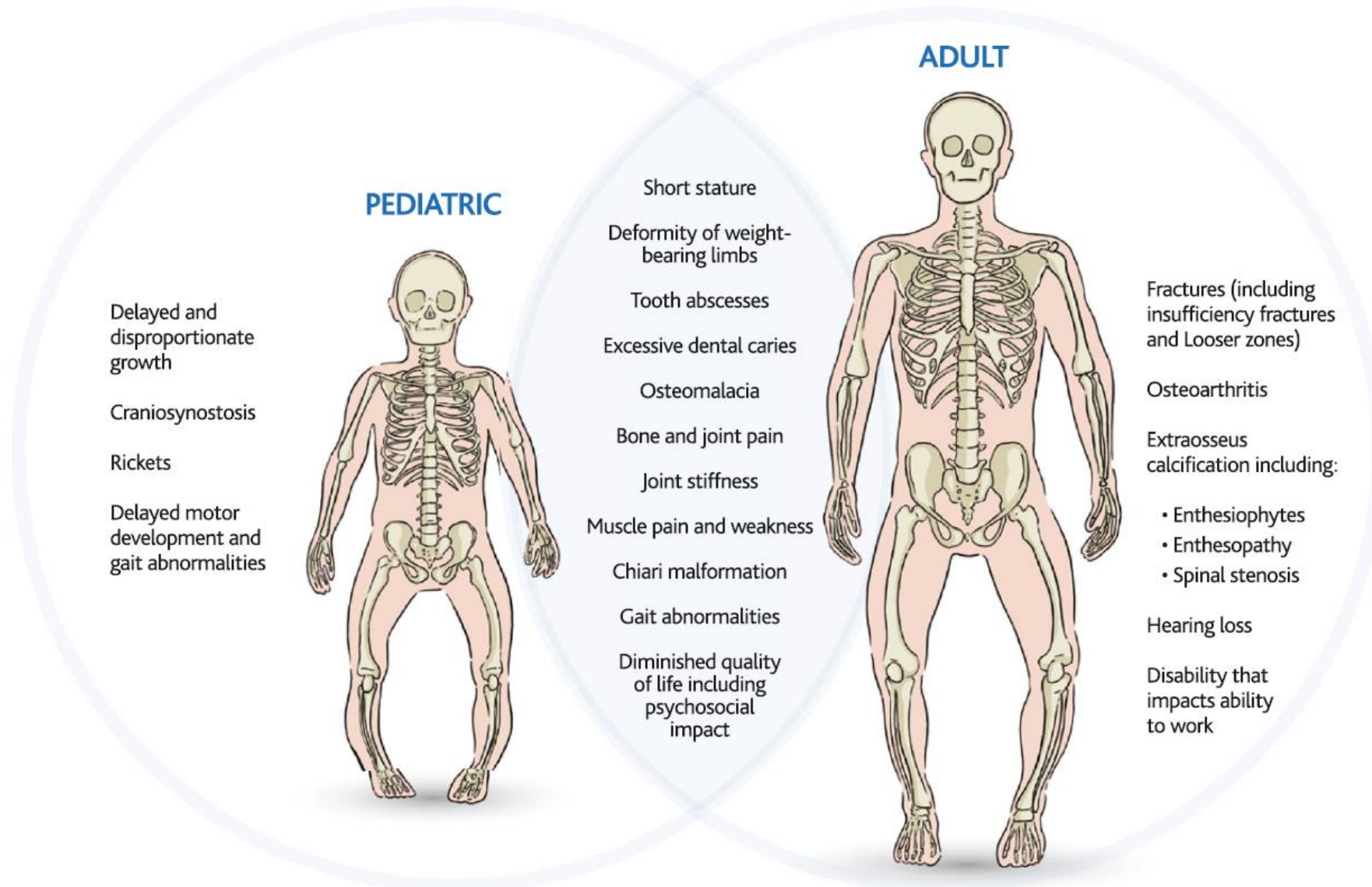
Clinical features of XLH



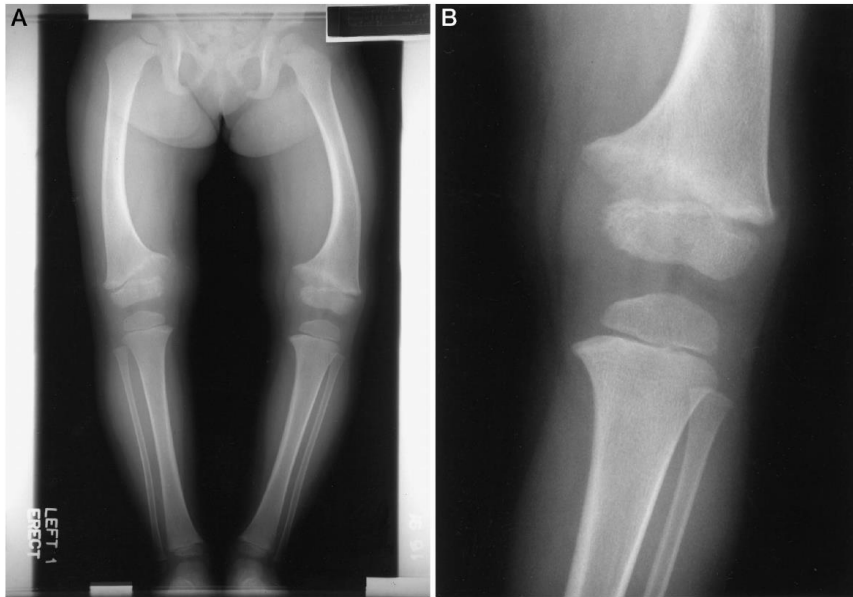
Clinical features of XLH



Clinical features of XLH



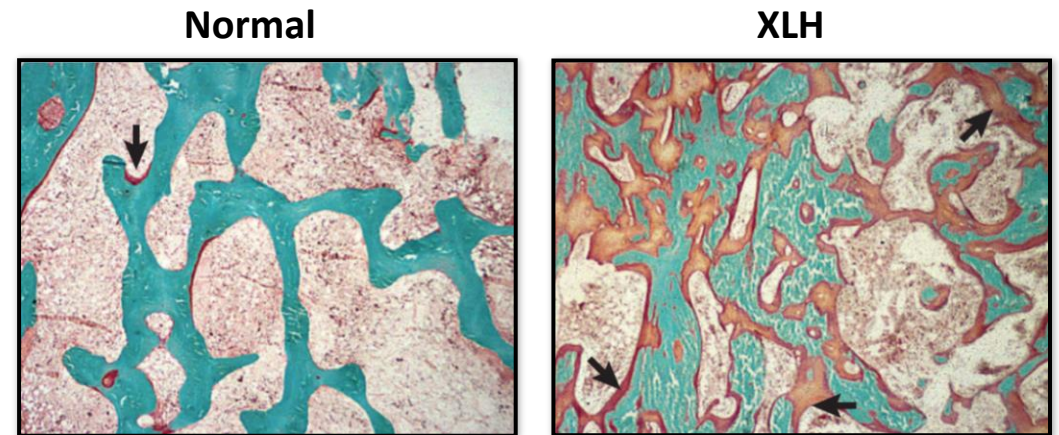
Rickets in XLH



- Leg bowing*
- Metaphyseal splaying*
- Irregular calcification at the growth plate*
- No evidence of bone reabsorption (nutritional rickets)*

At diagnosis, before therapy:

- serum P **Low**
- FGF23 **High**
- serum Ca **Normal (low normal)**
- PTH **Normal (high normal)**



- Increased osteoid**
(unmineralized bone matrix)
- Reduced mineralization**
(trabecular and cortical bone)



Clinical features of XLH: Rickets and bone deformities



Thick growth plates
Widened knee joints
Wide based gait



Coxa vara

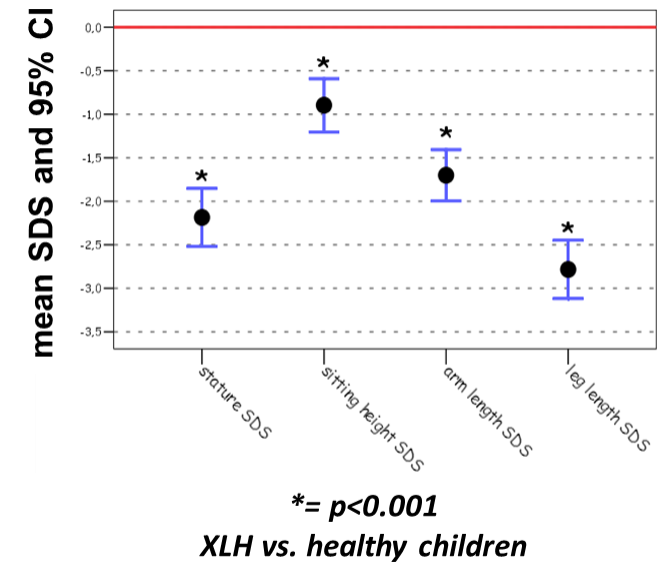
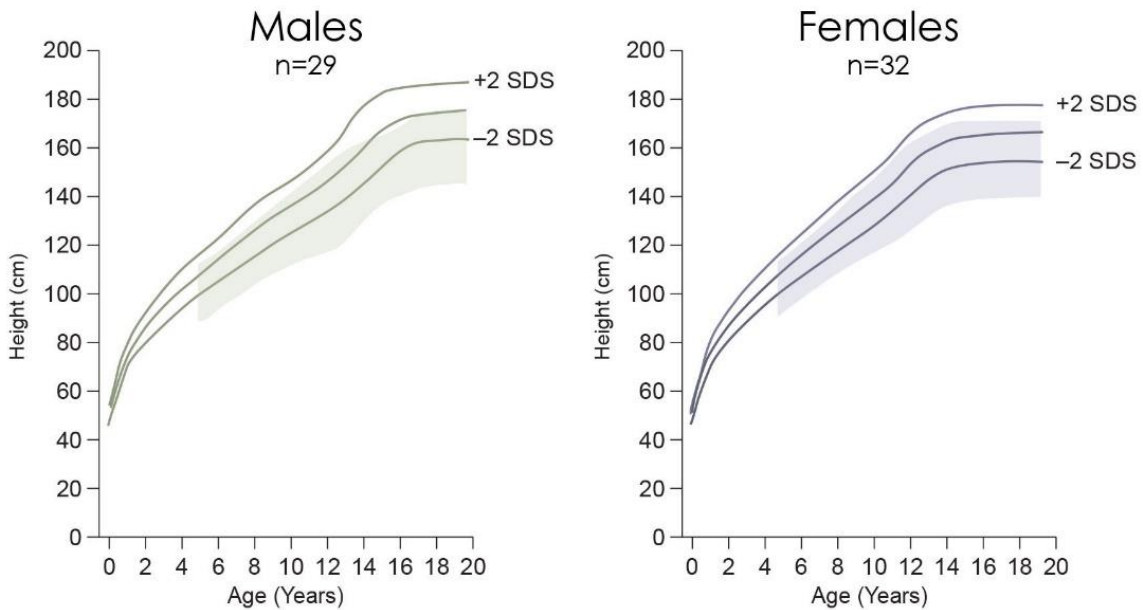


Genu varus/valgus

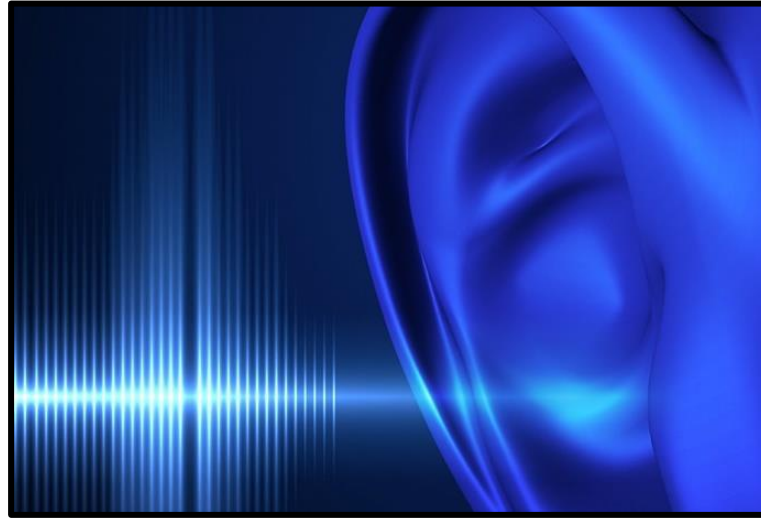
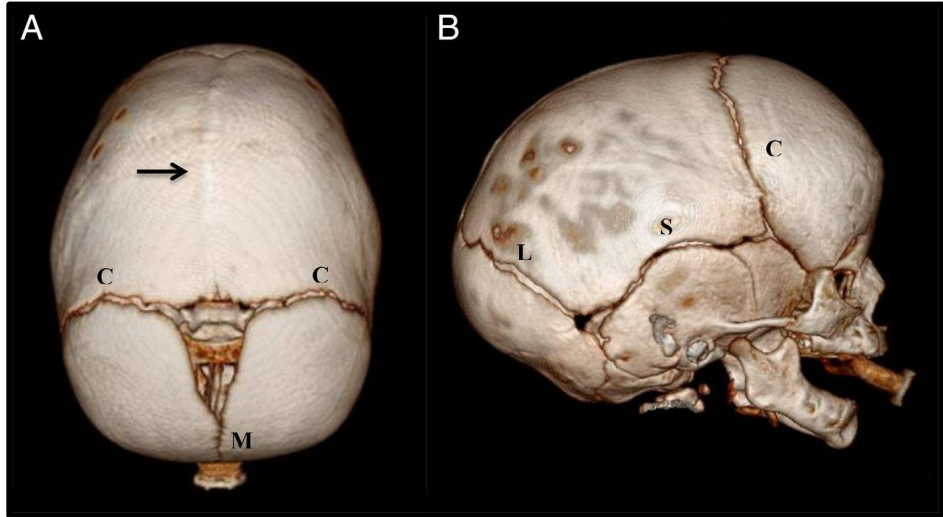


Clinical features of XLH: growth retardation

25–40% of children with controlled XLH have a final height under -2 SDS



Clinical features of XLH: other symptoms and complications

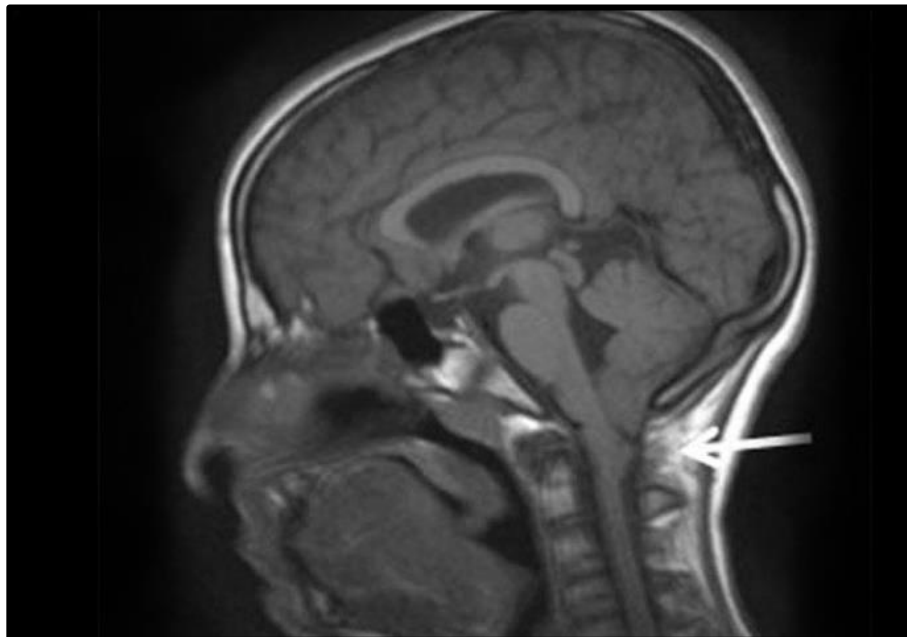


Craniosynostosis

Chiari type III malformation

Hearing loss, tinnitus, vertigo

Spinal stenosis



Clinical features of XLH in adults



Osteomalacia

Defective mineralization

Bone pain

Pseudofractures



Degenerative osteoarthropathy

Ankles 68%

Knee 63%

Sacroiliac 40%



Enthesopathy

Ankles 74%

Knee 56%

Pelvis 49%

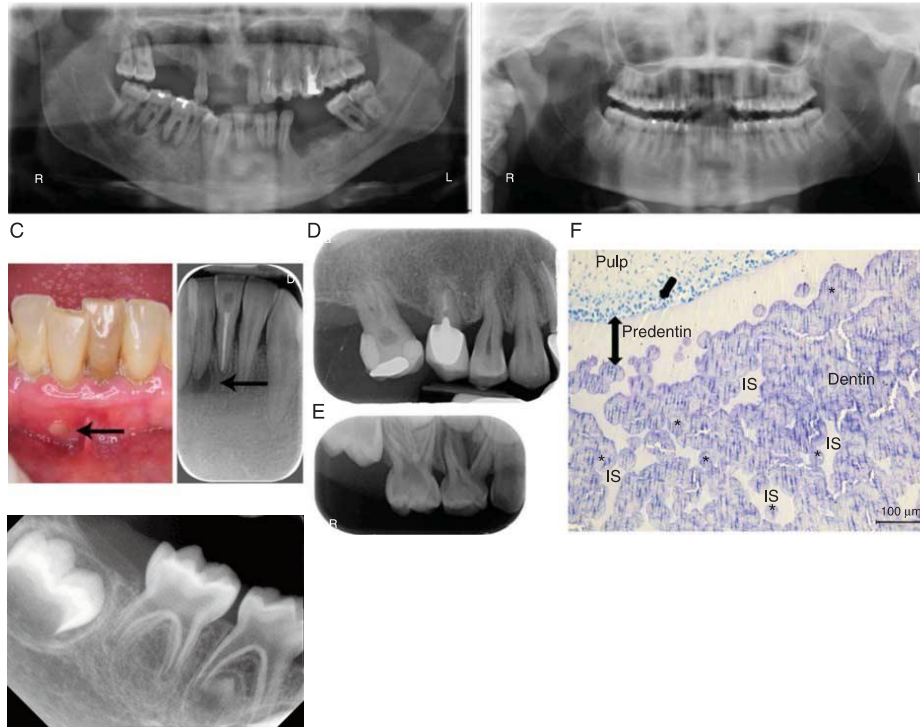
Spine 41%

Elbow, hand, shoulder 8-28%

Poor response to conventional Rx



Clinical features of XLH: dental problems



Hypomineralized dentin
Enamel hypoplasia
Enlarged pulp chambers



Abscesses
Malposition

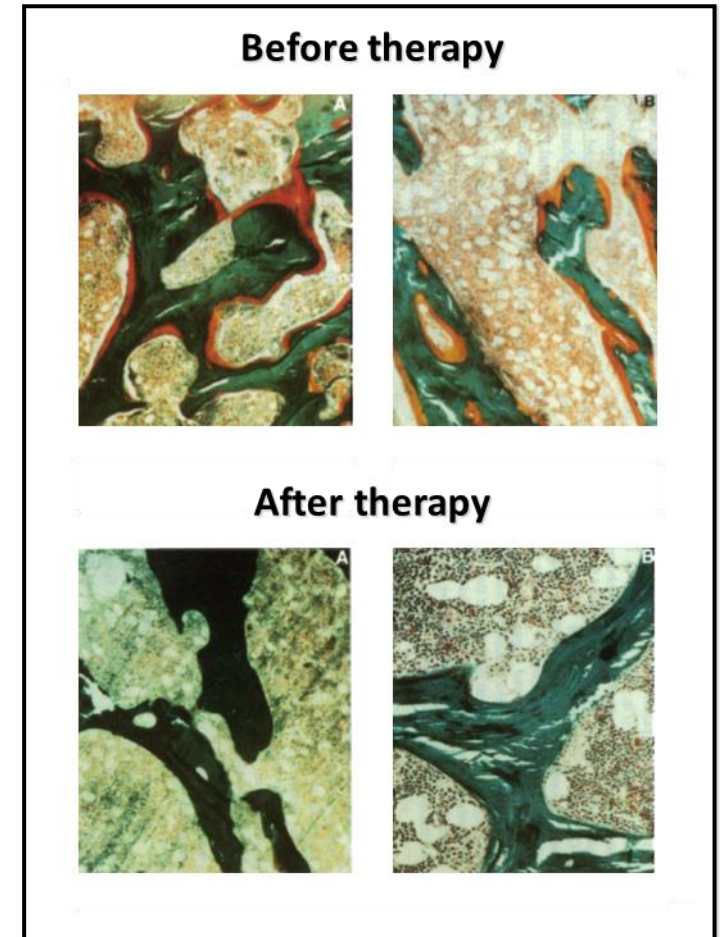
Symptomatic treatment

oral phosphate + active vitamin D supplements

Goals:

- Healing of rickets (AP \leq 1.5 ULN, clinical & radiological signs)
- Growth within the lower normal range
- Pain control
- NOT to normalize phosphorus

Early treatment is associated with better outcome



Haffner et al, Nature Rev nephrol 2019
Linglart et al, Endocrine Connections 2014
Carpenter et al, J Bone Min Res 2011
Haffner & Waldegger, Comprehensive Pediatric Nephrology 2016
Verge et al, NEJM 1991
Harrell et al, JCI 1985

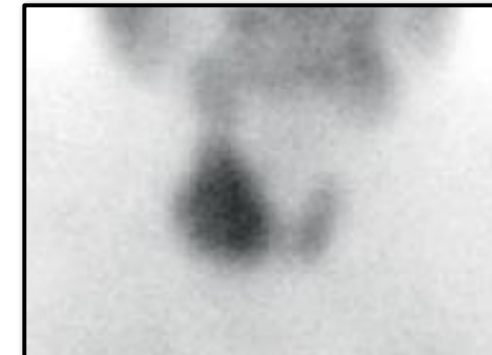
Symptomatic treatment

Limitations:

- Improves symptoms, but does NOT cure the disease
- Linear growth is insufficient in most cases
- Patients can still develop hearing loss
- Enthesopathy cannot be prevented
- Increase FGF23 levels
- **Possible side effects:**
 - **Nephrocalcinosis (30-70%)**
 - **Hyperparathyroidism (10-20%)**

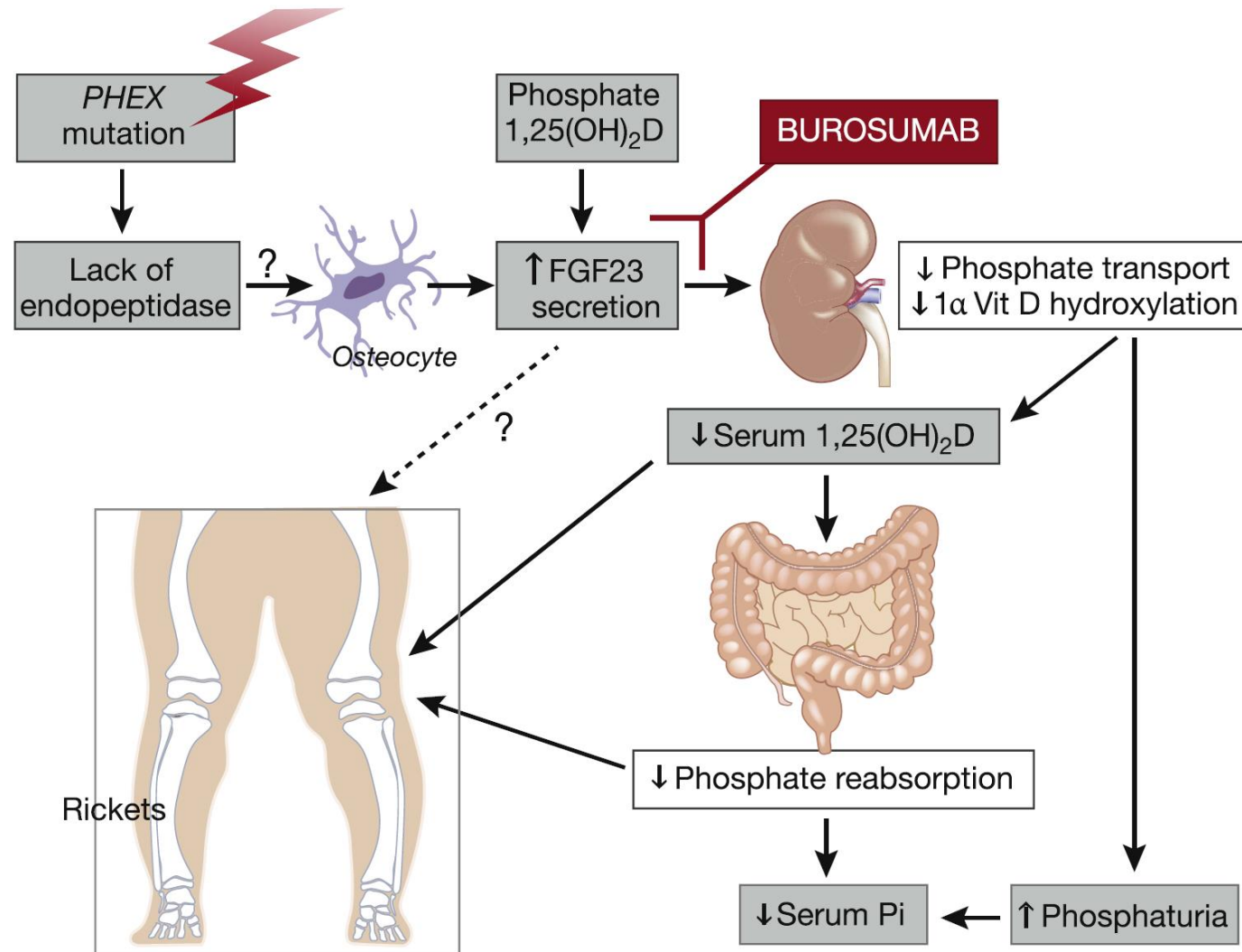


Vitamin D suppl.
(phosphate suppl.)



Phosphate suppl.

Burosumab for the treatment of XLH



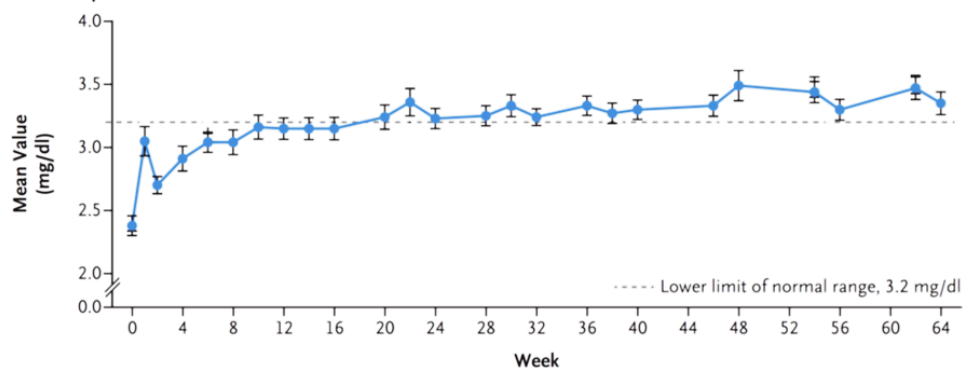
Burosumab for the treatment of XLH

ORIGINAL ARTICLE

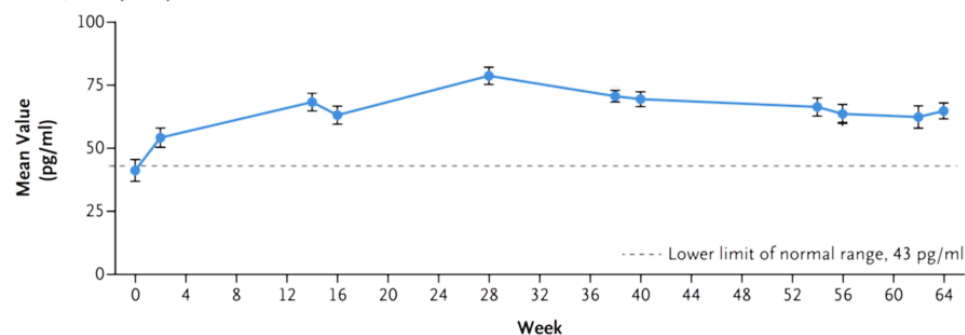
Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia

- 52 children with XLH
- aged 5-12 years

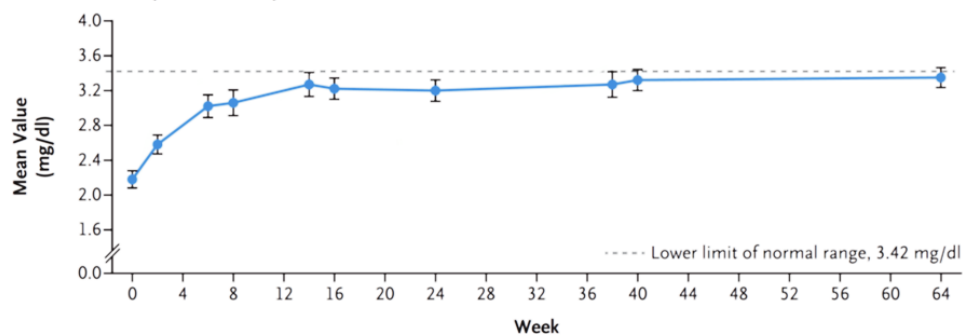
Serum Phosphorus



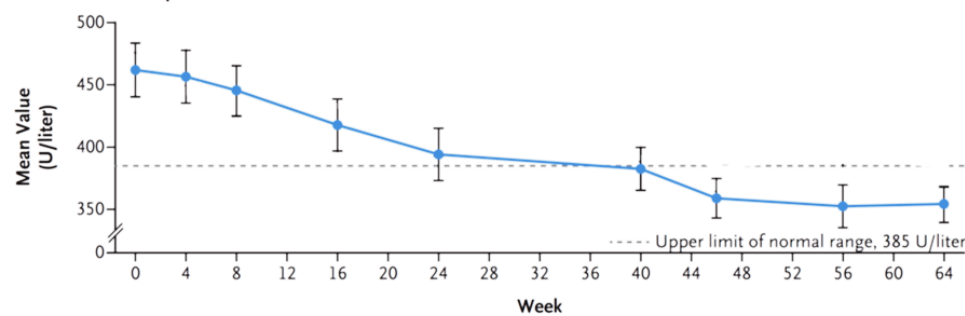
Serum 1,25-dihydroxyvitamin D



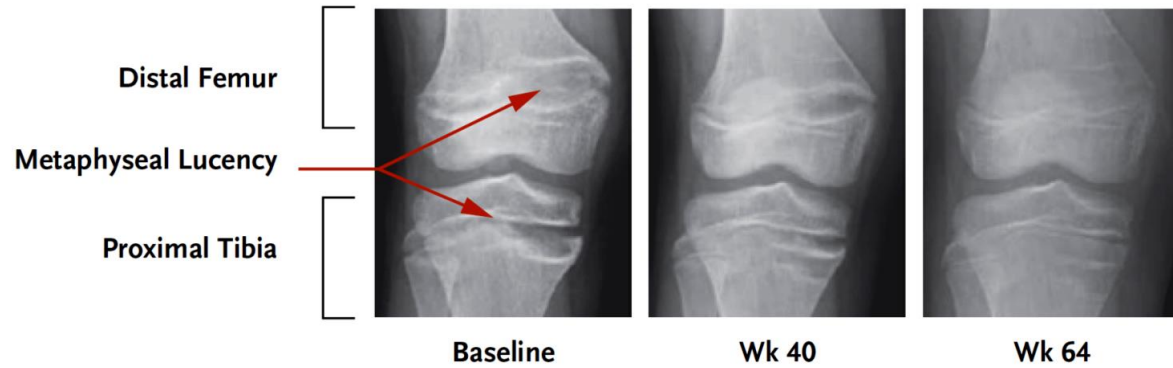
Renal Tubular Phosphate Reabsorption



Serum Alkaline Phosphatase

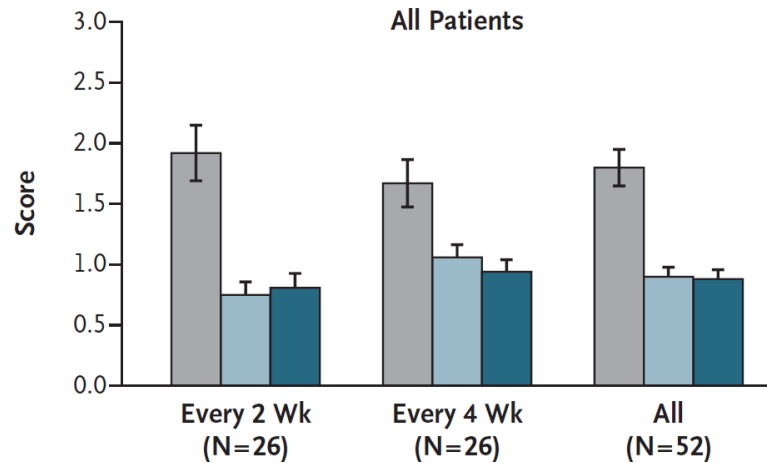


Burosumab for the treatment of XLH

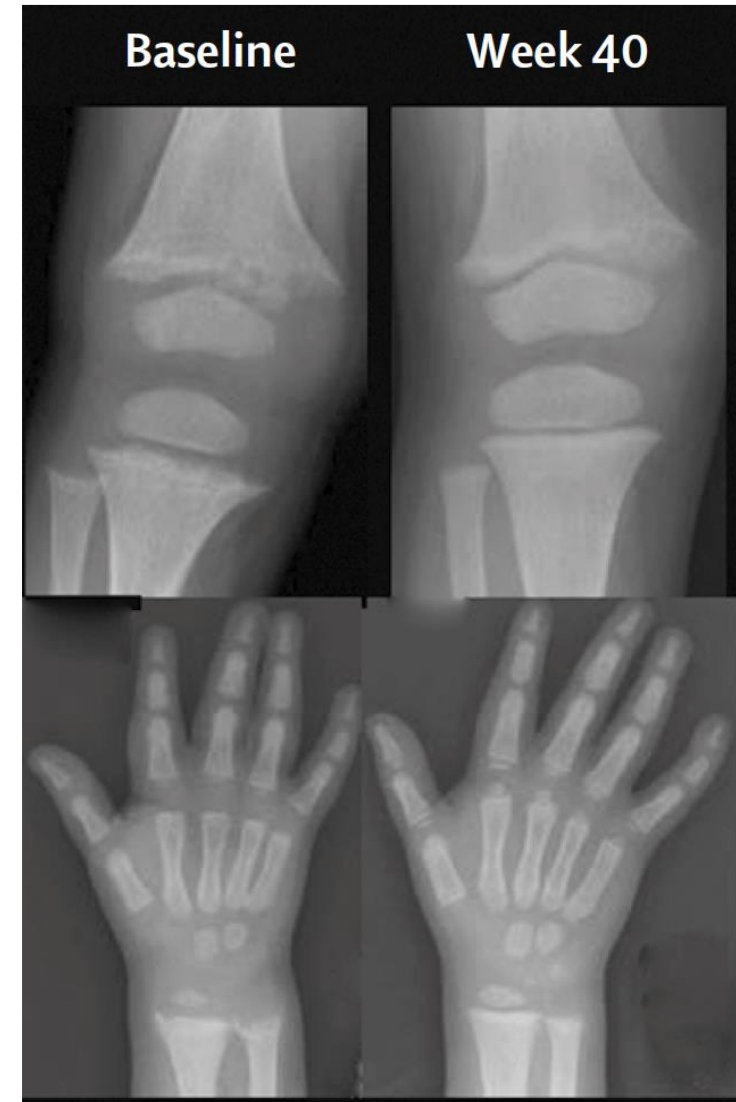


■ Baseline ■ Week 40 ■ Week 64

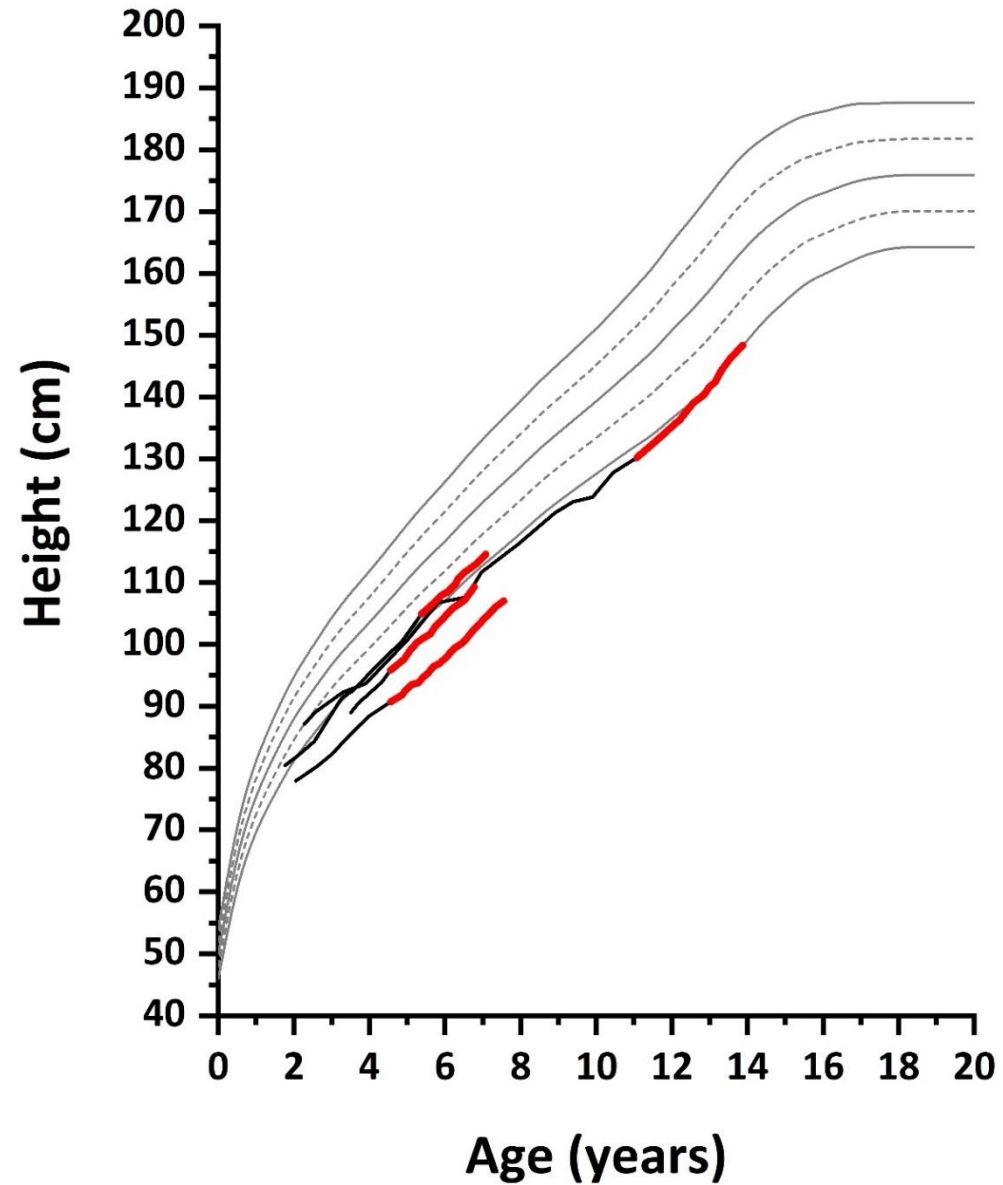
Thacher Rickets Severity Total Score



Functional improvement
Pain control



Burosumab for the treatment of XLH



Burosumab in adults

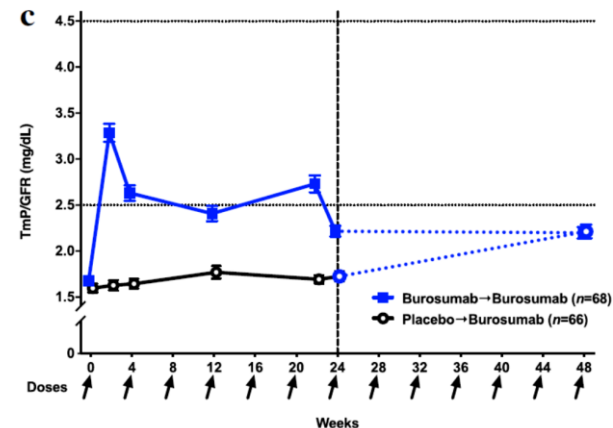
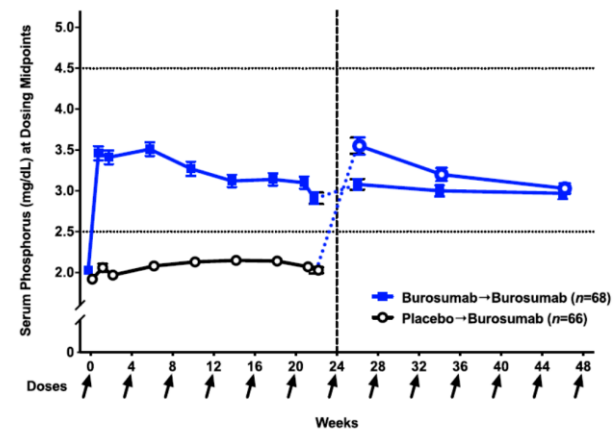
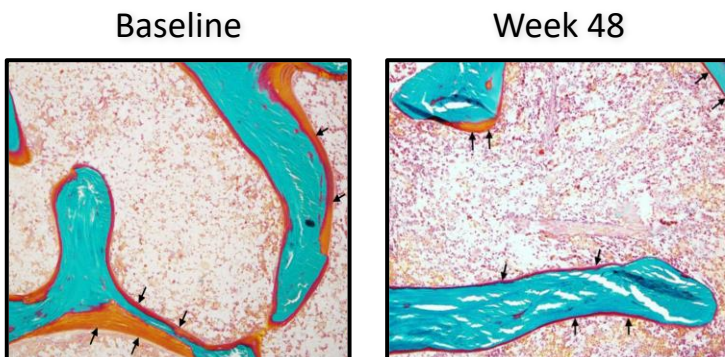
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis

Insogna et al, J Bone Mineral Res 2018

- Normalization of phosphate
- Improvement in:
 - stiffness
 - physical impairment
 - fracture healing

Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period

Portale et al, Calc Tissue Int 2019



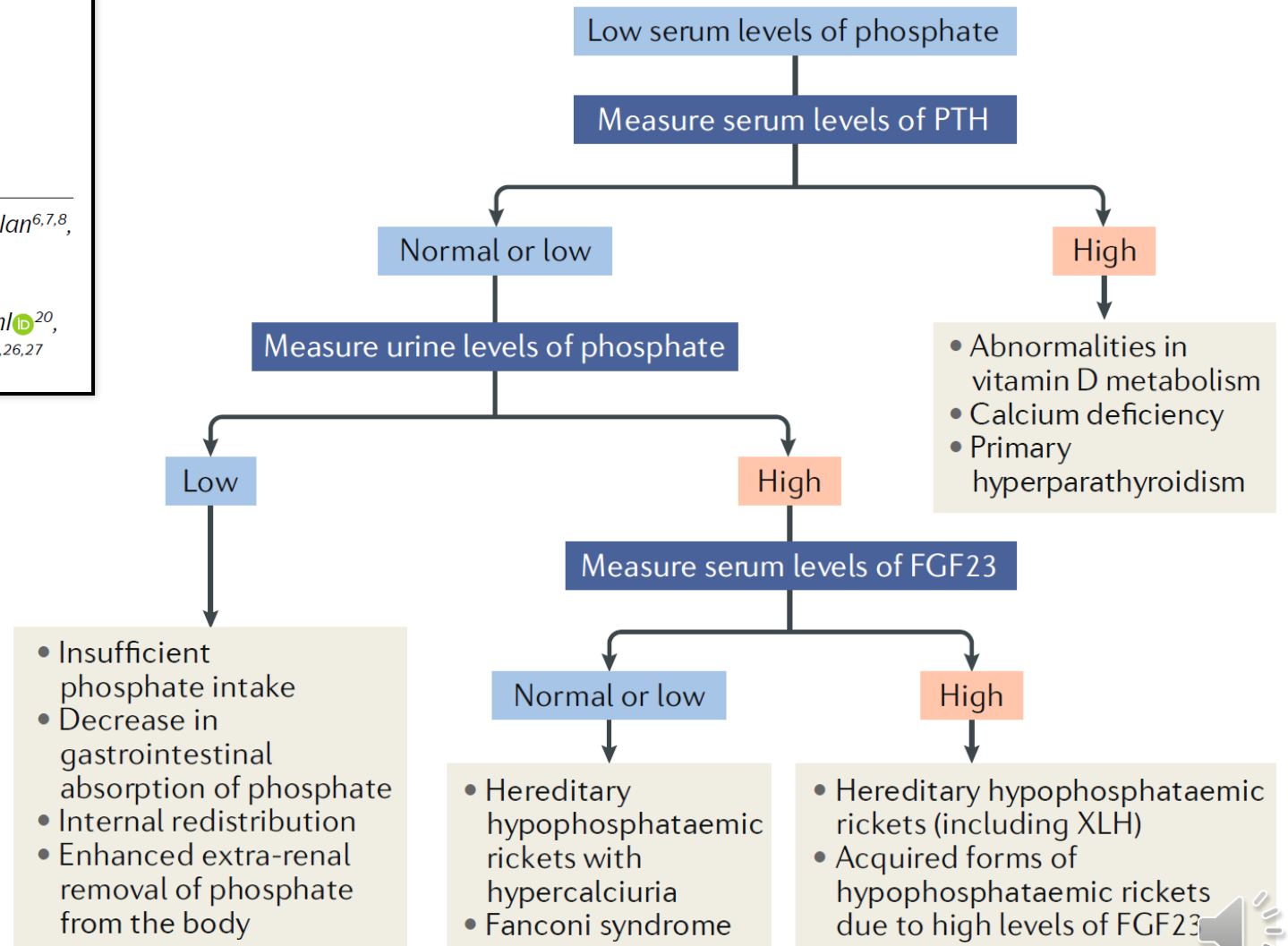
Clinical recommendations

EVIDENCE-BASED GUIDELINE

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Dieter Haffner^{1,2*}, Francesco Emma³, Deborah M. Eastwood^{4,5}, Martin Biosse Duplan^{6,7,8}, Justine Bacchetta⁹, Dirk Schnabel¹⁰, Philippe Wicart^{8,11,12}, Detlef Bockenhauer¹³, Fernando Santos¹⁴, Elena Levchenko¹⁵, Pol Harvengt¹⁶, Martha Kirchhoff¹⁷, Federico Di Rocco¹⁸, Catherine Chaussain^{6,7,8}, Maria Louisa Brandi¹⁹, Lars Savendahl²⁰, Karine Briot^{8,12,21,22}, Peter Kamenicky^{8,23,24}, Lars Rejnmark²⁵ and Agnès Lingart^{8,24,26,27}

Nature Reviews Nephrology 2019



Thank you



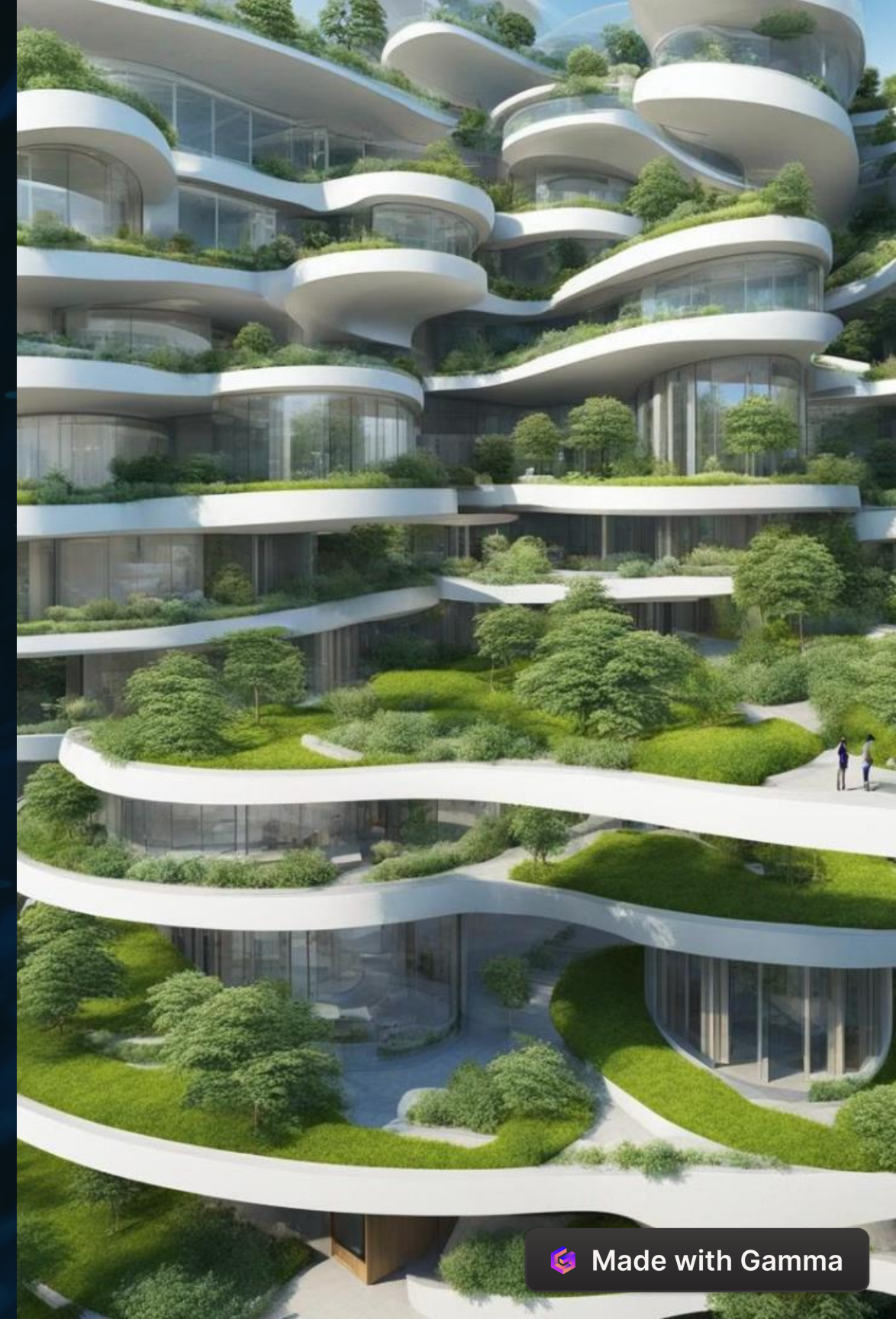
francesco.emma@opbg.net



Зелена нефрологія та екологічність: впровадження зеленої нефрології

Екореальність – це новий підхід до вирішення екологічних проблем, що інтегрує зелену нефрологію та інноваційні підходи до сталого розвитку. Це концепція, в основі якої лежить прагнення гармонії з природою та поліпшення якості життя.

 by Dmytro Ivanov





Зелена нефрологія та її значення

Зелена нефрологія - це підхід, який поєднує сучасну нефрологію із практиками екологічно свідомого управління. Цей підхід має важливе значення, оскільки він допомагає мінімізувати вплив медичної галузі на навколишнє середовище, одночасно забезпечуючи високоякісну медичну допомогу пацієнтам.

Зелена нефрологія: поняття та принципи

1

Природні методи лікування

Врахування взаємозв'язку з природою та використання природних засобів у лікуванні.

2

Ефективність та стала діяльність

Зелена нефрологія сприяє підвищенню ефективності лікування та підтримує сталий розвиток.

Екореальність в зеленій нефрології

Екореальність в зеленій нефрології досліджує вплив екологічних чинників на здоров'я нирок та інноваційні підходи в лікуванні зеленою нефрологією.



IC BURDEN

NT

ion:

ession: 400-500 L

dialysis unit (30
,000-15,000 L

,000-105,000 L

58,000-5,460,000 L

dividual power
er patient

on





Основи зеленої нефрології

Інноваційні методи лікування

Зелена нефрологія пропонує інноваційні методи лікування ниркових захворювань та зниження негативного впливу на довкілля.

Екологічно сумісні аспекти лікування

Це передбачає використання принципів сталого розвитку під час проведення медичних процедур та виборі лікарських препаратів.

Важливість усвідомленого споживання ресурсів

Зелена нефрологія також наголошує на важливості усвідомленого споживання води, енергії та інших ресурсів у контексті лікування ниркових захворювань.



Основи зеленої нефрології

Інноваційні методи лікування

Зелена нефрологія пропонує інноваційні методи лікування ниркових захворювань та зниження негативного впливу на довкілля.

Екологічно сумісні аспекти лікування

Це передбачає використання принципів сталого розвитку під час проведення медичних процедур та виборі лікарських препаратів.

Важливість усвідомленого споживання ресурсів

Зелена нефрологія також наголошує на важливості усвідомленого споживання води, енергії та інших ресурсів у контексті лікування ниркових захворювань.



Основи зеленої нефрології

Інноваційні методи лікування

Зелена нефрологія пропонує інноваційні методи лікування ниркових захворювань та зниження негативного впливу на довкілля.

Екологічно сумісні аспекти лікування

Це передбачає використання принципів сталого розвитку під час проведення медичних процедур та виборі лікарських препаратів.

Важливість усвідомленого споживання ресурсів

Зелена нефрологія також наголошує на важливості усвідомленого споживання води, енергії та інших ресурсів у контексті лікування ниркових захворювань.



Принципи зеленої нефрології

1

Енергоефективність

Використання енергоефективного обладнання та впровадження заходів з енергозбереження.

2

Ощадливе використання ресурсів

Зменшення споживання води, мінімізація відходів та ефективна переробка.

3

Екологічні матеріали

Використання безпечних, біорозкладних та перероблюваних матеріалів.



Принципи зеленої нефрології

1

Енергоефективність

Використання енергоефективного обладнання та впровадження заходів з енергозбереження.

2

Ощадливе використання ресурсів
Зменшення споживання води, мінімізація відходів та ефективна переробка.

3

Екологічні матеріали

Використання безпечних, біорозкладних та перероблюваних матеріалів.



Принципи зеленої нефрології

1

Енергоефективність

Використання енергоефективного обладнання та впровадження заходів з енергозбереження.

2

Ощадливе використання ресурсів

Зменшення споживання води, мінімізація відходів та ефективна переробка.

3

Екологічні матеріали

Використання безпечних, біорозкладних та перероблюваних матеріалів.

Енергоефективність у нефрології

Освітлення

Встановлення енергоефективних LED-ламп та використання природного освітлення.

Обладнання

Придбання енергоефективних медичних приладів, апаратів для гемодіалізу та інкубаторів.

Системи опалення/вентиляції

Впровадження сучасних систем опалення, вентиляції та кондиціонування з високим коефіцієнтом корисної дії.

Енергоефективність у нефрології

Освітлення

Встановлення енергоефективних LED-ламп та використання природного освітлення.

Обладнання

Придбання енергоефективних медичних приладів, апаратів для гемодіалізу та інкубаторів.

Системи опалення/вентиляції

Впровадження сучасних систем опалення, вентиляції та кондиціонування з високим коефіцієнтом корисної дії.

Енергоефективність у нефрології

Освітлення

Встановлення енергоефективних LED-ламп та використання природного освітлення.

Обладнання

Придбання енергоефективних медичних приладів, апаратів для гемодіалізу та інкубаторів.

Системи опалення/вентиляції

Впровадження сучасних систем опалення, вентиляції та кондиціонування з високим коефіцієнтом корисної дії.

Зменшення відходів та рециклінг

Медичні відходи

Впровадження суворої системи сортування відходів та ефективної переробки.

Пластикові вироби

Зменшення використання одноразового пластику, заміна на багаторазові альтернативи.

Папір та електронні відходи

Перехід на електронний документообіг та організація збору та переробки паперу, картриджів та іншої електроніки

Органічні відходи

Компостування органічних відходів, таких як харчові відходи.



Раціональне використання води

1

Встановлення водозберігаючої арматури

Впровадження сучасної водозберігаючої сантехніки, такої як змішувачі з датчиками руху.

2

Повторне використання води

Очищення та рециркуляція води, зокрема для технічних потреб.

3

Моніторинг споживання

Відстеження та аналіз водоспоживання для виявлення можливостей оптимізації.



Екологічні матеріали та обладнання



Перероблювані

Використання матеріалів, які можна переробити після використання.



Енергоефективні

Придбання медичного обладнання з високими показниками енергоефективності.



Біорозкладні

Застосування безпечних, органічних та біологічно розкладних матеріалів.



Безпечні

Використання нетоксичних, гіпоалергенних матеріалів для пацієнтів.



Роль медичних працівників у впровадженні зеленої нефрології

1

Підвищення обізнаності

Навчання та інформування персоналу щодо принципів зеленої нефрології.

2

Впровадження змін

Активне залучення працівників до реалізації ініціатив зеленої нефрології.

3

Пропозиції вдосконалень

Отримання зворотного зв'язку від персоналу та впровадження їхніх ідей.





Вплив зеленої нефрології на здоров'я пацієнтів

Поліпшення якості повітря

Зменшення викидів та підвищення енергоефективності покращують чистоту та свіжість повітря в медичних закладах.

Безпечні матеріали

Використання нетоксичних, гіпоалергенних матеріалів зменшує ризики для здоров'я пацієнтів.

Психологічний комфорт

Екологічно свідомий підхід створює більш заспокійливу та оздоровчу атмосферу для пацієнтів.

Економічні переваги зеленої нефрології

Зниження витрат

Енергоефективність, раціональне використання ресурсів та скорочення відходів призводять до зменшення експлуатаційних витрат.

Державна підтримка

Впровадження зелених ініціатив може надати доступ до грантів, субсидій та інших форм фінансової допомоги.

Репутація

Статус "зеленого" медичного закладу покращує імідж та залучає більше пацієнтів.

Висновки та перспективи розвитку зеленої нефрології

1

Комплексний підхід

Зелена нефрологія вимагає всебічного впровадження екологічних практик у всіх аспектах роботи медичного закладу.

2

Інноваційні рішення

Постійний пошук нових технологій та методів, що сприяють сталому розвитку нефрології.

3

Співпраця та обмін досвідом

Важливо співпрацювати з іншими медичними установами та експертами для обміну кращими практиками.



Що таке екореальність


- **Екореальність:** Сукупність практик та принципів, спрямованих на мінімізацію негативного впливу людини на довкілля.
- **Стійке виробництво:** Використання ресурсів з урахуванням їх поновлюваності та зниження відходів.
- **Етичний споживчий вибір:** Пріоритет при купівлі товарів у компаній, що піклуються про екологію.

Вплив екореальності на довкілля

Екореальність глибоко впливає на навколишнє середовище, надихаючи на збереження природи та стійкі екологічні практики.

Зменшення викидів, турбота про біорізноманіття та раціональне використання ресурсів стали ключовими аспектами збереження природи.





Екореальність у повсякденному житті

Екореальність у повсякденному житті означає прийняття стійких навичок, таких як утилізація відходів, зелене транспортування та використання екологічно чистих товарів. Вона також включає турботу про рослини, тварин і суспільство в цілому.

Це може включати вирощування своїх продуктів, використання енергоефективних технологій та мінімізацію відходів. У цілому нині, екореальність ставить акцент на збалансованому способі життя, враховує потреби як себе, а й довкілля.

Виклики та можливості екологічності





Майбутнє екологічності

У майбутньому екореальність відіграватиме ключову роль у стійкому розвитку, сприяючи збереженню природи та людського здоров'я.

Значні зміни у способі життя та виробництві керуватимуться принципами екореальності, відбиваючись у покращенні якості довкілля та підвищенні благополуччя людей.

Вплив екології на здоров'я нирок



Сприятливе середовище

Чисте навколишнє середовище допомагає у підтримці здоров'я нирок.



Загрози забруднення

Шкідливі екологічні чинники можуть негативно впливати на нирки.



Здоровий спосіб життя

Активний спосіб життя та екологічно чисте середовище сприяють здоров'ю нирок.

Інноваційні підходи до лікування ниркових захворювань

Технологічні вдосконалення

Використання новітніх технологій та методів лікування ниркових захворювань.

Персоналізовані методи лікування

Розвиток індивідуальних підходів до лікування з урахуванням екологічних факторів.

Фітотерапія та гомеопатія

Використання рослинної терапії та гомеопатії у нирковій медицині.

inable Specis

Green Nephrology

for
ABLE
CARE
transform

Роль сталого розвитку в нефрологічній практиці

1 Збереження ресурсів

Сприяння сталому використанню ресурсів у лікуванні ниркових захворювань.

2 Екологічно чисті технології

Розвиток та впровадження екологічно чистих медичних технологій.

3 Соціальна відповідальність

Залучення ниркової громадськості до здоров'я нирок та збереження екології.



Зелені ініціативи в лікуванні ниркових пацієнтів

1

Екологічно чисті установи

Створення медичних установ, спроектованих з урахуванням екологічних принципів.

2

Педіатрична екологічна нефрологія

Спеціалізована медична допомога з урахуванням особливостей ниркових захворювань у дітей.

3

Технології автономності

Застосування технологій, що сприяють автономності медичних закладів у сфері енергозабезпечення та відходів.

What is the problem?

The global temperature is rising rapidly, partly due to the rapid rise in carbon emissions (b). Fresh water is increasingly threatened

The environment will be damaged if we don't reduce carbon emissions.

Виклики та перспективи зеленої нефрології

Загрози екологічних криз

Аналіз викликів, якими зазнає екологічна нефрологія в умовах сучасного світу.

Індивідуальні підходи до лікування

Розвиток персоналізованих методів лікування, враховуючи екологічні чинники.

Розвиток глобальних екоконцепцій

Пошук нових глобальних стратегій досягнення екологічної сталості в нефрології.

What can we do?

Nephrologists should focus on the unmet need to reduce the carbon footprint in dialysis (c):

- recycling reverse osmosis reject water
- reducing dialysate flow rates
- utilizing renewable energy sources

Заключні висновки

1

Зелені ініціативи в медицині

Нові підходи у медичній галузі дозволяють зменшити екологічний відбиток.

2

Узгодженість сучасних технологій

Взаємодія сучасних технологій та сталого розвитку в нефрології.

3

Здоров'я нирок та довкілля

Взаємозв'язок між здоров'ям нирок та станом довкілля.

Заключні висновки

1

Зелені ініціативи в медицині

Нові підходи у медичній галузі дозволяють зменшити екологічний відбиток.

2

Узгоджені

Взаємодія

вибирайте найважчий шлях -
і у вас не буде конкурентів

3

Здоров'я нирок

Взаємозв'язок між здоров'ям нирок та станом довкілля.



KDIGO CKD 2024: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Volodymyr Bezruk – Doctor of Medicine, PhD, MD, Professor,
Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine,
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO 2024 ЩОДО ОЦІНКИ Й ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Безрук Володимир Володимирович – доктор медичних наук, професор,
професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини
Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – визначається, як аномалії структури або функції нирок, які присутні протягом щонайменше 3 місяців і мають наслідки для здоров'я.

ХХН класифікується на основі причини, категорії швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (G1–G5) і категорії альбумінурії (A1–A3), скорочено CGA [1].

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314. Permission: melissa.thompson@kdigo.org

Сучасна номенклатура хронічної хвороби нирок (ХХН), яку використовує KDIGO

KDIGO: прогноз ХХН за категоріями ШКФ і альбумінурії				Категорії персистуючої альбумінурії		
				Опис і діапазон		
				A1	A2	A3
				Від нормального до трохи підвищеного	Помірно підвищений	Значно підвищений
				< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) Опис і діапазон	G1	Нормальний або високий рівень	> 90			
	G2	Трохи знижений	60–89			
	G3a	Трохи або помірно знижений	45–59			
	G3b	Помірно або сильно знижений	30–44			
	G4	Дуже знижений	15–29			
	G5	Ниркова недостатність	<15			

Зелений: низький ризик (за відсутності інших ознак захворювання нирок, ХХН), жовтий: помірно підвищений ризик; помаранчевий: ризик високий; червоний: дуже високий ризик; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.



1.1 Виявлення та оцінка ХХН

1.1.1 Виявлення ХХН

Практичний пункт 1.1.1.1: Тестуйте людей з групи ризику щодо хронічної хвороби нирок (ХНН) за допомогою вимірювання альбуміну в сечі та оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (табл.1).

Практичний пункт 1.1.1.2: Після випадкового виявлення підвищеного співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (САК), гематурії або низької розрахункової ШКФ (рШКФ) повторіть тести, щоб підтвердити наявність ХХН (табл.1).

**Таблиця 1. Критерії хронічної хвороби нирок
(будь-яка із наведених нижче ознак наявна щонайменше 3 місяці)**

Маркери ураження нирок (1 або більше)	Альбумінурія (САК \geq 30 мг/г [$>$ 3 мг/ммоль]) Аномалії осаду сечі Стійка гематурія Електролітні та інші аномалії внаслідок тубулярних розладів Аномалії, виявлені за допомогою гістології Структурні аномалії, виявлені за допомогою візуалізації Історія трансплантації нирки
Зниження ШКФ	ШКФ $<$ 60 мл/хв на 1,73 м ² (ШКФ категорії G3a–G5)

САК — співвідношення альбумін/креатинін; **ШКФ** — швидкість клубочкової фільтрації.

Кожен з цих компонентів системи класифікації має вирішальне значення для оцінки пацієнтів із ХХН і допомагає визначити тяжкість і ризик.

Зауважте, що хоча визначення ХХН включає багато різних маркерів ураження нирок і не обмежується зниженням ШКФ і співвідношенням альбумін/креатинін (САК) > 30 мг/г [> 3 мг/ммоль], система класифікації **базується на 2 параметрах: ШКФ і ступінь альбумінурії** (табл. 2, 3).

Таблиця 2. Категорії ШКФ при ХХН



Категорія ШКФ	ШКФ (мл/хв на 1,73 м ²)	Терміни
1	2	3
G1	≥ 90	Нормальний або високий рівень
G2	60–89	Трохи знижений ^a
G3a	45–59	Від легкого до помірного зниження
G3b	30–44	Від помірного до сильного зниження
G4	15–29	Дуже знижений
G5	< 15	Ниркова недостатність

ХХН — хронічна хвороба нирок; **ШКФ** — швидкість клубочкової фільтрації. ^a — Щодо рівня молоді. За відсутності ознак ураження нирок ні G1, ні G2 не відповідають критеріям ХХН.

Таблиця 3. Категорії альбумінурії при хронічній хворобі нирок



Категорія	ШВА (мг/24 год)	САК (приблизно еквівалент)		Терміни
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальний або помірно підвищений
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищений ^a
A3	> 300	> 30	> 300	Значно підвищений

САК — співвідношення альбумін/креатинін; **ШВА** — швидкість виведення альбуміну.

1.1.2 Методи визначення стадії ХХН

Рекомендація 1.1.2.1: Для дорослих із ризиком розвитку ХХН рекомендується використовувати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації на основі креатиніну (рШКФ_{cr}).

Якщо доступний цистатин С, категорію ШКФ слід оцінювати за комбінацією креатиніну та цистатину С (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації на основі креатиніну та цистатину С [рШКФ_{cr-cys}]) (1В).

1.1.3. Оцінка хронізації

Практичний пункт 1.1.3.1. **Доказ хронізації** (тривалість мінімум 3 місяці) може бути встановлено таким чином:

- (i) огляд попередніх вимірювань/оцінок ШКФ;
- (ii) перегляд попередніх вимірювань альбумінурії або протеїнурії та мікроскопічних досліджень сечі;
- (iii) результати візуалізації, такі як зменшення розміру нирки і зменшення кортикальної товщини;
- (iv) патологічні знахідки, такі як фіброз і атрофія нирок;
- (v) історія хвороби, особливо стани, які, як відомо, спричиняють або сприяють ХХН;
- (vi) повторні вимірювання протягом і після 3-місячної точки.

Практичний пункт 1.1.3.2. Не припускайте хронічного розвитку на основі **одного аномального рівня рШКФ і САК**, оскільки знахідка може бути результатом нещодавнього **гострого ураження нирок (ГУН)** або **гострої хвороби нирок (ГХН)**.

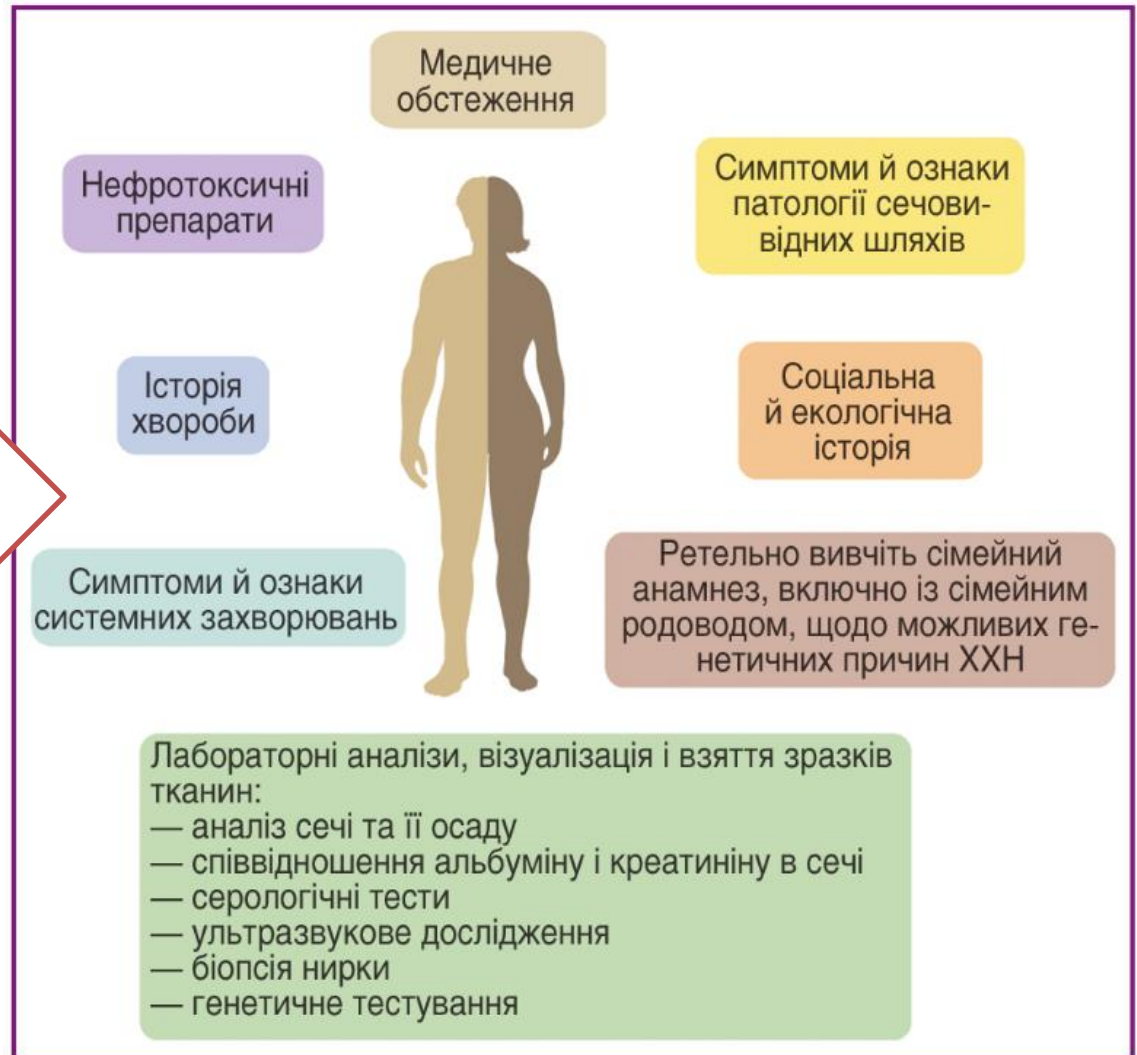
Практичний пункт 1.1.3.3. Розгляньте можливість початку лікування ХХН при першому прояві зниження ШКФ або підвищення САК, якщо ХХН вважається вірогідною через наявність інших клінічних ознак.

1.1.4 Оцінка причини

Практичний пункт 1.1.4.1: Встановіть причину ХХН, використовуючи клінічний контекст, особистий і сімейний анамнез, соціальні фактори та фактори навколишнього середовища, ліки, фізичне обстеження, лабораторні дослідження, візуалізацію та генетичну та патологічну діагностику (рис. 1).

Руйнування стандартних шляхів медичної допомоги та особливості надання нефрологічної допомоги в умовах військової агресії в Україні

Ivanov, D., Ogli Jabbarli, I. S., Zavalna, I., & Denova, L. (2023). Features of nephrology care in Ukraine during martial law. KIDNEYS, 12(4), 180–186. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.426>



Практичний пункт 1.1.4.2: Використовуйте тести для встановлення причини на основі наявних ресурсів (таблиця 6).

Таблиця 6. Вказівки щодо вибору додаткових тестів для оцінки причини

Категорія тесту	Приклади	Коментарі або ключові посилання
Зображення	УЗД, внутрішньовенна урографія, КТ нирок, сечоводів, сечового міхура, ядерно-медичні дослідження, МРТ	Оцініть структуру нирки (тобто форму нирки, розмір, симетричність та ознаки обструкції) на наявність кістозної та рефлюксної хвороби. Підвищується роль додаткових технологій (наприклад, 3D-ультразвук)
Біопсія нирки	Черезшкірна під УЗД-контролем	Зазвичай досліджується за допомогою світлової мікроскопії, імуофлуоресценції та електронної мікроскопії, а в деяких ситуаціях може включати молекулярну діагностику. Використовується для точної діагностики, планування лікування, оцінки активності та хронізації захворювання та ймовірності відповіді на лікування; також може використовуватися для оцінки генетичних захворювань
Лабораторні дослідження: серологічні, дослідження сечі	Біохімічні дослідження, що включають кислотно-лужні й електролітичні аналізи, серологічні тести, такі як анти-PLA2R, ANCA, антитіла до GBM. Електрофорез/імунофіксація білків безсироваткових легких ланцюгів, сироватки й сечі. Аналіз сечі та дослідження осаду сечі	Див. Керівництво з клінічної практики KDIGO 2021 для лікування захворювань клубочків ²² Підвищення визнання ролі легких ланцюгів у захворюваннях нирок навіть за відсутності множинної мієломи (моноклональна гаммапатія ниркового значення [MGRS]) ⁹⁸ Наявність стійкої гематурії або альбумінурії має вирішальне значення для диференціальної діагностики
Генетичне тестування	APOL1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, NPHS1, UMOD, HNF1B, PKD1, PKD2	З розвитком його як інструменту діагностики очікується збільшення використання. Визнання того, що генетичні причини є більш поширеними і можуть виявлятися без класичної сімейної історії ^{99, 100}

ANCA — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; APOL1 — аполіпопротеїн 1; COL4A — альфа-ланцюг колагену IV типу; КТ — комп'ютерна томографія; GBM — базальна мембрана клубочка; HNF1B — гепатоцитарний ядерний фактор 1B; МРТ — магнітно-резонансна томографія; NPHS1 — вроджений нефротичний синдром; PKD1 — полікістоз нирок 1; PKD2 — полікістоз нирок 2; PLA2R — рецептор фосфоліпази А2 М-типу; UMOD — уромодулін.

Рекомендація 1.1.4.1: пропонується **виконувати біопсію нирки як прийнятний, безпечний діагностичний тест для оцінки причини** та прийняття рішень про лікування, коли це клінічно доречно (2D)

1.2 Оцінка ШКФ

1.2.1 Інші функції нирок, крім ШКФ

Практичний пункт 1.2.1.1:

Використовуйте термін «ШКФ», коли йдеться про специфічну ниркову функцію клубочкової фільтрації. Використовуйте більш загальний термін «функція(ї) нирок», коли йдеться про сукупність функцій нирок.

1.2.2 Рекомендації для лікарів та інших постачальників медичних послуг

Практичний пункт 1.2.2.1:

Використовуйте креатинін сироватки (SCr) і оцінювальне рівняння для початкової оцінки ШКФ (рис. 11).

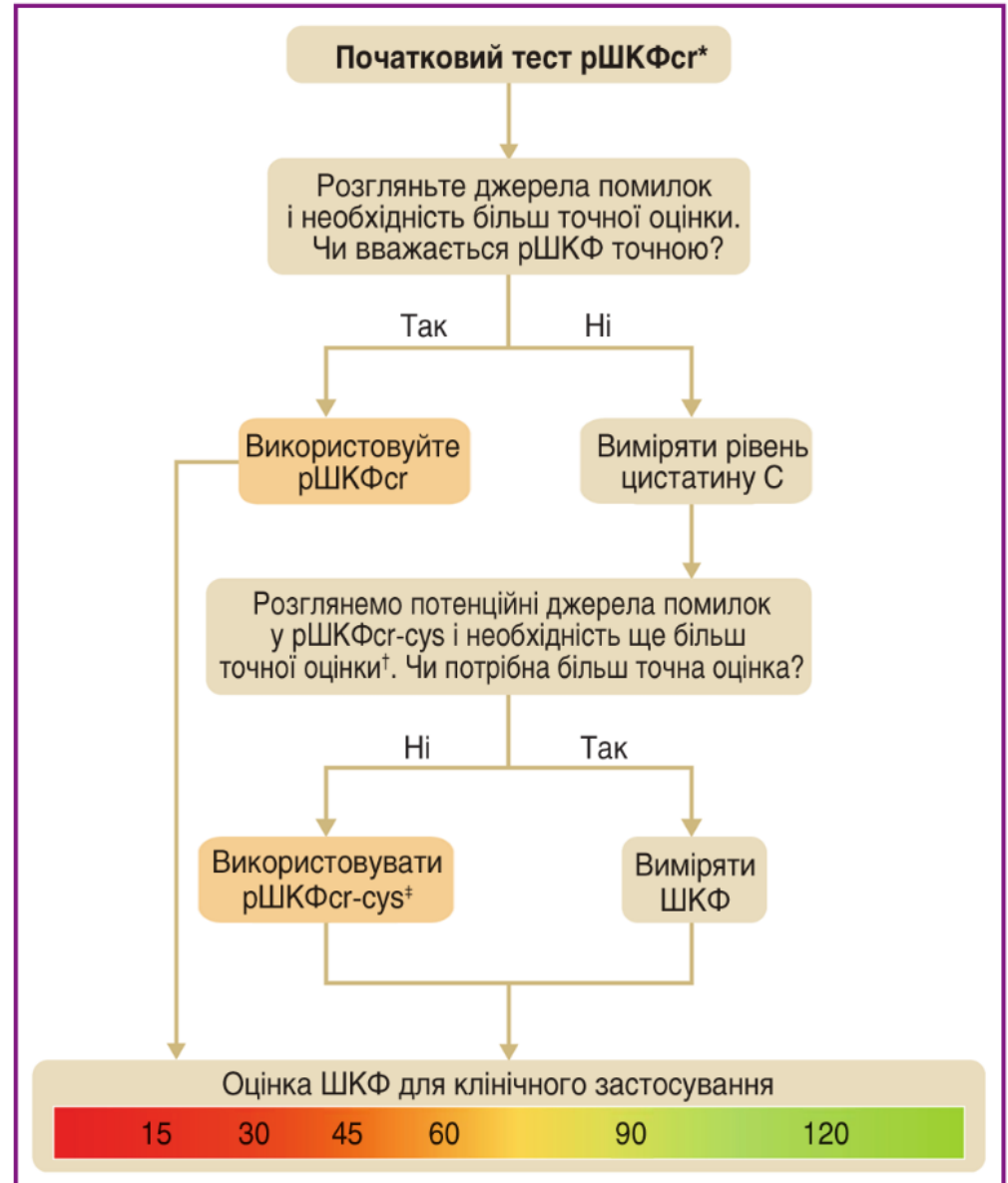


Рисунок 11. Підхід до оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за допомогою початкових і допоміжних тестів.

Рекомендація 1.2.2.1: Рекомендується використовувати рШКФcr-cys у клінічних ситуаціях, коли рШКФcr є менш точним і ШКФ впливає на прийняття клінічних рішень (таблиця 8) (1С).

Таблиця 8. Показання до застосування цистатину С

Домен	Специфічний клінічний стан	Причина зниження точності	Коментарі до оцінки ШКФ
1	2	3	4
Габітус тіла і зміни м'язової маси	Розлади харчування ¹²⁷	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФсус може бути прийнятною, якщо немає супутніх захворювань, окрім зменшення м'язової маси
	Екстремальний вид спорту/вправи/боді-білдер	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФсус може бути прийнятною, якщо збільшення м'язової маси є єдиною аномалією
	Ампутація вище від коліна ¹²⁸	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФсус може бути доцільною в пацієнтів без інших супутніх захворювань. Запропонуйте рШКФcr-cys пацієнтам із супутніми захворюваннями
	Травма спинного мозку з параплегією/парапарезом або тетраплегією/квадрипарезом	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФсус може бути доречною для тих, хто не має інших супутніх захворювань. Запропонуйте рШКФcr-cys пацієнтам із супутніми захворюваннями
	Ожиріння класу III ^{a, b}	Не-ШКФ детермінанти SCr та SCys	рШКФ-cys виявилася найточнішою
Спосіб життя	Паління ^{129, 130, 131}	Не-ШКФ детермінанти SCys	Мінімальні дані, припустіть рШКФcr, якщо немає змін у детермінантах SCr, відмінних від ШКФ, або супутніх захворювань
Дієта	Низькопротеїнова дієта	Не-ШКФ детермінанти SCr	Мінімальні дані свідчать про те, що рШКФcr може бути прийнятною, якщо немає змін у детермінантах SCr, відмінних від ШКФ, або немає супутніх захворювань
	Кетодієта	Не-ШКФ детермінанти SCr	
	Вегетаріанська	Не-ШКФ детермінанти SCr	
	Дієти з високим вмістом білка та добавками креатину	Не-ШКФ детермінанти SCr	

1	2	3	4
Інші хвороби, не пов'язані з ХХН	Мальнутриція	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і Scys	pШКФcr-cys може бути менш точною через співіснування недостатнього харчування та запалення. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
	Рак ^{a, 132, 133, 134, 135, 136, 137}	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і Scys	Показник pШКФcr-cys продемонстрував найбільшу точність у досліджуваних популяціях, але є імовірність меншої точності в більш ослаблених людей або при ракових захворюваннях з високим оборотом клітин. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
	Серцева недостатність ^{a, 138, 139}	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і Scys	Хоча дані обмежені, pШКФcys здається менш упередженою, але всі вони мають низьку точність. Запропонуйте використовувати pШКФcr-cys або pШКФcys для рутинної оцінки ШКФ. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
	Цироз ^{a, 79, 140, 141}	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і Scys	Хоча дані обмежені, pШКФcys здається менш упередженою, але всі вони мають низьку точність. Запропонуйте використовувати pШКФcr-cys або pШКФcys для рутинної оцінки ШКФ. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ

1	2	3	4
	Катаболічні хвороби споживання ^c	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і SCys	Мінімальні дані, але рШКФcr-cys може бути неточною. Запропонуйте використовувати рШКФcr-cys проти рШКФcr для рутинної оцінки ШКФ. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
	Хвороби виснаження м'язів ¹⁴²	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і SCys	Мінімальні дані. Одне дослідження показує велике зміщення як для рШКФcr, так і для рШКФcys. Запропонуйте використовувати рШКФcr-cys для рутинної оцінки ШКФ. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
Вплив ліків	Стероїди (анаболічні, гормональні)	Хронічна хвороба, передбачуваний вплив на не-ШКФ детермінанти SCr і SCys	Фізіологічний вплив на SCys невідомий, можна припустити рШКФcr-cys
	Зниження каналцевої секреції	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФcys може бути доречною, якщо ліки впливають лише на креатинін і немає супутніх захворювань. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ
	Антибіотики широкого спектра дії, які зменшують екстраренальне виведення	Не-ШКФ детермінанти SCr	рШКФcys може бути доречною, якщо ліки впливають лише на креатинін і немає супутніх захворювань. Запропонуйте використовувати вШКФ для прийняття рішень щодо лікування на основі рівня ШКФ

рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ***рШКФcr*** — оцінена ШКФ на основі креатиніну; ***рШКФcr-cys*** — ШКФ, оцінена на основі креатиніну і цистатину С; ***ШКФ*** — швидкість клубочкової фільтрації; ***вШКФ*** — виміряна швидкість клубочкової фільтрації; ***SCr*** — сироватковий креатинін; ***SCys*** — сироватковий цистатин С.

Практичний пункт 1.2.2.2: якщо більш точне визначення ШКФ впливатиме на рішення про лікування, виміряйте ШКФ за допомогою кліренсу екзогенного маркера фільтрації в плазмі або сечі (таблиця 9).



Таблиця 9. Порівняння оціненої та виміряної ШКФ

Розрахункова ШКФ за SCr і/або цистатином С	Виміряна ШКФ
Недорогий і простий у виконанні спосіб	Більш дорогий, більш трудомісткий і інвазивний спосіб
Широко доступний і може також використовуватися на місці догляду, легко повторюється	Доступно лише в певних центрах Доступні методи вимірювання, які не вимагають збору сечі (наприклад, кліренс плазми). Більшість протоколів вимагають повторних зразків крові, потенційно протягом тривалого часу Мікропроби за допомогою пальця дозволяють проводити тестування на місці. Тестування було описано, але не проводиться регулярно
Недостатньо точний для всіх клінічних ситуацій	Точний показник ШКФ у всіх ситуаціях і в межах діапазону ШКФ. Вимагає індивідуальних протоколів
Відстає від змін ШКФ	Здатний визначити ранні зміни ШКФ
Залежно від детермінанти ШКФ	Менший вплив детермінант, не пов'язаних зі ШКФ

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; SCr — креатинін сироватки.

1.2.3 Настанови для клінічних лабораторій

Практичний пункт 1.2.3.1: Застосуйте лабораторні стандарти догляду (таблиця 11), щоб забезпечити точність і надійність при оцінці ШКФ за допомогою креатиніну та цистатину С.

Практичний пункт 1.2.3.2: Враховуючи наявні ресурси, клінічні лабораторії можуть розглянути можливість вимірювання як креатиніну, так і цистатину або як внутрішній тест, або як рекомендований тест.

Таблиця 11. Стандарти впровадження для забезпечення точності та надійності оцінки ШКФ за допомогою креатиніну і цистатину С

Подавайте рШКФ на додаток до сироваткових концентрацій маркерів фільтрації, використовуючи перевірені рівняння
Подавайте рШКФ, округлену до найближчого цілого числа та відносно площі поверхні тіла (ППТ) 1,73 м ² у дорослих, використовуючи одиниці мл/хв на 1,73 м ²
Повідомлені рівні рШКФ < 60 мл/хв на 1,73 м ² слід позначати як низькі
Під час звітування про рівні маркерів фільтрації подавайте: (i) концентрацію SCr, округлену до найближчого цілого числа, якщо вона виражена в стандартних міжнародних одиницях (мкмоль/л), і округлену до найближчої сотої частини цілого числа, якщо вона виражена в умовних одиницях (мг/дл); (ii) концентрацію цистатину С у сироватці, округлену до найближчої сотої цілого числа, якщо виражати її в умовних одиницях (мг/л)
Під час звітування про рівні маркерів фільтрації повідомляйте: (i) концентрацію SCr, округлену до найближчого цілого числа, якщо вона виражена в стандартних міжнародних одиницях (мкмоль/л), і округлену до найближчої сотої частини цілого числа, якщо вона виражена в умовних одиницях (мг/дл); (ii) концентрацію цистатину С у сироватці, округлену до найближчої сотої цілого числа, якщо вона виражена в умовних одиницях (мг/л)
Виміряйте маркери фільтрації за допомогою спеціального точного (коефіцієнт варіації [CV] < 2,3 % для креатиніну і < 2,0 % для цистатину С) аналізу з калібруванням, яке можна простежити за міжнародними стандартними еталонними матеріалами і бажаним відхиленням (< 3,7 % для креатиніну і < 3,2 % для цистатину С)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕДІАТРИЧНИХ АСПЕКТІВ



Практичний пункт 1.2.3.3: Лабораторії, що вимірюють креатинін у немовлят або маленьких дітей, повинні забезпечити, щоб процес контролю якості включав найнижчу межу очікуваного діапазону значень для цієї групи.

Практичний пункт 1.2.3.5: Рівень рШКФсг < 90 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ можна позначити як «низький» у дітей та підлітків віком від 2 років.

Фрунза А.В. «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології»

1.2.4 Вибір рівнянь для оцінки ШКФ

Рекомендація 1.2.4.1: Рекомендується використовувати перевірене рівняння оцінки ШКФ для отримання ШКФ на основі маркерів сироваткової фільтрації (рШКФ), а не покладатися лише на маркери сироваткової фільтрації (1D).

Практичний пункт 1.2.4.1: Використовуйте те саме рівняння в географічних регіонах (як це визначено на місцевому рівні [наприклад, континент, країна, регіон] і якомога більше). У таких регіонах рівняння для дорослих і дітей можуть відрізнятися.

Практичний пункт 1.2.4.2: Слід уникати використання расової ознаки при обчисленні рШКФ.

Практичний пункт 1.2.4.3: Оцінюйте ШКФ у дітей за допомогою підтверджених рівнянь, які були розроблені або підтверджені для порівнянних популяцій.

1.3 Оцінка альбумінурії

1.3.1. Рекомендації для лікарів та інших постачальників медичних послуг

Практичний пункт 1.3.1.1. Використовуйте наступні вимірювання для початкового тестування альбумінурії (у порядку зменшення переваги). У всіх випадках у дорослих і дітей перевага віддається першому сечовипусканню в ранковому середньому зразку:

- (i) САК у сечі, або
- (ii) реагентна смужка для аналізу сечі на альбумін і САК з автоматичним зчитуванням.

При оцінюванні білка в сечі використовуйте такі вимірювання:

- (i) співвідношення білка/креатиніну (СБК) в сечі;
- (ii) реагентна смужка для аналізу сечі на загальний білок з автоматичним зчитуванням або
- (iii) реагентна смужка для аналізу сечі на загальний білок з ручним зчитуванням.

Практичний пункт 1.3.1.2. Використовуйте більш точні методи, якщо альбумінурія виявлена менш точними методами:

- Підтвердьте позитивну альбумінурію і/або протеїнурію за реактивною стрічкою за допомогою кількісного лабораторного вимірювання та виразіть як відношення до креатиніну сечі, де це можливо (тобто кількісно визначте САК або СБК, якщо початкові напівкількісні тести позитивні).

- Підтвердьте САК ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль) у випадковому зразку сечі без визначення часу з подальшим першим ранковим сечовипусканням у ранковому зразку середньої сечі.

Практичний пункт 1.3.1.3. Зрозумійте фактори, які можуть вплинути на інтерпретацію вимірювань альбуміну в сечі та креатиніну в сечі, і замовте підтверджуючі тести, як зазначено (таблиці 16).

Таблиця 16. Фактори, що спричиняють біологічні зміни альбуміну або білка сечі

Фактор	Помилкове підвищення САК або СБК	Помилкове зниження САК або СБК
<i>Варіабельність альбуміну або білка в сечі</i>		
Гематурія	Підвищує альбумін і білок у сечі	
Менструація	Підвищує альбумін і білок у сечі	
Вправи ²⁵⁹	Підвищує альбумін і білок у сечі	
Інфекція ^{260, 261}	Симптоматична сечова інфекція може викликати вироблення білка в організмі	
Неальбумінові білки		Інші білки можуть бути пропущені смужками з реагентом для альбуміну
<i>Варіабельність концентрації креатиніну в сечі</i>		
Біологічна стать	Жінки мають нижчу екскрецію креатиніну із сечею, тому вищі САК і СБК	Чоловіки мають вищу екскрецію креатиніну із сечею, отже, нижчі САК і СБК
Вага ^{73, 160}	Низька екскреція креатиніну із сечею, що відповідає низькій вазі, може спричинити високе САК або СБК порівняно з виділенням за часом	Висока екскреція креатиніну із сечею, що відповідає великій вазі, може спричинити низьке САК або СБК порівняно з виділенням за часом
Зміни екскреції креатиніну	Зниження екскреції креатиніну із сечею при ГПН або низькому споживанні білка	Висока екскреція креатиніну із сечею при високому споживанні білка або фізичних вправах

САК — співвідношення альбуміну/креатиніну; ГПН — гостре пошкодження нирок; СБК — співвідношення білка/креатиніну.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕДІАТРИЧНИХ АСПЕКТІВ



Практичний пункт 1.3.1.4: У дітей візьміть перший ранковий зразок сечі для початкового тестування на альбумінурію та протеїнурію (у порядку зменшення переваги):

- (i) ПЛР сечі та САК сечі;**
- (ii) Аналіз сечі з реактивною смужкою на загальний білок і альбумін з автоматичним зчитуванням, або**
- (iii) Аналіз сечі на загальний білок і альбумін з реактивною смужкою з ручним зчитуванням.**

1.3.2 Настанови для клінічних лабораторій

Практичний пункт 1.3.2.1: Запровадити стандарти лабораторної звітності та обробки, викладені в таблиці 17, щоб забезпечити точність і надійність висновків під час оцінки зразків сечі.

Таблиця 17. Стандарти впровадження для забезпечення точності й надійності зразків сечі

Зразки для вимірювання альбуміну аналізують свіжими або зберігають при 4 °C до 7 днів
Зразки для вимірювання альбуміну не слід зберігати в замороженому стані при -20 °C
Повідомте про САК у зразках сечі, які не були визначені за часом, на додаток до концентрації альбуміну в сечі, а не поодинці
Повідомлення з точністю до 1 знака після коми для САК незалежно від того, мг/ммоль або мг/г
Аналітичний КВ методів визначення альбуміну в сечі повинен бути < 15 %

САК — співвідношення альбуміну/креатиніну; КВ — коефіцієнт варіації.

2. Оцінка ризику у людей із ХХН

2.1 Моніторинг прогресування ХХН на основі категорій ШКФ та САК

Практичний пункт 2.1.1: Оцініть альбумінурію у дорослих або **альбумінурію/протеїнурію у дітей та ШКФ** принаймні **раз на рік** у людей із ХХН.

Практичний пункт 2.1.2: Частіше оцінюйте альбумінурію та ШКФ для осіб із вищим ризиком прогресування ХХН, коли вимірювання впливатиме на терапевтичні рішення.

Практичний пункт 2.1.3: Для людей із ХХН зміна рШКФ на >20% при наступному тесті перевищує очікувану варіабельність і потребує оцінки.

Практичний пункт 2.1.4: Серед людей із ХХН, які починають гемодинамічно активну терапію, зниження ШКФ на >30% при наступному тестуванні перевищує очікувану варіабельність і вимагає оцінки.

Практичний пункт 2.1.5: Для моніторингу альбумінурії людей із ХХН подвоєння САК під час наступного тесту перевищує варіабельність лабораторних даних і вимагає оцінки.

2.2 Прогнозування ризику у людей із ХХН

Рекомендація 2.2.1: Для людей із ХХН 3–5 рекомендується використовувати зовнішньо перевірене рівняння ризику для оцінки абсолютного ризику ниркової недостатності (1А) .

Практичний пункт 2.2.1: 5-річний ризик ниркової недостатності 3%–5% можна використовувати для визначення необхідності направлення до нефролога на додаток до критеріїв, заснованих на рШКФ або САК сечі, та інших клінічних міркувань.

Практичний пункт 2.2.2: 2-річний ризик ниркової недостатності >10% може бути використаний для визначення часу мультидисциплінарної допомоги на додаток до критеріїв на основі рШКФ та інших клінічних міркувань.

Практичний пункт 2.2.3: 2-річний поріг ризику ниркової недостатності >40% може бути використаний для визначення модальності навчання, часу підготовки до замісної ниркової терапії (ЗНТ), включаючи планування судинного доступу або направлення на трансплантацію, на додаток до рШКФ критерії та інших клінічних міркувань.

Практичний пункт 2.2.4: Зауважте, що рівняння прогнозування ризику, розроблені для використання у людей із ХХН 3–5, можуть бути недійсними для використання в осіб із ХХН 1–2.

Практичний пункт 2.2.5: Використовуйте специфічні для захворювання, зовнішньо перевірені рівняння прогнозу для людей з імуноглобуліну А нефропатією (IgAN) і аутосомно-домінантним полікістозом нирок (ADPKD).

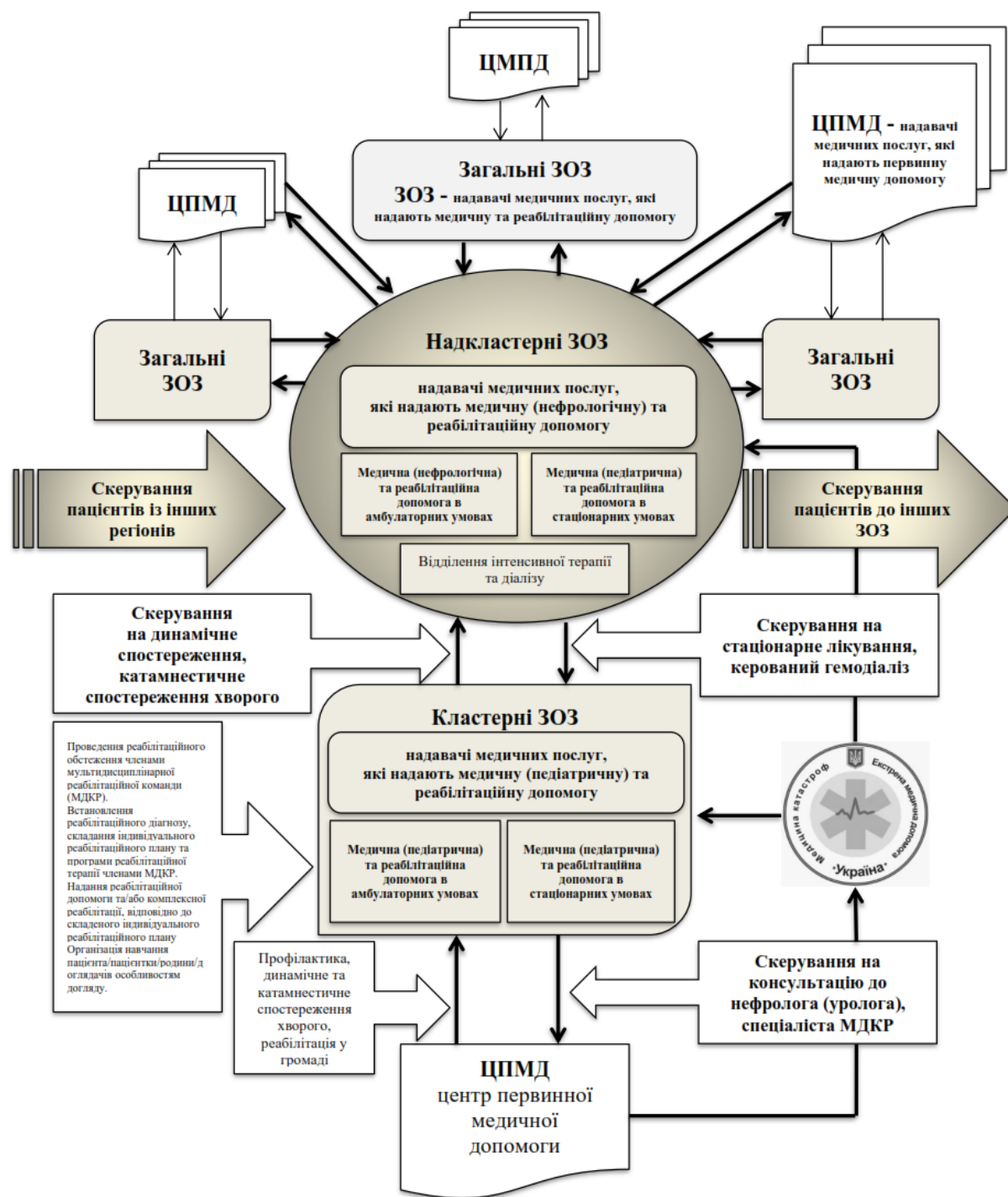
3. Сповільнення прогресування ХХН та лікування ускладнень ХХН

3.1 Лікування ХХН та модифікація ризику

Практичний пункт 3.1.1: Лікуйте людей із ХХН за допомогою комплексної стратегії лікування, щоб зменшити ризики прогресування ХХН та пов'язаних із ним ускладнень (рис. 17).



Рисунок 17. Лікування та модифікація ризику хронічної хвороби нирок (ХХН). ХХН-МКР — хронічна хвороба нирок — мінеральні й кісткові розлади



Методологія формування клінічного та реабілітаційного маршрутів нефрологічного пацієнта дитячого віку та взаємодія у цьому процесі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) в межах госпітального округу (власна ілюстрація)

Індивідуальний (пацієнтоорієнтований) підхід у фізичній реабілітації пацієнта з ХХН

Фізична та реабілітаційна допомога – застосування комплексу реабілітаційних заходів, що передбачає медичну діагностику, лікування та профілактику; менеджмент реабілітацією пацієнтів усіх вікових груп зі станами здоров'я, що призводять до обмежень повсякденного функціонування, обмежень життєдіяльності та їх коморбідних станів, та приділяє особливу увагу порушенням і обмеженням активності особи з метою сприяння її фізичному і когнітивному функціонуванню (включаючи поведінку), участі (включаючи якість життя) і модифікації особистих факторів та факторів мікро- та макросередовища із застосуванням мультидисциплінарного підходу.

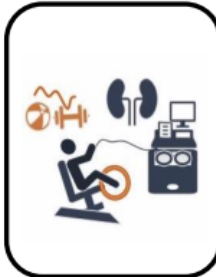
У сучасній нефрологічній практиці увага зосереджена на перспективах фармакологічної корекції ХХН з недостатнім акцентом на змінах у способі життя пацієнта, де його фізична активність має вирішальне значення для розвитку та прогресування ХХН; адаптуючи доробок напрацювань дослідників щодо можливості використання комплексів фізичної реабілітації у пацієнтів із ХХН на різних етапах захворювання (додіалізний період хвороби, пацієнтів під час гемодіалізу, перитонеального діалізу та пацієнтів із трансплантованою ниркою) пропонується методологія застосування комплексу фізичних реабілітаційних методик для пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу.

Методологія застосування комплексу фізичних реабілітаційних методик у пацієнтів із ХХН на рівні госпітального округу (адаптовано [1, 2, 4-9, 34-36, 40], власна ілюстрація)

Індивідуальний (пацієнтоорієнтований) підхід у фізичній реабілітації пацієнта з ХХН



Додіалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН (амбулаторний чи стаціонарний етапи реабілітації) надається у відповідності до Закону України «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2021, № 8, ст.59) - <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text> та Постанові КМУ «Деякі питання організації реабілітації у сфері охорони здоров'я» від 16 грудня 2022 р. №1462 - https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-orhanizatsii-reabilitatsii-u-sferi-okho-a1462?fbclid=IwAR3-Gj52A75_A0lcFOJNGO_umFdy95HX5Kjtu-P92Xn7GYsKZUc8Ys_Vx4w, відповідно до рекомендацій KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease - [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext) та етіологічної причини розвитку ХХН, зокрема, згідно до стандартів реабілітації локального клінічного протоколу медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи - <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/366> або стандартів реабілітації локального клінічного протоколу медичної допомоги дітям з гломерулонефритами - <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/436> та інших захворювань сечовидільної системи - <https://guidelines.moz.gov.ua/documents> [1, 2, 4, 34, 35, 40]



Діалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН може проводитися у вигляді фізичних вправ під час сеансу гемодіалізу (інтрагемодіалізі фізичні вправи) [5-9, 36]:

Переваги:

- вправи під час сеансу гемодіалізу проводяться під наглядом медичного персоналу, що є більш безпечним, особливо для коморбідних пацієнтів із ХХН;
- збільшення комплаєнсу: регулярні фізичні вправи під час сеансів гемодіалізу можуть покращити стан пацієнта, оскільки вони стають частиною розпорядку дня пацієнта;
- ефективність гемодіалізу: фізичні вправи під час діалізу можуть підвищити ефективність гемодіалізу шляхом покращення кардіореспіраторних показників та покращення фізичної працездатності пацієнта і скорочення термінів госпіталізації;

Недоліки:

- збільшення собівартості медичної послуги: необхідно додаткові інвестиції в обладнання та навчання медичного персоналу для контролю за виконанням вправ пацієнтом;
- забезпечення принципу наступності у логістиці надання реабілітаційних медичних послуг: реалізація таких програм може бути логістично складною, потребує координації між закладами охорони здоров'я.



Діалізний період хвороби: реабілітаційна допомога пацієнтам із ХХН може проводитися у вигляді програми домашніх фізичних вправ після сеансу гемодіалізу (домашні тренування) [36]:

Переваги:

- пацієнти можуть виконувати вправи, коли їм зручно, що може допомогти інтегрувати фізичну активність у їхній розпорядок дня (гнучкий графік);
- для домашніх програм фізичних вправ необхідно мінімальне обладнання та відсутність спеціального навченого медичного персоналу, що зменшує витрати (економічна ефективність);
- заохочує самоконтроль пацієнта і може спонукати до звички регулярної фізичної активності поза сеансами діалізу;

Недоліки:

- без нагляду медичного персоналу пацієнтам може бути важко підтримувати послідовність виконання домашніх програм фізичних вправ, що може призвести до зниження ефективності фізичної активності залежно від мотивації пацієнта та здатності дотримуватися призначених режиму фізичних вправ;
- нижчий ступінь безпеки для пацієнта: коморбідні пацієнти можуть зіткнутися з вищим ризиком отримання травми без професійного медичного нагляду та керівництва.

3.2 Фактори способу життя

Практичний пункт 3.2.1: Заохочуйте людей із ХХН до фізичної активності, яка відповідає здоров'ю серцево-судинної системи, толерантності та рівню слабкості; досягнення оптимального індексу маси тіла (ІМТ); і не вживати тютюнових виробів.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕДІАТРИЧНИХ АСПЕКТІВ

Практичний пункт 3.2.2.5: Заохочуйте дітей із ХХН займатися фізичною активністю відповідно до рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) рівнів (тобто ≥ 60 хвилин на день) і досягати здорової ваги.

3.3 Дієта

3.3.1 Споживання білка

Рекомендація 3.3.1.1. Пропонується підтримувати споживання білка на рівні 0,8 г/кг маси тіла/добу для дорослих із ХХН 3–5 (2С).

Практичний пункт 3.3.1.4: Не обмежуйте споживання білка у дітей із ХХН через ризик порушення росту. Цільове споживання білка та енергії у дітей із ХХН 2–5 має бути у верхній частині нормального діапазону для здорових дітей, щоб сприяти оптимальному росту.

3.3.2 Споживання натрію

Рекомендація 3.3.2.1: Ми пропонуємо, щоб споживання натрію становило < 2 г натрію на день (або < 90 ммоль натрію на день, або < 5 г хлориду натрію на день) для людей із ХХН (2С).

Практичний пункт 3.3.2.1: Дієтичне обмеження натрію зазвичай не підходить для пацієнтів з нефропатією із втратою натрію.

Практичний пункт 3.3.2.2: Дотримуйтеся рекомендованої добової норми споживання натрію, що залежить від віку, коли консультуєте дітей із ХХН із систолічним та/або діастолічним артеріальним тиском > 90 перцентилля для віку, статі та зросту.

3.4 Контроль артеріального тиску

Рекомендація 3.4.1. Пропонується, що дорослих з високим АТ і ХХН слід лікувати до досягнення цільового систолічного артеріального тиску (САТ) <120 мм.рт.ст. при переносимості, використовуючи стандартизоване офісне вимірювання АТ (2В).

Рекомендація 3.4.2: Пропонується, щоб у дітей із ХХН 24-годинний середній артеріальний тиск (САТ) за допомогою амбулаторного моніторування артеріального тиску (ААТ) був знижений до ≤50-го перцентиля для віку, статі та зросту (2С) .

Практичний пункт 3.4.2: Контролюйте АТ один раз на рік за допомогою ААТ і кожні 3–6 місяців за допомогою стандартизованого кабінетного аускультативного АТ у дітей із ХХН.

Практичний пункт 3.4.3: У дітей із ХХН, коли ААТ недоступний, доцільно націлити на ручний аускультативний офісний САТ, отриманий у стандартизованих умовах, що керуються протоколом, 50-75-й перцентиль для віку, статі та зросту, якщо не досягти ця ціль обмежена ознаками або симптомами гіпотензії.

3.5 Контроль глікемії - [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

3.6 Застосування інгібіторів ренін-ангіотензинової системи:

[KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease](#)

[KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease](#)

[KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

3.7 Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (iНЗКТГ2) - [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

3.8 Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (AMP) - [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

Практичний пункт 3.8.3: Щоб зменшити ризик гіперкаліємії, виберіть людей із стабільно нормальною концентрацією калію в сироватці крові та регулярно контролюйте рівень калію в сироватці після початку терапії нестероїдним AMP (рис. 26).

$K^+ \leq 4,8$ ммоль/л

- Ініціюйте застосування фінеренону:
 - 10 мг/добу, якщо рШКФ 25–59 мл/хв/1,73 м²
 - 20 мг на добу, якщо рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²
- Контроль K^+ протягом 1 місяця після початку лікування, а потім кожні 4 місяці
- Збільшити дозу до 20 мг на день, якщо приймає по 10 мг на день
- Відновіть прийом по 10 мг на день, якщо раніше приймали з приводу гіперкаліємії і K^+ зараз $\leq 5,0$ ммоль/л

$K^+ 4,9-5,5$ ммоль/л

- Продовжуйте приймати фінеренон у дозі 10 або 20 мг
- Контролюйте рівень K^+ кожні 4 місяці

$K^+ > 5,5$ ммоль/л

- Утримайтесь від прийому фінеренону
- Розгляньте можливість коригування дієти або супутніх лікарських препаратів для зменшення гіперкаліємії
- Повторно перевірте K^+
- Розгляньте можливість повторного прийому, якщо $K^+ < 5,0$ ммоль/л

Рисунок 26. Моніторинг рівня калію в сироватці крові під час лікування нестероїдними антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон)

3.9 Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (АРГПП-1) - [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

3.12 Анемія

Клінічні практичні рекомендації KDIGO 2012 щодо анемії при хронічній хворобі нирок буде оновлено у 2024 році.

3.13 ХНН-мінеральний кістковий розлад (ХНН-МКР) - [KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder \(CKD-MBD\)](#)

3.15.1 Ліпідний контроль - [KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease](#)

5. Моделі догляду при ХХН

5.1 Направлення до спеціалізованих служб лікування нирок

Практичний пункт 5.1.2: Направляйте дітей і підлітків до спеціалізованих служб лікування нирок у таких випадках:

- САК 30 мг/г (3 мг/ммоль) або ПЛР 200 мг/г (20 мг/ммоль) або більше, підтвержене повторним першим зразком ранкової сечі, не під час менструації,
- стійка гематурія,
- будь-яке стійке зниження рШКФ,
- гіпертонія,
- обструкція відтоку нирок або аномалії нирок і сечовивідних шляхів,
- відома або підозрювана ХХН, або рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів.

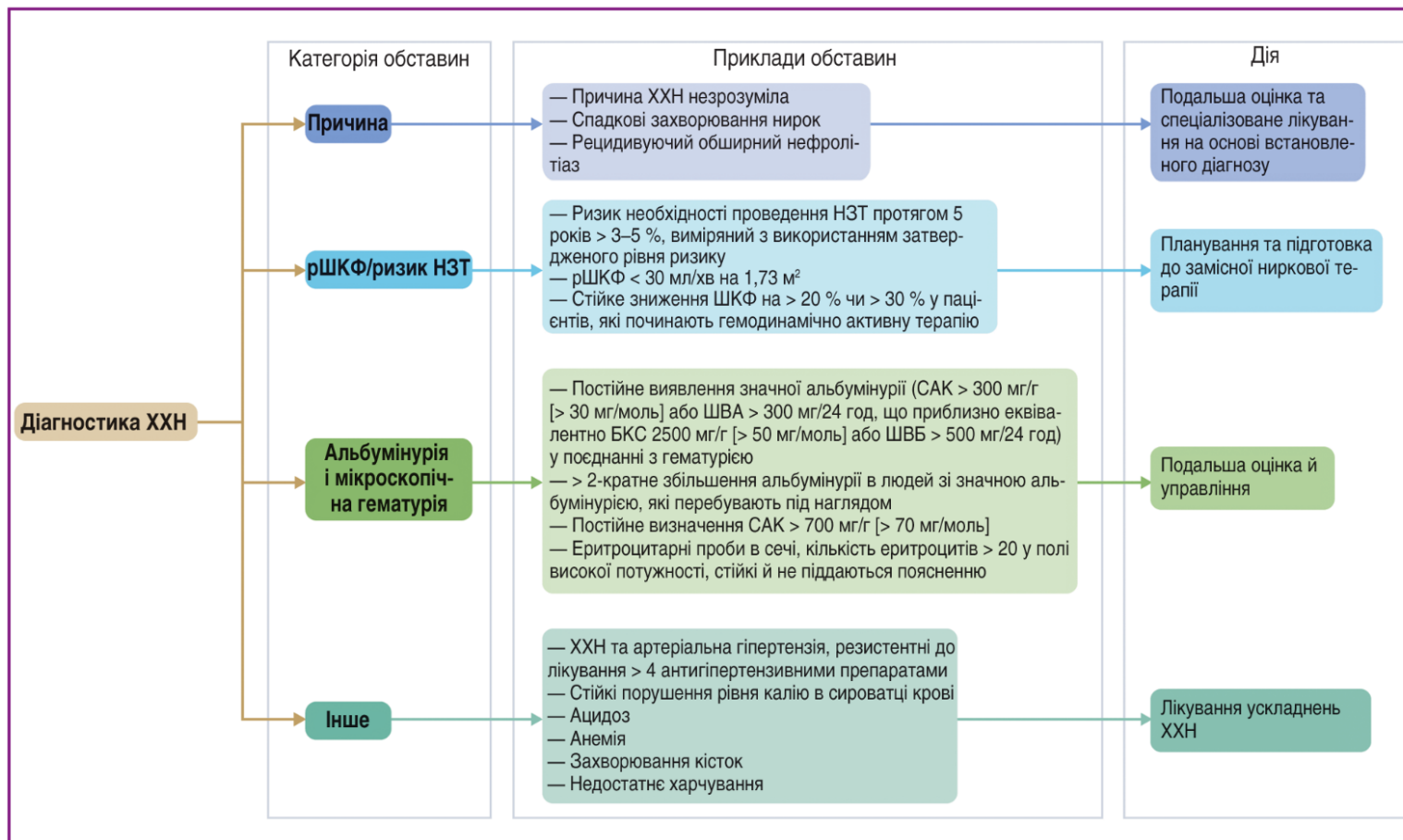


Рисунок 48. Обставини направлення до спеціалізованих служб лікування нирок і цілі направлення. САК — співвідношення альбуміну/креатиніну; ШВА — швидкість виведення альбуміну; ХХН — хронічна хвороба нирок; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; НЗТ — нирково-замісна терапія; БКС — білково-креатинінове співвідношення; ШВБ — швидкість виведення білка

5.3.1 Перехід від педіатричного догляду до дорослого

Практичний пункт 5.3.1.1.1: Готуйте підлітків та їхні сім'ї до переходу до опіки, орієнтованої на дорослих, починаючи з 11–14 років, використовуючи контрольні списки для оцінки готовності та підготовки керівництва, а також проводячи частину кожного відвідування без присутності батьків/опікунів (рис. 55).



Рисунок 55. Процес переходу від педіатричної допомоги до допомоги дорослим при хронічній хворобі нирок (ХХН)

5.4 Визначення часу початку діалізу

Практичний пункт 5.4.1: Розпочати діаліз на основі сукупної оцінки симптомів, ознак, якості життя, уподобань, рівня ШКФ та лабораторних відхилень.

Практичний пункт 5.4.2: Розпочніть діаліз, якщо очевидна одна або більше з наведених нижче ситуацій (таблиця 41). Це часто, але не завжди, відбувається в діапазоні ШКФ від 5 до 10 мл/хв на 1,73 м².

Практичний пункт 5.4.3: Розгляньте можливість планування превентивної трансплантації нирки та/або доступу до діалізу у дорослих, якщо ШКФ становить <15–20 мл/хв на 1,73 м² або ризик НЗТ >40% протягом 2 років.

Таблиця 41. Показання до початку діалізу

Симптоми або ознаки, пов'язані з нирковою недостатністю (наприклад, неврологічні ознаки та симптоми, пов'язані з уремією, перикардитом, анорексією, резистентними кислотно-електролітними порушеннями, стійким свербіжем, серозитом і кислотно-основними або електролітними порушеннями)
--

Нездатність контролювати волемічний статус або артеріальний тиск
--

Прогресуюче погіршення харчового статусу, стійке до дієтичного втручання, або когнітивні порушення
--

Практичний пункт 5.4.4: У дітей, окрім показань для діалізу для дорослих, показанням для початку НЗТ є недостатній ріст, стійкий до оптимізованого харчування, гормону росту та медикаментозного лікування.

Практичний пункт 5.4.5: Проводити превентивну трансплантацію нирки від живого або померлого донора як лікування вибору для дітей, у яких є ознаки прогресуючої та необоротної ХХН. Рівень рШКФ, при якій слід проводити превентивну трансплантацію, залежатиме від багатьох факторів, включаючи вік і розмір дитини та швидкість прогресування ниркової недостатності, але зазвичай становитиме 5–15 мл/хв на 1,73 м².

5.5. Структура та процес підтримуючої терапії та комплексного консервативного лікування

Практичний пункт 5.5.1: Інформувати людей із ХХН про варіанти НЗТ та комплексного консервативного лікування.

Практичний пункт 5.5.2: Підтримуйте комплексне консервативне лікування як варіант для людей, які вирішили не продовжувати НЗТ.

Практичний пункт 5.5.3: Надання доступу до ресурсів, які дозволяють здійснювати розширене планування догляду для людей, які визнають потребу в догляді наприкінці життя, включно з тими людьми, які проходять комплексну консервативну допомогу.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ