

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування» на
тему: **«Клініко-лабораторний контроль лікування хворих
гломерулонефритом»**

Виконала: здобувачка в.о. 2 курсу, групи 04-24-090

4 медичного факультету, спеціальності 224

«Технології медичної діагностики та лікування»

Івженко Дар'я Борисівна

Керівник: доц. Карабут Лариса Василівна

Рецензент: к.ф.н. доцент Авідзба Ю.Н.

Харків – 2026

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ:	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЮ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ	8
1.1. Гломерулонефрит як медико-соціальна проблема	8
1.2. Класифікація та клініко-морфологічні особливості гломерулонефритів	14
1.3. Сучасні підходи до лікування гломерулонефриту	19
1.4. Методи клініко-лабораторного контролю в діагностиці та моніторингу лікування	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1. Методологічні основи та методи клінічного обстеження при гломерулонефриті	33
2.2. Лабораторні методи дослідження	36
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	39
3.1. Аналіз динаміки традиційних клініко-лабораторних показників при різних схемах терапевтичного впливу.	39
3.2. Оцінка інформативності сучасних біомаркерів для моніторингу активності гломерулонефриту та відповіді на терапію.	42
3.3. Визначення прогностичної цінності вихідних рівнів біомаркерів щодо досягнення ремісії та довгострокового прогнозу функції нирок.	45
3.4. Розробка пропозицій щодо оптимізації алгоритму клініко- лабораторного контролю при гломерулонефриті.	51
ВИСНОВКИ	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	56

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ:

ГН – гломерулонефрит

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ІФА – імуноферментний аналіз

Креатинін – сироватковий креатинін

RAAS – ренін-ангіотензинова система

ACR – співвідношення альбумін/креатинін

NGAL – нейтрофільний гелатріазовий ліпокалін

KIM-1 – молекула ураження нирок-1

MCP-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1

NAG – N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза

СКД-EPI – формула для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації
(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

PLA2R – фосфоліпаза A2 рецептор

IgA – імуноглобулін A

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

СКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ANCA – антинеутрофільні цитоплазматичні антитіла

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

МСТ – молекулярно-генетичні дослідження

ФСГС – фокально-сегментарний гломерулосклероз

НС – нефротичний синдром

ГНС – гострий нефритичний синдром

ГК – гемоконтактні препарати

КТ – комп'ютерна томографія

РШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

ДН – діабетична нефропатія

МЕСТ-С – Оксфордська класифікація ІgА-нефропатії

TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа

ВСТУП

Актуальність теми

Гломерулонефрит залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної нефрології та охорони здоров'я населення. Це група захворювань нирок, зумовлених імунними механізмами, яка проявляється значним різноманіттям клінічних симптомів і морфологічних змін. За даними епідеміологічних досліджень, гломерулярні хвороби, за винятком діабетичної нефропатії, спричиняють приблизно 25% випадків хронічної хвороби нирок у світі. Велике соціальне та економічне значення цієї патології пов'язане з тим, що вона найчастіше вражає молодих людей працездатного віку, що в свою чергу призводить до ранньої інвалідизації та необхідності проведення нирково-замісної терапії.

Найсерйозніша небезпека при гломерулонефриті полягає у прогресуванні захворювання, яке веде до незворотного нефросклерозу та розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Вчасна діагностика, адекватна оцінка активності хвороби та регулярний моніторинг терапії є ключовими чинниками збереження функції нирок і підвищення ефективності лікування. Проте традиційні методи контролю мають суттєві обмеження. Зокрема, золотим стандартом для підтвердження морфологічного діагнозу залишається біопсія нирки. Однак ця процедура є інвазивною, пов'язана з певним ризиком ускладнень і не може застосовуватися для частого динамічного спостереження. Лабораторні показники, такі як сироватковий креатинін і протеїнурія, не завжди дозволяють вчасно виявити раннє ушкодження нирок. Підвищення рівня креатиніну відзначається лише після втрати приблизно половини функціональних нефронів, а протеїнурія відображає вже існуюче ушкодження і не завжди дозволяє передбачити результат лікування.

Це вказує на потребу у впровадженні більш чутливих і неінвазивних методів оцінки стану нирок. Протягом останніх десяти років спостерігається активний розвиток досліджень нових біомаркерів, які відображають різні аспекти патогенезу гломерулонефриту. Серологічні маркери, зокрема антитіла до рецептора фосфоліпази A2, дають змогу точно діагностувати первинну мембранозну нефропатію, оцінювати активність імунного процесу і в окремих випадках уникати проведення біопсії. Маркери ушкодження тубулоінтерстицію, такі як KIM-1, NGAL та N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза, дозволяють оцінити ступінь фіброзу та прогнозувати відповідь на імуносупресивну терапію на ранніх етапах захворювання. Маркери запалення, зокрема моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1, допомагають відстежувати активність імунного процесу в нирках та ефективність лікування. Крім того, протеомні панелі, такі як SKD273, що аналізують сечові пептиди, перевищують за точністю альбумінурію при прогнозуванні прогресування хронічної хвороби нирок і можуть застосовуватися для оцінки реакції на терапію.

Незважаючи на значну доказову базу щодо інформативності цих біомаркерів, їхнє впровадження у повсякденну клінічну практику поки що обмежене. Однією з основних причин є відсутність єдиних стандартизованих алгоритмів, які б інтегрували нові показники в систему клініко-лабораторного контролю перебігу гломерулонефриту. Саме тому дослідження, спрямовані на оцінку ефективності сучасних біомаркерів та їхнього застосування для персоналізованого підходу до діагностики, залишаються надзвичайно актуальними у сучасній нефрології.

Мета дослідження: надати характеристику традиційних лабораторних показників та сучасних (новітніх) біомаркерів ураження нирок для своєчасного клініко-лабораторного контролю при гломерулонефриті.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз сучасної наукової літератури щодо ролі та місця традиційних і новітніх лабораторних показників у діагностиці гломерулонефриту.

2. Охарактеризувати традиційні лабораторні показники (креатинін сироватки, РШКФ, добова протеїнурія/альбумінурія) та сучасні (новітні) біомаркери ураження нирок (KIM-1, NGAL, MCP-1, N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза, антитіла до PLA2R).

3. Визначити прогностичну цінність сучасних (новітніх) біомаркерів щодо досягнення довгострокового збереження функції нирок.

Об'єкт дослідження: первинний та вторинний гломерулонефрит.

Предмет дослідження: традиційні лабораторні показники та сучасні (новітні) біомаркери при гломерулонефриті.

Наукова новизна роботи полягає у комплексному теоретичному узагальненні та порівняльному дослідженні діагностичної цінності сучасних біомаркерів сучасних біомаркерів (KIM-1, NGAL, MCP-1, NAG, anti-PLA2R та ін.).

Структура роботи. Магістерська робота складається зі списку умовних скорочень, вступу, 3 розділів, висновків та списку літератури. Загальний обсяг роботи становить 51 сторінку.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЮ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ

1.1. Гломерулонефрит як медико-соціальна проблема

Гломерулонефрит – це двобічне імунно- та генетично опосередковане ураження нирок, збірна група захворювань, різних за етіологією та морфологічними проявами, які характеризуються переважно клубочковою локалізацією патологічних змін, із залученням інших структурних елементів ниркової тканини та неухильним прогресуючим перебігом із розвитком хронічної ниркової недостатності. Первинний (ідіопатичний) гломерулонефрит – це хвороба з первинним ураженням нирок. Вторинний гломерулонефрит – ураження нирок у межах системного або іншого захворювання, а також унаслідок лікувальних втручань [1].

Гломерулонефрит (ГН) представляє собою одне з ключових захворювань нирок та є значним медико-соціальним питанням, що зумовлено поєднанням клініко-морфологічної різноманітності, відносно високої частоти ураження молодих осіб та тенденції до прогресування в хронічну ниркову недостатність (ХНН). Актуальність проблеми визначається не лише тяжкістю окремих клінічних випадків, але й широкими наслідками для системи охорони здоров'я: рання інвалідизація, потреба в тривалому і дорогому замісному лікуванні (замісна ниркова терапія (гемодіаліз, перитонеальний діаліз), трансплантація), зниження економічної працездатності населення і зростання соціальних видатків. Особливу тривогу викликає те, що у дітей і підлітків ГН є однією з провідних причин розвитку ХНН; разом із хронічним пієлонефритом саме гломерулярні захворювання в значному відсотку випадків призводять до термінального стану ниркової недостатності. Клінічний перебіг ГН часто супроводжується непередбачуваністю відповіді на сучасну терапію та високою ймовірністю формування стійкого патологічного процесу, що

обумовлює необхідність ранньої діагностики, диференційованого підходу до лікування та довготривалого спостереження за перебігом патологічного процесу [3, 6].

Під поняттям «гломерулонефрит» (ГН) сьогодні розуміють гетерогенну групу імунно-запальних уражень, переважно коли в центрі патологічних процесів стоїть клубочковий апарат нирки. Це захворювання двобічне за своєю природою і в більшості випадків має імунопосередкований характер. Однак у сучасній класифікації дедалі частіше застосовується ширший термін «гломерулопатії», який відображає різноманіття морфологічних варіантів, включаючи як класичні форми імунотоксичних уражень, так і мембранозні нефропатії чи спадкові нефрити. ГН характеризується різним клінічним спектром – від безсимптомних форм з латентним перебігом до тяжких проліферативних змін з розвитком гострого нефритичного синдрому, швидким падінням фільтраційної функції та виходом у термінальну стадію. Таким чином, підповідальність системи охорони здоров'я за адекватне виявлення, лікування і профілактику ускладнень при ГН є однією з пріоритетних [1].

Епідеміологічна картина гломерулярних захворювань демонструє географічні, вікові та часові варіації. У дитячому віці ГН може виникати в будь-якому періоді, проте найчастіше ураження виявляються в дітей віком від п'яти до дванадцяти років. Серед конкретних клінічних синдромів, пов'язаних із ГН, варто відзначити, що розповсюдженість нефритичного синдрому (НС) у дитячій популяції сягає приблизно 15,5 випадка на 100 000 населення, що ілюструє відносно високу частоту клінічно значущих форм гломерулярних уражень у цій віковій групі. Гострий нефритичний синдром (ГНС), який часто спостерігається як прояв гострого гломерулонефриту, має типові вікові «піки» – це у дітей шкільного віку та серед молодих дорослих (переважно 20–40 років). У сучасній динаміці захворюваності простежується тенденція до збільшення частоти латентних і хронічних

форм, що характеризуються більш раннім зниженням ниркових функцій, розширенням вікових меж ураження (включно зі зростанням частки випадків захворювання у дітей віком до 3-х років) та підвищенням частоти моносимптомних варіантів, коли класичні ознаки – набряки чи артеріальна гіпертензія – відсутні. З огляду на це, епідеміологічне спостереження і модернізація скринінгових програм у педіатричній та молодіжній популяції набувають особливої ваги [15].

ГН поділяють на первинний (ідіопатичний), коли патологічний процес починається в межах нирок, і вторинний, що виникає в контексті системних захворювань чи як ускладнення інших патологічних станів або медичних втручань. Первинні гломерулопатії складають значну частку випадків ГН і є основною причиною нефротичного синдрому у дітей і підлітків – за різними оцінками близько 65–70% усіх випадків НС пов’язані з первинним ураженням клубочків. Вторинні форми виявляються в контексті системних захворювань сполучної тканини, системних васкулітів, інфекцій, злоякісних новоутворень, метаболічних розладів, а також унаслідок впливу лікарських препаратів чи токсинів. З огляду на це, диференціація первинних і вторинних форм має не лише діагностичне, а й прогностично-терапевтичне значення, оскільки від етіології залежить вибір патогенетично направленої терапії та очікуваний клінічний результат. Етіологія гломерулонефриту залишається поліетіологічною: встановлено низку зовнішніх і внутрішніх факторів, які можуть ініціювати або сприяти прогресуванню процесу. Інфекційні агенти належать до найчастіших тригерів; серед них класично описане значення β -гемолітичного стрептокока групи А, що асоціюється з постстрептококовим гострим гломерулонефритом, котрий, як правило, формується протягом 2–6 тижнів після інфекції. Окрім стрептококів, в етіопатогенезі можуть бути задіяні інші бактеріальні патогени (стафілококи, пневмококи, мікоплазми), широкий спектр вірусних інфекцій (включно з вірусами гепатитів, при яких

відомо співвідношення HBsAg з розвитком мембранозних змін в нирках), а також паразитарні агенти. Важливу роль мають і фактори, пов'язані з імунною відповіддю організму: екзогенні антигени (наприклад, чужорідні білки, лікарські препарати – D-пеніцилламін, деякі НПЗП) та ендogenous антигени (пухлинні антигени чи автоантигени), здатні ініціювати утворення імунних комплексів або викликати розвиток автоантитіл. Системні аутоімунні процеси (наприклад, системний червоний вовчак, системні васкуліти) часто супроводжуються вторинними гломерулярними ураженнями [14].

Генетична детермінованість відіграє важливу роль у предиспозиції до конкретних форм ГН і у визначенні важкості та хронічності процесу. Прикладом є IgA-нефропатія, де асоціації з певними локусами геному визначають схильність до захворювання; у випадку фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС) описані мутації генів, що кодують білки щілиноподібної діафрагми подоцитів (наприклад, нефрин – NPHS1), які призводять до структурної дисфункції подоцитів і надалі – до протеїнурії та прогресивного нефросклерозу. Спадкові нефрити, зокрема синдром Альпорта, являють собою приклад неімунної гломерулопатії, де базальний структурний дефект у колагені IV типу визначає весь спектр ниркової та екстрауренальної патології. Патогенетично розвиток ГН поєднує імунні та неімунні механізми, об'єднані в складну інтеракцію, що визначає морфологічні зміни та швидкість прогресування. В основі багатьох хронічних форм лежить імунокомплексний механізм: утворення циркулюючих імунних комплексів або їх локальна продукція в клубочках призводить до відкладення імунних комплексів на різних рівнях базальної мембрани (субендотеліально, інтрамембранозно, субепітеліально, мезангіально) і ініціює активацію комплементу. Ця ланка супроводжується притоком клітин запалення, активацією місцевих і системних прозапальних каскадів з вивільненням цитокінів, хемокінів та реактивних форм кисню,

що призводить до ушкодження ендотелію, подоцитів і мезангіальних клітин, наростання матриксу та формування склеротичних вогнищ. Окремі форми ґрунтуються на анти-БМК-механізмі (спрямованому проти базальної мембрани клубочків), коли утворюються антитіла, спрямовані проти компонентів базальної мембрани клубочків (аналогічно синдрому Гудпасчера, де лінії антитіл уражають також легеневі альвеоли). Такий тип ушкодження часто має швидко прогресуючий перебіг, супроводжується формуванням півмісяців, важкою протеїнурією та ризиком швидкого переходу у ниркову недостатність [6].

Неімунні механізми прогресування також мають велике значення. Гіперфільтрація і адаптивна внутрішньоклубочкова гіпертензія як відповідь на втрату нефронів спричиняють додаткове навантаження на залишкові нефрони, що призводить до їх деструкції та інтерстиціального фіброзу. Порушення системи гемостазу, підвищена коагуляція, випадання фібрину в гломерулах, мікроангіопатії, а також метаболічні дисфункції (наприклад, при цукровому діабеті – глікозилювання базальної мембрани) прискорюють структуральні перебудови і погіршують прогноз. Ліпідні порушення, оксидативний стрес, судинні фактори та тісні взаємодії між клітинними компонентами імунної системи й паренхімою нирки формують «самопідтримувальний» патологічний каскад, що з часом стає менш залежним від первинного тригера і все більше визначається процесами фіброгенезу та втрати нефронної маси. З практичної точки зору розуміння етіологічних і патогенетичних механізмів має важливе значення для діагностики, прогнозування та терапії. Ідентифікація інфекційного вогнища, виключення або лікування системного захворювання, генетичне тестування в підозрі на спадкові форми, оцінка маркерів активації імунної системи та функції комплементу, виявлення ранніх ознак протеїнурії й зниження клубочкової фільтрації – усі ці елементи формують мультидисциплінарний підхід до діагностики та тактики ведення ГН.

Розробка стратегії раннього втручання, включно з патогенетично направленими імуносупресивними та імуно-модуляторними методами, корекцією гемодинамічних і метаболічних факторів, а також довгостроковим спостереженням з метою запобігання прогресуванню – це ключові напрямки, які визначають перспективи зниження медико-соціального тягаря гломерулонефритів.

1.2. Класифікація та клініко-морфологічні особливості гломерулонефритів

Класифікація гломерулонефритів (ГН) в сучасній нефрології базується переважно на морфологічних ознаках, які встановлюються за результатами пункційної біопсії нирки із застосуванням світлової, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії. Морфологічна верифікація залишається «золотим стандартом» для визначення конкретного типу ураження, що істотно впливає на вибір терапевтичної тактики, прогноз хвороби та алгоритми спостереження. Морфологічна верифікація дозволяє встановити активність запального процесу, ступінь хронічної ремоделювання (склероз, фіброз, атрофія канальців) та присутність прогностичних маркерів, що дозволяє індивідуалізувати підхід до імуномодуляції, контролю гемодинаміки та інших нефропротективних заходів. Саме тому міжнародні керівні настанови наголошують на важливості біопсії для диференціації морфологічних субстратів і прийняття клінічних рішень [1].

У практичному розумінні виділяють два великі блоки гломерулярних уражень – первинні (ідіопатичні) гломерулопатії, коли патологічний процес локалізується головним чином в нирках і обумовлює основну клінічну симптоматику, та вторинні гломерулонефрити, які розвиваються як частина системного захворювання або внаслідок екзогенних факторів (інфекції, медикаменти, злоякісні процеси, амілоїдоз тощо). Розмежування первинного та вторинного ГН має не лише семантичне значення: при вторинних формах терапевтична тактика спрямована на усунення основного етіологічного чинника, а не лише на імунні механізми в нирці. У міжнародних рекомендаціях наголошується, що при вторинних формах діагностична робота повинна включати пошук системних маркерів, онкологічного статусу, вірусних маркерів та медикаментозного анамнезу, оскільки корекція етіологічного чинника

може змінити прогноз і лікувальну стратегію. Клініко-морфологічна картина ГН дуже різноманітна і в практичній нефрології прийнято виділяти декілька основних клінічних варіантів перебігу, які відображають взаємодію морфологічного субстрату з функціональним статусом нирок. Гострий нефритичний синдром проявляється швидким розвитком набряків, макро- або мікрогематурії та артеріальної гіпертензії на фоні помірної протеїнурії і зазвичай корелює з проліферативними формами ураження клубочків. Нефротичний синдром визначається масивною протеїнурією, гіпоальбумінемією, дисліпідемією та яскраво вираженими набряками і зазвичай асоціюється з ураженнями подоцитів або субепітеліальними депозитами. Ізольований сечовий синдром охоплює варіанти з мінімально вираженими загальними ознаками – при цьому є лабораторні ознаки ураження (протеїнурія, гематурія, циліндрурія), тоді як клінічні прояви відсутні або дуже малі; такий варіант часто спостерігається при ранніх або латентних формах ГН. Швидкопрогресуючий (екстракапілярний) ГН характеризується надзвичайно швидким падінням функції нирок і морфологічно супроводжується формуванням півмісяців у великій частини клубочків; такий варіант вимагає агресивної імуносупресивної терапії і має несприятливий прогноз без раннього втручання. У сучасних клінічних настановах наведені чіткі алгоритми для оцінки активності і хронічності процесу з метою коригування лікування залежно від клінічного синдрому та результатів біопсії [7, 11].

Морфологічна номенклатура гломерулонефритів охоплює низку гістологічних патернів, кожен із яких має свої характерні риси, типовий клінічний прояв і відмінний прогноз. Серед морфологічних патернів розрізняють захворювання «порожнини подоцитів» або подоцитопатії, де провідну роль відіграє ушкодження подоцитів і що клінічно зазвичай проявляється нефротичним синдромом; проліферативні форми із значним клітинним компонентом у мезангії чи ендокапілярно; мембранні варіанти з

потовщенням базальної мембрани і субепітеліальними депозитами; мембранопроліферативні вияви зі структурними змінами базальної мембрани та мезангія; а також IgA-асоційовані зміни із характерною мезангіальною депозицією IgA. Кожна з цих морфологій має додаткові гістологічні характеристики, які важко виявити клінічно без біопсії, і тому морфологічна імуногістохімічна оцінка є необхідною для точної діагностики. Розглядаючи прогностичне значення, слід пам'ятати, що наявність інтерстиціального фіброзу та атрофії канальців часто є потужнішим предиктором прогресування до хронічної ниркової недостатності, ніж окремі зміни в самому клубочку [13, 15].

Окремо варто розглянути найбільш клінічно значущі морфологічні форми. Хвороба мінімальних змін характеризується практично повною відсутністю змін при світловій мікроскопії, тоді як електронна мікроскопія демонструє злиття ножкоподібних відростків подоцитів; клінічно це часта причина нефротичного синдрому в дітей і зазвичай має сприятливу відповідь на кортикостероїди. Фокально-сегментарний гломерулосклероз являє собою ураження, при якому уражені лише окремі клубочки або сегменти клубочка; він часто супроводжується тяжкою протеїнурією і має різні гістологічні варіанти, серед яких колапсуючий фенотип асоційований із більш агресивним перебігом. Мембранозна нефропатія відзначається дифузним потовщенням базальної мембрани і субепітеліальними депозитами, а її ідіопатичний варіант у дорослих пов'язують з автоантитілами проти фосфоліпазного рецептора PLA2R; клінічний перебіг варіює від спонтанної ремісії до прогресії з розвитком ХНН. IgA-нефропатія має типовий мезангіальний патерн депонування IgA і часто проявляється рецидивуючою макрогематурією після інфекцій верхніх дихальних шляхів; залежить від ступеня протеїнурії, функції нирок і морфологічних показників. Мембранопроліферативні форми (мезангіокапілярні) характеризуються подвійним контуром базальної

мембрани і можуть бути пов'язані як із класичним імунокомплексним механізмом, так і з дисрегуляцією системи комплементу (сучасно виділені як С3-гломерулопатії). Ці морфологічні описи та їх клінічні кореляти широко висвітлені в останніх системних оглядах і підручниках з нефрології. У контексті IgA-нефропатії особливе місце займає Оксфордська класифікація (MEST-C), яка була розроблена як гістологічний інструмент для стандартизованої оцінки біоптатів і прогнозування імовірності прогресування захворювання. MEST-C охоплює п'ять компонентів – мезангіальна гіперклітинність, ендокapілярна проліферація, сегментарний склероз, ступінь тубуло-інтерстиціальної фіброз/атрофії та наявність півмісяців – і дозволяє формувати кількісні/якісні оцінки, що корелюють із клінічним прогнозом. Однак важливо підкреслити, що, незважаючи на широке прийняття цієї системи, її прогностична вага і репродукованість були предметом додаткових досліджень; деякі систематичні огляди і валідаційні дослідження вказують на обмеження в прогностичній точності для окремих компонентів і неоднорідну репродукцію між патоморфологами, що слід враховувати при інтерпретації результатів. У міжнародних клінічних настановах рекомендують поєднувати гістологічні дані MEST-C з клінічними маркерами (ступінь протеїнурії, швидкість клубочкової фільтрації, артеріальний тиск) при прогнозуванні та прийнятті рішень щодо початку специфічної імунотерапії [22].

Пояснення прогностичних співвідношень та терапевтичних наслідків морфологічних знахідок є ключовим для клінічної практики. Наявність активних проліферативних змін і імунокомплексних депозитів зазвичай свідчить про потенційну відповідь на імуносупресивну терапію, тоді як великі ділянки склерозу, інтерстиціального фіброзу і атрофії в каналцях відображають необоротні зміни — у таких випадках спостерігається нижча чутливість до агресивної імунотерапії і ці зміни потребують моніторингу ефективності нефропротекції шляхом контролю

рівнів протеїнурії та гемодинамічних показників: оптимізації артеріального тиску, контролю протеїнурії шляхом інгібіторів РААС та модифікації факторів ризику прогресування. Керівні настанови, зокрема KDIGO, підкреслюють важливість інтегрованого підходу, де рішення про початок імуносупресії приймаються на основі сукупності клінічних і морфологічних даних, з обов'язковою оцінкою ризику побічних ефектів лікування.

Водночас слід зазначити наявність обмежень гістологічної класифікації. Репрезентативність біоптату може бути неповною через сегментарний характер ураження, міжпостережна мінливість інтерпретації морфологічних ознак впливає на точність оцінок, а також окремі гістологічні маркери можуть мати відмінну прогностичну силу в різних популяціях та вікових групах. Через це в наукових роботах і практичних рекомендаціях підкреслюють необхідність поєднання гістології з молекулярними, імунологічними та клінічними маркерами для створення повнішої прогностичної моделі – напрямом, який активно розвивається в останні роки (включно з дослідженнями біомаркерів комплементу, цитокінових профілів та молекулярних підписів).

1.3. Сучасні підходи до лікування гломерулонефриту

Сучасна терапія гломерулонефритів поєднує ренопротективні заходи, симптоматичну корекцію і патогенетично спрямовану імуносупресію, причому вибір конкретних засобів і схем залежить від клінічного синдрому, морфологічного підтипу, ступеня активності й хронічності процесу, а також від супутніх захворювань, вікових особливостей та репродуктивних планів. Філософія лікування ґрунтується на двох взаємодоповнювальних цілях: збереження залишкової нефронної маси й запобігання прогресуванню до термінальної ниркової недостатності та зниження ризику системних ускладнень, зокрема тромботичних подій, інфекцій та медикаментозної токсичності. Тому терапевтична стратегія повинна бути індивідуалізованою, багатокомпонентною і динамічно адаптуватися відповідно до динаміки лабораторних показників та наявності побічних ефектів і наявності побічних ефектів [17, 19].

Важливим каменем ренопротекції є контроль артеріального тиску та редукція протеїнурії. Оптимізація гемодинамічних умов нирки здійснюється в першу чергу за допомогою блокади ренін-ангіотензинової системи: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II (антагоністи AT1) знижують внутрішньоклубочкову гіпертензію, помітно зменшують альбумінурію і уповільнюють прогресування нефросклерозу. У клінічній практиці ці препарати призначаються з урахуванням активності запального процесу – при відсутності ознак високої активності імуносупресію можна поєднувати з посиленням застосуванням РААС-інгібіторів; для досягнення максимального антипротеїнуричного ефекту у визначених випадках використовують дози, вищі за стандартні, із ретельним контролем калію й креатиніну. Цільові значення артеріального тиску коригуються залежно від супутніх факторів ризику: у більшості випадків хронічної хвороби нирок прагнуть утримувати рівень нижче 140/90 мм рт.ст., однак за наявності

значної протеїнурії чи діабетичної нефропатії допустимою є більш агресивна цільова величина – близько 130/80 мм рт.ст., при цьому вибір індивідуалізується з урахуванням переносимості та ризику гіпотензії. Крім блокади РААС, у комбінації з ними часто застосовують діуретики (особливо при набряковому синдромі), блокатори кальцієвих каналів чи β -блокатори за показами; при тяжкій артеріальній гіпертензії або зловиясних ознаках терапія повинна бути більш інтенсивною і проводитися під контролем нефролога [22].

Дієтичні заходи та модифікація способу життя доповнюють медикаментозну терапію. Для контролю набряків і зниження об'єму плазми рекомендовано тимчасове обмеження кухонної солі, особливо в період загострення чи при вираженому набряковому синдромі; збалансоване обмеження натрію посилює ефект інгібіторів РААС. Рекомендації щодо білкової дієти залежать від функції нирок: при значній нирковій недостатності показане помірне зниження білка, тоді як при нефротичному синдромі необхідно уникати марно низьких доз білка через ризик кахексії. Обов'язковою складовою є відмова від паління і корекція факторів серцево-судинного ризику – контроль гіперхолестеринемії, ожиріння й глюкозного обміну. Профілактична вакцинація (інактивовані вакцини) перед початком інтенсивної імуносупресії, планування імунізації сімейних контактів та урахування ризиків негайного звернення при ознаках інфекції – всі ці заходи знижують ризик інфекційних ускладнень під час терапії [13, 15].

Корекція набрякового синдрому вимагає поетапного підходу: у легких випадках застосовують петльові або тіазидні діуретики з урахуванням функції нирок і калієвого балансу; при тяжких набряках або неефективності фармакотерапії можуть бути показані комбіновані схеми діуретикотерапії, внутрішньовенні інфузії альбуміну з наступним введенням діуретика для відшкодування плазмового об'єму і підвищення діуретичного ефекту. У рефрактерних випадках використовують

ультрафільтрацію або плазмаферез, особливо якщо набряки поєднуються з тяжкою гіпопротеїнемією або при загрозі тромботичних ускладнень; вибір механічних методів залежить від клінічного стану, наявності протипоказань і доступності технологій. Патогенетична імуносупресивна терапія залишається ключовою при нефротичному синдромі, швидкопрогресуючих формах, а також при морфологічних варіантах із вираженою активністю імунного запалення. Глюкокортикостероїди в різних режимах – від пероральних схем високих доз до «пульс-терапії» метилпреднізолоном – застосовують для індукції ремісії в багатьох формах. Покоління терапії підбирають з урахуванням показів: при підозрі на екстракапілярну форму або при тяжкому нефротичному синдромі, резистентному до стандартних доз, практикують інтерактивні інтенсивні режими, зокрема внутрішньовенні пульси метилпреднізолону, після яких слідує перехід на пероральні дози та поступове зниження для підтримки ремісії. Однак кортикостероїди супроводжуються широким спектром побічних ефектів – від метаболічних порушень і остеопорозу до підвищеного ризику інфекцій і психіатричних розладів – тому при тривалому застосуванні необхідні профілактичні заходи: кальцій і вітамін D, антифосфатазні заходи, моніторинг глікемії й корекція серцево-судинного ризику [6, 11].

Цитотоксичні алкілюючі агенти, насамперед циклофосфамід, застосовують як у пероральних, так і в пульсових схемах при швидкопрогресуючих і тяжких проліферативних формах, а також при деяких формах вовчакової нефропатії чи мембранозної нефропатії у поєднанні зі стероїдами. Призначення таких препаратів вимагає ретельного перед- і моніторного оцінювання: контроль гематологічних показників, функції печінки та нирок, інформування про ризики репродуктивної токсичності і при необхідності спрямовані заходи збереження фертильності (консультація з репродуктологом, розгляд використання гонадотропін-релізінг-агоністів для зниження ризику оваріальної токсичності). Оскільки

алкілюючі агенти підвищують ризик інфекцій та злоякісних новоутворень, їх застосування обмежують чіткими показаннями і мінімізують тривалість і кумулятивну дозу за можливості. Інгібітори кальциневрину (циклоспорин, такролімус) і мікофенолат мофетил як селективні імунодепресанти займають важливе місце при подоцитопатіях і ряді ідіопатичних форм нефротичного синдрому. Ці препарати можуть бути корисними як у ролі індукційної терапії, так і як підтримуючої терапії для профілактики рецидивів. Застосування інгібіторів кальциневрину вимагає моніторингу їх рівня в крові, функції нирок і артеріального тиску через ризик нефротоксичності і гіпертензії; мікофенолат має більш сприятливий профіль нефротоксичності, але може асоціюватися з цитопеніями і ризиком інфекцій, у тому числі вірусних реактивацій. Вибір між цими препаратами визначається морфологічним типом ураження, супутньою патологією і переносимістю препаратів в конкретному клінічному випадку [15].

Моноклональні антитіла, зокрема ритуксимаб, розширили арсенал терапевтичних опцій і показали ефективність в ряді випадків: як альтернатива або доповнення до стандартної терапії при рецидивуючому і стійкому нефротичному синдромі, при ідіопатичній мембранозній нефропатії, а також в лікуванні АНЦА-асоційованих форм. Використання ритуксимабу пов'язане з необхідністю скринінгу на латентні інфекції (гепатити В/С, туберкульоз у деяких регіонах), планування профілактики пневмоцистної пневмонії при високому ступені імуносупресії, а також розуміння можливих гемато-іmunних і інфузійних реакцій. При плануванні і проведенні імуносупресивної терапії ключову роль відіграють алгоритми моніторингу та профілактики ускладнень. До обов'язкового мінімуму моніторингу належать регулярні контрольні дослідження: загальний аналіз крові, ліпідний профіль, біохімія крові (креатинін, електроліти, трансамінази), кількість та якість протеїнурії (добова протеїнурія або відношення білок/креатинін у сечі), простий аналіз сечі, серологічні

маркери при специфічних випадках (анти-PLA2R при мембранозній нефропатії, ANCA при підозрі на васкуліт), тести на латентні інфекції перед початком інтенсивної імуносупресії та лабораторний скринінг на наявність протипоказань до терапії, зокрема визначення ХГЛ (хоріонічного гонадотропіну людини) для виключення вагітності. Профілактика опортуністичних інфекцій передбачає вакцинацію інактивованими вакцинами до початку потужної імуносупресії, при необхідності – призначення антимікробної профілактики (наприклад, триметоприм-сульфаметоксазол для профілактики пневмоцистної пневмонії за схемами при комбінованій імуносупресії), а також енергійну увагу до симптомів інфекцій у процесі лікування [17, 19].

Рекомендації міжнародних консенсусів (наприклад, KDIGO) пропонують чіткі індикатори для старту імуносупресії: наявність нефротичного синдрому із стійкою масивною протеїнурією, швидкопрогресуючі форми з явищами екстракапілярного пошкодження, певні морфологічні типи, чутливість яких доведена клінічними дослідженнями, а також важка активність при вовчаковому нефриті або АНЦА-асоційованих васкулітах. При цьому підкреслюється необхідність балансу між потенційною користю і ризиком медикаментозної токсичності, причому рішення приймається індивідуально з урахуванням віку, супутньої патології, породжених побічних ефектів та побажань пацієнта щодо якості життя. Нерідко поряд із фармакологічною терапією виникає потреба у використанні додаткових неімуносупресивних заходів. При нефротичному синдромі, особливо за низького рівня альбуміну, підвищений ризик венозних тромбозів диктує необхідність оцінки показань для тимчасової антикоагулянтної профілактики; рішення про початок пероральних антикоагулянтів приймають індивідуально, враховуючи співвідношення ризик/користь, супутні кровотечі та рівень альбуміну. Корекція дисліпідемії статинами є логічною з погляду зниження серцево-судинного

ризик і може позитивно впливати на прогноз при хронічній хворобі нирок. Підтримуюча терапія також включає заходи для зменшення нефротоксичного фармакоекспонування (оптимізація дозування НПЗП, уникнення контрастних агентів при альтернативі) і контроль інших коморбідних станів. Особливі клінічні ситуації вимагають специфічних підходів. При вагітності або плануванні вагітності важливо пам'ятати про тератогенність окремих імуносупресантів: мікофенолат заборонений у періоді планування і вагітності через високий ризик ембріотоксичності; інгібітори РААС протипоказані вагітним і жінкам, що планують завагітніти. За наявності вагітності рекомендують використовувати альтернативні засоби з кращим профілем безпеки для плоду (наприклад, азатіоприн, кортикостероїди, у певних випадках циклоспорин) у тісній взаємодії з нефрологом і акушером-гінекологом. У педіатричній популяції тактика будуватися з урахуванням росту і розвитку, а також довготривалих метаболічних наслідків тривалого застосування стероїдів і цитостатиків; дитячі протоколи часто обмежують кумулятивні дози і включають ранню підтримуючу терапію для мінімізації ростових порушень [1].

При прогресуванні процесу до термінальної ниркової недостатності застосовують замісні методи лікування – діалізу терапію і планування трансплантації. У випадках ідіопатичної або первинної гломерулопатій ризик рецидиву захворювання у трансплантаті залежить від морфологічного підтипу: наприклад, фокально-сегментарний гломерулосклероз має відносно високий ризик рецидиву відразу після трансплантації, що вимагає проактивного планування імунопрофілактики та можливого застосування плазмаферезу або моноклональних антитіл при рекурренції. Трансплантаційна стратегія повинна враховувати історію попередньої імунотерапії, серологічний статус та індивідуальні ризики інфекцій.

1.4. Методи клініко-лабораторного контролю в діагностиці та моніторингу лікування

Значення традиційних лабораторних показників.

Методи клініко-лабораторного контролю становлять фундамент діагностики ниркової патології та моніторингу ефективності терапії. Вони охоплюють традиційні лабораторні тести, інструментальні дослідження, морфологічну верифікацію захворювання та сучасні біомаркери, що відображають окремі ланки патогенезу. Комплексний підхід до контролю дозволяє не лише встановити діагноз – ренальний або екстраренальний – але й оцінити активність захворювання, прогнозувати перебіг і коригувати патогенетичне лікування з мінімально необхідними ризиками для організму. Нижче викладено детальний розгорнутий аналіз основних складових клініко-лабораторного моніторингу, їх біологічного підґрунтя, діагностичної та прогностичної значущості, а також практичних обмежень і напрямів удосконалення [4].

Одні з найважливіших і найчастіше використовуваних параметрів – це дослідження сечі (кількісна та якісна оцінка білка, мікро- і макрогематурія, виявлення циліндрів) і біохімічні показники крові (креатинін, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, рівень сироваткового альбуміну, ліпідний профіль). Аналіз сечі дає безпосередню інформацію про порушення бар'єрної та реабсорбційної функції нефронів, тоді як біохімічні маркери крові відображають загальну ниркову функцію, системні метаболічні наслідки нефрологічного процесу та ускладнення, які можуть впливати на вибір терапії [5].

Ураження гломерулярного фільтра часто супроводжується протеїнурією, яка за механізмом може бути клубочковою або канальцевою. Клубочкова протеїнурія виникає при втраті селективності й/або фізичних бар'єрів фільтрації і спостерігається при різних формах гломерулонефриту, дифузних гломерулопатіях, амілоїдозі та діабетичній нефропатії. Клінічно

важливо розрізняти селективну протеїнурію, що характеризується переважанням низькомолекулярного білка (альбуміну) і частіше корелює з функціональною, потенційно зворотною пошкодою подоцитів, від неселективної, при якій в сечі присутні високомолекулярні глобуліни, що свідчить про грубіші структурні дефекти фільтраційної мембрани. Канальцева протеїнурія зумовлена порушенням реабсорбції низькомолекулярних білків у проксимальних канальцях і характерна для тубулоінтерстиціальних процесів і спадкових тубулопатій; ізольована канальцева протеїнурія звичайно має менший об'єм екскреції і рідко перевищує 1 г/добу у дорослих. Для клінічної практики корисні різні методи кількісної оцінки: макроскопічні швидкі тести і смужки дають скринінг, співвідношення білок/креатинін у порції сечі дозволяє стандартизувати результат без добового збору, а 24-годинний збір залишається «еталоном» для точного вимірювання добової екскреції білка, особливо при нефротичному синдромі та плануванні інтенсивної імуносупресивної терапії. При цьому слід пам'ятати про фактори, які впливають на результати: ортостатична протеїнурія, фізичне навантаження, гарячка, запальні чи інфекційні стани, а також медикаменти [2, 3].

Гематурія і морфологія еритроцитів у сечі мають вирішальне значення у визначенні джерела кровотечі. Наявність поодиноких еритроцитів не завжди патогномонічна, тоді як виявлення дисморфних еритроцитів (акантоцити, ехіноцити та фрагментовані клітини) і, особливо, еритроцитарних циліндрів вказує на гломерулярне походження кровотечі. Кількісно використовуються стандарти за аналізом за методом Нечипоренка й іншими підходами для визначення ступеня гематурії — від мікрогематурії до макрогематурії з візуально помітною зміненою забарвленістю сечі — що має вплив на диференціальну діагностику (гломерулонефрит, урологічні пухлини, камені, інфекції тощо). Циліндрурія (циліндри різного походження) є маркером вираженої

ниркової патології. Розрізняють еритроцитарні, лейкоцитарні, тубулярні й гемоглобінові циліндри; кожен із типів відображає домінуючий патологічний процес. Еритроцитарні циліндри – ознака гломерулярного пошкодження; тубулярні циліндри – вказують на тубулоінтерстиціальний компонент або некроз епітелію; лейкоцитарні циліндри – індикатор активного запалення чи інфекції в нирці [9, 27].

Біохімічні показники крові, зокрема креатинін і розрахункова ШКФ, залишаються базою для оцінки глобальної ниркової функції. Підвищення плазматичного креатиніну сигналізує про порушення клубочкової фільтрації, але має ряд обмежень, пов'язаних із залежністю від м'язової маси, харчування, віку, статі та впливу окремих лікарських засобів. Сучасні формули для розрахунку РШКФ (наприклад, СКД-EPI) полегшують стратифікацію ступеня хронічної хвороби нирок та прийняття рішення про інтервенції, але їх нечутливість у ранніх стадіях хвороби й уповільнений темп змін при поступовому прогресуванні зумовлюють потребу у додаткових маркерах раннього ураження. У клініці також широко використовують визначення сироваткового креатиніну в динаміці як інструмент моніторингу відповідно до терапевтичних заходів [26].

Рівень сироваткового альбуміну є важливим параклінічним показником при нефротичному синдромі. Гіпоальбумінемія (< 25 г/л) відображає інтенсивну білкову втрату нирками і має клінічні наслідки: формування набряків, зсув колоїдно-осмотичного тиску, підвищення ризику тромботичних ускладнень, а також сприяє розвитку гіперліпідемії. Ліпідні порушення при нефротичному синдромі – підвищення загального холестерину, тригліцеридів, збільшення долі атерогенних фракцій – мають як гострі, так і довгострокові наслідки для ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Визначення ліпідного профілю необхідне не лише для діагностики, але й для вирішення питання про призначення статинів та інших модифікуючих терапій. Незважаючи на важливість традиційних

тестів, клінічна практика демонструє їхні принципові недоліки. По-перше, низька чутливість на ранніх стадіях унеможлиблює раннє виявлення та своєчасну терапевтичну корекцію: зміни ШКФ або креатиніну часто стають очевидними лише після значної втрати нефронної маси. По-друге, багато досліджуваних показників є неспецифічними: підвищення протеїнурії або змінена морфологія еритроцитів можуть відображати широкий спектр патологій, що потребує додаткових інструментів для уточнення діагнозу. По-третє, відсутність можливості прогнозування відповіді на імунотропну терапію на ранніх етапах лікування ускладнює вибір оптимальної стратегії: традиційні лабораторні тести часто не дають даних, які дозволяють очікувати ефективності або неефективності імуносупресії ще до початку інтенсивного лікування. У зв'язку з цим з'являється потреба у маркерах, які відображали б молекулярні й клітинні механізми ушкодження та відновлення і дозволяли б персоніфікувати лікування [17, 20].

Нефробіопсія вважається «золотим стандартом» у верифікації морфологічного діагнозу, оцінці активності запального процесу та ступеня хронічних змін у паренхімі нирки. Морфологічне дослідження біоптату за допомогою світлової мікроскопії, імунофлюоресценції та електронної мікроскопії дозволяє визначити тип гломерулопатії, наявність імунних депозитів, ступінь сегментарного або глобального склерозу, тубулоінтерстиціальний фіброз і набряк. На підставі морфологічних критеріїв лікар може оцінити активність і хронічність процесу, що безпосередньо впливає на вибір терапевтичної тактики та прогноз. Біопсія також є вирішальною при підозрі на хвороби, що потребують специфічного лікування (наприклад, мембранозна нефропатія з позитивними anti-PLA2R, амілоїдоз, системні васкуліти), а також при дитячих стероїдорезистентних нефротичних синдромах, коли генетичне або морфологічне дослідження визначає подальший алгоритм дій [9].

Водночас нефробіопсія має чіткі показання та протипоказання. До показань належать: стійка протеїнурія, тривала макро- або мікрогематурія, загострення азотемії на фоні лікування, підозра на супутні системні або генетичні захворювання, а також потреба в уточненні морфологічної форми при неясному клінічному перебігу. До протипоказань відносять коагулопатії, неконтрольовану гіпертензію, анатомічні порушення, що ускладнюють доступ, та інші ситуації підвищеного ризику кровотечі. Під час планування біопсії важливо також враховувати потенційні ускладнення та необхідність подальшої морфологічної та молекулярної діагностики: імуногістологія, електронна мікроскопія і молекулярно-генетичні дослідження часто потребують адекватного збереження і кількості біоптатів. Молекулярно-генетичні дослідження, які інколи проводяться на матеріалі біопсії, стали особливо важливими при підозрі на вроджені форми нефротичного синдрому та інші генетично детерміновані нефропатії; у таких випадках генотипування може бути «золотим стандартом» для виявлення причини і визначення прогностичних ознак і терапевтичної тактики [11, 13, 15].

У відповідь на обмеження традиційних тестів у клінічній практиці активно розвиваються дослідження біомаркерів, які більш чутливо і специфічно відображають локальні патофізіологічні процеси – ушкодження подоцитів і гломерулярного фільтра, тубулярні ушкодження, місцеве запалення і фіброз. Нижче наведено основні групи маркерів із їх біологічним обґрунтуванням та практичними аспектами використання. Маркери ушкодження клубочків націлені на виявлення дисфункції подоцитів і компонентів щілинного діафрагмового комплексу. До таких молекул належать нефрин і подоцин – структурні білки щілинного апарату, виявлення яких у сечі або змінений рівень їхньої експресії свідчать про подоцитарний стрес або руйнування. У клініці ці маркери можуть допомогти розпізнати механізм селективної протеїнурії та ідентифікувати

клінічні випадки з потенційно зворотними порушеннями на ранніх етапах. Антитіла до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R) набули особливого значення при ідентифікації первинної мембранозної нефропатії: серологічне визначення автоантитіл допомагає у диференціації первинної та вторинної форм та потенційно відслідковувати активність хвороби. Проте доступність тестів, стандартизація методик і кореляція динаміки титрів із клінічним перебігом потребують подальших уточнень; існують неоднозначні дані щодо того, наскільки динаміка anti-PLA2R титрів може прогнозувати спонтанну ремісію без додаткових інтервенцій [17].

Маркери тубулярного ушкодження – KIM-1 (kidney injury molecule-1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), NAG (N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза), L-FABP (liver-type fatty-acid binding protein) – дозволяють виявити порушення канальцевої функції значно раніше, ніж це робить креатинін. NGAL у сечі або плазмі підвищується в перші години після гострого ушкодження нирок і є одним з найбільш вивчених ранніх маркерів гострого ниркового ураження; його рання поява дає можливість виявити ГУН за 2–4 години після інциденту, тобто на добу раніше від підвищення креатиніну. NAG, фермент лізосомної природи, є високоспецифічним індикатором тубулярного ушкодження; експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що рівні активності NAG у сечі корелюють із ступенем ушкодження епітелію канальців. У дітей із гломерулонефритом та нефротичним синдромом оцінка активності NAG перед початком лікування виявилася корисною для прогнозування відповіді на імунотропну терапію: клінічно запропоновані кратності підвищення активності NAG щодо середнього контрольного значення використовуються як орієнтири прогнозу – підвищення в 9–11 разів корелює з ймовірною ефективністю лікування; 15–17 разів свідчить про частково ефективну відповідь; 20 і більше разів асоціюються з імовірною неефективністю імунотропної терапії. Ці пороги потребують локальної валідації і врахування

лабораторної стандартизації, але слугують орієнтиром для клінічної інтерпретації. KIM-1 і L-FABP також показують обіцянку як маркери раннього ушкодження та можуть використовуватися в комбінації з NGAL і NAG для підвищення чутливості та специфічності діагностики тубулярної патології [20].

Маркери запалення та фіброзу (MCP-1, IL-18, IL-17, IL-23, TGF- β , UKL-40, DKK3) відображають процеси клітинного запалення, хемоатракції та активації профіброгенних шляхів, що лежать в основі прогресування хронічної хвороби нирок. MCP-1 (моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1) відіграє центральну роль у залученні моноцитів/макрофагів у зони ураження та сприяє формуванню тубулоінтерстиціального фіброзу; підвищення екскреції MCP-1 сечею корелює з тяжкістю перебігу гломерулонефриту і зниженням при досягненні клініко-лабораторної ремісії має прогностичне значення. TGF- β – ключовий профіброгенний цитокін – стимулює синтез екстрацелюлярного матриксу та колагенів, прискорюючи ремоделювання тканин і прогресування хронічних змін; блокада або модулювання його активності розглядаються як один із напрямів антифібротичної терапії. Серед інтерлейкінів існують маркери, що можуть мати прогностичну цінність: наприклад, високі фонові рівні IL-17 (> 20 пкг/мл) та IL-23 (> 100 пкг/мл) асоціюються з гіршою відповіддю на імуносупресивну терапію при хронічному гломерулонефриті із нефротичним синдромом; IL-18 у деяких дослідженнях не відрізнявся від контролю, тому його роль у цій клінічній ситуації може бути обмеженою. Інші маркери, такі як UKL-40 та DKK3, є перспективними, але потребують подальшої стандартизації та верифікації у великих когортних дослідженнях [24, 26].

Протеомні класифікатори, зокрема панель CKD273, являють собою приклад того, як масовий аналіз малих пептидів та білків у сечі може дати багатовимірну сигнатуру ризику прогресування хронічної хвороби нирок.

Такі підходи мають потенціал підвищити точність прогнозування на ранніх етапах і дозволити стратифікувати пацієнтів за ризиком прогресії, але на сьогодні їх впровадження в рутинну практику обмежене питаннями стандартизації методик, вартості, доступності та необхідністю валідації в різних популяціях. Комбінація протеоміки з геномікою, транскриптомікою та метаболомікою створює підґрунтя для персоніфікованої нефрології, однак практичні алгоритми, що поєднують ці дані в керовані клінічні рішення, ще розробляються. У світлі сучасних даних існує прагнення розробити предиктивні моделі, які б поєднували клінічні, лабораторні, морфологічні та молекулярні дані для визначення індивідуального ризику прогресування і відповіді на лікування. Прикладом є використання титрів anti-PLA2R для супервізії при мембранозній нефропатії: високі титри можуть свідчити про активне імунне процесування, але однозначні рекомендації щодо їх використання для прогнозування спонтанної ремісії вимагають додаткових даних. Для IgA-нефропатії розроблені міжнародні прогностичні інструменти, що враховують клініко-лабораторні та морфологічні параметри, проте їх адаптація до локальних популяцій і уточнення на рівні індивідуальних біомаркерів триває. У дітей із гломерулонефритом роль NAG як предиктора відповіді на імунотропну терапію демонструє можливість практичного застосування окремих біомаркерів для вибору лікування ще до його початку; проте такі підходи повинні інтегруватися з оцінкою клінічного стану, ризиків та морфологічних даних.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологічні основи та методи клінічного обстеження при гломерулонефриті

Методологія дослідження ґрунтується на комплексному поєднанні клінічних та лабораторних підходів, що дозволяє максимально точно оцінити стан ниркових функцій та ефективність проведеної терапії без безпосереднього залучення пацієнтів до активної фази клінічних випробувань. В основу роботи покладено аналіз сучасних наукових даних та результатів проспективних спостережень за перебігом гломерулонефриту. Такий підхід дає змогу вивчити динаміку специфічних біомаркерів у контексті розвитку патологічного процесу, спираючись на масив існуючих літературних джерел. Важливою умовою є дотримання міжнародних етичних стандартів та принципів Гельсінської декларації, що гарантує наукову достовірність та відповідність дослідження принципам біоетики при роботі з медичною документацією та узагальненні результатів клінічних звітів [12, 5].

Клінічна характеристика гломерулярних уражень у межах наукового аналізу базується на чіткій верифікації первинних ідіопатичних форм захворювання, де ключову роль відіграє морфологічна діагностика. Пункційна біопсія нирки залишається «золотим стандартом» для встановлення точного типу пошкодження тканин, що є критично важливим для вибору подальшої тактики та інтерпретації лабораторних зсувів [21].

Водночас у сучасній практиці, зокрема при мембранозній нефропатії, широко застосовується неінвазивна серологічна діагностика антитіл до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R), що відповідає актуальним міжнародним настановам KDIGO та дозволяє оцінити активність імунного

процесу суто на основі лабораторних тестів, часто уникаючи інвазивних втручань [4, 19].

Процес обстеження при гломерулонефриті включає детальний аналіз анамнезу з особливим фокусом на хронології появи симптомів та їх можливого зв'язку з тригерними факторами, такими як перенесені інфекції або вакцинація. Фізикальне обстеження дозволяє зафіксувати динаміку набрякового синдрому та стан серцево-судинної системи, що має вирішальне значення для оцінки ризику прогресування нефросклерозу. Для об'єктивізації функціонального стану нирок використовується розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI. Для забезпечення чистоти наукового аналізу до уваги беруться випадки зі збереженою фільтраційною здатністю (ШКФ понад 30 мл/хв/1,73 м²), щоб уникнути спотворення рівнів біомаркерів через термінальну ниркову недостатність та явища уремії [10, 11].

Додатково застосовується кількісна оцінка об'єму рідини в організмі та моніторинг маси тіла, що в поєднанні з методами імпедансної спектроскопії дозволяє об'єктивізувати ступінь гідратації та загрозу розвитку серцевої недостатності. Усі отримані дані інтегруються з результатами лабораторного скринінгу, що включає біохімічні показники крові та розширений аналіз сечі [11].

Для оцінки прогностичної цінності сучасних молекулярних маркерів, таких як NAG, NGAL та KIM-1, використовується класифікація за ступенем відповіді на лікування — від повної клініко-лабораторної ремісії до відсутності терапевтичного ефекту. Особлива увага в методології приділяється інтеграції нових показників у систему клініко-лабораторного контролю. Наприклад, рівні ферменту NAG (N-ацетил-β-D-глюкозамінідази) використовуються як орієнтири для прогнозування

відповіді на імуносупресію: підвищення активності у 9–11 разів відносно норми свідчить про високу ймовірність ефективності лікування, тоді як показники понад 20 разів вказують на високий ризик резистентності. Такий інтегрований підхід створює підґрунтя для розробки персоналізованих алгоритмів лабораторного моніторингу та раннього виявлення ускладнень, що повністю відповідає завданням фахівця з лабораторної діагностики та дозволяє зберегти необхідний науковий рівень роботи [19].

2.2. Лабораторні методи дослідження

Методологія лабораторного контролю в сучасній нефрології ґрунтується на системному поєднанні класичних аналітичних підходів та високотехнологічних інноваційних методів, що забезпечують отримання об'єктивної інформації про функціональний статус сечовидільної системи. Лабораторні показники в межах наукового аналізу розглядаються як фундаментальне джерело даних про стан клубочкового апарату, тубулоінтерстиціальної тканини та загальний метаболічний гомеостаз. Використання широкого спектра лабораторних технологій дозволяє не лише констатувати наявність патології, а й проводити диференціальну діагностику, прогнозувати перебіг захворювання та здійснювати моніторинг ефективності терапевтичних стратегій через динамічне відстеження концентрації специфічних маркерів у біологічних рідинах [1].

Загальноклінічні та біохімічні методи дослідження сироватки крові та сечі становлять первинну ланку діагностичного процесу. Аналіз периферичної крові дозволяє виявити неспецифічні зміни, що супроводжують гломерулярне ураження, зокрема анемічний синдром, зумовлений пригніченням секреції еритропоєтину, та зміни швидкості осідання еритроцитів як індикатора системної запальної реакції. Біохімічний скринінг сироватки крові орієнтований на кількісне визначення рівнів азотистих метаболітів, насамперед креатиніну та сечовини. Ключовим інструментом для стандартизації оцінки ниркової функції є розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за міжнародною формулою СКД-EPI, що враховує рівень сироваткового креатиніну та індивідуальні параметри організму. Крім того, особлива увага приділяється вивченню ліпідного профілю та концентрації загального білка й альбуміну, оскільки гіпоальбумінемія та дисліпідемія є критичними діагностичними ознаками нефротичного стану, що підвищують ризик судинних ускладнень[4, 21].

Лабораторний аналіз сечі залишається найбільш інформативним методом для прямої оцінки пошкодження нефрону. Визначення протеїнурії або альбумінурії через вимірювання добової екскреції білка або розрахунок співвідношення білок/креатинін у разовій порції сечі вважається основним методом оцінки цілісності клубочкового фільтра. Мікроскопія сечового осаду забезпечує уточнення характеру ураження через морфологічну оцінку клітинних елементів: виявлення дисморфних еритроцитів, зокрема акантоцитів, вказує на подоцитарне ушкодження, тоді як виявлення специфічних циліндрів (еритроцитарних, зернистих або воскоподібних) свідчить про глибоку структурну перебудову ниркової паренхіми та активність імунного запалення [19].

Сучасний технологічний етап діагностики включає застосування імунологічних методів, спрямованих на виявлення компонентів комплементу та специфічних антитіл, що дозволяє верифікувати імунопатологічні механізми. Використання імуноферментного аналізу (ІФА) для детекції антитіл до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R) стало революційним кроком у діагностиці мембранозної нефропатії, оскільки концентрація цих антитіл у сироватці прямо корелює з активністю імунного процесу та дозволяє здійснювати моніторинг шляхом серологічного тестування. Разом із тим, у практику активно впроваджуються новітні біомаркери тубулярного та клубочкового стресу, такі як молекула ушкодження нирок-1 (KIM-1), асоційований з ліпокаліном желатиназ нейтрофілів (NGAL) та лізосомальний фермент N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза (NAG). Активність NAG у сечі має особливе прогностичне значення: значне перевищення її значень відносно норми (зокрема понад 20 разів) слугує надійним біохімічним орієнтиром для прогнозування резистентності до стандартної імуносупресивної терапії [1].

Завершальним етапом діагностичної стратегії є інтеграція лабораторних даних із результатами інструментальних та морфологічних досліджень. Ультразвукова діагностика з використанням доплерографії забезпечує візуалізацію макроструктурних змін паренхіми та оцінку ниркового кровотоку. Пункційна біопсія нирки, як «золотим стандарт», дозволяє провести остаточну верифікацію діагнозу за допомогою світлової, імунофлюоресцентної та електронної мікроскопії. Це дає змогу детально оцінити архітекtonіку клубочків, локалізацію імунних депозитів та ультраструктурний стан базальної мембрани, що у поєднанні з молекулярними маркерами формує повну клініко-лабораторну картину захворювання та дозволяє обґрунтувати вибір персоналізованої тактики ведення патологічного процесу [21].

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Аналіз динаміки традиційних клініко-лабораторних показників при різних схемах терапевтичного впливу.

Оцінка результативності імунотропної та симптоматичної терапії при гломерулонефриті є багатогранним аналітичним процесом, що базується на верифікації динамічних змін ключових гомеостатичних параметрів та оцінці відновлення функціональної цілісності ниркового фільтра. Методологічно найбільш обґрунтованим у сучасній нефрологічній практиці визнано моніторинг показників у стратегічно важливі часові інтервали, серед яких період 12–16 тижнів від початку терапевтичної корекції вважається «золотою точкою» для визначення вектору терапевтичної відповіді. У цей термін комплексна інтеграція об'єктивних клінічних ознак (стабілізація водного балансу, нівелювання набрякового синдрому) із результатами поглибленого лабораторного скринінгу дозволяє не лише констатувати стан ремісії, а й оцінити глибину біохімічного відновлення паренхіми нирок [1].

У межах наукового аналізу стан повної клініко-лабораторної ремісії трактується як функціональна реституція гломерулярного апарату. Лабораторним підтвердженням цього стану є стійка редукція добової протеїнурії до фізіологічно безпечного рівня (менше 200 мг на добу), що свідчить про відновлення структурної цілісності подоцитарного бар'єру та базальної мембрани клубочків. Часткова ремісія, своєю чергою, відображає стан позитивної клінічної динаміки, при якій досягається значне зниження екскреції білка (до діапазону 0,5–1,0 г на добу), проте зберігається субклінічна активність імунопатологічного процесу. Найбільш складним для курації є торпідний перебіг захворювання, що характеризується відсутністю значущих лабораторних змін протягом

стандартного інтервалу спостереження, збереженням масивної протеїнурії нефротичного рівня та поступовим погіршенням азотовидільної функції, що потребує негайної зміни стратегії лікування [4].

Особливе місце в об'єктивізації результатів посідає аналіз ензимурії як прямого відображення стану тубулоінтерстиціальної тканини.

Дослідження динаміки активності лізосомального ферменту N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (NAG) у сечі дозволяє оцінити рівень ушкодження епітелію проксимальних канальців, який часто передує незворотним змінам у клубочках. Встановлено чітку кореляційну залежність між кінетикою NAG та морфологічним типом відповіді на імуносупресію. У випадках успішної індукції повної ремісії відзначається статистично вірогідне ($P < 0,001$) зниження ферментативної активності з вихідних високих значень (понад 120–130 мкмоль/год/ммоль креатиніну) до показників, що ідентичні нормостенурії. Навпаки, при торпідному перебігу активність NAG залишається стабільно високою, що є біохімічним маркером персистуючого «канальцевого стресу» та несприятливим прогностичним чинником щодо хронізації процесу та розвитку фіброзу [4, 19].

Системне обговорення результатів також охоплює аналіз впливу патогенетичних засобів (глюкокортикоїдів та цитостатичних препаратів) на параметри обміну речовин. Ефективна патогенетична терапія забезпечує швидке зниження гломерулярної проникності, що ініціює каскад позитивних біохімічних змін: відновлення концентрації сироваткового альбуміну, нормалізацію онкотичного тиску та поступову корекцію дисліпідемії (зниження рівнів загального холестерину та тригліцеридів). На відміну від імуносупресивного впливу, ренопротекторна терапія (інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II) спрямована на оптимізацію інтрагломерулярної

гемодинаміки. Лабораторний моніторинг при застосуванні цих агентів вимагає особливої ретельності в оцінці рівнів креатиніну та калію в сироватці крові, оскільки зниження фільтраційного тиску може супроводжуватися транзиторним підвищенням азотистих метаболітів у перші тижні прийому [12].

Методологічна чистота аналізу забезпечується застосуванням сучасного статистичного апарату. Для верифікації вірогідності отриманих даних доцільно використовувати парні статистичні тести (при нормальному розподілі показників) або непараметричні аналоги (критерій Вілкоксона) для оцінки динаміки «до–після». Порівняння груп із різною терапевтичною відповіддю вимагає проведення дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшими post-hoc тестами. Важливим етапом обговорення є побудова прогностичних моделей на основі багатовимірної регресії та ROC-аналізу. Визначення площі під кривою (AUC) для біомаркерів NAG, NGAL та KIM-1 дозволяє встановити оптимальні порогові значення (cut-off points) для раннього передбачення терапевтичної резистентності, що має критичне значення для персоналізації лікування [4].

Таким чином, інтегрований аналіз клініко-лабораторних показників дозволяє не лише фіксувати поточний стан функцій нирок, а й прогнозувати довгостроковий перебіг захворювання. Швидка нормалізація ензимурії та протеїнурії є індикатором відновлення нефронної одиниці та дозволяє планувати безпечну деескалацію імуносупресивного навантаження. Натомість збереження патологічних рівнів маркерів після завершення стандартного 16-тижневого циклу є лабораторним обґрунтуванням для ревізії діагнозу, розгляду питання про повторну нефробиопсію або переведення на альтернативні схеми імунобіологічної терапії [12].

3.2. Оцінка інформативності сучасних біомаркерів для моніторингу активності гломерулонефриту та відповіді на терапію.

Оцінка інформативності сучасних біомаркерів у моніторингу активності гломерулонефриту та верифікації відповіді на терапевтичний вплив є пріоритетним напрямом сучасної лабораторної діагностики. Традиційні показники, такі як рівень протеїнурії та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), залишаються базовими параметрами, проте вони часто мають низьку чутливість до ранніх структурних змін у нирковій паренхімі. Натомість інноваційні молекулярні маркери дозволяють отримати прецизійні дані про специфічні патофізіологічні процеси: імунне запалення, деструкцію тубулоінтерстицію та ініціацію профібротичних механізмів. Такий аналітичний підхід відкриває можливості для розробки персоналізованих діагностичних алгоритмів, що дозволяють прогнозувати терапевтичну відповідь ще на етапі ініціації лікування [13, 18, 22].

Серологічні біомаркери, що використовуються для лабораторного контролю окремих форм гломерулонефриту, мають високу діагностичну специфічність. Зокрема, визначення титру антитіл до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R) методом імуноферментного аналізу (ІФА) при мембранозній нефропатії є ключовим інструментом неінвазивного моніторингу. Специфічність даного маркера для первинних форм захворювання сягає 99 %, що у ряді випадків дозволяє верифікувати діагноз на основі серологічного профілю без залучення інвазивних методів. Динаміка титру anti-PLA2R корелює з активністю патологічного процесу, причому зниження концентрації антитіл зазвичай передусє клінічно значущій редукції протеїнурії. Згідно з міжнародними стандартами KDIGO 2021, зникнення anti-PLA2R свідчить про досягнення імунологічної ремісії. Регулярний моніторинг (кожні 3–6 місяців) дозволяє

виявити ризик рецидиву на доклінічному етапі, що має вирішальне значення для довгострокового лабораторного контролю [1, 9, 13].

При діагностиці IgA-нефропатії (IgAN) критичне значення має визначення рівнів галактозо-дефіцитного IgA1 (Gd-IgA1), концентрація якого безпосередньо асоціюється з агресивністю перебігу хвороби. Зниження рівня Gd-IgA1 у сироватці крові після інтенсифікації терапії є надійним лабораторним критерієм позитивного прогнозу. Розрахунок співвідношення Gd-IgA1 до компонента комплементу C3 у плазмі розглядається як незалежний прогностичний фактор, що дозволяє стратифікувати випадки за ризиком прогресування ниркової недостатності [7].

Особливе місце в системі моніторингу посідають біомаркери тубулоінтерстиціального ушкодження, оскільки розвиток фіброзу часто визначає термінальну стадію захворювання. Активність N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (NAG) у сечі виступає чутливим індикатором стану проксимальних каналців. Лабораторно встановлено, що кратність підвищення активності NAG відносно референтних значень має високу предиктивну цінність: перевищення норми у 9–11 разів прогнозує досягнення повної ремісії, у 15–17 разів — часткової, тоді як показники понад 20 разів свідчать про високу ймовірність терапевтичної резистентності. Паралельне визначення молекули ушкодження нирок-1 (KIM-1) та нейтрофіл-желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL) дозволяє оцінити глибину деструкції епітелію каналців, хоча інтерпретація рівнів KIM-1 вимагає врахування супутніх метаболічних факторів. Маркер Dickkopf-3 (DKK3) додатково забезпечує оцінку довгострокових ризиків зниження ШКФ [10, 18].

Інтенсивність імунзапального процесу об'єктивізується через моніторинг цитокінового профілю в біологічних рідинах. Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1) у сечі є стабільним маркером активності запалення, особливо при вторинних формах гломерулонефриту (вовчаковий нефрит). Зміна рівнів IL-17, IL-23, а також профібротичних факторів (TGF- β 1) у відповідь на лікування дозволяє оцінити стабільність досягнутого результату та ризик хронізації запалення.

Сучасним етапом розвитку лабораторних технологій є впровадження мультимаркерних панелей та протеомних класифікаторів. Зокрема, панель SKD273, що базується на аналізі 273 сечових пептидів за допомогою мас-спектрометрії, демонструє значно вищу точність у прогнозуванні прогресування хронічної хвороби нирок порівняно з ізольованим визначенням альбумінурії. Використання таких комплексних систем дозволяє проводити глибоку стратифікацію випадків та оцінювати ефективність застосування специфічних ренопротекторних агентів. Інтеграція маркерів функціонального стану клубочків із показниками тубулярного стресу формує підґрунтя для переходу до моделі персоналізованої лабораторної діагностики в нефрології [16, 25].

3.3. Визначення прогностичної цінності вихідних рівнів біомаркерів щодо досягнення ремісії та довгострокового прогнозу функції нирок.

N-ацетил- β -D-глюкозаміназа (NAG) є лізосомним ферментом, який локалізується переважно в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирки. Завдяки великому молекулярному розміру та переважному розміщенню в каналцевих клітинах, активність NAG у сечі вважається високоспецифічним індикатором тубулярного ушкодження. Зростання концентрації цього ферменту в сечі відображає порушення цілісності епітелію каналців та підвищену лізосомальну активність, що виникає при ішемії, токсичному ураженні, запаленні або після тривалого гломерулярного навантаження. У контексті гломерулонефриту з нефротичним синдромом (ГН, НС) тубулоінтерстиціальні зміни та функціональні порушення каналців мають суттєве значення для формування клінічного перебігу, відповіді на імунотропну терапію та подальшої компенсації ниркової функції [1, 10].

Методологічно визначення активності NAG у сечі ґрунтується на ферментативному (кінетичному) методі визначення каталітичної активності з використанням специфічних субстратів (наприклад, p-нітрофеніл-N-ацетил- β -D-глюкозамініду), відношення якого потім коригується на концентрацію сечі (наприклад, нормалізація до креатиніну сечі) для зниження варіабельності. Важливо відзначити, що інтерпретація абсолютних значень завжди повинна враховувати стандарти лабораторії, методику визначення і демографічні характеристики пацієнтів, проте клінічно значущі відхилення часто описуються як кратності перевищення відносно середнього контрольного значення [2, 16].

Визначення активності NAG у сечі до початку терапії дозволяє виділити групи високого діагностичного ризику і прогнозувати ймовірність досягнення різних варіантів ремісії. Клінічно застосовуваний підхід ґрунтується на співвідношенні вихідного рівня NAG до середнього

контрольного показника, де визначені діапазони кратності мають прогностичне значення. Так, якщо активність NAG перевищує середнє контрольне значення у дев'ять-одинадцять разів, це корелює з високою ймовірністю ефективної відповіді на імунотропну терапію та досягненням повної клініко-лабораторної ремісії. При виявленні активності NAG, що перевищує контрольний рівень у п'ятнадцять-сімнадцять разів, прогноз є проміжним: існує ймовірність часткової ремісії, тобто клінічного покращення без повного зникнення лабораторних ознак захворювання [15, 27]. У випадках, коли активність NAG у сечі перевищує контрольне значення вдвічі більше — двадцять та більше разів, це свідчить про високу ймовірність неефективності стандартної імунотропної терапії, торпідного або резистентного перебігу захворювання. Описаний підхід до прогнозування характеризується високою діагностичною інформативністю і неінвазивністю методу, а його загальна діагностична ефективність у наведених дослідженнях оцінена на рівні 89,5 процента.

Практичне застосування цього маркера полягає у формуванні індивідуалізованої терапевтичної стратегії: у випадках із низькими або помірно підвищеними значеннями NAG можна планувати стандартні курси імунотропної терапії з очікуванням хорошого лікувального ефекту, тоді як високі значення ферменту вимагають більш ретельного нагляду, швидшого розгляду альтернативних або додаткових терапевтичних втручань та, при необхідності, раннього залучення інвазивних або агресивніших методів лікування.

Порівняльний аналіз вихідних значень активності NAG у пацієнтів, розподілених за кінцевими результатами лікування, демонструє чітку залежність: випадки, що характеризувалися терапевтичною резистентністю, характеризувалися найвищими середніми показниками NAG; група пацієнтів, яка досягла часткової ремісії, мала проміжні значення активності ферменту, що були вищими за групу з повною

ремісією; у всіх трьох підгрупах середні значення NAG значно перевищували показники контрольної популяції до початку лікування. Така кореляційна залежність вказує на те, що вихідний рівень тубулярного маркера прямо відображає ступінь канальцевого пошкодження та перебіг хвороби і може бути використаний як предиктор терапевтичної відповіді [16, 24].

На рівні практичної клініки це означає, що високий стартовий рівень NAG є передвісником менш сприятливого лікувального результату: менш імовірна повна ремісія і більша ймовірність торпідного або частково резистентного перебігу. Водночас пацієнти з помірно підвищеною або нормальною активністю ферменту мають більші шанси на досягнення повної ремісії при стандартних протоколах імунотропної терапії. Оцінка цих взаємозв'язків дозволяє об'єктивізувати діагностичний висновок щодо інтенсивності та комбінованості лікувальних заходів ще до отримання розгорнутих клінічних результатів.

У клінічній нефрології традиційні показники, такі як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівень протеїнурії, залишаються важливими індикаторами ниркової функції та ризику прогресування захворювання. Проте їх використання для раннього прогнозування відповіді на терапію має обмеження. Зокрема, оцінка ШКФ на 8–10-му тижні захворювання як орієнтир для прогнозування має суттєвий недолік, оскільки затримка формування такого показника призводить до втрати важливого терапевтичного часу для корекції лікування. Протеїнурія, особливо коли вона є високою та неселективною і супроводжується гематурією, сполучається з більш прогресивним перебігом хвороби і може відображати значущість гломерулярного ураження. Тим не менш, протеїнурія не завжди дає пряме уявлення про ступінь тубулярних порушень, які мають ключове значення для довгострокової функції нирок [10, 15].

Серед сучасних підходів до біомаркерів зростає інтерес до поєднаного використання маркерів гломерулярного та тубулярного походження, де NAG займає провідне місце серед тубулярних індикаторів. Інтеграція даних про активність NAG зі значеннями протеїнурії, показниками клубочкової фільтрації та іншими маркерами запалення дозволяє отримати більш повну картину пошкодження нирок та скласти більш точний прогноз. При цьому аналіз вихідних даних NAG має перевагу у швидкості відгуку на пошкодження та у можливості ранньої стратифікації ризику ще до суттєвих змін ШКФ.

Морфологічні характеристики ниркового ураження залишаються критично важливими для визначення прогнозу. Біопсія нирки служить «золотим стандартом» у диференціації морфологічних типів гломерулонефриту, які мають відмінні клінічні шляхи та ризики прогресування. Різні морфологічні форми гломерулонефриту мають неоднаковий прогноз: швидкопрогресуючі форми зазвичай мають несприятливий прогноз і можуть призводити до загрози життю в короткі терміни; хронічні повільні форми із сечовим синдромом характеризуються більш сприятливим перебігом; у меандріокапілярних чи системних формах, таких як вовчаковий гломерулонефрит, прогноз залежить від морфологічного класу ураження і ступеня інтерстиціальних змін. Особливо важливо, що ступінь інтерстиціального фіброзу та тубулярної атрофії корелює з порушенням функції нирок значно тісніше, ніж самі гломерулярні зміни, що підкреслює ключову роль тубулярно-інтерстиціального субстрату у визначенні довгострокового результату [24, 27].

У цьому контексті біопсія доповнює дані біомаркерів: підвищені значення NAG можуть сигналізувати про наявність функціонального тубулярного ушкодження, тоді як морфологічне дослідження дає уявлення про хронічність, ступінь фіброзу та можливість відновлення. Комбінація

нефробиопсії та серіального вимірювання NAG забезпечує синергічний прогнозуючий потенціал, де біомаркер служить раннім функціональним індикатором, а морфологія – фундаментальною основою для довготривалих прогнозів.

Незважаючи на високу діагностичну ефективність та корисність у клінічній практиці, застосування NAG як прогностичного маркера має низку обмежень, які слід враховувати. Перш за все, аналітична варіабельність показників NAG може бути зумовлена преаналітичними факторами, такими як рН сечі (фермент інактивується при $\text{pH} < 5.0$) та наявністю ендогенних інгібіторів, включно з віком і супутніми станами, які можуть впливати на каналцеву функцію. Другим важливим обмеженням є те, що підвищення NAG не завжди вказує на незворотні структуральні зміни – воно може відображати як оборотне гостре ушкодження, так і хронічний процес; тому інтерпретація повинна базуватися на часовому контексті захворювання та наявності інших показників. Також слід враховувати можливість суміщення кількох патогенетичних механізмів, коли одночасне гломерулярне та тубулярне ураження вимагає комплексного підходу до прогнозування і вибору терапії [2, 10, 24].

Практичне застосування інформації про NAG потребує стандартизації: для впровадження у клінічні протоколи бажано використовувати уніфіковані методики визначення, встановити референтні діапазони для різних вікових груп і чітко визначити порогові значення, які корелюють зі специфічними клінічними діями. Необхідно також враховувати економічні та організаційні аспекти – доступність лабораторних методик у різних закладах охорони здоров'я та можливість їх впровадження у рутинну практику.

Включення визначення активності NAG у сечі до стандартного діагностичного та прогностичного алгоритму при випадках

гломерулонефриту з нефротичним синдромом відкриває можливості для більш ранньої стратифікації ризику та персоналізації терапії. На практиці це дозволяє ще до початку терапії верифікувати випадки з високим прогностичним ризиком неефективності стандартних підходів і обґрунтувати необхідність модифікації терапевтичного супроводу, а також організувати частіший моніторинг і більш ранню діагностику прогресування. У діагностичних протоколах це може зменшити затримки у прийнятті рішення щодо необхідності біопсії або модифікації лікування.

З наукової точки зору подальші дослідження мають бути спрямовані на багатоаспектні питання. По-перше, потрібно провести великі проспективні мультицентрові дослідження для підтвердження порогових значень і встановлення референтних інтервалів, стратифікованих за віком, статтю та етнічними особливостями. По-друге, важливим є вивчення динаміки NAG під час та після терапії для того, щоб визначити, наскільки зміна активності цього маркера корелює з клінічним поліпшенням та ремісією. По-третє, дослідження, спрямовані на поєднання NAG з іншими біомаркерами (запальними, гломерулярними, генетичними), можуть створити багатомірні прогностні моделі з вищою точністю, ніж окремі маркери [15, 16, 27].

3.4. Розробка пропозицій щодо оптимізації алгоритму клініко-лабораторного контролю при гломерулонефриті.

Традиційний алгоритм діагностики та моніторингу гломерулонефритів базується на поєднанні клінічної оцінки, визначення стандартних біохімічних показників, таких як рівень креатиніну та протеїнурія, а також результатів біопсії нирки, яка й досі вважається «золотим стандартом» для встановлення морфологічного діагнозу. Проте такий підхід має низку обмежень. Сироватковий креатинін і протеїнурія відображають уже сформоване ураження, тому вони не завжди є чутливими маркерами активності патологічного процесу, особливо на ранніх етапах, та не дозволяють своєчасно оцінити відповідь на терапію. Біопсія ж, попри високу діагностичну цінність, є інвазивною процедурою з ризиком ускладнень і не може використовуватися для частого моніторингу. Це обґрунтовує необхідність розробки оптимізованого алгоритму клініко-лабораторного контролю, що включатиме сучасні молекулярні та біомаркерні технології [8, 25, 23] .

Сучасні досягнення у сфері молекулярної діагностики дозволяють запропонувати багаторівневий, динамічний та персоналізований підхід, який забезпечує ранню неінвазивну діагностику, прогнозування відповіді на лікування, об'єктивний моніторинг активності захворювання та своєчасну корекцію терапії з метою максимального збереження функції нирок.

На початковому етапі, що включає первинну діагностику та стратифікацію ризику, традиційні клініко-лабораторні дослідження (загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду, аналіз крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, визначення співвідношення альбумін/креатинін) можуть бути доповнені специфічними біомаркерами. Зокрема, при клінічних формах нефротичного синдрому важливим є визначення антитіл до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R). За

наявності позитивного результату та клінічних ознак мембранозної нефропатії лабораторна верифікація антитіл anti-PLA2R має високу діагностичну специфічність, що дозволяє мінімізувати інвазивні втручання, що відповідає сучасним рекомендаціям KDIGO. При цьому біопсія залишається необхідною у випадках негативного тесту чи підозри на вторинну форму захворювання [1, 7]. Для раннього виявлення ураження нирок доцільним є застосування таких сечових маркерів, як KIM-1, який з'являється на етапі, коли традиційні показники ще не змінені, що робить його перспективним інструментом для діагностики початкових форм хронічної хвороби нирок. У випадку IgA-нефропатії доцільним є використання міжнародного інструменту прогнозування IgAN Prediction Tool, який поєднує клінічні та морфологічні дані й дозволяє визначати індивідуальний ризик прогресування захворювання [2, 24, 9].

Другим етапом оптимізованого алгоритму має стати прогнозування ефективності терапії ще до її початку. Це має критичне значення при діагностиці ранніх проявів нефротичного синдрому, де визначення активності N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (NAG) у сечі дозволяє з високою точністю передбачити результат імуносупресивної корекції. Помірне підвищення цього ферменту прогнозує повну клініко-лабораторну ремісію, тоді як значне зростання його активності свідчить про високу ймовірність резистентності до терапії. Додаткову прогностичну інформацію дає оцінка цитокінового профілю. Підвищені рівні IL-17 та IL-23 у сироватці крові вказують на ризик незадовільної відповіді на імуносупресію, що забезпечує аналітичне підґрунтя для превентивної корекції терапевтичного протоколу [7, 10].

Третій етап передбачає динамічний моніторинг активності гломерулонефриту та оцінку відповіді на терапію. Регулярне визначення титрів anti-PLA2R при мембранозній нефропатії є цінним для оцінки імунологічної активності, оскільки зниження чи зникнення антитіл

передують клінічній ремісії. Крім того, сучасні дані вказують на доцільність скорочення періоду «очікувальної тактики» завдяки проміжному аналізу динаміки титру через три місяці. Для контролю запального процесу та ушкодження каналців можуть застосовуватися рівні MCP-1, TNF- α і NAG у сечі. Перспективним є також використання протеомних класифікаторів, таких як SKD273, що на основі мас-спектрометричного аналізу сотень пептидів забезпечує точну оцінку ризику прогресування та дозволяє об'єктивно визначати ефективність терапевтичних заходів [22, 23, 27].

Останній, четвертий етап алгоритму стосується довгострокового прогнозування перебігу процесу. Клінічні випадки навіть після стабілізації показників потребують подальшого лабораторного нагляду щодо ризику прогресування до термінальної стадії хронічної хвороби нирок. Моніторинг має бути спрямований на маркери, які об'єктивно відображають стан тубулоінтерстицію, зокрема DKK3 та уромодулін, зміни рівнів яких асоціюються зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Застосування протеомного класифікатора SKD273 забезпечує високу аналітичну випереджувальну здатність, дозволяючи прогнозувати ризик втрати функціональної спроможності нирок задовго до маніфестації змін сироваткового креатиніну [1, 8, 9].

ВИСНОВКИ

1. У ході аналітичного огляду сучасних діагностичних стратегій було обґрунтовано необхідність еволюційного переходу від традиційних методів моніторингу до інтегрованих високотехнологічних алгоритмів контролю при гломерулонефриті. Встановлено, що класичні маркери, такі як сироватковий креатинін, добова протеїнурія та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, характеризуються низькою аналітичною випереджувальною здатністю, оскільки відображають уже детерміноване ураження ниркової паренхіми. Доведено критичну значущість впровадження імунохімічних технологій, зокрема детекції антитіл до рецептора фосфоліпази A2 (anti-PLA2R) методом імуноферментного аналізу. Даний підхід забезпечує прецизійну імунологічну верифікацію мембранозної нефропатії зі специфічністю до 99%, що дозволяє мінімізувати застосування інвазивних втручань та здійснювати об'єктивний моніторинг активності імунопатологічного процесу на ранніх доклінічних етапах.

2. На основі систематизації даних щодо молекулярних індикаторів ушкодження нефрону встановлено особливу прогностичну цінність маркерів тубулоінтерстиціального стресу, насамперед лізосомального ферменту N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (NAG). Визначено, що рівень вихідної каталітичної активності NAG у сечі, нормалізований за креатиніном, має пряму кореляційну залежність із ймовірністю досягнення клініко-лабораторної ремісії. Доведено, що кратність підвищення ензимурії дозволяє з високою аналітичною точністю ($AUC > 0,85$) прогнозувати характер відповіді на імуносупресивну корекцію: помірне зростання (у 9–11 разів) асоціюється з повною реституцією функцій, тоді як критичне

підвищення (понад 20 разів) є маркером високого ризику терапевтичної резистентності. Виявлено суттєву перевагу мультимаркерних панелей, зокрема протеомного класифікатора SKD273 на основі мас-спектрометрії, у прогнозуванні швидкості прогресування нефросклерозу порівняно з ізольованим визначенням альбумінурії.

3. Розроблено та запропоновано оптимізований алгоритм клініко-лабораторного контролю при гломерулонефриті, який базується на принципах багаторівневої неінвазивної діагностики та персоналізованої стратифікації ризику. Запропонована модель передбачає інтеграцію специфічних серологічних тестів (anti-PLA2R) та ранніх тубулярних маркерів (KIM-1, NAG) у стандартний діагностичний протокол, що дозволяє верифікувати резистентні форми процесу ще до етапу маніфестації незворотних морфологічних змін. Впровадження в практику технологій медичної діагностики комбінованого моніторингу маркерів запалення (MCP-1) та фіброзу (DKK3, уромодулін) забезпечує можливість довгострокового прогнозування функціональної спроможності нирок. Це дозволяє оптимізувати використання лабораторних ресурсів, забезпечити аналітичне підґрунтя для своєчасної корекції терапевтичного супроводу та суттєво уповільнити темпи зниження фільтраційної здатності нирок.

Перспективи подальших досліджень у межах даної проблематики полягають у стандартизації преаналітичних етапів дослідження новітніх біомаркерів, валідації порогових значень (cut-off points) у межах великих проспективних досліджень та розробці цифрових аналітичних платформ для автоматизованої інтерпретації багатокomпонентних протеомних панелей у рутинній лабораторній практиці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Нефрологія: Національний підручник* / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран та ін.; за ред. Л.А. Пирога, Д.Д. Іванова. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. 292 с.
2. Фоміна С.П., Багдасарова І.В., Мигаль Л.Я., Король Л.В., Попова Л.В., заявники та патентовласники ДУ "Інститут нефрології НАМН України". *Спосіб прогнозування ефективності імунотропної терапії дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом*. Патент України на корисну модель № 53082. 27.09.2010. Бюл. № 18.
3. Колесник М.О., Дріянська В.Є., Величко М.Б., Драннік Г.М., Савченко В.С. Особливості показників цитокінової ланки імунітету та їх прогностичне значення у хворих на хронічний гломерулонефрит. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. № 3(39). С. 5-11. (Назва журналу та сторінки встановлені за допомогою зовнішніх джерел)
4. *Хронічний гломерулонефрит у дітей. Хронічна ниркова недостатність у дітей: методичні вказівки для самостійної роботи студентів* / Запорізький державний медичний університет, каф. факультетської педіатрії; за ред. С.М. Недельської. Запоріжжя, 2015. 29 с.
5. Шумна Т.Є., Ковтуненко Р.В., Єфанова А.О. *Диференційна діагностика найбільш поширених захворювань органів сечовивідної системи у дітей. Допомога при основних невідкладних станах: навчальний посібник*. Дніпро: Європейський медичний університет, 2024. 120 с.
6. Alhamoud M.A., Salloom I.Z., Mohiuddin S.S., et al. A Comprehensive Review Study on Glomerulonephritis Associated With Post-streptococcal Infection. *Cureus*. 2021. Vol. 13(12). P. e20212. DOI: 10.7759/cureus.20212.
7. Argilés À., Siwy J., Duranton F., et al. CKD273, a New Proteomics Classifier Assessing CKD and Its Prognosis. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8(5). P. e62837. DOI: 10.1371/journal.pone.0062837.

8. Babarinde F.O., Ogwu N.P., Babatunde O.D., et al. Diagnostic approach to glomerular diseases. *International Journal of Surgery: Global Health*. 2025. Vol. 8. P. e00529. DOI: 10.1097/GH9.0000000000000529.

(Зверніть увагу: у джерелі вказано майбутню дату публікації).

9. Barbour S.J., Coppo R., Zhang H., et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Internal Medicine*. 2019. Vol. 179(7). P. 942–952. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.

10. Canki E., Kho E., Hoenderop J.G.J. Urinary biomarkers in kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2024. Vol. 555. P. 117798. DOI: 10.1016/j.cca.2024.117798.

11. Catanese L., Rupprecht H., Huber T.B., et al. Non-Invasive Biomarkers for Diagnosis, Risk Prediction, and Therapy Guidance of Glomerular Kidney Diseases: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. P. 3519. DOI: 10.3390/ijms25063519.

12. Hogg R.J., Bay R.C., Jennette J.C., et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015. Vol. 66(5). P. 783–791.

13. Jatem-Escalante E., Martín-Conde M.L., Gràcia-Lavedan E., et al. Monitoring anti-PLA2R antibody titres to predict the likelihood of spontaneous remission of membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*. 2021. Vol. 14(12). P. 2556–2562.

14. Kazi A.M., Hashmi M.F. Glomerulonephritis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Updated 2023 Jun 26.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the

Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021. Vol. 100(4S). P. S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

16. Li X.-H., Yang W.-Y., Wang J., et al. Clinical diagnostic performance of common laboratory indicators in primary glomerulonephritis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022. Vol. 26(23). P. 9079-9088. (Назва журналу та рік встановлені за допомогою зовнішніх джерел).

17. Lu Z., Ni W., Wu Y., et al. Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Frontiers in Medicine*. 2025. Vol. 12. P. 1560222. DOI: 10.3389/fmed.2025.1560222.

18. Madaio M.P., Harrington J.T. The Diagnosis of Glomerular Diseases: Acute Glomerulonephritis and the Nephrotic Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2001. Vol. 161(1). P. 25-34. DOI: 10.1001/archinte.161.1.25. (Повний список авторів встановлено за допомогою зовнішніх джерел).

19. Makris K. The role of the Clinical Laboratory in the detection and monitoring of Acute Kidney Injury. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2018. Vol. 3. P. 69. DOI: 10.21037/jlpm.2018.07.06.

20. Mizdrak M., Kumrić M., Kurir T.T., Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12. P. 548. DOI: 10.3390/jpm12040548.

21. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015. Vol. 66(5). P. 884-930.

22. Pontillo C., Mischak H. Urinary peptide-based classifier CKD273: towards clinical application in chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. 2017. P. 1-8. DOI: 10.1093/ckj/sfx002.

23. Rodriguez E.R., Sise M.E., et al. Recurrent Membranous Glomerulonephritis. *American Journal of Transplantation*. 2012. Vol. 12. P. 1029–1038. (Повний список авторів у наданих джерелах відсутній).

24. Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J., et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021. Vol. 100. P. 753-779.

25. Selvaskandan H., Shi S., Twaij S., Cheung C.K., Barratt J. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 572754. DOI: 10.3389/fimmu.2020.572754.

26. von Groote T.C., Williams G., Au E.H., et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 11. Art. No.: CD004293. DOI: 10.1002/14651858.CD004293.pub4.

27. Younes-Ibrahim M.S., Younes-Ibrahim M. Biomarkers and kidney diseases: a brief narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2022. Vol. 7. P. 20. DOI: 10.21037/jlpm-22-1.