

УДК 616.72-002-021.3-085-06:615.065:616.61-008.6-003.2-053.2-074

С.В. Самсоненко

Вплив медикаментозної терапії ювенільного ідіопатичного артриту на стан швидкості клубочкової фільтрації в дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 30-35. doi 10.15574/SP.2021.120.30

For citation: Samsonenko SV. (2021). Effect of medical therapy of juvenile idiopathic arthritis on glomerular filtration rate in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 30-35. doi 10.15574/SP.2021.120.30.

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є хронічним захворюванням, що потребує лікування протягом багатьох років із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), імунодепресантів, цитостатиків, імунобіологічних засобів. Вищезазначені лікарські препарати, зокрема, НПЗП і цитостатики, є потенційно нефротоксичними.

Мета — виявити вплив медикаментозної терапії в дітей з ЮІА на стан розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) шляхом використання формули Cystatin C — based equation та формули Hoek на основі визначення сироваткового цистатину С.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив 10,4±4,41 (10,6–15,0) року. Усі діти отримували базовий препарат — метотрексат. На момент обстеження НПЗП отримували 22 дитини, імунобіологічні препарати — 25 дітей. Вміст сироваткового цистатину С визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використовували формули Cystatin C — based equation 2012 та Hoek.

Результати. Нестероїдні протизапальні препарати приводили до зниження рШКФ, виявленого як за формулою Cystatin C — based equation 2012, так і за формулою Hoek. Частота зниження рШКФ у хворих, які отримували НПЗП, за формулою Cystatin C — based equation 2012, становила 100%, за формулою Hoek — 81,8%. Застосування НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованого за формулою Hoek. Частота зниженої рШКФ у дітей на тлі застосування НПЗП, становила 54,5%, що в 6,7 разу частіше порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП (OR=12,9; CI: 3,76–44,25; p<0,001). Низький шанс зниження рШКФ за формулою Hoek у дітей з ЮІА, які отримували імунобіологічну терапію, — 9,1% проти 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; p<0,001).

Висновки. Застосування НПЗП у дітей ЮІА найчастіше асоціюється зі зниженням рШКФ: за формулою Cystatin C — based equation 2012, — 100% випадків, p<0,01, за формулою Hoek — 81,8%, p<0,001. Середнє значення рШКФ у дітей, які отримували НПЗП, було значно нижчим, ніж у дітей без НПЗП. Імунобіологічна терапія позитивно впливала на значення рШКФ. Частота зниження рШКФ у дітей, які отримували імунобіологічну терапію, була значно нижчою, ніж у пацієнтів без імунобіологічної терапії, — 9,1% проти 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; p<0,001).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ювенільний ідіопатичний артрит, швидкість клубочкової фільтрації, цистатин С.

Effect of medical therapy of juvenile idiopathic arthritis on glomerular filtration rate in children

S. V. Samsonenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic disease requiring years of therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressants, cytostatics, immunobiological agents. The aforementioned drugs, namely NSAIDs and cytostatics are potentially nephrotoxic.

The purpose of the study was to determine the effect of drug therapy in children with JIA on GFR using the Cystatin C-based equation and the Hoek formula based on serum cystatin C testing.

Materials and methods. 80 children with JIA participated in the study. The age of subjects was 10.4±4.41 (10.6–15.0) years. All children received methotrexate as a base drug. At the moment of examination 22 children received NSAIDs, 25 children received immunobiological preparations. Serum cystatin C content was determined by enzyme immunoassay.

The Cystatin C-based equation 2012 and Hoek formulas were used to set the GFR by serum cystatin C levels.

Results. Non-steroidal anti-inflammatory drugs led to a decrease in GFR as found by both the Cystatin C-based equation 2012 and the Hoek formula. The incidence of GFR reduction in patients treated with NSAIDs using the Cystatin C-based equation 2012 was 100%, and using the Hoek formula was 81.8%. The use of NSAIDs in children with JIA is a risk factor for the development of reduced GFR calculated by the Hoek formula. The incidence of reduced GFR in children with NSAID use was 54.5%, 6.7 times greater than in those without NSAIDs (OR=12.9; CI: 3.76–44.25; p<0.001). There was a low chance of a Hoek formula decrease in GFR in children with JIA who received immunobiological therapy 9.1% vs 46.8% (OR=0.11; CI: 0.03–0.42; p<0.001).

Conclusions. Use of NSAIDs in children with JIA was more often associated with a reduction in GFR: by Cystatin C — based equation 2012 in 100% of cases p<0.01, by Hoek in 81.8%, p<0.001. The average of GFR was significantly lower in children treated with NSAIDs than in children without NSAIDs. Immunobiological therapy had a positive effect on the GFR value. The frequency of a decrease in GFR was significantly lower in the children treated with immunobiological therapy compared with those without immunobiological therapy 9.1% vs 46.8% (OR=0.11; CI: 0.03–0.42; p<0.001).

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, glomerular filtration rate, cystatin.

Влияние медикаментозной терапии ювенильного идиопатического артрита на состоянии скорости клубочковой фильтрации у детей

С.В. Самсоенко

Днепропетровский государственный медицинский университет, Украина

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является хроническим заболеванием, требующим в течение многих лет терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), иммунодепрессантов, цитостатиков, иммунобиологических средств. Вышеупомянутые лекарственные препараты, а именно, НПВП и цитостатики, потенциально нефротоксичны.

Цель — определить влияние медикаментозной терапии у детей с ЮИА на состояние расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) путем использования формулы Cystatin C — based equation и формулы Hoek на основе исследования сывороточного цистатина С.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 детей с ЮИА. Возраст исследуемых составлял $10,4 \pm 4,41$ (10,6–15,0) года. Все дети получали базовый препарат — метотрексат. На момент обследования НПВП получали 22 ребенка, иммунобиологические препараты — 25 детей. Содержимое сывороточного цистатина С определяли посредством твердофазного иммуноферментного анализа.

Для определения рСКФ по уровню цистатина С сыворотки крови использовали формулы Cystatin C — based equation 2012 и Hoek.

Результаты. Нестероидные противовоспалительные препараты приводили к снижению рСКФ, что обнаружено как по формуле Cystatin C — based equation 2012, так и по формуле Hoek. Частота снижения рСКФ у больных, получавших НПВП, по формуле Cystatin C — based equation 2012, составила 100%, по формуле Hoek — 81,8%. Использование НПВП у детей с ЮИА является фактором риска развития снижения рСКФ, рассчитанного по формуле Hoek. Частота сниженной рСКФ у детей с использованием НПВП составляла 54,5%, что в 6,7 раза чаще по сравнению с детьми, не получавшими НПВП (OR=12,9; CI: 3,76–44,25; $p < 0,001$). Низкий шанс снижения рСКФ по формуле Hoek у детей с ЮИА, получавших иммунобиологическую терапию, — 9,1% против 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; $p < 0,001$).

Выводы. Использование НПВП у детей с ЮИА чаще ассоциируется со снижением рСКФ: по формуле Cystatin C — based equation 2012, — 100% случаев; $p < 0,01$, по формуле Hoek — 81,8%; $p < 0,001$. Среднее значение рСКФ у детей, получавших НПВП, было значительно ниже, чем у детей без НПВП. Иммунобиологическая терапия положительно влияла на значение рСКФ. Частота снижения рСКФ у детей, получавших иммунобиологическую терапию, была значительно ниже, чем у пациентов без иммунобиологической терапии, — 9,1% против 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; $p < 0,001$).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования принят Локальным нравственным комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, скорость клубочковой фильтрации, цистатин.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є хронічним захворюванням, яке потребує лікування протягом багатьох років із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), імунодепресантів, цитостатиків, імунобіологічних засобів [7]. Вищезазначені лікарські препарати, зокрема, НПЗП і цитостатики, є потенційно нефротоксичними. Близько 8% дітей з ЮІА мають ураження нирок, яке в середньому розвивається за 5 років від початку хвороби. Установлено, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок є тривалий вплив НПЗП і метотрексату у дітей з активними формами ЮІА [8].

У клінічній практиці нефрологічний діагноз зазвичай встановлюється в разі появи клініко-лабораторних критеріїв, найважливішим з яких є сечовий синдром у вигляді протеїнурії, водночас встановлено, що в дорослих, хворих на ревматоїдний артрит, переважно спостерігається субклінічний перебіг ураження нирок [17]. Тому основним методом ранньої діагностики ниркової дисфункції вважається дослідження стану швидкості клубочкової фільтрації. Рання діагностика ураження нирок дасть змогу своєчасно проводити корекцію в дозу-

ванні лікарських засобів та уникати їх нефротоксичних ефектів [5].

Еталонним методом оцінки швидкості клубочкової фільтрації є вимірювання ниркового кліренсу, тобто маркера, який вільно фільтрується через клубочки і не секретується та не реабсорбується каналцями (наприклад, інулін, йогексол). Однак цей метод, заснований на екзогенних маркерах, важко застосовувати в клінічній практиці через складність виконання та вартість [9]. Креатинін плазми є найчастіше застосовуваним маркером ниркової функції, але є недосконалим біомаркером, оскільки відомо, що на нього впливають дієта, м'язова маса пацієнта. Креатинін не виводиться лише за рахунок клубочкової фільтрації, оскільки невелика його фракція секретується на каналцевому рівні, яка збільшується зі зниженням функції нирок [3].

У дітей з тривалим перебігом ЮІА спостерігається затримка росту, дефіцит м'язової маси [1]. Тому застосування сироваткового креатиніну для визначення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рСКФ) у дітей з ЮІА може приводити до помилкових висновків.

У клінічних практичних рекомендаціях KDIGO [12] з діагностики та лікування хронічної хвороби нирок рекомендовано дослідження

сироваткового цистатину С для персоніфікованого визначення рШКФ. На сьогодні доведено, що сироватковий цистатин С є більш чутливим маркером ренальної функції за сироватковий креатинін, особливо у випадках помірного зниження рШКФ, яке відбувається в так званій «сліпій зоні креатиніну», зокрема, при зниженні рШКФ від 90 до 60 мл/хв/1,73 м² [4].

Запропоновано безліч формул для оцінки рШКФ на основі визначення сироваткового цистатину С, найчастішими з них є формула Cystatin C – based equation [16] та формула Hoek [23].

Мета дослідження – виявити вплив медикаментозної терапії в дітей з ЮІА на стан рШКФ шляхом використання формули Cystatin C – based equation та формули Hoek на основі визначення сироваткового цистатину С.

Матеріали та методи дослідження

Відкрите, когортне, проспективне дослідження проведено в 2019–2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом.

Критерії залучення: діти зі встановленим діагнозом ЮІА за критеріями EULAR [20], наявність інформованої згоди батьків на участь у дослідженні. Критерії вилучення: вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

У дослідженні взяли участь 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив 10,4±4,41 (10,6–15,0) року. Дебют ЮІА відзначався у віці 5,8±4,14 (4,9; 2,9) року. Усі діти отримували базовий препарат – метотрексат. На момент обстеження НПЗП отримували 22 дитини, імунобіологічні препарати – 25 дітей.

Клінічне обстеження та лікування дітей з ЮІА виконано згідно з клінічним протоколом «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» [19]. Ступінь активності ЮІА визначено за допомогою шкали Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS – 27) [18], для оцінки стану здоров'я дітей з ЮІА використано шкалу The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [15].

Вміст сироваткового цистатину С визначено за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору «Цистатин С-ІФА-БЕСТ». Цей метод заснований на одно-

стадійному сендвіч-варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням двох моноклональних антитіл до цистатину С із різною епітопною специфічністю.

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використано формулу Cystatin C – based equation 2012 [22]:

$$\text{рШКФ, мл/хв/1,73 м}^2 = 70,69 \times (\text{цистатин С мг/л})^{-0,931}$$

Крім того, рШКФ на основі сироваткового цистатину С визначено також за формулою Hoek [11]:

$$\text{ШКФ мл/хв/1,73 м}^2 = -4,32 + 80,35 / (\text{цистатин С мг/л})$$

Критерієм зниження рШКФ прийнято значення <90 мл/хв/1,73 м² [12].

Комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок – критерій Манна–Уїтні; для оцінки динаміки – критерій Макнемара; для таблиць сполученості – χ^2 -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними – кореляція Спірмена. Аналіз даних виконано за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1»® (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість застосування метотрексату становила 3,72±2,125 (3; 2–5) року. НПЗП на момент обстеження застосовували 22 (27,5%) дитини, у середньому за весь період хвороби – 4,59±4,914 (3; 2–6) року. Імунобіологічну терапію отримували 25 (31,3%) дітей, у середньому – протягом 3,04±2,226 (2,3; 1,4–4,3) року.

Рівень сироваткового цистатину С в середньому становив 0,886±0,1495 (0,84; 0,79–0,98) мг/л. Показники сироваткового цистатину С залежно від особливостей лікування дітей із ЮІА наведено в таблиці.

За даними таблиці, концентрація сироваткового цистатину С була значно вищою в дітей, які отримували НПЗП, – 1,021±0,1297 мг/л порівняно з групою пацієнтів без НПЗП – 0,835±0,1228 мг/л; $p < 0,001$. У дітей, яких лікували імунобіологічною терапією, рівень сироваткового цистатину С був значно нижчим, ніж у хворих без такої терапії.

Середнє значення рШКФ у дітей, хворих на ЮІА, за формулою Cystatin C – based equation 2012, було 81,04±12,129 мл/хв/1,73 м², що нижче за аналогічний показник, розрахований за формулою Hoek, – 88,81±14,948 мл/хв/1,73 м²; $p < 0,01$.

Таблиця

Показники рівня цистатину С, рШКФ за формулою Cystatin C — based equation 2012 та формулою Ноек залежно від особливостей лікування дітей з ювенільним ідіоматичним артритом

Показник	Терапія	
	ні, n=58	так, n=22
НПЗП на момент обстеження		
Цистатин С, M±s (Me; Q1–Q3), мг/л	0,835±0,1228 (0,81; 0,76–0,88)	1,021±0,1297 (1,02; 0,94–1,16)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, M±s (Me; Q1–Q3), мл/хв/1,73 м ²	85,10±10,756 (86,31; 79,31–91,07)	70,33±8,580 (69,66; 61,8–74,81)***
рШКФ — за формулою Ноек, M±s (Me; Q1–Q3), мл/хв/1,73 м ²	93,81±13,291 (95,25; 86,6–101,16)	75,63±10,486 (74,78; 65,22–81,07)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, нижче за норму, абс. (%)	43 (74,1)	22 (100,0)**
рШКФ — за формулою Ноек нижче за норму, абс. (%)	15 (25,9)	18 (81,8)***
Імунобіологічна терапія на момент обстеження		
Цистатин С, M±s (Me; Q1–Q3), мг/л	0,928±0,1453 (0,93; 0,81–1,04)	0,795±0,1160 (0,8; 0,71–0,83)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012, M±s (Me; Q1–Q3) мл/хв/1,73 м ²	77,44±10,999 (76,01; 68,22–86,31)	88,97±10,803 (87,01; 83,89–97,89)***
рШКФ — за формулою Ноек, M±s (Me; Q1–Q3) мл/хв/1,73 м ²	84,36±13,514 (82,54; 73,01–95,25)	98,61±13,388 (96,12; 92,25–109,66)***
рШКФ — за формулою Cystatin C — based equation 2012 нижче норми, абс. (%)	48 (87,3)	17 (68,0)*
рШКФ — за формулою Ноек нижче за норму, абс. (%)	30 (54,5)	3 (12,0)***

Примітки: *, **, *** — значуща розбіжність відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$ (застосовано критерій Манна–Уїтні, χ^2 — або точний критерій Фішера).

Нестероїдні протизапальні препарати сприяли зниженню рШКФ, що виявлено як за формулою Cystatin C — based equation 2012, так і за формулою Ноек (табл.). Частота зниження рШКФ у хворих, які отримували НПЗП, за формулою Cystatin C — based equation 2012, становила 100%, за формулою Ноек — 81,8%. Дані показники були суттєво вищими, ніж у дітей без НПЗП; відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Застосування НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованої за формулою Ноек. Частота зниженої рШКФ у дітей із застосуванням НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разу частіше порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП (OR=12,9; CI: 3,76–44,25; $p < 0,001$). Низький шанс зниження рШКФ за формулою Ноек у дітей з ЮІА, які отримували імунобіологічну терапію, — 9,1% проти 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; $p < 0,001$).

Зв'язок ураження нирок у дітей, хворих на ЮІА, із НПЗП також відзначали M.F. Gicchino зі співавт. [8]. Загальновідомо, що НПЗП, знижуючи рівень циркулюючих простагландинів, призводять до звуження клубочкової аферентної артеріоли та зниження клубочкової фільтрації [13]. Зменшення прегломерулярного або клубочкового кровотоку ставить під загрозу також перитубулярний кровотік. Це особливо важливо, оскільки для постгломерулярної мікроциркуляції практично немає колатерального кровопостачання. Гіпоксія каналців призводить до тубулоінтерстиціального ушко-

дження з розвитком запалення та ремоделювання тканин [21].

Ризик ушкодження нирок у дітей зростає в разі одночасного застосування НПЗП з іншими лікарськими засобами [8]. Передбачається несприятливий вплив на функціональний стан нирок поєднання використання НПЗП із метотрексатом [10]. Доведено, що високі та низькі дози метотрексату, які застосовуються в лікуванні ревматичних захворювань, можуть потенційно викликати ураження нирок [2]. Описано 11 пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували метотрексат у дозі 15 мг/м² на тиждень, зі зниженням рШКФ на 11% та каналцевої секреції на 14%. Передбачається, що механізм ушкодження нирок в такому разі включає витіснення метотрексату із сироваткового альбуміну, за рахунок інгібування простагландинів НПЗП, що, своєю чергою, призводить до зниження перфузії нирок та зменшення секреції нирковими каналцями [6].

Імунобіологічна терапія ЮІА (інгібітори фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіни 1 і 6) характеризується високою ефективністю лікування ЮІА в дітей [7]. Імунобіологічні препарати зазвичай не викликають ураження нирок, проте зустрічаються поодинокі випадки гломерулярних пошкоджень [14]. Установлено, що значення рШКФ за формулами Cystatin C — based equation 2012 та Ноек у дітей з імунобіологічною терапією було значно вищим, ніж у дітей без такої терапії, $p < 0,001$ (табл.). Зниження

рШКФ у дітей, які отримали імунобіологічну терапію, зустрічалося рідше порівняно з дітьми без імунобіологічної терапії. Так, за формулою Cystatin C – based equation 2012, цей показник становив 68% проти 87,3% ($p < 0,05$), за формулою Hoek – 12% проти 54,5% ($p < 0,001$).

Отже, застосування НПЗП у дітей з ЮІА пов'язане зі зниженням рШКФ. Також можливий негативний вплив на тлі одночасного застосування метотрексату в даному випадку. Імунобіологічна терапія суттєво не впливає на рШКФ у дітей, хворих на ЮІА. Оцінити вплив застосування метотрексату в цьому випадку не можливо, оскільки всі пацієнти його отримували.

Висновки

Застосування НПЗП у дітей ЮІА найчастіше асоціюється зі зниженням рШКФ: за формулою Cystatin C – based equation 2012 – 100% випадків; $p < 0,01$, за формулою Hoek – 81,8%; $p < 0,001$. Використання НПЗП у дітей з ЮІА є фактором ризику розвитку зниження рШКФ, розрахованої за формулою Hoek. Частота зниженої рШКФ у дітей на тлі застосування НПЗП становила 54,5%, що в 6,7 разу частіше

порівняно з дітьми, які не отримували НПЗП (OR=12,9; CI: 3,76–44,25; $p < 0,001$).

Середнє значення рШКФ у дітей, які отримували НПЗП, було значно нижчим, ніж у дітей без НПЗП: за формулою Cystatin C – based equation 2012 – $70,33 \pm 8,580$ мл/хв/1,73 м² проти $85,10 \pm 10,756$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$), а за формулою Hoek – $75,63 \pm 10,486$ мл/хв/1,73 м² проти $93,81 \pm 13,291$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$).

Імунобіологічна терапія позитивно впливала на значення рШКФ: цей показник за формулою Cystatin C – based equation 2012 становив $88,97 \pm 10,803$ мл/хв/1,73 м² проти $77,44 \pm 10,999$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$), а за формулою Hoek – $98,61 \pm 13,388$ проти $84,36 \pm 13,514$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$) у дітей без такої терапії.

Частота зниження рШКФ у дітей, які отримували імунобіологічну терапію, була значно нижчою, ніж у пацієнтів без імунобіологічної терапії, – 9,1% проти 46,8% (OR=0,11; CI: 0,03–0,42; $p < 0,001$).

Джерела фінансування. Робота виконана власним коштом.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bechtold S, Simon D. (2014). Growth abnormalities in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 34 (11):1483–1488. doi: 10.1007/s00296-014-3022-2.
- Bergner R, Wadsack D, Loffler C. (2019). Severe MTX Toxicity in Rheumatic Diseases – Analysis of 22 Cases. *J Rheum Dis Treat.* doi.org/10.23937/2469-5726/1510070.
- Cusumano AM, Tzanno–Martins C, Rosa–Diez GJ. (2021). The Glomerular Filtration Rate: From the Diagnosis of Kidney Function to a Public Health Tool. *Front Med.* doi.org/10.3389/fmed.2021.769335.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. (2002). Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 40 (2): 221–226. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
- Ebert N, Benc S, Bokenkamp A et al. (2021). Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J.* 14 (8): 1861–1870. doi: 10.1093/ckj/sfab042.
- Fiehn C. (2011). The Other Opinion: Nephrotoxicität von niedrig dosiertem Methotrexat – ein Problem, das keines ist. The other opinion: nephrotoxicity of low-dose methotrexate – a problem which does not exist. *Z Rheumatol.* 70 (10): 825–826. doi: 10.1007/s00393-011-0909-0.
- Giancane G, Alongi A, Ravelli A. (2017). Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 29 (5): 523–529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
- Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S et al. (2021). Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 180 (2): 655–661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
- Gounden V, Bhatt H, Jialal I. (2021). Renal Function Tests. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821>.
- Hall JJ, Bolina M, Chatterley T, Jamali F. (2017). Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother.* 51 (2): 163–178. doi: 10.1177/1060028016672035.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 18 (10): 2024–2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349.
- KDIGO. (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 3 (1): S1–150. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL et al. (2019). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 41 (1): 124–130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107.
- Mene P, Franeta AJ, Conti G et al. (2010). Extracapillary glomerulonephritis during etanercept treatment for juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28 (1): 91–93. URL: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=3767>.
- Ministry of Health of Ukraine. (2012). On approval of a unified clinical protocol for medical care for children with juvenile arthritis. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 22.10.2012 No. 832. [Міністерство охорони здоров'я України. (2012). Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 22.10.2012 № 832]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12#Text>.
- Miyamae T, Tani Y, Kishi T et al. (2020). Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

- Mod Rheumatol. 30 (5): 905–909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.
17. Mohd Tahir NA, Mohd Saffian S, Islahudin FH et al. (2020). A Meta-Analysis on the Performance of Cystatin C- versus Creatinine-based eGFR Equations in Predicting Vancomycin Clearance. J Korean Med Sci. 35 (37): e306. URL: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e306>.
 18. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, Ueki Y. (2017). Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. Clin Rheumatol. 36 (12): 2673–2682. doi: 10.1007/s10067-017-3804-5.
 19. Nordal EB, Zak M, Berntson L et al. (2011). Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. Pediatr Rheumatol Online J. 9 (1): 155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155.
 20. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. (2019). 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 71 (6): 717–734. doi: 10.1002/acr.23870.
 21. Schlondorff DO. (2008). Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. Kidney Int. 74 (7): 860–866. doi: 10.1038/ki.2008.351.
 22. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. (2012). Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 82 (4): 445–453. doi: 10.1038/ki.2012.169.
 23. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T et al. (2007). Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for original adjusting the dosage of vancomycin. Int J Clin Pharmacol Ther. 45 (11): 592–597. doi: 10.5414/cpp45592.

Відомості про авторів:

Самсоненко Світлана Володимирівна — асистент каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.