

Денова Л.Д. 

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

Вплив антиоксидантної терапії на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта з коморбідністю

For citation: *Роски. 2023;12(3):161-167. doi: 10.22141/2307-1257.12.3.2023.420*

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) майже завжди пов'язана з такими супутніми захворюваннями, як цукровий діабет (ЦД), гіперурикемія/подагра, сечокам'яна хвороба, часто з інфекцією сечовивідних шляхів, артеріальна гіпертензія, полікістоз нирок тощо. Автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок — це спадкове захворювання нирок (1/1000–1/400 у всьому світі), яке вражає переважно доросле населення, викликане переважно мутаціями в генах PKD₁ (85–90 % випадків) і PKD₂ (10–15 % випадків), які відповідно кодують протеїни: поліцистин₁ (PC₁) та поліцистин₂ (PC₂). У дорослих зі збереженою функцією нирок поширеність подагри зростає з 1 до 2 % (гіперурикемія — до 11 %), у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії — до 32 % (гіперурикемія — до 80 %). У 70 % пацієнтів з подагрою та у 50 % пацієнтів із гіперурикемією є ХХН ≥ 2-ї стадії. ХХН сприяє зниженню екскреції сечової кислоти (UA) із сечею. У пацієнтів з ХХН за гіперурикемію вважають рівень UA в сироватці крові у жінок > 6 мг/дл і у чоловіків > 7 мг/дл. Гіперурикемія дуже часто спостерігається при гіпертонії та ЦД типу 2. У пацієнтів із захворюваннями нирок ЦД посідає основне місце серед чинників смертності та захворюваності. Запідозрити діабетичну нефропатію (ДН) у пацієнта з ЦД типу 2 можна за наявності альбумінурії і/або діабетичної ретинопатії. Ознаки ДН: потовщення базальної мембрани, розширення мезангіалу та підвищення проникності судин для альбуміну, що індукуються неферментативною глікацією колагену та ламініну. Коморбідність погано впливає на стан здоров'я пацієнтів через підвищення захворюваності та смертності. Такі пацієнти в групі ризику швидкого прогресування ХХН з переходом у термінальну стадію ХХН, яка потребує нирково-замісної терапії. Тому рання діагностика, лікування та профілактика ускладнень ХХН для таких пацієнтів є важливими. У цій статті висвітлено вплив антиоксидантної терапії на перебіг ХХН у пацієнтів з коморбідністю.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; полікістоз нирок; подагра; гіперурикемія; діабетична нефропатія; антиоксидантна терапія; глутатіон; убіхінон

Вступ

ХХН — це глобальний тягар для громадського здоров'я, витрати на одного пацієнта на рік становлять 20 000–100 000 доларів США, а прогресування ХХН до 5-ї стадії збільшує витрати у 1,3–4,2 раза [1, 2]. ХХН є причиною 1,2 млн смертей на рік та наявна у 13,4 % дорослого населення (12 % населення України). Для порівняння, у Сполучених Штатах на ХХН страждає близько 1 із 7 осіб, старших від 30 років [1, 3], а в Кореї — 13 % дорослого населення [4]. Від ХХН у світі страждають понад 800 млн осіб. Поширеність ХХН у світі становить 10–16 % від загальної чисельності населення [1], і до 2040 року ХХН може стати п'ятою осно-

вною причиною смертності [2]. В осіб похилого віку ХХН сягає 30 %. ХХН визнано прихованою епідемією [1]. Основними причинами епідемії ХХН вважаються глобальна поширеність цукрового діабету (ЦД) та старіння населення [5].

Термін «ХХН» (з 2002 року) об'єднує різні нозологічні форми, для яких характерно прогресування хронічного патологічного процесу в нирках у поєднанні з хронічною нирковою недостатністю, яка потребує нирково-замісної терапії (НЗТ) (гемодіаліз, перитонеальний діаліз або трансплантація нирки) [1, 3]. У 2002 році Національним нирковим фондом США (National Kidney Foundation — NKF) за участю великої експертної групи (комітет

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

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

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

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

KDOQI — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) була запропонована концепція ХХН [6].

ХХН — це патологічний стан, при якому відбувається зниження функції нирок, що корелює з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) менше за 60 мл/хв/1,73 м², і/або співвідношенням альбумін/креатинін сечі (САК) понад 30 мг/г, і/або маркерами ураження нирок, тривалістю не менше за 3 місяці, що характеризується структурними і/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які дають підставу для виключення гострого патологічного процесу в нирках [1, 6]. Розрізняють п'ять стадій (1–5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ. На 1-й стадії ХХН функція нирок збережена, але підтверджено лабораторно-інструментальні зміни в нирках, а на 5-й стадії (термінальна стадія хвороби нирок) наявна тяжка ниркова недостатність. Стадія 3 (3а і 3б) відповідає «легкій або помірно зниженій» (3а) і «помірно або сильно зниженій» функції нирок (3б) (табл. 1) [6].

ХХН майже завжди пов'язана з такими супутніми захворюваннями, як ЦД, гіперурикемія/подагра, сечокам'яна хвороба, часто з інфекцією сечовивідних шляхів, артеріальна гіпертензія, полікістоз нирок тощо. Коморбідність погано впливає на стан здоров'я пацієнтів через підвищення захворюваності та смертності [6]. Залежно від основного захворювання і/або локалізації патологічних аномалій параметри ХХН істотно відрізняються за своєю патофізіологією, клінічними характеристиками та наслідками [4, 7].

Полікістоз нирок

Автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок — це спадкове захворювання нирок (1/1000–1/400 у всьому світі), яке вражає переважно доросле населення, викликане переважно мутаціями в генах PKD₁ (85–90 % випадків) і PKD₂ (10–15 % випадків), які відповід-

но кодують протеїни PC₁ та PC₂. Перебіг захворювання визначає множинне утворення кіст в обох нирках. Кісти походять, як правило, з тубулярного уроепітелію [8, 9]. При збереженій рШКФ (за рахунок компенсаторної гіперфільтрації) середній загальний об'єм нирок за рік збільшується, як правило, на 5 % та у 3 рази перевищує нормальний об'єм нирок (ранній автосомно-домінантний полікістоз нирок) [9, 10]. Збільшення кіст у розмірі чинить компресію на інтактну ниркову паренхіму, унаслідок чого порушуються функції та нормальна структура нирки [8], включно із судинами та каналцями, що викликає запалення з переходом в інтерстиціальний фіброз [9]. При PKD₁ мутації пацієнти досягають термінальної стадії ниркової недостатності в більшості випадків у віці 54 роки, а при PKD₂ — 74 роки [9].

У поляризованих епітеліоцитах на адгезійному комплексі, первинних війках та плазматичній мембрані знаходиться PC₁. PC₂ (6-трансмембранний протеїн) проявляє себе як Ca²⁺-чутливий катіонний канал (сімейство транзиторних рецепторних потенціалів) і розміщується разом з PC₁ у плазматичній мембрані та війках. У відповідь на згинання війок активується комплекс PC₁-PC₂, що сприяє вивільненню із внутрішньоклітинного резерву Ca²⁺, індукуючи трансляцію сигналу. При порушенні комплексу PC₁-PC₂ клітинна передача сигналів Ca²⁺ припиняється, унаслідок чого збільшується внутрішньоклітинний циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) і активується шлях передачі сигналів протеїнкінази А (РКА). Такі сигнальні шляхи, як mTOR (mammalian target of rapamycin), JAK (Janus-кіназа), Wnt (об'єднання двох генів-ортологів: гена wingless (wg) плодкових мушок дрозофіл і протоонкогена мишей — int-1) і MAPK (mitogen-activated protein kinase), активуються, а інші шляхи пригнічуються, наприклад шлях АМПК (аденозинмонофосфатактивована протеїнкіназа), що відповідає за внутрішньоклітинний синтез енергії [8].

Таблиця 1

| KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012: прогноз ХХН на підставі рШКФ і альбумінурії | | | | Категорії персистуючої альбумінурії | | |
|---|-----|-----------------------|-------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Нормальна або незначно підвищена | Помірно підвищена | Різно підвищена |
| | | | | < 30 мг/г; < 3 мг/ммоль | 30–300 мг/г; 3–30 мг/ммоль | > 300 мг/г; > 30 мг/ммоль |
| Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м ²) | C1 | Нормальна або висока | ≥ 90 | Низький ризик* | Помірний ризик | Високий ризик |
| | C2 | Незначно знижена | 60–89 | Низький ризик | Помірний ризик | Високий ризик |
| | C3a | Помірно знижена | 45–59 | Помірний ризик | Високий ризик | Дуже високий ризик |
| | C3b | Суттєво знижена | 30–44 | Високий ризик | Дуже високий ризик | Дуже високий ризик |
| | C4 | Різно знижена | 15–29 | Дуже високий ризик | Дуже високий ризик | Дуже високий ризик |
| | C5 | Ниркова недостатність | < 15 | Дуже високий ризик | Дуже високий ризик | Дуже високий ризик |

Примітка: * — за відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН.

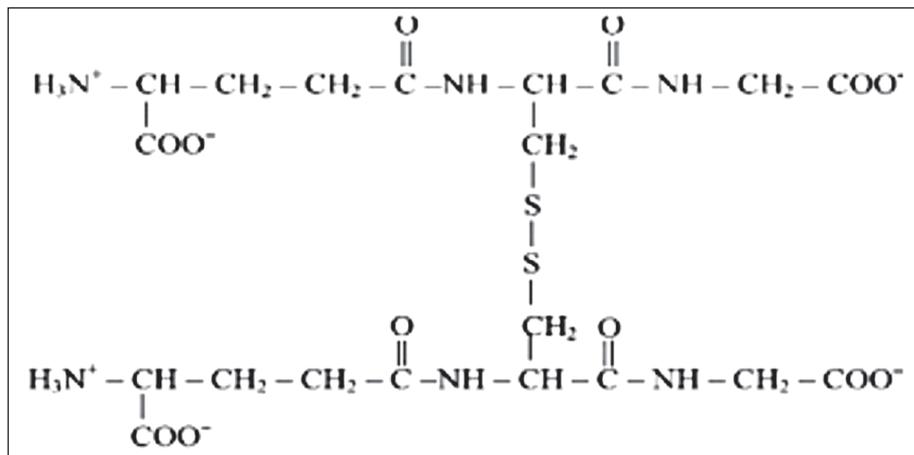


Рисунок 2. GSH, окиснена дисульфідна форма

фосфату (АТФ) у процесі окисного фосфорилування шляхом перенесення електронів (у мітохондріальному ланцюзі транспортування електронів) з комплексу I і II до комплексу III. Впливає на метаболізм амінокислот, піримідинів та сульфідів, підтримує рН у лізосомах, а також опосередковано збільшує експресію деяких генів, у тому числі і прозапальних [26].

Біодоступність CoQ₁₀ низька (близько 5 %) через особливості хімічної структури, а саме CoQ₁₀ має одну з найбільш гідрофобних молекул (рис. 3). CoQ₁₀ засвоюється, як і всі інші жиророзчинні речовини [26]. У дванадцятипалій кишці CoQ₁₀ міцелізується. Є припущення, що носій для полегшення надходження CoQ₁₀ в ентероцити — це транспортер холестерину NPC1L1 (Niemann-Pick C₁ Like₁). В ентероциті молекули CoQ₁₀ поміщені в хіломікрони, які потрапляють в лімфатичну систему, а звідти — у кровообіг, де транспортують CoQ₁₀ в печінку. В печінці CoQ₁₀, як правило, потрапляє в ліпопротеїди низької щільності і ліпопротеїди дуже низької щільності для подальшого транспортування [26].

CoQ₁₀ у клітині розміщується (приблизно 80 %) у мітохондріях, де відбувається його синтез (на внутрішній мітохондріальній мембрані), але також знаходиться в мембранах ендоплазматичного ретикулу, плазматичній мембрані, пероксисомах, лізосомах та апараті Гольджі [26].

CoQ₁₀ (повністю відновлена форма) може проявляти себе як небілковий ліпофільний антиоксидант. Повністю відновлена форма CoQ₁₀ нейтралізує вільні

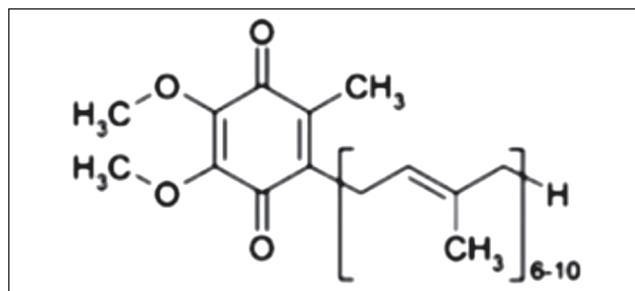


Рисунок 3. Хімічна структура убіхінону

радикали (АФК) та може відновлювати інші антиоксиданти, наприклад вітамін Е або вітамін С, запобігаючи пошкодженню ДНК і мітохондріальних протеїнів [27]. CoQ₁₀ має антиоксидантні та прооксидантні властивості. В основі антиоксидантної дії CoQ₁₀ (відновленої форми) лежить депротонування і донорство електронів, яке, у свою чергу, веде до утворення семіубіхінонових радикалів і окисненої форми CoQ₁₀, який потім повністю відновлюється мітохондріальним дихальним ланцюгом [27].

Роль фітотерапії в лікуванні ХХН

Здавня відомі лікувальні властивості рослин при різних захворюваннях, зокрема при захворюваннях нирок. У літературі зустрічаються повідомлення, що декілька фітопрепаратів позитивно впливають на функцію нирок (на моделях полікістозу нирок тварин) і стримують ріст кіст нирок [8].

Мета: на прикладі клінічного випадку з власної практики оцінити динаміку клініко-лабораторно-інструментальних показників та вплив антиоксидантної терапії на ці показники у пацієнта з додіалізною ХХН та коморбідною патологією (ЦД типу 2, полікістоз і подагра).

На проведення клініко-лабораторно-інструментального дослідження отримано інформовану згоду пацієнта. При проведенні дослідження дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнта, морально-етичних норм та канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.) та наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.) [2].

Клінічний випадок

Пацієнт К., 1962 року народження, звернувся 24.05.2021 року за консультацією нефролога в Броварський КДЦ, який є клінічною базою кафедри нефрології та НЗТ НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, з діагнозом: полікістозна хвороба нирок. ЦД. Подагра. ХХН 3-ї стадії (рШКФ 31 мл/хв/1,73 м² за СКД-ЕПІ): змішана (діабетично-подагрична) нефропатія, полікістоз нирок, сечовий синдром. Гіперкаліємія легкого ступеня. Артеріальна гіпертензія II стадії, 2-го ступеня, ризик 4. СН 0–1-ї стадії. Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріями KDIGO

2012 року та відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 року (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) [2].

З анамнезу життя відомо, що в дитинстві хворів на гострі респіраторні вірусні інфекції, вітряну віспу, кір. Спадковий анамнез: серед родичів полікістоз нирок виявлено у рідного брата та у старшої доньки пацієнта К. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі умови праці заперечує. Не курить, алкоголь вживає не часто.

Згідно з анамнезом хвороби, у 2008 році візуалізовано кісти нирок за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД). В 2011 році — стаціонарне лікування в Броварській КЛ з приводу дебюту подагри у вигляді гострого ліктьового бурситу, а в 2018 році ендокринологом Броварського КДЦ діагностовано ЦД типу 2. Уперше підвищення креатиніну зафіксовано в кінці 2018 року. До нефролога не звертався.

При клінічному обстеженні пацієнта К. було виявлено пастозність нижніх кінцівок, підвищення артеріального тиску (АТ) до 180/100 мм рт.ст. Індекс Кетле 29,4 кг/м². Індекс Чарлсона 6 балів. Індекс Кердо — 18.

Лабораторне обстеження. Загальний аналіз крові: еритроцити — 4,1 Т/л, гемоглобін — 133 г/л, лейкоцити — 6,4 Г/л, тромбоцити — 181 Г/л, ШОЕ — 6 мм/год. Біохімічне дослідження крові: креатинін — 201 мкмоль/л, сечовина — 12,8 ммоль/л, сечова кислота — 344 мкмоль/л, натрій — 142 ммоль/л, калій — 5,65 ммоль/л, хлор — 105,2 ммоль/л, загальний білок — 79 г/л, альбумін — 37 г/л, загальний білірубін — 6,3 мкмоль/л, глюкоза — 7,7 ммоль/л, загальний холестерин — 6,53 ммоль/л, ПТГ — 36,12 пг/мл. Загальний аналіз сечі: мутність — не виявлено, питома вага — 1,020; уробіліноген, білірубін, кетони, нітрити та цукор — не виявлено, рН — 6,5, білок (кількісно) — 0,15 г/л, еритроцити — 14,5 елемента/мкл, незмінені еритроцити — 14,2 елемента/мкл, лейкоцити — 1,1 елемента/мкл, епітелій — 0,0 елемента/мкл, циліндри гіалінові — 0,13 елемента/мкл, кристали — 0,0 елемента/мкл, слиз — 0,13 елемента/мкл. УЗД нирок: права нирка — товщина 66 мм, ширина 66 мм, довжина 120 мм, товщина паренхіми 14 мм, розташування звичайне, контури нерівні, чіткі, форма неправильна, ехогенність паренхіми не змінена, співвідношення синуса до паренхіми не порушене, кортикомедулярна диференціація збережена, конкременти — до 2 мм, множинні кісти — від 2 до 50 мм; ліва нирка — товщина 67 мм, ширина 68 мм, довжина 121 мм, товщина паренхіми 15 мм, розташування звичайне, контури нерівні, чіткі, форма неправильна, ехогенність паренхіми не змінена, співвідношення синуса до паренхіми не порушене, кортикомедулярна диференціація збережена, множинні кісти — від 5 до 39 мм, інше — кровотік по периферії збіднений, збиральна система не розширена. Висновок: УЗ-ознаки полікістозу нирок.

Призначено дообстеження: контроль креатиніну, сечовини, сечової кислоти, калій у динаміці, сироватковий загальний кальцій, іонізований кальцій та фосфор, аналіз сечі на добову протеїнурію, співвідношен-

ня альбумін/креатинін сечі, дієта № 7Б за Певзнером, модифікація способу життя, що передбачає обмеження споживання натрію та контроль маси тіла, і медикаментозне лікування в амбулаторних умовах: еналаприл по 10 мг 2 рази на добу під контролем АТ, аторвастатин 20 мг (1 таблетка) 1 раз на добу під контролем ліпідів, лібера по 1 таблетці 3 рази на добу, кетостерил 3 таблетки 3 рази на добу, нефропатин по 40 крапель 2 рази на добу, анеза 1 таблетка 2 рази на добу, ренохелс по 1 таблетці 3 рази на добу. Препарати приймалися місячним курсом 3–4 рази на рік.

Пацієнту було запропоновано взяти участь у рандомізованому відкритому проспективному в паралельних групах із дизайном РОЕМ (Patient-Oriented Evidence that Matters — пошук результатів, які мають значення для пацієнта) дослідженні ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione). Після підписання пацієнтом К. інформованої згоди він був обстежений на уромодулін сечі тричі: на початку дослідження — 2 120 020,0 пг/мл, через 3 місяці — 2 531 185,0 пг/мл і через 6 місяців після першого дослідження — 2 723 821,0 пг/мл. До лікування був доданий глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди протягом 3 місяців.

Пацієнту К. було запропоновано відповісти на запитання наступних анкет: Medical Outcomes Study-Short Form-36 (MOS SF-36), опитувальника Моріскі — Гріна (MMAS-8), О.М. Вейна, Ю.М. Чернова та Голландського опитувальника харчової поведінки (DEBQ) для оцінки якості життя, вегетативної реактивності, прихильності пацієнта до лікування та харчової поведінки. За результатами анкетування MOS SF-36 на початку дослідження, у пацієнта К. фізичний компонент становить 36,40 (PF (Physical functioning) — 45,00, RP (Role physical functioning) — 50,00, BP (Bodily pain) — 74,00, GH (General health) — 27,00), психологічний компонент — 43,98 (VT (Vitality) — 30,00, SF (Social functioning) — 75,00, RE (Role-emotional) — 66,67, MH (Mental health) — 56,00), у кінці дослідження: фізичний компонент — 40,23 (PF — 60,00, RP — 50,00, BP — 74,00, GH — 37,00), психологічний компонент — 47,80 (VT — 55,00, SF — 87,50, RE — 66,67, MH — 60,00). За результатами тесту О.М. Вейна на початку дослідження — 13 балів, у кінці — 9 балів. Анкетування за Ю.М. Черновим показало такий результат: на початку дослідження — 4,7 бала, у кінці — 1,5 бала. Вивчення харчової поведінки за DEBQ проводилося на початку дослідження: за перші 10 питань (обмежувальна харчова поведінка) — 2 бали; за 11–23-тє питання (емоціогенна лінія поведінки) — 3 бали; за 24–33-тє питання (екстернальна харчова поведінка) — 6 балів. Анкетування MMAS-8 проводилося в кінці дослідження для оцінки прихильності пацієнта до лікування і показало середню прихильність до лікування (7 балів).

У пацієнта К. відмічено позитивну динаміку, рівень креатиніну знизився до 72,2 мкмоль/л, сечовина — до 8 ммоль/л, в загальному аналізі сечі: мутність — не виявлено, питома вага — 1,019, рН — слабокислий, білок (кількісно) — не виявлено, лейкоцити — 1–2 у полі

зору, епітелій плоский — 0–2 у полі зору. За результатами УЗД нирок: у правій нирці зменшення розміру найбільшої кісти до 45 мм, у лівій нирці — до 29 мм. Спостереження за пацієнтом триває.

Висновки

У цього пацієнта з додіалізною ХХН та коморбідною патологією відмічено позитивну динаміку клініко-лабораторно-інструментальних показників та поліпшення якості життя на тлі прийому антиоксидантного препарату (глутатіону).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при написанні статті.

Інформація про фінансування. Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу», у рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022 рр.), номер державної реєстрації 0121U100446, і «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023 рр.), № 0119U101718.

References

- Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Pochki*. 2022;11(2):68-80. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363. (in Ukrainian).
- Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. *Pochki*. 2023;12(2):84-99. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.403. (in Ukrainian).
- Kang E, Li Y, Kim B, et al. Identification of Serum Metabolites for Predicting Chronic Kidney Disease Progression according to Chronic Kidney Disease Cause. *Metabolites*. 2022 Nov 16;12(11):1125. doi: 10.3390/metabo12111125.
- Oh KH, Park SK, Park HC, et al; Representing KNOW-CKD Study Group. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. *BMC Nephrol*. 2014 May 19;15:80. doi: 10.1186/1471-2369-15-80.
- Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 29;20(15):3711. doi: 10.3390/ijms20153711.
- Denova LD, Ivanov DD. Quality of life of patients with predialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion. *Pochki*. 2023;12(1):6-14. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.389. (in Ukrainian).
- Qu L, Jiao B. The Interplay between Immune and Metabolic Pathways in Kidney Disease. *Cells*. 2023 Jun 8;12(12):1584. doi: 10.3390/cells12121584.
- Shao G, Zhu S, Yang B. Applications of Herbal Medicine to Treat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 27;12:629848. doi: 10.3389/fphar.2021.629848.
- Yu ASL, Shen C, Landsittel DP, et al; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):691-699. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.027.
- Miskulin DC, Abebe KZ, Chapman AB, et al; HALT-PKD Study. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):214-26. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.017.
- Lee ZC, Santosa A, Khor AYK, Sriranganathan MK. The Singapore Experience With Uncontrolled Gout: Unmet Needs in the Management of Patients. *Cureus*. 2023 Mar 25;15(3):e36682. doi: 10.7759/cureus.36682.
- Li Z, He L, Jiao J, et al. Musculoskeletal Ultrasound Evaluates Renal Injury and Predicts Renal Outcome in Patients with Gout. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Nov 21;9(2):94-103. doi: 10.1159/000528200.
- Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspá MA, Piani F, Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229-239. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016.
- Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 2;22(1):408. doi: 10.3390/ijms22010408.
- Hsu YC, Ho C, Shih YH, et al. Knockout of KLF10 Ameliorated Diabetic Renal Fibrosis via Downregulation of DKK-1. *Molecules*. 2022 Apr 20;27(9):2644. doi: 10.3390/molecules27092644.
- Sun YC, Qiu ZZ, Wen FL, Yin JQ, Zhou H. Revealing Potential Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration in Patients with Renal Fibrosis Based on Machine Learning Analysis. *J Immunol Res*. 2022 Apr 20;2022:3027200. doi: 10.1155/2022/3027200.
- Braga PC, Alves MG, Rodrigues AS, Oliveira PF. Mitochondrial Pathophysiology on Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 4;23(3):1776. doi: 10.3390/ijms23031776.
- Wang S, Liang Y, Dai C. Metabolic Regulation of Fibroblast Activation and Proliferation during Organ Fibrosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Mar 3;8(2):115-125. doi: 10.1159/000522417.
- Wang J, Li J, Zhang X, Zhang M, Hu X, Yin H. Molecular mechanisms of histone deacetylases and inhibitors in renal fibrosis progression. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 6;9:986405. doi: 10.3389/fmolb.2022.986405.
- Wei HT, Xu Y, Tan XY, Jing HY, Ma YR. ShenKang Injection Attenuates Renal Fibrosis by Inhibiting EMT and Regulating the Wnt/β-Catenin Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Jun 28;2022:9705948. doi: 10.1155/2022/9705948.
- Amatruda JG, Katz R, Sarnak MJ, et al; CKD Biomarkers Consortium. Biomarkers of Kidney Tubule Disease and Risk of End-Stage Kidney Disease in Persons With Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Apr 5;7(7):1514-1523. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.033.
- Zhang Y, Jin D, Duan Y, et al. Bibliometric Analysis of Renal Fibrosis in Diabetic Kidney Disease From 1985 to 2020. *Front Public Health*. 2022 Feb 4;10:767591. doi: 10.3389/fpubh.2022.767591.

23. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of CKD. *Ukr.J.Kidneys*. 2022;11(1):53–61. doi: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.

24. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*. 2023 Feb 2;28(3):1447. doi: 10.3390/molecules28031447.

25. Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I, Rossi R. How to Increase Cellular Glutathione. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 13;12(5):1094. doi: 10.3390/antiox12051094.

26. Mantle D, Lopez-Lluch G, Hargreaves IP. Coenzyme Q10 Metabolism: A Review of Unresolved Issues. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 30;24(3):2585. doi: 10.3390/ijms24032585.

27. Jarmuszkiewicz W, Dominiak K, Budzinska A, Wojcicki K, Galganski L. Mitochondrial Coenzyme Q Redox Homeostasis and Reactive Oxygen Species Production. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023 Mar 23;28(3):61. doi: 10.31083/j.fbl2803061.

Отримано/Received 18.07.2023

Рецензовано/Revised 04.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2023 ■

Information about authors

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

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

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

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The effect of antioxidant therapy on the course of predialysis chronic kidney disease in a patient with comorbidity

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is almost always associated with comorbidities such as diabetes, hyperuricemia/gout, urolithiasis, often with urinary tract infection, hypertension, polycystic kidney disease, and other conditions. Autosomal dominant polycystic kidney disease is an inherited kidney disease (1/1000–1/400 worldwide) affecting mainly adults, caused predominantly by mutations in PKD₁ (85–90 % of cases) and PKD₂ genes (10–15 % of cases), which encode polycystin-1 and polycystin-2 proteins, respectively. In adults with preserved kidney function, the prevalence of gout increases from 1 to 2 % (hyperuricemia up to 11 %), in patients with CKD stage 4 — up to 32 % (hyperuricemia up to 80 %). 70 % of patients with gout and 50 % of patients with hyperuricemia have stage 2 CKD. CKD contributes to a decrease in the urinary excretion of uric acid. In patients with CKD, hyperuricemia is considered to be a serum uric acid level > 6 mg/dL in women and > 7 mg/dL in men. Hyperuricemia is very often observed in hypertension and type 2 diabetes. In

patients with kidney disease, diabetes is a major factor of mortality and morbidity. Diabetic nephropathy can be suspected in a patient with type 2 diabetes in the presence of albuminuria and/or diabetic retinopathy. Signs of diabetic nephropathy: basement membrane thickening, mesangial expansion, and increased vascular permeability to albumin induced by nonenzymatic glycation of collagen and laminin. Comorbidity has a negative impact on patients' health due to increased morbidity and mortality. Such patients are at risk of rapid progression of CKD into the end stage, which requires renal replacement therapy. Therefore, early diagnosis, treatment and prevention of CKD complications are important for such patients. This article highlights the impact of antioxidant therapy and phytonceering on the course of CKD in patients with comorbidities.

Keywords: chronic kidney disease; polycystic kidney disease; gout; hyperuricemia; diabetic nephropathy; antioxidant therapy; glutathione; ubiquinone