
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Українська асоціація нефрологів
Українська асоціація дитячих нефрологів

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 13, № 1, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Open Journal System

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 1, 2024

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:
Національний університет
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com

тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане @mesangium88

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 24960-14900ПР.

Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НУОЗУ імені П.Л. Шупика
від 12.03.2024 р., протокол № 3

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,62.
Зам. 2024-kidneys-47. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та
іншої інформації, використаної в публікації, несе автор.
Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в ці-
лому або частково статей, ілюстрацій або інших матері-
алів дозволені тільки при попередній письмовій згоді
редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі
права захищені.

© НУОЗУ імені П.Л. Шупика, 2024

© Іванов Д.Д., 2024

© Заславський О.Ю., 2024



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided @mesangium88

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 24960-14900ПР.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13.08.2021.

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.

Order of Ministry of Health of Ukraine dated 11.07.2019, № 975.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 12.03.2024, Protocol № 3

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,62.

Order 2024-kidneys-47. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Kidneys Journal)

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Healthcare
University of Ukraine, 2024

© Ivanov D.D., 2024

© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 1

Запрошені статті

Безрук В.В., Андрійчук Т.П., Іванов Д.Д.,
Фоміна С.П., Шкробанець І.Д.
Стандартизація надання медичної
допомоги дітям: локальний клінічний
протокол медичної допомоги дітям
з гломерулонефритами
на рівні госпітального округу 2

Настанови

Клінічна настанова KDIGO 2024
щодо практики лікування вовчакового
нефриту 18

Оригінальні статті

G. Nevoit, A. Stankuviene, G. Jaruševičius,
R. McCraty, M. Landauskas, M. Potyazhenko,
I.A. Bumblyte, A. Vainoras
У пошуках нового в патогенезі
кардіоренального синдрому: зв’язок
локального резонансу Шумана
з виникненням епізодів захворювання
нирок та інфаркту міокарда 26

Денова Л.Д., Іванов Д.Д.
Ретроспективне дослідження порушень
кисотно-основного стану в пацієнтів
із хронічною хворобою нирок 39

Funmilayo A. Ibitoba, Oluwaseyi A. Akpor,
Agatha O. Ogunkorode, Aderemi Y. Bello,
Omotomilola O. Ogunyemi
Гемодіаліз як варіант лікування
хронічної хвороби нирок у навчальній
лікарні Державного університету Екіті:
ретроспективне дослідження 48

Зограб’ян Р.О., Вороняк О.С.
Нові підходи до трансплантації нирки
в Україні 55

Шимова А.Ю., Шіфріс І.М., Красюк Е.К.
Економічні питання лікування хворих
на хронічну хворобу нирок VД стадії
діалізними методами нирково-замісної
терапії в Україні: дослідження одного
центру 60

Contents

Editor’s Page

Appeal of Editor-in-Chief 1

Guest Articles

V.V. Bezruk, T.P. Andriychuk, D.D. Ivanov,
S.P. Fomina, I.D. Shkrobanets
Standardization of medical care provision
to children: local clinical protocol
of medical care for children
with glomerulonephritis at the level
of the hospital district 2

Guidelines

KDIGO 2024 Clinical Practice
Guideline for the Management
of Lupus Nephritis 18

Original Articles

G. Nevoit, A. Stankuviene, G. Jaruševičius,
R. McCraty, M. Landauskas, M. Potyazhenko,
I.A. Bumblyte, A. Vainoras
The search for new pathogenesis
of cardiorenal syndrome: the effect
of local Schumann resonance
on the occurrence of episodes of kidney
disease and myocardial infarction 26

L.D. Denova, D.D. Ivanov
Retrospective study of acid-base
disturbances in patients with chronic
kidney disease 39

Funmilayo A. Ibitoba, Oluwaseyi A. Akpor,
Agatha O. Ogunkorode, Aderemi Y. Bello,
Omotomilola O. Ogunyemi
Hemodialysis as a treatment option
for chronic kidney disease in Ekiti State
University Teaching Hospital:
a retrospective study 48

R.O. Zograbyan, O.S. Voroniak
New approaches to kidney
transplantation in Ukraine 55

A.Yu. Shymova, I.M. Shifris, E.K. Krasiuk
Economic issues of treating patients
with stage 5D chronic kidney disease
by dialysis methods of renal
replacement therapy in Ukraine:
a single-center study 60

Погляд на проблему	Looking at the Problem
<i>Палієнко І.А., Карпенко О.В., Красюк І.В., Кравчук А.Д., Миколаєнко Ю.В., Руденко О.А.</i> Гіпергомоцистеїнемія — ризик-фактор судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок 68	<i>I.A. Paliienko, O.V. Karpenko, I.V. Krasiuk, A.D. Kravchuk, Yu.V. Mykolaenko, O.A. Rudenko</i> Hyperhomocysteinemia is a risk factor for vascular complications in patients with chronic kidney disease 68
Огляд	Review
<i>Красюк І.В., Денова Л.Д., Карпенко О.В.</i> Сучасна парадигма в діагностиці кістозних хвороб нирок..... 72	<i>I.V. Krasiuk, L.D. Denova, O.V. Karpenko</i> Modern paradigm in the diagnosis of cystic diseases of the kidneys 72
<i>Кравець О.В., Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Кріштафор Д.А.</i> Пошкодження нирок при опіковій хворобі. Частина 2. Біохімічні маркери (огляд літератури) 80	<i>O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.V. Gorbuntsov, D.A. Krishtafor</i> Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review) 80
Матеріали конференції	Proceedings of the Conference
Вибрані тези до конференції «Всесвітній день нирки» 11 березня 2024 року 89	Selected abstracts from the World Kidney Day conference on March 11, 2024 89
Офіційна інформація	Official Information
ПРОГРАМА КУРСУ «Всесвітній день нирки в Україні: розширення справедливого доступу до нефрологічної допомоги та оптимальної практики лікування» 91	COURSE PROGRAM “WKD in Ukraine: Advancing equitable access to pediatric nephrology care and optimal medication practice” 91

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.435>



Шановні колеги!

Весна — це пора року, коли формується те, що восени принесе врожай. А. Сурозькому приписують такі слова: «Людина дозріває тоді, коли негатив від вчинків інших уже не може погасити у ній любов до людей». Пестуємо любов до людей!

З повагою, Дмитро Іванов ■



Безрук В.В.¹ , Андрійчук Т.П.², Іванов Д.Д.³ , Фоміна С.П.⁴ , Шкробанець І.Д.⁵ 
¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
²КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна
³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
⁴ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна
⁵Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Стандартизація надання медичної допомоги дітям:
локальний клінічний протокол медичної допомоги
дітям з гломерулонефритами
на рівні госпітального округу

For citation: *Роски. 2024;13(1):2-17. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.436*

Резюме. Гломерулонефрит (ГН) — одне з найбільш частих захворювань нирок у дітей, що призводить до розвитку хронічної хвороби нирок, хронічної ниркової недостатності та ранньої інвалідизації. Згідно зі статистичними даними (2022 р.) в Україні за поширеністю ГН є другим після інфекції сечовивідних шляхів серед набутих захворювань нирок у дитячому віці. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку та впровадження медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних дій та втручань. У статті висвітлено підходи щодо поліпшення якості надання медичної допомоги дитячому населенню на регіональному рівні — локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гломерулонефритами (узгодження клінічного маршруту пацієнта та стандартизація діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів у закладах охорони здоров'я на рівні госпітального округу).

Ключові слова: медична допомога; гломерулонефрит; діти

Вступ

Гломерулонефрит (ГН) — одне з найбільш частих захворювань нирок у дітей, що призводить до розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), хронічної ниркової не-

достатності (ХНН) та ранньої інвалідизації. Згідно зі статистичними даними (2022 р.), в Україні за поширеністю ГН є другим після інфекції сечовивідних шляхів серед набутих захворювань нирок у дитячому віці (табл. А, В) [8].

Таблиця А. Захворюваність і смертність дітей віком до 1 року, 2022 р.

Найменування класів, окремих хвороб. Шифр за МКХ-10	Зареєстровано хвороб, установлених вперше в житті		Померло		Із загальної кількості померлих (гр. 3) — померло поза стаціонаром
	Усього	З них хлопчиків	Усього	З них хлопчиків	
Хвороби сечостатевої системи N00-N99					
Україна	2928	1747	4	3	0
Чернівецька область	81	42	0	0	0

© 2024. 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: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

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

Таблиця В. Контингенти дітей-інвалідів віком до 16 років, які проживають в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, будинку дитини або інтернатному закладі, 2022 р.

Найменування класів, окремих хвороб. Шифр за МКХ-10	Кількість дітей з інвалідністю на кінець року					У тому числі діти з інвалідністю, які вперше в звітному році стали інвалідами
	Усього	У тому числі віком				
		до 3 років	3–6	7–14	15–17	
Хвороби сечостатевої сис- теми N00-N99						
Україна	2705	57	369	1581	698	292
Чернівецька область	86	3	10	48	25	13

У статті представлено розроблений та впроваджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гломерулонефритами на рівні госпітального округу (Чернівецька область), який дає можливість поліпшити якість надання медичної допомоги дитячому населенню на регіональному рівні; узгодити клінічний маршрут пацієнта та стандартизувати діагностичні, лікувальні та профілактичні заходи у закладах охорони здоров'я на рівні госпітального округу.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

МКХ-10 — Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду

- KDIGO — Kidney Disease Improving Global Outcomes
- ГХН — гостра хвороба нирок
- ШПГН — швидкопрогресуючий гломерулонефрит
- ГН — гострий гломерулонефрит
- ГПН — гостре пошкодження нирок
- ХХН — хронічна хвороба нирок
- ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації
- НС — нефротичний синдром
- АГ — артеріальна гіпертензія
- МКР — мінералокісткові розлади
- ЛПМД — локальний протокол медичної допомоги
- ЗПСМ — загальна практика — сімейна медицина
- АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент
- БРА-2 — блокатори рецепторів до ангіотензину-2
- ГКС — глюкокортикостероїди
- ЛОР — оториноларинголог
- ЕКГ — електрокардіографія
- мл/кг — мілілітр на кілограм
- мг/кг — міліграм на кілограм

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А.1. Діагноз (7):

Гостра хвороба нирок

1. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит

1.1. Первинний (N01)

1.2. Вторинний, обумовлений (N08.0):

- а) інфекційними хворобами (N08.0)
- б) системними хворобами сполучної тканини, системними васкулітами (N08.5)
- в) злоякісними новоутвореннями (N08.1)
- г) гіперчутливістю до медикаментів (N14)
- д) іншими причинами (N15)

2. Гострий гломерулонефрит (N00)

3. Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (N10):

- а) неінфекційний
- б) інфекційний, у тому числі гострий пієлонефрит
- 4. Гемолітико-уремічний синдром з уточненням — типовий, атипичний, інший варіант (D59.3)
- 5. Гостре пошкодження нирок (N17)

Хронічна хвороба нирок

1. Хронічний гломерулонефрит (N03)

2. Гломерулопатія (нефропатія мінімальних змін, ФСГС, інші подоцитопатії, мембранозна нефропатія, IgA-нефропатія)

2.1. Нефротичний синдром (N04)

3. Хронічний гломерулонефрит вторинний (N08), обумовлений:

- а) системними хворобами сполучної тканини (N08.5)
- б) вовчаковим нефритом (†M32.1)
- в) системними васкулітами: вузликовий поліартеріїт (M30.8), ювенільний поліартеріїт (M30.2), інші некروتизуючі васкулопатії (M31), геморагічний васкуліт (хвороба Шенлейна — Геноха) (D69.0)
- г) хворобами крові та імунними порушеннями (N08.2), множинною мієломою (C90), іншими

Некласифіковані зміни

- 1. Протеїнурія безсимптомна (ізольована) (R80), ортостатична (N39.2)
- 2. Нефротичний синдром (N04)

А.1.2. Шифр згідно з МКХ-10: D69.0; N00–39.2; M30.2–32.1; R80

А.1.3. Потенційні користувачі: лікарі — дитячі нефрологи, дитячі урологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики — сімейної медицини.

А.1.4. Мета протоколу: удосконалення та поліпшення якості надання медичної допомоги дитячому населенню Чернівецької області; внесення змін та доповнень до локальних протоколів надання медичної допомоги (ЛПМД) дітям з нефрологічною патологією; узгодження та стандартизування діагностики, лікування та профілактики гломерулонефритів.

А.1.5. Дата складання: жовтень 2023 р.

А.1.6. Дата перегляду протоколу: вересень 2026 р.

А.1.7. Розробники:

Безрук В.В. — д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти, кафедри педіатрії, неонатології та

перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Андрійчук Т.П. — експерт Департаменту ОЗ за фахом «дитяча нефрологія», завідувачка нефрологічним відділенням КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці.

Рецензенти:
Іванов Д.Д. — д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій На-

ціонального медичного університету імені О.О. Богомольця.

Фоміна С.П. — д.мед.н., старший науковий співробітник, відділ дитячої нефрології ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України».

Шкробанець І.Д. — д.мед.н., професор, начальник лікувально-організаційного управління Національної академії медичних наук України.

A.1.8. Термінологія [1, 2, 7]. Етіологія

Таблиця 1. Маркери патологічних змін сечової системи (KDIGO 2022, адаптовано)

№	Маркер	Примітки
1	Альбумінурія	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (САК) ≥ 30 мг/г; ≥ 3 мг/ммоль або альбумінурія > 30 мг/добу
2	Зміни осаду сечі	Наявність стійких (підтвердження 2–3 рази з інтервалом 2–3 дні) змін осаду сечі: еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри, зернисті циліндри, клітини тубулярного епітелію
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги, синдром Фанконі, нирковий тубулярний ацидоз, синдроми Бартера, Гітельмана, нефрогенний нецукровий діабет, інші
4	Патогістологічні зміни	Пошкодження клубочків, каналців, інтерстицію
5	Структурні зміни, встановлені під час візуалізації нирок	Камені, гідронефроз, кісти, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок
6	Стійке зниження рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²	Інші маркери уражень сечової системи відсутні

Гостра хвороба нирок (ГХН) — наявність одного чи декількох маркерів патологічних змін сечової системи (див. табл. 1, пункти 1–4) тривалістю < 12 тижнів та з різним рівнем ШКФ (табл. 2).

Таблиця 2. Класифікація ГХН

Стадія	Рівень ШКФ (СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73 м ²)
I	≥ 60
II	16–59
III	≤ 15

Швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) — пошкодження нирок, для якого характерне утворення напівмісяців у > 50 % клубочків. Діагноз встановлюють

клінічно на основі подвоєння концентрації креатиніну від вихідного рівня за період від 2 до 12 тижнів за відсутності іншого пояснення або за даними морфологічного дослідження біоптату нирки.

Гострий гломерулонефрит (ГГН) — гострий пост-інфекційний гломерулонефрит, діагноз якого встановлюється на підставі даних анамнезу та наявності маркерів пошкодження сечової системи, характерних для нього, тривалістю менше ніж 12 тижнів.

У дитячій практиці не тільки розрізняють ГГН залежно від клінічного варіанта, але й виділяють активність та зазначають функцію нирок (табл. 4).

Гостре пошкодження нирок (ГПН) — наявність одного з наведених проявів:

— підвищення креатиніну крові $> 26,5$ мкмоль/л впродовж 48 годин, або

Таблиця 4. Класифікація ГГН у дітей

Клінічний варіант	Нефритичний синдром (N00)
	Ізольована протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	Ізольована еритроцитурія (R31)
Активність	Період розгорнутих проявів
	Період оборотного розвитку
	Період ремісії (повної, часткової)
Функція нирок	Збережена
	Порушена (уточнення: тотальна, парціальна)

— підвищення креатиніну крові $\geq 1,5$ раза від початкового відомого рівня, який був визначений протягом попередніх 7 днів, або

— діурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 годин.

Діагноз ГПН встановлюють у разі об'єм-залежної втрати функції нирок, яка відновлюється за досягнення еуволемії протягом 3–5 діб та/або за відсутності клінічної або морфологічної верифікації основи ГХН. Стадійність ГПН залежить від віку (табл. 5).

Стадії ГПН співвідносяться з критеріями RIFLE: I стадія — **Risk** (ризик), II стадія — **Injury** (пошкодження), III стадія — **Failure** (недостатність). Наступні стадії: **Limitation** (обмеження) — відсутність функції нирок протягом 4 тижнів, **End stage** (кінцева стадія) — відсутність функції нирок > 3 місяців.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — наявність маркерів патологічних змін сечової системи тривалістю понад 12 тижнів незалежно від їх причини (див. табл. 1). Основним показником стадії ХХН є рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка точно та просто

(одним числовим значенням) характеризує функціональний стан нирок (табл. 7).

Примітка до табл. 7. Основними тестами для визначення функції нирок є: концентрація креатиніну в плазмі, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ):

Розрахункова формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009):

$$pШКФ = 141 \times \min(\text{креатинін крові, мг/дл/0,9}) - 0,411 \times \max(\text{креатинін крові, мг/дл/0,9}) - 1,209 \times 0,993 \text{ віку} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}) - \text{для чоловіків};$$

$$pШКФ = 141 \times \min(\text{креатинін крові, мг/дл/0,7}) - 0,329 \times \max(\text{креатинін крові, мг/дл/0,7}) - 1,209 \times 0,993 \text{ віку} \times (1,159 \text{ для афроамериканців}) - \text{для жінок}.$$

Відповідність стадій ХХН кодуванню за МКХ-10 подано у табл. 9 (<http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes>).

Таблиця 5. Стадії ГПН (діти: вік до 18 років)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5–1,9 раза від попереднього, або збільшення $> 26,5$ мкмоль/л, або зменшення рШКФ на 25 %	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від 8 до 16 годин
II	Збільшення в 2–2,9 раза від попереднього, або зменшення рШКФ на 50 %	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від 16 до 24 годин
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії, або рШКФ < 35 мл/хв/1,73 м ² , або зменшення рШКФ на 75 %	$< 0,3$ мл/кг/год протягом ≥ 24 годин або анурія ≥ 12 годин

Таблиця 6. Стадії ГПН (новонароджені: 0–4 тижні)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
0	Без змін або збільшення $< 26,5$ мкмоль/л	$\geq 1,5$ мл/кг/год
I	Збільшення на 26,5 мкмоль/л або збільшення на 150–200 % від попереднього	$< 1,5$ мл/кг/год протягом 24 годин
II	Збільшення на 200–300 % від попереднього	$< 1,0$ мл/кг/год протягом 24 годин
III	Збільшення на 300 % від попереднього, або збільшення ≥ 221 мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії	$< 0,7$ мл/кг/год протягом 24 годин або анурія 12 годин

Таблиця 7

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)
ХХН-I	Ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ	90
ХХН-II	Ураження нирок з незначним зниженням ШКФ*	60–89
ХХН-IIIa	ШКФ незначно або помірно знижена	45–59
ХХН-IIIб	ШКФ помірно або виражено знижена	30–44
ХХН-IV	Виражено знижена ШКФ	15–29
ХХН-V	Ниркова недостатність	< 15

Примітка. * — ШКФ знижена порівняно з показником у молодих дорослих (у нормі у середньому становить 125 мл/хв/1,73 м²).

Таблиця 9. Відповідність стадій ХХН кодуванню за МКХ-10

Стадії ХХН	Код*
1	N18.1
2	N18.2
3	N18.3
4	N18.4
5	N18.5
Неуточнена	N18.9

Примітка. Для позначення причини ХХН використовують коди відповідних захворювань.

ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок, які наявні понад 3 місяці і мають наслідки для здоров'я. ХХН класифікується на основі причини, категорії ШКФ (G1–G5) і категорії альбумінурії (A1–A3) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney Int. 2024. 105(1S). S1–S69).

Рівень **альбумінурії** визначають з урахуванням добової екскреції альбуміну або його співвідношення з креатиніном сечі (табл. 10).

Нефротичний синдром — симптомокомплекс, для якого характерні наявність протеїнурії > 3,5 г на добу, поєднаної з гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією (визначення для пацієнтів > 18 років). У дитячому віці це протеїнурія > 40 мг/м²/год (у молодшій віковій групі > 1 г/м²), або співвідношення протеїн/креатинін сечі > 2,0 мг/мг (0,2 г/ммоль), або альбумін/креатинін сечі > 220 мг/ммоль (2200 мг/г), поєднані з альбумі-

немією (< 25 г/л) і набряками, можлива гіперхолестеринемія.

Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностують при підвищенні артеріального тиску (АТ) згідно з категоріями (табл. 11).

Категорії та стадії АГ у дітей та підлітків визначають з урахуванням віку, статі хворого та коефіцієнта ваги (табл. 11) (<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2017/08/21/peds.2017-1904.full.pdf>).

Анемію визначають за критеріями KDIGO (2022) за зменшення рівня гемоглобіну (Hb, г/л): чоловіки — Hb < 130, жінки (не вагітні) та діти > 12 років — Hb < 120, діти від 5 до 11 років — Hb < 115, діти від 6 до 59 місяців — Hb < 110, вагітні жінки — Hb < 110 (1-й та 3-й триместр) або Hb < 105 (2-й триместр).

Класифікація **хронічного гломерулонефриту** у дітей, так само як і гострого, включає додаткові клінічні характеристики — уточнення клінічного варіанта та активності захворювання (табл. 12).

Прогресування ХХН визначають за розрахунковою ШКФ (рШКФ) — при її зниженні на 25 % або більше порівняно з попереднім (вихідним) значенням. Швидкий темп прогресування діагностують при стійкому (необоротному) зниженні рШКФ на > 5 мл/хв/1,73 м²/рік. Ризик прогресування залежить від стадії ХХН та рівня альбумінурії і визначає частоту обстеження (моніторингу) пацієнта на рік (табл. 13).

Контроль біохімічних відхилень при МКР проводять регулярно, починаючи з ХХН IIIа стадії (у дітей — з ХХН II стадії) (табл. 14).

Додаткові обстеження для діагностики МКР залежно від стадії ХХН наведено в табл. 15.

Примітка до табл. 15. У дітей (0–17 р.) до завершення формування опорно-рухового апарату доцільно

Таблиця 10. Характеристика альбумінурії

Рівень альбумінурії	Співвідношення альбумін/креатинін сечі		ДЕА (добова екскреція альбуміну), мг/добу	Оцінка
	Мг/ммоль	Мг/г		
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	> 300	> 3	> 300 або наявність нефротичного синдрому	Значне підвищення

Примітка. Значне підвищення включає нефротичний рівень (понад 2200 мг/добу).

Таблиця 11. Класифікація артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків

Категорія	Рівень АТ	
	Діти (1–13 років)	Підлітки (> 13–18 років)
Нормальний АТ	< 90-го перцентилію	< 120/80 мм рт.ст.
Підвищений АТ	> 90-го перцентилію (або 120/80 мм рт.ст.)* до 95-го перцентилію	Від 120/< 80 до 129/< 80 мм рт.ст.
Високий АТ (АГ, стадія 1)	≥ 95-го перцентилію до 95-го перцентилію + 12 мм рт.ст. (або від 130/80 до 139/89 мм рт.ст.)*	Від 130/80 до 139/89 мм рт.ст.
Високий АТ (АГ, стадія 2)	≥ 95-го перцентилію + 12 мм рт.ст. (або ≥ 140/90 мм рт.ст.)*	≥ 140/90 мм рт.ст.

Примітка. * — нижчий з отриманих.

визначати кальцитріол [1,25(OH)₂D₃] — активну форму вітаміну D₃, оскільки при зниженні рШКФ менше ніж 60 відбувається зниження активації нирками продукції вітаміну D — рівень загального вітаміну D може бути великим, проте його метаболіту — кальцитріолу [1,25(OH)₂D₃] не вистачає. Також доречно проводити у пацієнтів дитячого віку і моніторинг рівня паратгормону (паратиреоїдний гормон, ПТГ).

Приклади формулювання діагнозу

Гострий гломерулонефрит (до 18 років)

— ГХН: гострий гломерулонефрит, нефритичний синдром, період оборотного розвитку зі збереженою функцією нирок.

Хронічний гломерулонефрит (до 18 років)

— ХХН І ст.: хронічний гломерулонефрит, ізольована еритроцитурія, стадія часткової ремісії.

Таблиця 12. Класифікація хронічного гломерулонефриту у дітей

Клінічний варіант	Нефритичний синдром (N03)
	Ізольована протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	Ізольована еритроцитурія (R31)
	Нефротичний синдром (N04)
Активність	Активна стадія
	Торпідний перебіг
	Стадія ремісії (повної, часткової)

Таблиця 13. Ризик прогресування ХХН та частота моніторингу

Стадія ХХН	Рівень альбумінурії		
	A1	A2	A3
I	1 (за наявності ХХН)	1	2
II	1 (за наявності ХХН)	1	2
IIIa	1	2	3
IIIб	2	3	3
IV	3	3	4+
V	4+	4+	4+

Примітки. Зелений колір: низький ризик (якщо немає ХХН або інших маркерів хвороб нирок); жовтий: помірно підвищений ризик; помаранчевий: високий ризик; червоний: дуже високий ризик. Цифри у клітинках (1, 2, 3, 4+): кількість оглядів нефрологом на рік.

Таблиця 14. Частота моніторингу МКР при ХХН

Стадія ХХН	Дослідження сироваткового рівня		
	Кальцію та фосфору	Паратгормону	Лужної фосфатази
II (діти)	Ситуаційно, але ≥ 1 раз на 6 місяців		
III	6–12 місяців	Виходячи з базового рівня та прогресування ХХН	Ситуаційно
IV	3–6 місяців	6–12 місяців	12 місяців або частіше за наявності підвищеного паратгормону
V	1–3 місяці	3–6 місяців	

Примітка. Частота дослідження сироваткового кальцію та фосфору, паратгормону, лужної фосфатази при функціонуючому нирковому трансплантаті залежить від ШКФ, співвіднесеної зі стадією ХХН.

Таблиця 15. Діагностика ХХН-МКР

Стадія ХХН	Метод	Мета
IIIa–VD (стан кісткової системи)	Вимірювання рівня 25(OH)D (кальцидіолу)	Корекція дефіциту вітаміну D
	Біопсія кістки	Вплив типу ниркової остеодистрофії на подальше лікування
IIIa–VD (наявність васкулярної кальцифікації)	Латеральна абдомінальна рентгенографія	Виявлення змін судин
	Ехокардіограма	Виявлення змін клапанів як альтернатива комп'ютерній томографії
ХХН VD і/або присутні ризик-фактори остеопорозу	Тестування на щільність кісток	Оцінка ризику переломів
ХХН II–VD, діти	Вимірювання довжини тіла 1 раз на 3 міс.	Оцінка лінійного росту

— ХХН ІІ ст.: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, еритроцитурія, АГ ІІ, АЗ, торпідний перебіг.

Гломерулопатія (до 18 років)

— ХХН І ст.: нефропатія мінімальних змін (нефробіопсія 14.01.2017), А1.

Гостре пошкодження нирок (до 18 років)

— ГХН ІІ ст.: гемолітико-уремічний синдром, асоційований з гострою кишковою інфекцією (STEC-ГУС), ГПН ІІІ ст. від 23.06.17.

— ГХН ІІІ ст.: гостра гемолітична неімунна анемія, ГПН ІІІ ст. від 23.06.17.

A.2.3. Протокол медичної допомоги

(розроблений на основі адаптованих клінічних настанов

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

(KDIGO 2021. Клінічні практичні рекомендації з лікування гломерулярних хвороб),

KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Mangement In Chronic Kidney Disease

(KDIGO 2022. Клінічні практичні рекомендації щодо менеджменту цукрового діабету при хронічній хворобі нирок))

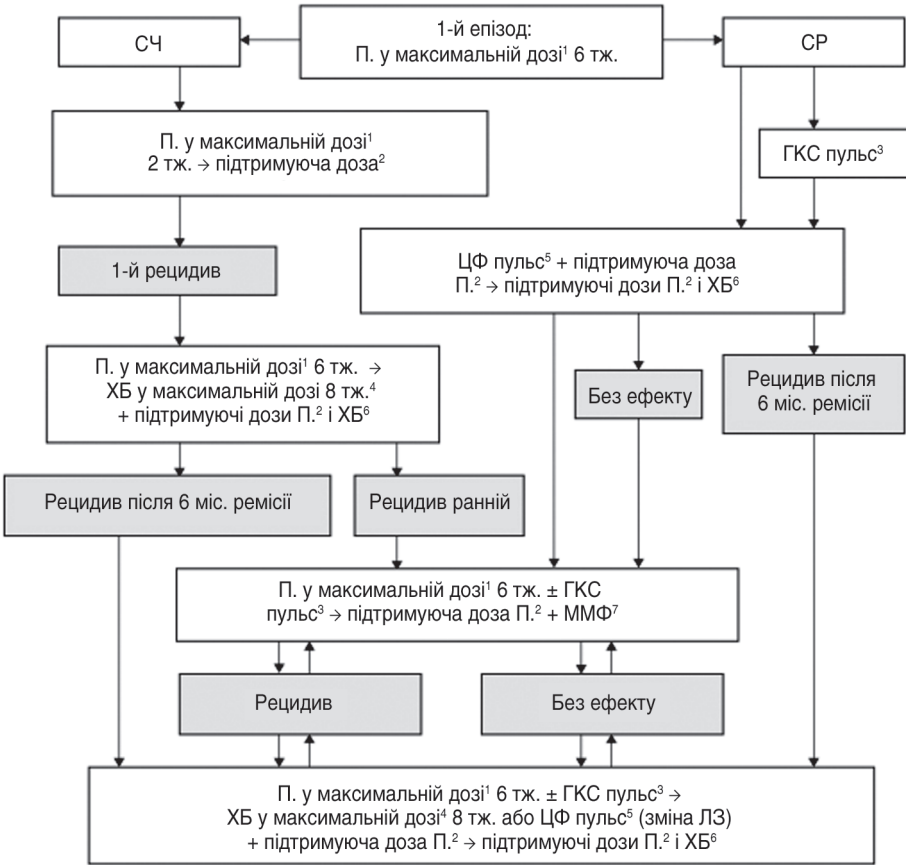
Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1	2	3
A.2.3.1. Амбулаторний етап		
Діти з підозрою на гломерулонефрит повинні мати доступ до спеціалізованого обстеження та лікування	Доведено, що рання діагностика ГН поліпшує результати лікування та зменшує ризик розвитку ускладнень [1, 2] (рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем — дитячим нефрологом, педіатром чи лікарем загальної практики — сімейної медицини
Обстеження пацієнтів із підозрою на ГН здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ГН, його нозологія встановлюється лікарем згідно з класифікаційними критеріями	Забезпечення своєчасної діагностики ГН, тобто наявність в установі, що здійснює надання допомоги хворим з ГН
Лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах не проводиться	—	При підозрі на ГН діти направляються лікарем, що виявив, до нефролога поліклініки при нетяжкому перебігу захворювання чи одразу в нефрологічне відділення МДКЛ (рівень доказовості А)
A.2.3.2. Стаціонарний етап		
Госпіталізація в спеціалізований стаціонар здійснюється: — за наявності тяжкого та середнього ступеня тяжкості ГН — обов’язково в дітей раннього, дошкільного віку незалежно від тяжкості процесу — у дітей з обтяжувачими факторами і факторами ризику — у разі неможливості проведення адекватної медикаментозної терапії амбулаторно або при розвитку ускладнень — для обстеження та лікування, які потребують стаціонарного спостереження за хворим	Хворі госпіталізуються в нефрологічне відділення МДКЛ	Оцінивши тяжкість перебігу, фактори ризику та за наявності показань лікар — дитячий нефролог, педіатр, лікар АЗПСМ дає направлення в спеціалізований стаціонар
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними [1, 2]	— При тяжкому та середньому ступенях тяжкості ГН лікується до 16–30 днів — При НС, змішаній формі ГН: до 10–14 тижнів
A.2.3.3. Діагностика [3–6, 9, 10]		
Нефротичний синдром (НС)	Наявність протеїнурії нефротичного рівня та гіпоальбумінемії (< 30 г/л) або набряків (якщо рівень альбумінемії невідомий)	
Протеїнурія нефротичного рівня	Співвідношення протеїн/креатинін сечі (UPCR) в разовій порції ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг), або протеїнурія ≥ 1 г/м²/добу, або > 40 мг/м²/год, або тест-смужка +++ чи ++++ > 3,5 г/добу, або UPCR > 3 г/г, або > 3 г/10 ммоль креатиніну у дітей > 16 років (визначення, прийняте для дорослих)	

Закінчення табл.

1	2	3
Стероїдочутливість (СЧ)	Повна ремісія протягом 4 тижнів ГКС у стандартній дозі	
Стандартна доза ГКС на добу	60 мг/м ² або 2 мг/кг (максимум 60 мг)	
Повна ремісія (ПР)	3 і більше днів UPCR у разовій порції ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) або протеїнурія < 0,1 г/м ² /добу, або негативний результат, або тест-смужка негативна	
Часткова ремісія (ЧР)	UPCR у разовій порції > 20, але < 200 мг/ммоль (> 0,2 мг/мг, але < 2 мг/мг) і альбумінемія ≥ 30 г/л	
Рецидив	Поява протеїнурії нефротичного рівня протягом 3 днів у дитини з документованою ПР або ЧР	
Часті рецидиви	≥ 2 рецидивів у перші 6 місяців після ПР (перший епізод НС) або ≥ 3 рецидивів протягом будь-яких 12 місяців	
Стероїдозалежність (СЗ)	2 рецидиви під час терапії ГКС (перший епізод НС або рецидив) або протягом 14 днів після відміни ГКС у стандартній дозі (рецидиви на низькій дозі — 0,5–0,25 мг/кг або 14 днів після неї не є свідченням СЗ)	
Пізня відповідь (пізня СЧ)	Відсутність ПР протягом 4 тижнів ГКС у стандартній дозі, але досягнення її в період підтвердження (між 4-м і 6-м тижнями)	
Гормонорезистентність	Відсутність позитивної динаміки клініко-лабораторних показників протягом 4 тижнів лікування максимальними дозами ГКС	
Період підтвердження	5-й та 6-й тижні лікування ГКС у стандартній дозі для підтвердження пізньої відповіді або стероїдорезистентності	
НС, контрольований під час терапії	Відсутність частих рецидивів або стійка ремісія та відсутність значної токсичності лікарських засобів (ЛЗ)	

А.2.3.4. Лікування

Імунотропне лікування дітей з НС [5, 6]



Примітка 1. Глюкокортикостероїди (ГКС — преднізолон/П.):

¹1,5–2 мг/кг/добу per os, ²зниження 5 мг/добу до 30–50 %, надалі підтримуючий режим зі зниженням протягом 9–12 місяців на 2,5 мг кожні 6–12 тижнів до 2,5–5 мг/добу.

Примітка 2. ГКС пульс внутрішньовенно: ³10–25 мг/кг (< 1 г/дозу) № 3 через день.

Примітка 3. Хлорамбуцил (ХБ): ⁴0,15–0,2 мг/кг/добу per os (кумулятивна доза 8,5–10 мг/кг), ⁶0,1 мг/кг/добу 9–10 місяців (кумулятивна доза 20–27 мг/кг).

Примітка 4. Циклофосфамід (ЦФ): ⁵внутрішньовенно 10–25 мг/кг (< 1 г/дозу) 1 раз на 3 тижні № 3 (кумулятивна доза 30–36 мг/кг).

Примітка 5. ММФ: ⁷500–600 мг/м² на добу 12 місяців.

Примітка 6. СЧ — стероїдочутливий, СР — стероїдорезистентний, ЛЗ — лікарський засіб.

Застосування ГКС (за преднізолоном) у дітей з НС [2, 4]					
Стан	Варіант	Тривалість	Добова доза		
			мг/м²	мг/кг	максимальна
Дебют (стандартний режим)	1	1-й етап: 4 (щоденно)	60	2	60
		2-й етап: 4 (через день)***	40	1,5	50
	2	1-й етап: 6 (щоденно)	60	2	60
		2-й етап: 6 (через день)***	40	1,5	50
Дебют (при СР)	1-й етап: 4 (щоденно)		60	2	60
	2-й етап (підтвердження): 2 (щоденно)		60	2	60
	3-й етап (зниження на фоні СNI): 4 (через день)		40	1,5	50
			30		
			20		
			10		
			10		
	Або 3-й етап: 24 (через день)***			< 0,25	
Рецидив (при СЧ)	1-й етап: 4 (щоденно)*		60	2	60
	2-й етап: 4 (через день)**		40	1,5	50
	3-й етап: 16–24**, ***		0,5		
ГРВІ (при СЧ)	1 (щоденно)			0,5	
Лікарські засоби, що використовують для ренопротекції у дітей [4]					
ЛЗ	Вікові межі	Доза		Кратність призначення на добу	
		початкова	максимальна		
1	2	3	4	5	
Benazepril	≥ 6 років*	0,2 мг/кг/добу (до 10 мг/добу)	0,6 мг/кг/добу (до 40 мг/добу)	1	
Captopril	Новонароджені	0,05 мг/кг/дозу	6 мг/кг/добу	1–4	
	Діти	0,5 мг/кг/дозу	6 мг/кг/добу	3	
Enalapril	≥ 1 місяць*	0,08 мг/кг/добу (до 5 мг/добу)	0,6 мг/кг/добу (до 40 мг/добу)	1–2	
Fosinopril	≥ 6 років до 50 кг*	0,1 мг/кг/добу (до 5 мг/добу)	40 мг/добу	1	
	> 50 кг*	5 мг/добу	40 мг/добу	1	
Lisinopril	≥ 6 років*	0,07 мг/кг/добу (до 5 мг/добу)	0,6 мг/кг/добу (до 40 мг/добу)	1	
Ramipril**	–	1,6 мг/м²/добу	6 мг/м²/добу	1	
Quiapril	–	5 мг/добу	80 мг/добу	1	
Candersartan**	1–5 років*	0,02 мг/кг/добу (до 4 мг/добу)	0,4 мг/кг/добу (до 16 мг/добу)	1–2	
	≥ 6 років до 50 кг*	4 мг/добу	16 мг/добу	1	
	> 50 кг*	8 мг/добу	32 мг/добу	1	
Irbesartan**	6–12 років	75 мг/добу	150 мг/добу	1	
	> 13 років	150 мг/добу	300 мг/добу	1	
Losartan**	≥ 6 років*	0,7 мг/кг/добу (до 50 мг/добу)	1,4 мг/кг/добу (до 100 мг/добу)	1	
Olmesrtan**	≥ 6 років до 35 кг*	10 мг/добу	20 мг/добу	1	

Закінчення табл.

1	2	3	4	5
	> 35 кг*	20 мг/добу	40 мг/добу	1
Valsartan**	≥ 6 років*	1,3 мг/кг/добу (до 40 мг/добу)	2,7 мг/кг/добу (до 160 мг/добу)	1

Примітки: * — ліцензований FDA; ** — основний метаболізм у печінці: не потрібна корекція дози при ХХН 3–4-ї ст.

А.2.3.5 Динамічне медичне спостереження [1, 2, 5, 9, 10]		
1	2	3
Динамічне медичне спостереження за дітьми з ГН протягом 5 років після нормалізації клініко-лабораторних показників констатує одужання. Цій групі хворих оформляється інвалідність	[1, 2] (рівень доказовості В)	Після завершення стаціонарного лікування протягом року — щоквартальне обстеження в нефрологічному відділенні. Амбулаторно: огляд лікарем загальної практики — сімейної медицини або педіатром 1–2 рази на тиждень в перший рік, нефрологом поліклініки — 1–2 рази на місяць. Під час огляду звертають увагу: — на дотримання рекомендацій стаціонару, — загальний стан та фізичний розвиток дитини, — адекватність питного режиму, — адекватність діурезу, — артеріальний тиск, — наявність сечового синдрому, — виникнення побічних ефектів та ускладнень від отриманої терапії, — регулярність обстеження в окуліста, ЛОР-лікаря, стоматолога (1 раз на 6 міс.), — усунення чинників, які провокують погіршення стану, а саме: стреси, переохолодження, ГРВІ, інсоляції, хронічні вогнища інфекції), — профілактику прогресування ГН (інгібітори АПФ), — психологічну реабілітацію та профорієнтацію підлітків. За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій пам'ятати про нефротоксичність препаратів. У подальшому стаціонарне обстеження — 2 рази на рік, огляд педіатра — щомісячно, огляд нефролога — 1 раз на 3 місяці. Вакцинація під час проведення імуносупресивної терапії проводиться лише за епідемічними показаннями, після завершення — за індивідуальним графіком профілактичних щеплень, але з обов'язковим попереднім обстеженням, під наглядом нефролога, на тлі антигістамінних препаратів напередодні до 10 днів та після проведення вакцинації під контролем аналізів. Після завершення програми лікування дозволяється відвідувати школу або дитячу установу в міжепідемічний період та за сприятливої метеоситуації зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на свіжому повітрі в холодну пору року

Закінчення табл.

А.2.3.6. Реабілітація		
1	2	3
Санаторно-курортне лікування показано в період повної клініко-лабораторної ремісії ГН лише з ізолюваним сечовим синдромом у міжепідемічний період	—	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем загальної практики за рекомендацією лікаря — дитячого нефролога (консультація спеціаліста/консультація експерта)
Тривалість санаторно-курортного лікування	—	Рекомендований термін — 21–24 доби

Критерії ефективності лікування

1. Безпосередній ефект лікування оцінюється в кінці застосування програмної терапії як:

- повна клініко-лабораторна ремісія (нормалізація показників);
- часткова клініко-лабораторна ремісія (відсутність екстраренальних проявів, поліпшення аналізів, відновлення функції нирок);
- відсутність позитивної динаміки;
- перехід в інший клінічний варіант ГН.

2. Найближчий результат терапії оцінюється в кінці першого року від початку ГН як:

- відсутність переходу в хронічну форму;
- перехід в хронічну форму з частковою ремісією і відсутністю прогресування;
- торпідний перебіг і розвиток хронічної ниркової недостатності;

— перехід в інший клінічний варіант ГН.

3. Віддалений період:

- умовне одужання (збереження повної ремісії понад 5 років);
- трансформація вихідних варіантів ГН в ізолюваний синдром;
- торпідний перебіг ГН;
- хронічна ниркова недостатність.

Критерії ефективності лікування:

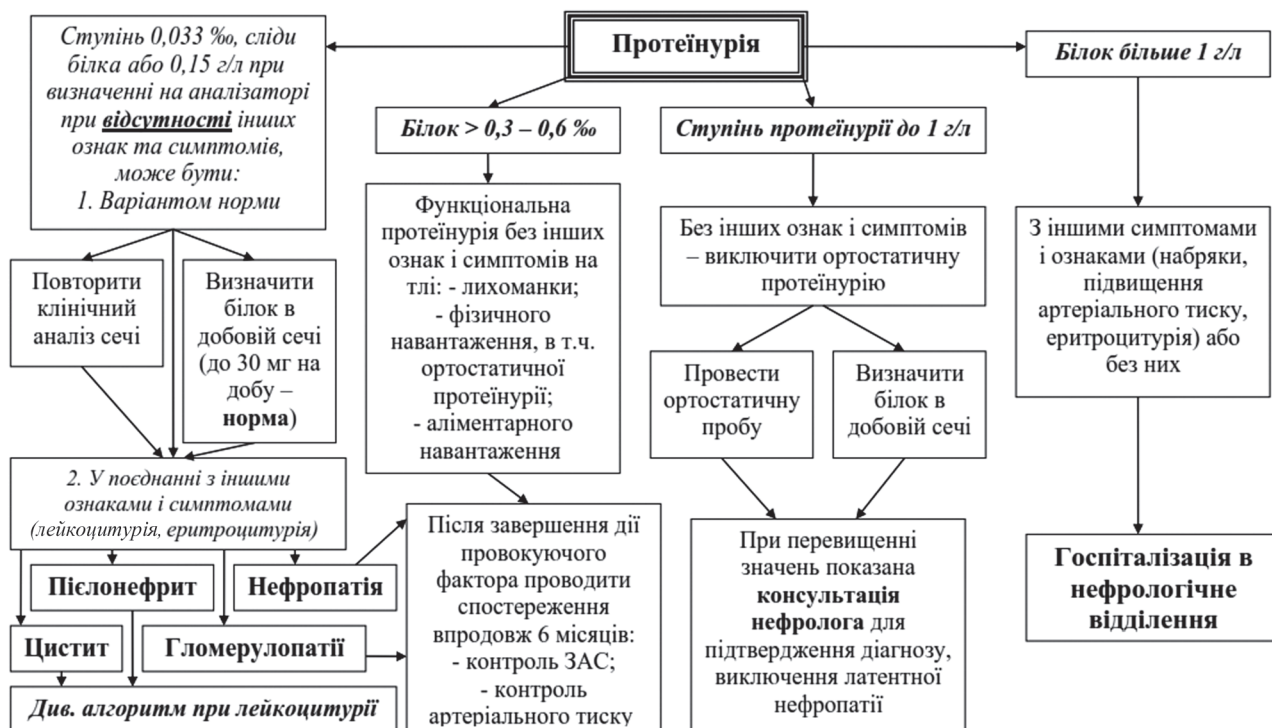
- 1) тривалість ремісії;
- 2) кількість рецидивів;
- 3) перехід гострого ГН у хронічний;
- 4) трансформація клінічних варіантів ГН;
- 5) швидкість прогресування до розвитку хронічної ниркової недостатності;
- 6) тривалість життя;
- 7) якість життя.

А.3. Етапи діагностики та лікування

А.3.1. Алгоритм діагностики (догоспітальний етап) [11]



КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПРОТЕЇНУРІЇ



КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ЕРИТРОЦИТУРІЇ



А.3.2. Алгоритм лікування НС (стаціонар) [2–6, 9, 10]

Пріоритетність застосування ЛЗ у терапії НС у дітей

Стан	Послідовність використання			
	1	2	3	4
СЧ, 3-й рецидив	Вибір серед наявних ЛЗ, обумовлений ресурсами, вподобаннями, наявністю побічних ефектів [2, 4]			
СЧ, часті рецидиви	ЦФ [2]	Левамізол [2]		
	Левамізол [4]	ММФ [4]	ЦФ [4]	
СЧ із СЗ	ММФ [2, 4]	Rtx [2]	CNI [4]	
		CNI [2]	Rtx [4]	ЦФ [4]
СР	CNI [2, 3]	ЦФ [2, 3]	ММФ [2, 3]	Rtx [2, 3]

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СЧ-варіант) [4]

Пріоритет	ЛЗ	Дозування		Режим	Тривалість
		На добу	Особливості		
1-ша лінія	ЦФ (<i>per os</i>)	2 мг/кг	≤ 168 мг/кг/курс	Щоденно	≤ 12 тижнів
	Левамізол	2–2,5 мг/кг	≤ 150 мг/добу	Через день	≥ 12 місяців
Альтернатива	ММФ	1200 мг/м²	Прийом за 2 рази	Щоденно	≥ 12 місяців
	ЦФ (внутрішньовенно)	500 мг/м²	≤ 1 г/добу, разова інфузія	1 раз на місяць	6 місяців
	Rtx	375 мг/м²	Разова інфузія	Перерва 1–2 тижні	Від 1 до 4 інфузій
	ЦсА	4–5 мг/кг	≤ 250 мг/добу. C0 60–150 нг/мл	Щоденно	≥ 12 місяців
	Тас	0,1 мг/кг	≤ 10 мг/добу. C0 3–7 (10) нг/мл	Щоденно	≥ 12 місяців

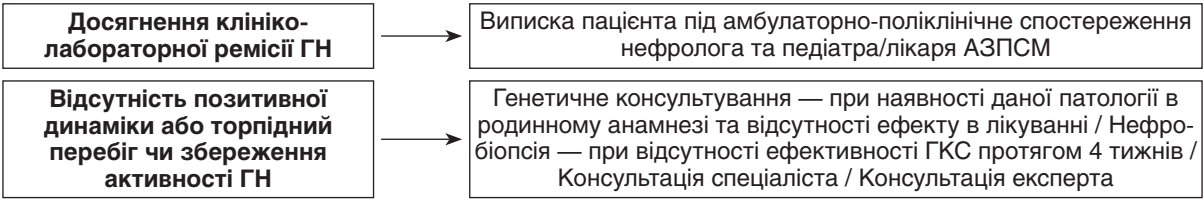
Примітка. C0 — концентрація в крові до прийому ЛЗ.

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СР-варіант) [2–4]

Пріоритет	ЛЗ	Дозування		Режим	Тривалість
		На добу	Особливості		
1-ша лінія	ЦсА	4–5 мг/кг	C0 60–150 нг/мл	Щоденно	≤ 12 місяців
	Тас	0,1 мг/кг	C0 5–10 нг/мл	Щоденно	≤ 12 місяців
Альтернатива	ЦФ	500 (750) мг/м²	Разова інфузія	Перерва 4 тижні або 1 місяць	6 місяців
	ЦФ	2,5 мг/кг	≤ 150 мг/кг/курс	Щоденно	8 тижнів
	ЦФ	2,5 мг/кг		Щоденно	3–6 місяців
	ХБ	0,2 мг/кг		Щоденно	12 тижнів
	ММФ	1200 мг/м²	C0 80–120 нг/мл	Щоденно	Тривало
	Rtx	375 мг/м² або 15 мг/кг	Разова інфузія	Перерва 2 тижні	1–2 роки

Примітка. C0 — концентрація в крові до прийому ЛЗ.

А.3.3. Алгоритм виписки зі стаціонару



В. Діагностичні критерії ГН (рівень доказовості 2, 3)

- Клінічні прояви основні:**
- початок поступовий з наростанням симптомів за 7–21 день до появи перших ознак, спричинених про-вокуючим чинником;
 - симптоми інтоксикації;
 - олігурія (зменшення виділення сечі);
 - артеріальна гіпертензія;
 - абдомінальний синдром;
 - біль у попереку за відсутності інших вад роз-витку;
 - інтестинальний синдром;
 - гіпертермія;
 - порушення сечовипускання;
 - артралгії;
 - висипання.
- Клінічні критерії основні:**
- набряки;
 - макрогематурія;
 - артеріальна гіпертензія.
- Параклінічні критерії:**
- гіпергаммаглобулінемія;
 - гіподиспротеїнемія;
 - гіперхолестеринемія;
 - гіпопротеїнемія;
 - добова екскреція білка із сечею понад 0,2–5 г на добу.

- Можливі лабораторні ознаки:**
- зміни в загальноклінічному аналізі крові (ней-трофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, позитивні гострофазові показники);
 - зміни в біохімічному дослідженні сироватки крові (диспротеїнемія, азотемія), імунологічному дослідженні;
 - зміни в аналізі сечі (абактеріальна лейкоцитурія, протеїнурія, гематурія, циліндрурія), зміна питомої ваги сечі (гіпо-, гіперстенурія).

A.4. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

- A.4.1. Вимоги до ЗОЗ, які надають первинну ме-дичну допомогу:** на рівні первинної допомоги лікуван-ня хворим дітям з ГН не надається.
- A.4.2. Вимоги до ЗОЗ (кластерні та надкластерні):**
- A.4.2.1. Кадрові ресурси:** лікар дитячий нефролог, медичні сестри, молодший персонал. Медична мед-сестра повинна мати знання щодо надання інформа-ції хворим стосовно правильного забору аналізів сечі, профілактики ГН, догляду за хворим з ГН, принципів дієти, лікування, тобто отримати спеціальну підготов-ку для роботи з нефрологічними хворими. За необхід-ності залучаються лікарі інших спеціальностей (дитячі лікарі: ЛОР, кардіолог, невролог, офтальмолог, гемато-лог, реаніматолог, ендокринолог).
- A.4.2.2. Матеріально-технічне забезпечення**
- Наявність клінічної, біохімічної лабораторій у ліку-вальному закладі. Доступ лікаря до лабораторій. Меди-каменти. Витратний матеріал.

A.5. Індикатори якості медичної допомоги

№ п/п	Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
1	Наявність у закладі УКПМД, СУЛПМД надання медичної допомо-ги хворим дітям з ГН	100 %	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні технологій даного протоколу і пройшли навчан-ня × 100 / загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб). Володіння лікарями техноло-гіями СУЛПМД	Наявність наказу по закладу про впро-вадження клінічного протоколу, забез-печення мотивації медичного персоналу до впровадження клі-нічного протоколу
2	Наявність у лікувальному закладі біохімічної лабораторії	100 %	Кількість дітей, яким прове-дено біохімічне дослідження крові × 100 / кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ГН	Наявне обладнання для дослідження крові (біохімічне) і на-явність фізичних осіб для роботи
3	Наявність у медичних картах стаціо-нарних хворих (ф. 003/О) / медичній карті розвитку дитини (ф. 112/О) записів щодо оцінки стану пацієнта, проведених основних діагностичних заходів, необхідність додаткових, план лікування, контроль та корекція	100 %	Перевірка наявності	Ведення всіх ліку-вально-діагностич-них, методично-орга-нізаційних заходів у повному обсязі відпо-відно до протоколу
4	Частка хворих з НС ГН, у яких про-водилась оцінка факторів ризику розвитку рецидиву захворювання	100 %	Кількість дітей з НС ГН, у яких проводилась оцінка факторів ризику розвитку рецидиву × 100 / кількість дітей з діагнозом ГН	Проведення діагнос-тично-лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до протоколу

В. Додаток

Пам'ятка пацієнтам

Нефротичний синдром — наявність протеїнурії нефротичного рівня та гіпоальбумінемії (< 30 г/л) або набряків (якщо рівень альбумінемії невідомий).

Гломерулонефрит — це гостре ушкодження нирок, що виникає після вірусного, бактеріального, паразитарного захворювання або з інших причин через певний проміжок часу (7–21 день). У групу ризику з розвитку захворювання входять діти з хронічними вогнищами інфекції, алергічними проявами, діти, що часто хворіють, та діти, родичі яких мають захворювання нирок.

Основні симптоми хвороби такі: в'ялість, нудота, можливі болі в поперековій ділянці, головний біль, швидка втомлюваність дитини, температура в межах до 37,5 °С. Дитина бліда, зранку є набряки на обличчі, ввечері — на гомілкях. Зменшується сечовиділення, а сеча змінює колір — від рожевого до темно-коричневого, зольору м'ясних помій.

Можливості для обстеження та лікування — тільки спеціалізоване відділення. Не зволікайте!

Що слід знати батькам після виписки зі стаціонару:

1. Чітко дотримуватись рекомендацій лікаря стаціонару.
2. Дотримуватись відповідного режиму дня та харчування. Дієта тривала, з обмеженням гострих, копчених страв, маринадів, бульйонів, цитрусових, шоколаду, кави, газових, енергетичних напоїв, малини, суниці.
3. Уникати переохолодження, інсоляції, купання у відкритих водоймах.
4. Не контактувати з хворими на ГРВІ, інші інфекції.
5. Своєчасно санувати хронічні вогнища інфекції за відсутності протипоказань.
6. Обмежити фізичні вправи та навантаження.
7. Дотримуватись адекватного питного режиму.
8. При перенесенні дитиною ГРВІ та інших дитячих інфекцій у першу чергу проводити контроль аналізу сечі. Не займатись самолікуванням. Знайте, що багато препаратів можуть мати токсичний вплив на нирки!
9. Відвідувати дитячі колективи можна за сприятливої епідеміологічної та метеоситуації. Пам'ятайте про можливий розвиток рецидиву захворювання. Тому обов'язковим є диспансерний нагляд нефролога поліклініки, регулярний огляд сімейного лікаря чи педіатра. Рекомендуємо придбати апарат для вимірювання АТ. Слід привчати дитину до чіткого виконання всіх лікарських рекомендацій.

Цей локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гломерулонефритами (затверджений наказом КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» за № 115/01-18 від 23.10.2023 р.) містить зміни та доповнення до чинного на регіональному рівні протоколу надання медичної допомоги дітям з нефрологічною патологією «Про впровадження спільних узгоджених локальних протоколів надання медичної допомоги дітям з нефрологічною патологією у лікувально-профілактичних закладах Чернівецької області», наказ Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за № 124 від 06.03.2017 р. [12].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.*
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.*
3. *Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al.; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2020 Aug;35(8):1529-1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.*
4. *Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al.; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2023 Mar;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.*
5. *Fomina SP. Immunotropic therapy of children with glomerulonephritis with nephrotic syndrome. Dr. med. sci. diss. Kyiv; 2013. 360 p. Ukrainian.*
6. *Fomina, SP. Nephrotic syndrome in children: international evidence and Ukraine 2022. Ukr J Nephrol Dial. 2023;(77):66-82. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.09.*
7. *Classification of diseases of the urinary system. Ukr J Nephrol Dial. 2017;(56):3-16. Ukrainian.*
8. *Center for Community Health of the Ministry of Health of Ukraine. Statistical data of the system of the Ministry of Health of Ukraine. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>. Accessed: October 2, 2023. Ukrainian.*
9. *Ivanov DD, Ivanova MD. Main aspects in the treatment of patients with chronic kidney disease stage IV–V and type II diabetes. Po ki. 2020;9(3):152-158. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211461.*
10. *Ivanov DD. Organization of the specialized medical care in conditions of limited resources (military status) (on the example of the provision of nephrology aid in Ukraine). Po ki. 2023;12(2):152-158. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.404.*
11. *Bezruk VV, Andriychuk TP, Shkrobanec ID, Nechytajlo JuM, Andriychuk DR, Andriychuk TR. Clinical and diagnostic algorithms for diseases of the urinary organs in children in the practice of a general practitioner - family medicine: Information letter 19-2023. Chernivtsi: BSMU; 2023. 14 p. Ukrainian.*
12. *Bezruk VV. Medico-social rationale for the optimized model of the specialized nephrology care delivery for the children with infectious inflammatory diseases of the urinary system at the regional level. Dr. med. sci. diss. Kyiv; 2021. 44 p. Ukrainian.*

Отримано/Received 12.01.2024

Рецензовано/Revised 23.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2024 ■

Information about authors

V.V. Bezruk, MD, PhD, Professor, Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

T.P. Andriychuk, Head of the Department of nephrology of the Municipal Non-Profit Enterprise "City children's clinical hospital", Chernivtsi, Ukraine

D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

S.P. Fomina, MD, PhD, Leading Research Fellow of the Department of Pediatric Nephrology, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7483-9712>

I.D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

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

V.V. Bezruk¹, T.P. Andriychuk², D.D. Ivanov³, S.P. Fomina⁴, I.D. Shkrobanets⁵

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Standardization of medical care provision to children: local clinical protocol of medical care for children with glomerulonephritis at the level of the hospital district

Abstract. Glomerulonephritis is one of the most common kidney diseases in children, which leads to the development of chronic kidney disease, chronic kidney failure, and early disability. According to statistical data (2022), glomerulonephritis is the second most common among acquired kidney childhood diseases after urinary tract infections in Ukraine. The system of standardization of medical care is focused on the development and implementation of medical and technological documents that help a doctor

to act effectively in specific clinical situations, avoiding ineffective actions and interventions. The article considers the approaches to improving the quality of medical care for children at the regional level — a local clinical protocol of medical care for children with glomerulonephritis (coordination of the patient's clinical route and standardization of diagnostic, therapeutic and preventive measures in health care facilities at the level of the hospital district).

Keywords: medical care; glomerulonephritis; children



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.437>

Клінічна настанова KDIGO 2024 щодо практики лікування вовчакового нефриту

Захворювання нирок: поліпшення глобальних результатів (KDIGO), робоча група з вовчакового нефриту. KDIGO 2024. Клінічні практичні рекомендації щодо лікування вовчакового нефриту. *Kidney Int.* 2024. 105(1S). S1–S69. Дозвіл: melissa.thompson@kdigo.org

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024. 105(1S). S1–S69. Permission: melissa.thompson@kdigo.org

Резюме рекомендацій і практичних моментів

10.1. Діагностика

Практичний пункт 10.1.1. Підхід до діагностики ураження нирок при системному червоному вовчаку (СЧВ) наведено на рис. 1.

10.2. Лікування

10.2.1. Загальне ведення хворих на вовчаковий нефрит

Рекомендація 10.2.1.1. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти із СЧВ, зокрема з вовчаковим нефритом (ВН), отримували лікування гідроксихлорохіном або еквівалентним протималарійним засобом, якщо немає протипоказань (1C).

Практичний пункт 10.2.1.1. Додаткову терапію для лікування ВН і пом'якшення ускладнень захворювання або їх лікування слід розглянути для всіх пацієнтів, як показано на рис. 3.

10.2.2. Вовчаковий нефрит I або II класу

Практичний пункт 10.2.2.1. Підхід до імуносупресивної терапії пацієнтів із ВН класу I або II (рис. 4)

10.2.3. Вовчаковий нефрит III або IV класу

10.2.3.1. Початкова терапія активного вовчакового нефриту III/IV класу

Рекомендація 10.2.3.1.1. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з активним ВН III або IV класів, з мембранним компонентом або без нього, спочатку отримували лікування глюкокортикоїдами плюс будь-яке з наступного: 1) аналог мікофенолової кислоти (АМК) (1B); або 2) низькі дози

Summary of recommendation statements and practice points

10.1 Diagnosis

Practice Point 10.1.1: Approach to the diagnosis of kidney involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) (Figure 1).

10.2 Treatment

10.2.1 General management of patients with lupus nephritis

Recommendation 10.2.1.1: We recommend that patients with SLE, including those with lupus nephritis (LN), be treated with hydroxychloroquine or an equivalent antimalarial unless contraindicated (1C).

Practice Point 10.2.1.1: Adjunctive therapies to manage LN and attenuate complications of the disease or its treatments should be considered for all patients, as outlined in Figure 3.

10.2.2 Class I or Class II lupus nephritis

Practice Point 10.2.2.1: Approach to immunosuppressive treatment for patients with Class I or Class II LN (Figure 4)

10.2.3. Class III or Class IV lupus nephritis

10.2.3.1 Initial therapy of active Class III/IV lupus nephritis

Recommendation 10.2.3.1.1: We recommend that patients with active Class III or IV LN, with or without a membranous component, be treated initially with glucocorticoids plus any *one* of the following: i. mycophenolic acid analogs (MPAA) (1B); or ii. low-dose

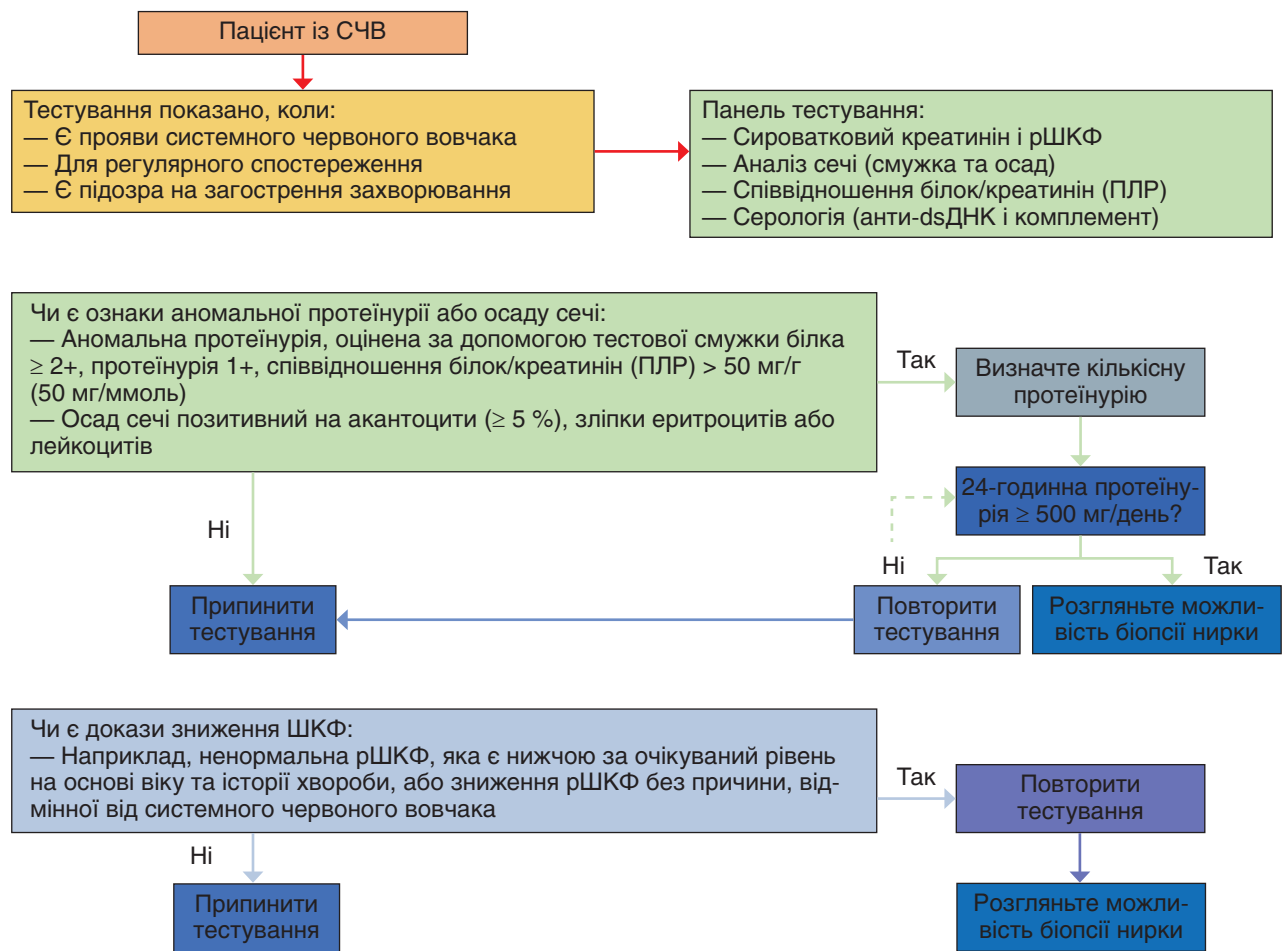


Рисунок 1. Анти-dsDNA, антитіла до дволанцюгової ДНК; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

Ризик	Зменшення ризику
1	2
Серцево-судинний ризик	Корекція способу життя — відмова від куріння, оптимізація маси тіла, фізичні вправи — Лікування дисліпідемії — Низькі дози аспірину під час вагітності — Контроль артеріального тиску
Протеїнурія і прогресування ХХН (див. розділ 1)	— Уникайте дієти з високим вмістом натрію — Оптимізація артеріального тиску — Ренопротекторні препарати, як-от блокада РААС, інгібітор НЗКТГ2 тощо, у стабільних пацієнтів без ГУН — Уникайте нефротоксичних препаратів — Запобігайте ГУН
Ризик інфікування	— Оцініть історію хвороби на наявність герпес зостер та туберкульозу — Скринінг на ВГВ, ВГС, ВІЛ та вакцинацію проти ВГВ — Протигрипозна та пневмококова вакцинація — Профілактика <i>Pneumocystis jirovecii</i> (проблему потенційної побічної реакції на препарат обговорено нижче) — Індивідуальний розгляд рекомбінантної вакцини проти герпес зостер — Індивідуальний розгляд щодо інших інфекційних організмів відповідно до вимог занепокоєння громадським здоров'ям під час лікування
Травма кістки	— Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини та ризику переломів — Добавки кальцію та вітаміну D — Бісфосфонати, якщо це необхідно

Закінчення рис. 3

1	2
Вплив ультрафіолету	— Сонцезахисний крем широкого спектра дії — Обмежте вплив ультрафіолету
Передчасне виснаження яєчників	— Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (тобто лейпролід) — Кріоконсервація сперми/яйцеклітин
Незапланована вагітність	— Індивідуальна оцінка та консультування щодо типу контрацепції (переваги, ризик тромбозу, вік)
Рак	— Оцінити індивідуальні фактори ризику злоякісних новоутворень — Віковий скринінг злоякісних пухлин — Зведіть до мінімуму довічний вплив циклофосфаміду до < 36 г

Рисунок 3. Заходи для мінімізації ризику ускладнень, пов'язаних з вовчаковим нефритом або його лікуванням

Примітки: розділ 1 посилається на розділ 1 Керівництва KDIGO щодо гломерулярних захворювань. ГУН, гостре ураження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ВГВ, вірус гепатиту В; ВГС, вірус гепатиту С; ВІЛ, вірус імунодефіциту людини; РААС, ренін-ангіотензин-альдостеронова система; НЗКТГ2, натрій-залежний котранспортер глюкози-2.

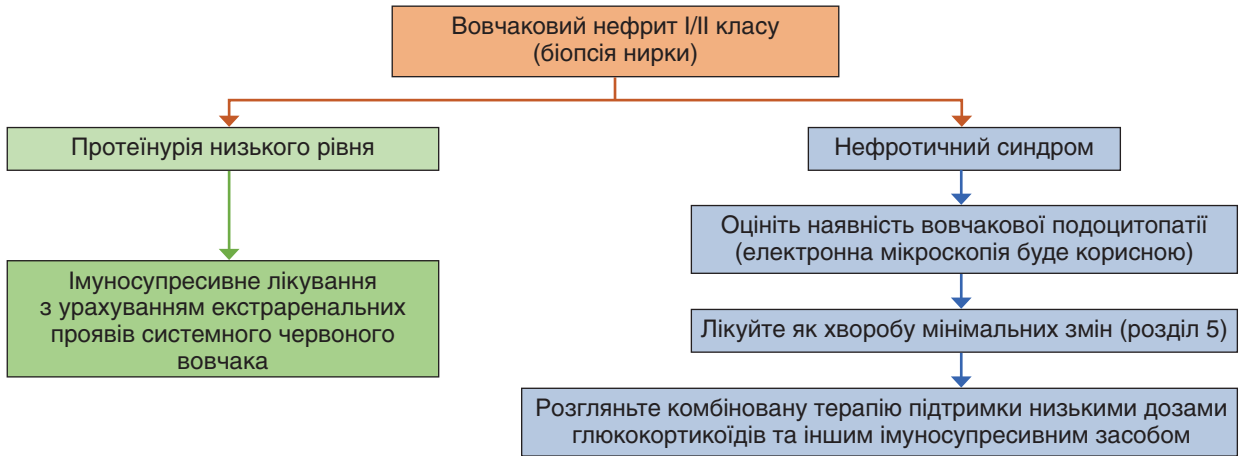


Рисунок 4. Імуносупресивне лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом класу I або II

Примітка: розділ 5 посилається на розділ 5 Керівництва KDIGO щодо захворювань клубочків.

внутрішньовенного циклофосфаміду (1В); або 3) белімуаб і/або АМК, або низькі дози внутрішньовенного циклофосфаміду (1В); або 4) АМК та інгібітор кальциневрину (ІКН), якщо функція нирок не є серйозно порушеною (тобто оцінена швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] ≤ 45 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$) (1В).

Практичний пункт 10.2.3.1.1. Режим глюкокортикоїдів зі зниженими дозами після короткого курсу пульсів метилпреднізолону може бути розглянутий під час початкового лікування активного ВН, коли як ниркові, так і позаниркові прояви хвороби демонструють задовільне поліпшення (рис. 7).

Практичний пункт 10.2.3.1.2. Внутрішньовенне введення циклофосфаміду може бути використано як початкова терапія активного ВН III та IV класів у пацієнтів, які можуть мати труднощі з дотриманням перорального режиму.

Практичний пункт 10.2.3.1.3. Схема на основі АМК є бажаною початковою терапією проліферативного ВН для пацієнтів із високим ризиком безпліддя, наприклад пацієнтів, які попередньо приймали циклофосфамід від середнього до високого дозування.

intravenous cyclophosphamide (1В); or iii. belimumab and either MPAA or low-dose intravenous cyclophosphamide (1В); or iv. MPAA and a calcineurin inhibitor (CNI) when kidney function is not severely impaired (i.e., estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≤ 45 ml/min per 1.73 м^2) (1В).

Practice Point 10.2.3.1.1: A regimen of reduced-dose glucocorticoids following a short course of methylprednisolone pulses may be considered during the initial treatment of active LN when both the kidney and extrarenal disease manifestations show satisfactory improvement (Figure 7).

Practice Point 10.2.3.1.2: Intravenous cyclophosphamide can be used as the initial therapy for active Class III and Class IV LN in patients who may have difficulty adhering to an oral regimen.

Practice Point 10.2.3.1.3: An MPAA-based regimen is the preferred initial therapy of proliferative LN for patients at high risk of infertility, such as patients who have a moderate-to-high prior cyclophosphamide exposure.

Практичний пункт 10.2.3.1.4. Початкова імуносупресивна терапія, яка включає ІКН (воклоспорин, такролімус або циклоспорин), може бути кращою у пацієнтів із відносно збереженою функцією нирок і протеїнурією нефротичного діапазону, ймовірно, також через значні пошкодження подоцитів та у пацієнтів, які не переносять стандартні дози АМК або не підходять чи не бажають використовувати схеми на основі циклофосфаміду.

Практичний пункт 10.2.3.1.5. Потрійний імуносупресивний режим — белімуаб з глюкокортикоїдами та АМК або зниженою дозою циклофосфаміду може бути кращим у пацієнтів із повторними загостреннями або з високим ризиком прогресування до ниркової недостатності внаслідок тяжкої хронічної хвороби нирок.

Практичний пункт 10.2.3.1.6. Інші методи лікування, як-от азатіоприн або лефлуномід у поєднанні з глюкокортикоїдами, можуть розглядатися *замість* рекомендованих початкових препаратів для проліферативного ВН у ситуаціях непереносимості пацієнтом, відсутності доступності та/або надмірної вартості стандартних ліків, але ці альтернативи можуть бути пов’язані з нижчою ефективністю, включаючи збільшення частоти рецидивів хвороби та/або збільшення випадків токсичності препарату.

Практичний пункт 10.2.3.1.7. Нові біологічні та небіологічні методи лікування знаходяться на стадії розробки та можуть представляти майбутні варіанти лікування активного ВН. Ритуксимаб можна розглянути для пацієнтів із стійкою активністю захворювання або неадекватною відповіддю на початкову стандартну терапію.

10.2.3.2. Підтримуюча терапія вовчакового нефриту III та IV класів

Рекомендація 10.2.3.2.1. Ми рекомендуємо, щоб після завершення початкової терапії пацієнти отримували АМК як підтримуюче лікування (1B).

Практичний пункт 10.2.3.2.1. Азатіоприн є альтернативою АМК після завершення початкової терапії у пацієнтів,

Practice Point 10.2.3.1.4: Initial therapy with an immunosuppressive regimen that includes a CNI (voclosporin, tacrolimus, or cyclosporine) may be preferred in patients with relatively preserved kidney function and nephrotic-range proteinuria likely due to extensive podocyte injury, as well as patients who cannot tolerate standard-dose MPAA or are unfit for or will not use cyclophosphamide-based regimens.

Practice Point 10.2.3.1.5: A triple immunosuppressive regimen of belimumab with glucocorticoids and either MPAA or reduced-dose cyclophosphamide may be preferred in patients with repeated kidney flares or at high-risk for progression to kidney failure due to severe chronic kidney disease.

Practice Point 10.2.3.1.6: Other therapies, such as azathioprine or leflunomide combined with glucocorticoids, may be considered *in lieu* of the recommended initial drugs for proliferative LN in situations of patient intolerance, lack of availability, and/or excessive cost of standard drugs, but these alternatives may be associated with inferior efficacy, including increased rate of disease flares and/or increased incidence of drug toxicities.

Practice Point 10.2.3.1.7: Newer biologic and non-biologic therapies are under development and may offer future options for the treatment of active LN. Rituximab may be considered for patients with persistent disease activity or inadequate response to initial standard-of-care therapy.

10.2.3.2 Maintenance therapy for Class III and Class IV lupus nephritis

Recommendation 10.2.3.2.1: We recommend that after completion of initial therapy, patients should be placed on MPAA for maintenance (1B).

Practice Point 10.2.3.2.1: Azathioprine is an alternative to MPAA after completion of initial therapy in

	Високодозова схема	Схема середнього дозування	Схема зі зниженими дозами
Метилпреднізолон внутрішньовенно, пульси	Нуль або 0,25–0,5 г/добу до 3 днів, як початкове лікування	0,25–0,5 г/добу до 3 днів, часто включається як початкове лікування	0,25–0,5 г/добу до 3 днів, як правило, включено як початкове лікування
Пероральний преднізон/еквівалент (на день)			
Тиждень 0–2	0,8–1,0 мг/кг (макс. 80 мг)	0,6–0,7 мг/кг (макс. 50 мг)	0,5–0,6 мг/кг (макс. 40 мг)
Тиждень 3–4	0,6–0,7 мг/кг	0,5–0,6 мг/кг	0,3–0,4 мг/кг
Тиждень 5–6	30 мг	20 мг	15 мг
Тиждень 7–8	25 мг	15 мг	10 мг
Тиждень 9–10	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
Тиждень 11–12	15 мг	10 мг	5 мг
Тиждень 13–14	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
Тиждень 15–16	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
Тиждень 17–18	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Тиждень 19–20	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
Тиждень 21–24	5 мг	< 5 мг	2,5 мг
Тиждень > 25	< 5 мг	< 5 мг	< 2,5 мг

Рисунок 7. Приклади глюкокортикоїдних схем лікування вовчакового нефриту

які не переносять АМК, не мають доступу до АМК або які планують вагітність.

Практичний пункт 10.2.3.2.2. Дозу глюкокортикоїдів слід зменшувати до найменшої можливої дози під час підтримуючої терапії, за винятком випадків, коли глюкокортикоїди потрібні для лікування екстраренальних проявів вовчака; припинення застосування глюкокортикоїдів можна розглянути після того, як у пацієнтів зберігається повна клінічна ремісія за нирковими показниками протягом ≥ 12 місяців.

Практичний пункт 10.2.3.2.3. Доза мікофенолату мофетилу (ММФ) у ранній підтримуючій фазі становить приблизно 750–1000 мг двічі на день, а для мікофенолової кислоти (МФК) — приблизно 540–720 мг двічі на день.

Практичний пункт 10.2.3.2.4. Загальна тривалість початкової імуносупресії плюс комбінованої підтримуючої імуносупресії для проліферативного ВН має становити ≥ 36 місяців.

Практичний пункт 10.2.3.2.5. Пацієнти, які отримували потрібну імуносупресивну схему, що включає беліумаб або ІКН на додаток до стандартної імуносупресивної терапії, можуть продовжувати потрібну імуносупресивну схему як підтримуючу терапію (рис. 9).

Практичний пункт 10.2.3.2.6. Якщо АМК та азатіоприн не можуть бути використані для підтримуючої терапії, можна розглянути ІКН або мізорибін чи лефлуномід (рис. 9).

10.2.4. Вовчаковий нефрит V класу

Практичний пункт 10.2.4.1. Запропонований підхід до лікування пацієнтів із чистим ВН V класу описано на рис. 10.

patients who do not tolerate MPAA, who do not have access to MPAA, or who are considering pregnancy.

Practice Point 10.2.3.2.2: Glucocorticoids should be tapered to the lowest possible dose during maintenance, except when glucocorticoids are required for extrarenal lupus manifestations; discontinuation of glucocorticoids can be considered after patients have maintained a complete clinical renal response for ≥ 12 months.

Practice Point 10.2.3.2.3: The dose of mycophenolate mofetil (MMF) in the early maintenance phase is approximately 750–1000 mg twice daily, and for mycophenolic acid (MPA), approximately 540–720 mg twice daily.

Practice Point 10.2.3.2.4: The total duration of initial immunosuppression plus combination maintenance immunosuppression for proliferative LN should be ≥ 36 months.

Practice Point 10.2.3.2.5: Patients treated with triple immunosuppressive regimens that include belimumab or a CNI in addition to standard immunosuppressive therapy can continue with a triple immunosuppressive regimen as maintenance therapy (Figure 9).

Practice Point 10.2.3.2.6: If MPAA and azathioprine cannot be used for maintenance, CNIs or mizoribine or leflunomide can be considered (Figure 9).

10.2.4 Class V lupus nephritis

Practice Point 10.2.4.1: A suggested approach to the management of patients with pure Class V LN is described in Figure 10.

Підтримуючі імуносупресивні схеми	Низькі дози глюкокортикоїдів					
	Аналоги мікофенолової кислоти	Азатіоприн	Беліумаб і аналоги мікофенолової кислоти або азатіоприн	ІКН та аналоги мікофенолової кислоти	ІКН (наприклад, воклоспорин, такролімус або циклоспорин)	Мізорибін
Коментарі	Бажане лікування, засноване на доказах високої вірогідності; нижча частота загострень порівняно з підтримуючим прийомом азатіоприну	Низька вартість ліків; безпечний під час вагітності	Ефективність та безпека беліумабу продемонстровані в дослідженні BLISS-LN (104-й тиждень) та розширених відкритих дослідженнях (28-й тиждень) (практичний пункт 10.2.3.2.5)	Ефективність і безпека воклоспорину продемонстровані в AURORA 1 (52 тижні) і AURORA 2 — продовження випробувань (2 роки); ефективність і безпека такролімусу продемонстровані в дослідженні «Мультицільова терапія» на китайських пацієнтах, у яких такролімус і знижені дози АМК застосовувалися протягом 24 місяців (практичний пункт 10.2.3.2.5)	Такролімус і циклоспорин безпечні під час вагітності; недостатньо даних про вагітність при застосуванні воклоспорину	Досвід переважно у японських пацієнтів

Рисунок 9. Підтримуюча імуносупресивна схема у пацієнтів з вовчаковим нефритом

Примітки: AURORA, Реакція нирок при активному вовчаку з воклоспорином; BLISS-LN, Ефективність і безпека беліумабу у пацієнтів з активним вовчаковим нефритом; ІКН, інгібітор кальциневрину; АМК, аналоги мікофенолатної кислоти.

10.2.5. Відповідь і рецидив
10.2.5.1. Оцінка відповіді на лікування при ВН
Практичний пункт 10.2.5.1.1. Визначення відповіді на терапію ВН, що використовується в клінічних дослідженнях, наведено на рис. 11.

10.2.5.2. Лікування незадовільної відповіді на лікування
Практичний пункт 10.2.5.2.1. Алгоритмічний підхід до пацієнтів, відповідь на терапію яких вважається незадовільною, наведено на рис. 12.

10.2.5.3. Лікування рецидиву ВН
Практичний пункт 10.2.5.3.1. Після досягнення повної або часткової ремісії рецидив ВН слід лікувати тією самою початковою терапією, яка використовувалася для досягнення початкової відповіді, або альтернативною рекомендованою терапією.

10.2.5 Response and relapse considerations
10.2.5.1 Assessing treatment response in LN
Practice Point 10.2.5.1.1: Definitions of response to therapy in LN used in clinical trials are provided in Figure 11.

10.2.5.2 Management of unsatisfactory response to treatment
Practice Point 10.2.5.2.1: An algorithmic approach to patients whose response to therapy is deemed unsatisfactory is provided in Figure 12.

10.2.5.3 Treatment of LN relapse
Practice Point 10.2.5.3.1: After a complete or partial remission has been achieved, LN relapse should be treated with the same initial therapy used to achieve the original response, or an alternative recommended therapy.

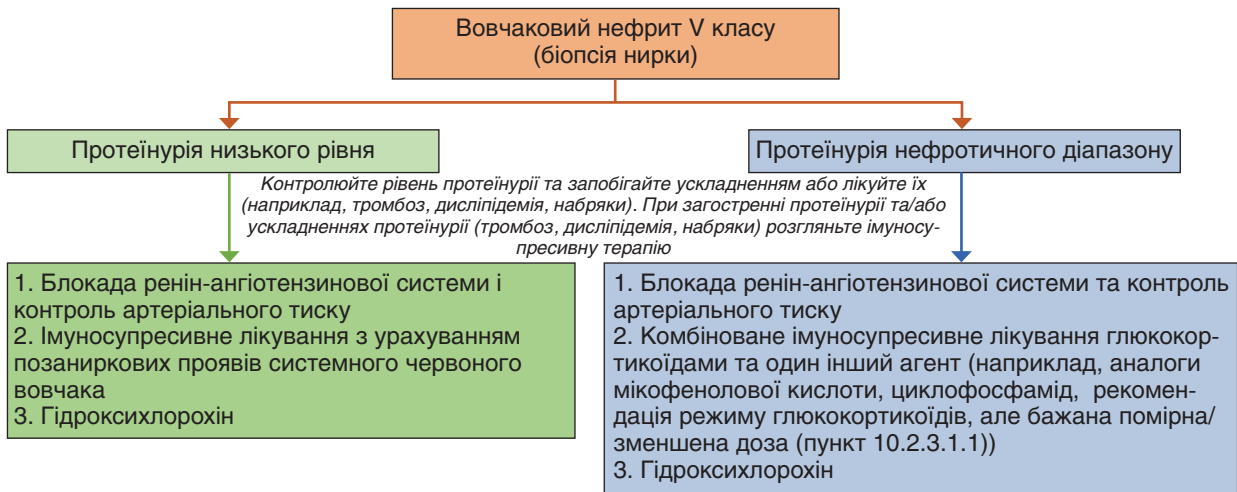


Рисунок 10. Лікування пацієнтів із чистим вовчаковим нефритом класу V

Критерій	Визначення
Повна відповідь*	— Зменшення протеїнурії < 0,5 г/г (50 мг/ммоль), виміряної як СПК із 24-годинного збору сечі — Стабілізація або поліпшення функції нирок (± 10–15 % від вихідного рівня) — Протягом 6–12 місяців початок терапії, але може тривати більше ніж 12 міс.
Первинна ефективність ниркової відповіді	— СПК ≤ 0,7 г/г (70 мг/ммоль) на 1,73 м² — рШКФ не знижується понад 20 % від вихідного рівня, або 60 мл/хв/1,73 м² та більше — Не застосовувалася екстрена терапія при неефективності лікування
Часткова відповідь	— Зменшення протеїнурії щонайменше на 50 % і до < 3 г/г (300 мг/ммоль), виміряної за допомогою СПК із 24-годинного збору сечі — Стабілізація або поліпшення функції нирок (± 10–15 % від вихідного рівня) — Протягом 6–12 місяців після початку терапії
Відсутність відповіді	— Немоżliвість досягти часткової або повної відповіді протягом 6–12 місяців після початку терапії

Рисунок 11. Визначення відповідей, які зазвичай використовуються в клінічних дослідженнях вовчакового нефриту

Примітки: *для дітей віком до 18 років повна відповідь визначається як протеїнурія < 0,5 г/1,73 м² на день або < 300 мг/м² на день на основі 24-годинного зразка сечі. РШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; СБК, білок-креатинінове співвідношення.

1	Перевірте прихильність до лікування
2	Забезпечте адекватну дозу імунодепресивних препаратів, вимірявши рівень препарату в плазмі крові, якщо це можливо або доступно (перевірте рівень мікофенолової кислоти, якщо використовуються аналоги мікофенолової кислоти/перевірте дані інфузії, якщо використовується циклофосфамід)
3	Повторіть біопсію, якщо є сумніви щодо хронізації або іншого діагнозу (наприклад, тромботична мікроангіопатія)
4	Розгляньте можливість переходу на альтернативну рекомендовану схему лікування за наявності персистуючого активного захворювання
5	Розгляньте наступне для рефрактерних пацієнтів • Додавання ритуксимабу або інших біологічних методів лікування • Подовжений курс внутрішньовенного введення • Пульсовий циклофосфамід • Участь у клінічних дослідженнях, якщо це відповідає вимогам

Рисунок 12. Лікування пацієнтів, які показали незадовільну відповідь на початкову терапію активного вовчакового нефриту

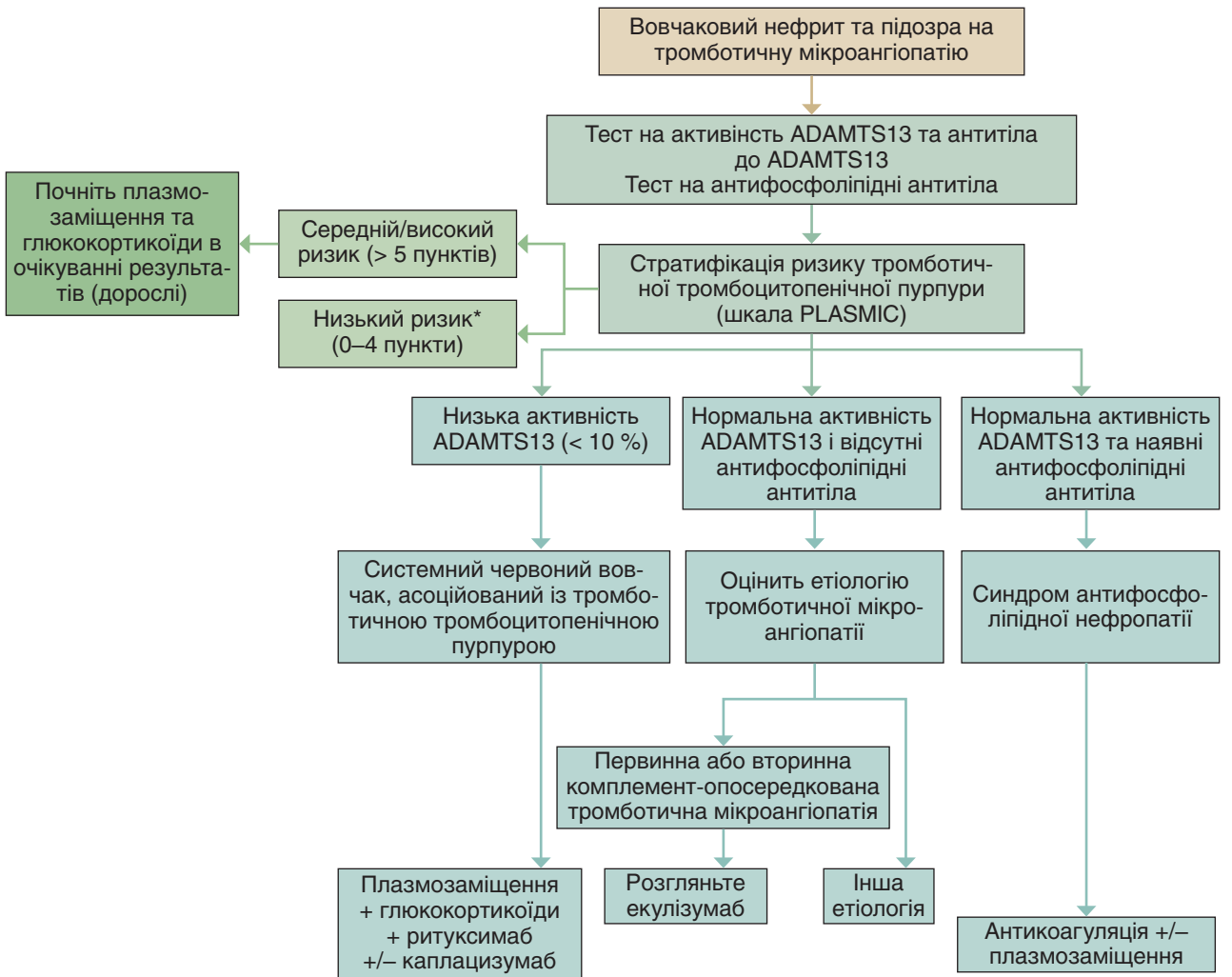


Рисунок 13. Ведення пацієнтів із вовчаковим нефритом і тромботичною мікроангіопатією. Bendarudi PK, Hurwitz S, Fry A та ін. Виведення та зовнішня перевірка оцінки PLASMIC для швидкої оцінки дорослих із тромботичними мікроангіопатіями: когортне дослідження. Lancet Haematol. 2017; 4: e157–e164.

Примітки: ADAMTS13, дезінтегрин і металопротеїназа з мотивом тромбоспондину типу 1, член 13; PLASMIC, кількість тромбоцитів, комбінована змінна гемолізу, відсутність активного раку, відсутність трансплантації стовбурових клітин або солідних органів, середній корпускулярний об'єм (MCV), міжнародне нормалізоване співвідношення (INR), креатинін.

10.3. Особливі ситуації

10.3.1. Вовчаковий нефрит і тромботична мікроангіопатія

Практичний пункт 10.3.1.1. Пацієнти з ВН і тромботичною мікроангіопатією (ТМА) повинні лікуватися відповідно до основної етіології ТМА, як показано на рис. 13.

10.3.2. Вагітність у хворих на вовчаковий нефрит

Практичний пункт 10.3.2.1. Пацієнтам з активним ВН слід рекомендувати уникати вагітності, поки хвороба активна або триває лікування потенційно тератогенними препаратами, а також протягом ≥ 6 місяців після того, як ВН стає неактивним.

Практичний пункт 10.3.2.2. Щоб зменшити ризик ускладнень вагітності, гідроксихлорохін слід продовжувати під час вагітності, а низькі дози аспірину слід розпочинати до 16 тижнів вагітності.

Практичний пункт 10.3.2.3. Глюкокортикоїди, гідроксихлорохін, азатіоприн, такролімус і циклоспорин вважаються безпечними імуносупресивними методами лікування під час вагітності.

10.3.3. Лікування вовчакового нефриту у дітей

Практичний пункт 10.3.3.1. Лікуйте педіатричних пацієнтів із ВН за допомогою схем імуносупресії, подібних до тих, що застосовуються для дорослих, але під час розробки плану терапії враховуйте питання, що стосуються цієї популяції, такі як коригування дози, ріст, фертильність та психосоціальні фактори.

10.3.4. Ведення хворих на вовчак з нирковою недостатністю

Практичний пункт 10.3.4.1. Пацієнти з ВН, у яких розвивається ниркова недостатність, можуть лікуватися за допомогою гемодіалізу, перитонеального діалізу або трансплантації нирки; трансплантація нирки є кращою порівняно з довготривалим діалізом.

10.3 Special situations

10.3.1 Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy

Practice Point 10.3.1.1: Patients with LN and thrombotic microangiopathy (TMA) should be managed according to the underlying etiology of TMA, as shown in Figure 13.

10.3.2. Pregnancy in patients with lupus nephritis

Practice Point 10.3.2.1: Patients with active LN should be counseled to avoid pregnancy while the disease is active or when treatment with potentially teratogenic drugs is ongoing, and for ≥ 6 months after LN becomes inactive.

Practice Point 10.3.2.2: To reduce the risk of pregnancy complications, hydroxychloroquine should be continued during pregnancy, and low-dose aspirin should be started before 16 weeks of gestation.

Practice Point 10.3.2.3: Glucocorticoids, hydroxychloroquine, azathioprine, tacrolimus, and cyclosporine are considered safe immunosuppressive treatments during pregnancy.

10.3.3 Treatment of lupus nephritis in children

Practice Point 10.3.3.1: Treat pediatric patients with LN using immunosuppression regimens similar to those used in adults, but consider issues relevant to this population, such as dose adjustment, growth, fertility, and psychosocial factors, when devising the therapy plan.

10.3.4 Management of lupus patients with kidney failure

Practice Point 10.3.4.1: Patients with LN who develop kidney failure may be treated with hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation; and kidney transplantation is preferred to long-term dialysis.

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова, редагування: проф. Д.Д. Іванов

UDC 616.127:616.61-092-06-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.438>

G. Nevoit^{1,5} , A. Stankuviene¹ , G. Jaruševičius² , R. McCraty³, M. Landauskas⁴ ,
M. Potyazhenko⁵ , I.A. Bumblyte¹ , A. Vainoras² 

¹Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Cardiology Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

³HeartMath Institute, Boulder Creek, CA, USA

⁴Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

⁵Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The search for new pathogenesis of cardiorenal syndrome: the effect of local Schumann resonance on the occurrence of episodes of kidney disease and myocardial infarction

For citation: Počki. 2024;13(1):26-38. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.438

Abstract. Background. The pandemic of noncommunicable chronic diseases and the high prevalence of combined damage to the cardiovascular system and kidneys determine the relevance of continuing scientific research to solve these medical problems. Therefore, the aim of this study was to compare the influence of the Earth's electromagnetic field on the occurrence of episodes of kidney disease and myocardial infarction in order to search for new pathogenetic components of cardiorenal syndrome and deepen fundamental knowledge. According to the Lithuanian magnetometer GCI003, a number of studies in 2014–2018 found that changes in the Earth's electromagnetic field may play an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases as well as their incidence. Since the functioning of the cardiovascular system and kidneys are closely connected through the metabolic processes of the cardiorenal metabolic axis, this study tested the hypothesis that changes in the Earth's electromagnetic field may also affect the pathogenesis of kidney disease as the changes of local magnetic field have been shown to influence the functioning of the cardiovascular system. **Materials and methods.** This was a search retrospective study on the relationship between the influence of local Schumann resonances and the occurrence of hospitalizations in 1340 patients with kidney disease. It also examined the relationship between local Schumann resonances and heart attacks in patients admitted to the University Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences (703 patients). Mean power of local magnetic field fluctuations in Lithuania was measured in pT2 s2 in five different frequency ranges, which overlaps the Schumann resonance and electroencephalogram's frequency ranges: SDelta (0–3.5 Hz), STheta (3.5–7 Hz), SAlpha (7–15 Hz), SBeta (15–32 Hz), SGamma (32–66 Hz). The data of hospitalizations to the Nephrology Department of University Hospital and the dynamics of Schumann resonances were analyzed from January 1, 2021 to December 31, 2021. The data of hospitalizations for myocardial infarction to the Cardiology Department of University Hospital and the dynamics of Schumann resonances were studied from January 1, 2016 to December 31, 2016. **Results.** It was found that changes in the strength of the Earth's local magnetic field in 2016 and 2021 were comparable and corresponded to the characteristic annual dynamics of the Earth's local electromagnetic fields. This made it possible to conduct a comparative analysis of annual correlation graphs and establish general trends in the dynamics of indicators and graphical similarities. It confirmed the presence of a general dependence of reactions to the external electromagnetic field of the Earth in female and male patients both with nephrological pathology and myocardial infarction. In nephrological patients of both sexes, all correlation coefficients in all ranges of Schumann resonances were positive. The only negative correlation coefficient P5 (SGamma) (32; 65) Hz ($r = -0.069$; $p = 0.313$) was in the female group. This fact

© 2024. 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.

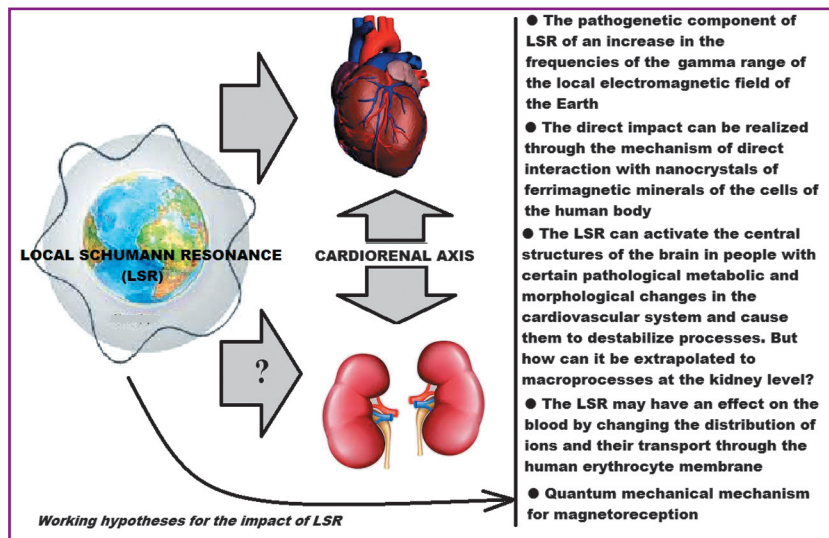
For correspondence: Alfonsas Vainoras, MD, Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Automation of Cardiology Research of the Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičius st., 9, LT-44307, Kaunas, Lithuania; e-mail: alfonsas.vainoras@ismu.lt, alfavain@gmail.com; fax: (8-37) 327201; phone: +37(068) 79 25 21

Full list of authors' information is available at the end of the article.

as well as the presence of a significant dynamics of the correlation coefficient $P5(S\Gammaamma)$ (32; 65) Hz ($r = 0.009$; $p = 0.475$) in the male group indicate that higher magnetic field strength in this frequency range may be associated with a reduced incidence of kidney disease. We obtained data that a higher magnetic field intensity in the gamma range from 32 to 65 Hz as a pathogenetic component can contribute to the destabilization of the cardiovascular system, but at the same time it is associated with a positive effect on the state of nephrological pathology. Based on this, we can tentatively assume the opposite direction of the Earth's electromagnetic field influence on the pathogenetic mechanisms of renal and cardiovascular diseases. This is clearly demonstrated by comparing the correlation coefficients between the incidence of kidney disease and the occurrence of myocardial infarction in men and women. The Earth's stronger magnetic field in the gamma range contributes to an increase in the incidence of myocardial infarction, which is confirmed by the large number of patients during this period. Under these same conditions, a decrease in the incidence of kidney disease has been detected. This opposite direction is observed in both sexes. But in women the reaction is stronger, which is confirmed by a larger difference in correlation coefficients. **Conclusions.** 1. Changes in the Earth's electromagnetic field are related to the functional state of the cardiovascular system and the condition of the kidneys. 2. It can be assumed that the effect of the Earth's electromagnetic field on the pathogenetic mechanisms of kidney disease is in the opposite direction of that on the cardiovascular one. 3. Reliable gender differences in correlations between the influence of changes in the local Schumann resonance on the functional state of the cardiovascular system and kidneys were not found. 4. The connection of the Earth's local geomagnetic field with kidney function may be another new unexplored pathogenetic mechanism in cardiorenal syndrome and noncommunicable chronic diseases.

Keywords: noncommunicable diseases; cardiorenal syndrome; kidney disease; acute myocardial infarction; local Schumann resonance; Earth's magnetic field

Graphical abstract



now clear that the human body is a complex interconnected multi-hierarchical system in which all organs are functionally united and influence each other. This is confirmed by the fact that cardiovascular and renal diseases are often combined and cause mutual progression of pathology. As a result, more than 90 % of patients with heart failure have chronic kidney disease, and individuals with acute heart failure develop acute kidney injury. According to the existing consensus (the Acute Dialysis Quality Initiative conciliation conference held in Venice in 2008), a pathological combination of cardiovascular and kidney diseases, when acute or chronic dysfunction in one organ caused acute or chronic dysfunction in another, was called cardiorenal syndrome [7–9].

The leading causes of kidney injury in cardiovascular disease are renal hypertension and the adverse effects of diuretic therapy, which lead to hypovolemia, hypokalemia, and nephron damage [10–13].

The kidneys are the most important metabolic organ involved in humoral regulation, water and electrolyte metabolism, and microcirculation. Therefore, impaired renal function leads to fluid retention in the body, metabolic acidosis, and electrolyte imbalance of potassium, sodium, calcium, and magnesium. This, accordingly, creates an additional load of fluid on the heart, reduces the sensitivity of beta-adrenergic receptors to endogenous catecholamines, disrupts the formation of action potentials in cardiomyocytes and contributes to the progression of cardiovascular

Introduction

Relevance explained

Despite the great successes of medicine in all areas of its activity, a pandemic of noncommunicable chronic diseases (NCDs) continues in the world. At the same time, cardiovascular diseases are still the main cause of death and disability [1, 2], and chronic kidney disease is widespread (10–13 % of the population, it affects up to 800 million people worldwide), irreversible, progressive and is associated with higher cardiovascular risk [3–6].

Medical science has thoroughly studied the pathogenesis of cardiovascular and kidney diseases. However, it is

diseases [6, 13, 14]. Renal dysfunction is associated with a higher incidence of recurrent myocardial ischemia, myocardial infarction (MI), stroke, major bleeding complications, acute heart failure, atrial and ventricular fibrillation. Even a slight decrease in renal function significantly aggravates the course of the underlying cardiac pathology, while simultaneously increasing the frequency of complications, risk of death, and, conversely, a decreased myocardial contractility affects kidney function in the most negative way [10, 15, 16]. Therefore, the further search for new approaches to solving these problems remains absolutely relevant.

Magnetoelectrochemical theory of metabolism

A promising direction for searching for new components of the pathogenesis of NCDs, in particular cardiorenal syndrome, are approaches from the positions of magnetobiology and complementary medicine, including modern biophysical knowledge about the structure of the micro level of matter [17, 18]. This is due to the transition of science to the level of understanding of quantum processes. Now modern scientists have the opportunity to develop aspects of quantum pathogenesis. New fundamental knowledge about the structure of tissues of the human body at the micro level can change the scientific view on the pathogenesis of NCDs and cardiorenal syndrome. Briefly and simplified, these ideas can be presented as follows.

The modern paradigm of ideas about the microstructure of matter is based on the fact that at levels above 10^{-14} nm, all atoms have an electromagnetic structure and consist of electromagnetic fields. All matter on planet Earth and within the human body are made up of about 100 types of atoms. Regardless of the type, all atoms consist of a nucleus, an electron shell and are divisible. They consist of field structures — fermions, which are united by the fundamental forces of field electromagnetic, strong, weak nuclear interactions, the carriers of which are bosons. Accordingly, all parts of the atom are different forms of energy. The total energy that forms atoms determines their corresponding electrical charges. This determines the exchange interaction of electrons between atoms, the primary properties of atoms and the objects formed by them (molecules, etc.) at the macro level of the world. Accordingly, all chemical reactions are the result of the exchange interaction of electrons between atoms, and the chemical reactivity of molecules is a quality that is determined by electromagnetic characteristics of the atoms that form them. Thus, the substances they form are also different forms of energy at the micro level of their organization [19–22]. This completely changes the scientific understanding and understanding of the structure of the human body. It turns out that all the tissues of the human body, at the micro level of structural organization, are also conglomerates of electromagnetic fields. Therefore, all processes of metabolism of substances in the human body are the result of electromagnetic to chemical interactions between atoms and molecules.

Important scientific discoveries included understanding the role of magnetoelectric processes in the functioning of cell membranes of the human body [23], the role of water [24] and electromagnetic signaling [25] in the intercellular

communication *in vivo*. Systematization and analysis of new fundamental knowledge accumulated by world science led to the conceptualization of the magnetoelectrochemical theory of metabolism [22, 26–28]. Now in modern science there is another new idea about the structure and functioning of the human body — the electromagnetic, or frequency-response model. According to this model, it is clear that: 1) the entire human body is formed by different types of electromagnetic energies; 2) electromagnetic processes determine all types of chemical reactions between molecules in the human body *in vivo*; 3) electromagnetic processes and electromagnetic fields of the morphological structures of the human body (membranes, cells, tissues, organs, etc.) form the basis of electromagnetic signaling, which allows the cells of the body to be a single whole and function. The cessation of electromagnetic processes in cells means their death [22, 26, 28].

All this new fundamental knowledge opens up the possibility for medical science to search for new mechanisms of the pathogenesis of NCDs at the quantum level. Now, through magnetobiology approaches, we can try to develop fundamentally different aspects of the pathogenesis of some of the most important NCDs — cardiovascular and kidney diseases.

Local Earth's magnetic field and cardiorenal axis

Since the human body at the micro level of its structure is a conglomerate of electromagnetic energy, all metabolic processes in it are determined and are the result of electromagnetic to chemical interaction, the influence of external electromagnetic fields on humans should have clinical significance in the pathogenesis of NCDs. For example, the influence of the absence of the Earth's magnetic field on the human body, etc., has been proven [29–35]. The cardioprotective effect of stressful conditions by weak magnetic fields in the Schumann resonance band has been found [36] as well as subjective and objective improvement in the state of patients during the treatment of sleep disorders with Schumann resonance frequencies [37].

To understand the pathogenesis of NCDs, it is important that the Earth's magnetic field is constantly changing. It is characterized by daily, weekly, monthly, annual, etc. cycles of oscillations. In winter, the spectral power of the Earth's local magnetic field decreases. In spring, it begins to increase and reaches its maximum in summer. In autumn, the magnetic field strength begins to decrease to its minimum point in winter (data from the Lithuanian magnetometer GCI003 are available from: <https://www.heart-math.org/research/global-coherence/gcms-live-data/>). These changes can affect the processes occurring in the human body. The health literature has found that both weak and strong magnetic fields are associated with health effects [32, 35, 38–42]. Low-frequency magnetic fields have a positive effect on humans [36], however, high frequencies can cause stress reactions in human regulatory systems [38, 43, 44]. People may have different sensitivity to magnetic field frequencies depending on age, gender and health status [29, 34, 45].

It has also already been found that Schumann resonances, certain dominant frequencies of the Earth's electromagnetic field, have a fundamental influence on the human body. As it turned out, the frequency ranges of Schumann resonances coincide with the frequencies of electrical activity of the brain and can be considered as related processes. At the same time, it has already been shown that high-frequency waves of Schumann resonances have a stressful effect on living organisms [46–56]. It is the high-frequency ranges of Schumann resonances that can be a pathogenetic component, which causes destabilization of the clinical condition in patients with NCDs. Therefore, we consider the study of the frequency ranges of Schumann resonances to be the most promising at this scientific stage.

Since 2014, the Lithuanian University of Health Sciences (LUHS) has begun studying the influence of the Earth's electromagnetic field and Schumann resonance ranges on the pathogenesis of cardiovascular diseases. Thanks to the directorate of the institute, Lithuania received and began to use an extremely sensitive magnetometer (pT sensitivity), the only one of a kind in Europe. Currently, there are six such magnetometers across the globe: USA, Canada, Saudi Arabia, New Zealand, South Africa, and Lithuania. By using magnetometer's live data, we can observe changes in the local earth's time-varying magnetic fields in Lithuania and compare it with medical data. It has been found that changes in the Earth's electromagnetic field have a role in the pathogenesis of cardiovascular diseases and affect their incidence [45, 49–56].

The functioning of the cardiovascular system and kidneys is closely related through the metabolic processes of the cardiorenal metabolic axis [57–59]. Therefore, it is logical to hypothesize that changes in the Earth's electromagnetic field should also affect the pathogenesis of kidney disease if they influence the functioning of the cardiovascular system. Studies on the influence of changes in the Earth's electromagnetic field on the function of the urinary system have never been carried out in world science before, according to the literature we have studied. In 2022, an analysis of correlations between the interaction of the Earth's magnetic field and episodes of kidney disease was performed for the first time. However, questions about the existence of the influence of the Earth's electromagnetic field on the cardiorenal axis remain unanswered for now. The search for new pathogenetic links of cardiorenal syndrome should be continued. Therefore, the aim of this study was to compare the possible influence of the Earth's electromagnetic field on the occurrence of episodes of kidney disease and myocardial infarction in order to search for new pathogenetic components of cardiorenal syndrome and deepen fundamental knowledge.

Materials and methods

Organizational data

Scientific work was carried out in conjunction with the following scientific institutions: 1) LUHS (the cooperation coordinator is Head of the Nephrology Department, prof. I.A. Bumblyte and senior researcher of the Laboratory of Automation of Cardiology Research of the Institute of Cardiology of the LUHS, prof. A. Vainoras); 2) Poltava State

Medical University (the cooperation coordinator is Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine, prof. M. Potyazhenko); 3) HeartMath Institute, USA (the cooperation coordinator is director of research at the Institute and project coordinator of GCI's Global Coherence Monitoring System R. McCraty); 4) Kaunas University of Technology, Lithuania (the coordinator of the mathematical part is M. Landaukass, assoc. prof. of the Department of Mathematical Modelling).

The analysis of the presented data is a fragment of research work of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of Poltava State Medical University titled “Development of algorithms and technologies for implementing a healthy lifestyle in patients with noncommunicable diseases based on the study of functional status” (state registration number 0121U108237, UDC 613:616-056-06:616.1/9-03) and it is a fragment of a research project of the LUHS on the topic “Investigation of interactions between the Earth's magnetic field variations and human and animal health and behavior”.

Magnetometer data

The local time-varying magnetic field intensity was measured using magnetometer situated in Lithuania, which is part of the Global Coherence Monitoring Network. Two magnetic field detectors (Zonge Engineering Inc.) ANT4 are positioned in north/south and east/west. Data used in the analysis is from the east-west direction. Signals from the magnetometers were digitized with a 24-bit data acquisition system (Symmetric Research, Las Vegas, NV) at a rate of 130 Hz and uploaded hourly to a cloud storage for offline processing. The overview of the magnetometer's data is available on web page (<https://www.heartmath.org/research/global-coherence/gcms-live-data/>). Hourly data files were downloaded to a PC workstation for post-processing where each file was transformed into consecutive 30-second-long segments. The power spectral density (PSD) was calculated for each segment. All PSD segments for each hour were then averaged together. The sum of the PSD in the frequency range of 0–65 Hz was calculated for each hour in the study period. In the estimated power curve, there is a series of dominant Schumann resonance frequencies, which are divided into ranges that overlap with the EEG wave classification (as related processes): 0 to 3.5 Hz — delta waves (P1), 3.5 to 7 Hz — theta waves (P2), 7 to 15 Hz — alpha waves (P3), 15 to 32 Hz — beta waves (P4), 32 to 100 Hz — gamma waves (P5) [46, 47]. Mean power of local magnetic field fluctuations in Lithuania is measured in $\text{pT}^2 \text{ s}^2$ in five different frequency ranges, which overlaps the Schumann resonance and EEG frequency ranges (we named them SDelta (0–3.5 Hz), STheta (3.5–7 Hz), SAlpha (7–15 Hz), SBeta (15–32 Hz) and SGamma (32–66 Hz) to distinguish from the EEG bands). Average readings of Schumann's local Earth's magnetic field dynamics and hospitalization data were compared by calendar weeks of the year.

A spectral analysis of the magnetometer data was made and is summarized below.

Consider magnetic field intensity $\{I_t\}_{t=0}^{N-1}$, where t is discrete time variable.

$$f(\omega) = \sum_{t=0}^{N-1} I_t \cdot e^{\frac{-2\pi i t \omega}{N}}, t \in \mathbb{Z}. \quad (1)$$

In order to transform $\{I_t\}_{t=0}^{N-1}$ to the frequency domain, the discrete Fourier transform (DFT) (Eq. (1)) was used. The drawback of DFT is that one cannot observe the change in spectral density over time unless sequentially computing DFT. To achieve this, the short-time Fourier transform (STFT) was used.

$$F(\tau, \omega) = \sum_{t=-\infty}^{\infty} I_t \cdot \xi(t - \tau) e^{-it\omega}, t \in \mathbb{Z}. \quad (2)$$

STFT for $\{I_t\}_{t=0}^{N-1}$ is represented by Eq. (2). In fact, this is essentially the analogue for Eq. (1) but applied to the function $I_t \cdot \xi(t - \tau)$. $\xi(t)$ is a so-called windowing function, which has a value close to 1 in a subdomain of t centered on 0 and a value close to 0 elsewhere. The units of $f(\omega)$ and $F(\tau, \omega)$ are pT · s due to the fact that the intensity of the magnetic field is measured in pT.

$$S(\tau, \omega) = |F(\tau, \omega)|^2. \quad (3)$$

Spectrograms investigated in this work is the squared modulus of STFT (Eq. (3)). Originally, units of a spectrogram would be pT² · s². $S(\tau, \omega)$ is often referenced as power spectral density. Thus, the value of $S(\tau, \omega)$ is interpreted as signal power at the time interval $\Delta\tau$ starting at the time moment t and at the frequency range $\Delta\omega$ correspondingly starting at the frequency ω .

More detailed algebraic and spectral analysis of local magnetic field intensity is presented in [60].

Participants

This theoretical comparative exploratory study analyzed the influence of local Schumann resonances of the Earth's magnetic field on the occurrence of episodes of kidney disease according to hospitalizations to the Nephrology Department of the University Hospital at the LUHS and on the occurrence of myocardial infarction according to hospitalizations to the Cardiology Department of the University Hospital of the LUHS.

Data about hospitalizations to the Nephrology Department of University Hospital at the LUHS and the dynamics of Schumann resonances in local Earth's magnetic field were analyzed in a retrospective exploratory study. The study period was from January 1, 2021 to December 31, 2021. Admission data for 1340 patients with kidney disease over the period were included in the study. Cases of non-core hospitalizations without kidney pathology were excluded from the analysis. The proportion of emergency hospitalization was 52 % (699/1340). 53 % (716/1340) of patients were men (mean age is 59.10 ± 17.23 years, Me of 60.80 years), 47 % (624/1340) were women (mean age is 62.96 ± 17.55 years, Me of 65.2 years).

Data about hospitalizations to the Cardiology Department of University Hospital at the LUHS and dynamics of local Earth's magnetic field Schumann resonances were analyzed in a retrospective exploratory study. The study period was from January 1, 2016 to December 31, 2016. Ad-

mission data for 703 patients with cases of acute myocardial infarction over the period were included in the study. 62 % (435/703) of patients were men (mean age is 63.44 ± 11.65 years, Me of 63 years), 38 % (268/703) were women (mean age is 73.21 ± 10.45 years, Me of 75 years).

All applicable ethical rules have been observed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Prism 5.0 software package. The data obtained are presented as mean values with their standard deviation of the mean (STDEV) error ($M \pm STDEV$). Nonparametric Mann-Whitney U-test was used to compare and determine the statistical significance of differences in statistical properties between groups. The differences were considered significant at $p < 0.05$. Pearson coefficient for the linear correlation between two variables was calculated. The level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Other scientific methods

General scientific (dismemberment and integration of elements of the studied system, imaginary experiment, logical analysis, induction, deduction, and synthesis of knowledge) and theoretical methods (method of constructing theory, logical methods, and rules of normative nature) were used in this study.

Results

When comparing changes in the strength of the Earth's local magnetic field in 2016 and 2021 (Fig. 1), it was found that the spectral power of the Earth's local time-varying magnetic field decreased in winter, increased in spring, was highest in summer, decreased again in autumn and continued the trend to its lowest point in winter (data from the Lithuanian magnetometer GCI003 from the website: <https://www.heartmath.org/research/global-coherence/gc-ms-live-data/>). Thus, changes in the strength of the Earth's local magnetic field in 2016 and 2021 were considered comparable in such a way that they correspond to the known characteristic annual dynamics of the Earth's local electromagnetic fields [45].

In a previous scientific study, a relationship was found between the number of hospitalizations of patients with nephrological pathology per week and the average weekly geomagnetic field strength in different frequency ranges (Fig. 2). A correlation was also revealed between the number of acute ST-segment elevation myocardial infarction cases per week and the average weekly geomagnetic field strength in different frequency ranges (Fig. 3). This allowed to conclude that cases of hospitalization of males and females both with nephrological pathology and MI are statistically significantly associated with seasonal changes in the local geomagnetic field. Thus, changes in the Earth's electromagnetic field are related to the functional state of the cardiovascular system (the occurrence of myocardial infarction) and the condition of the kidneys (the number of hospitalizations with nephrological pathology). A comparative analysis of annual correlation graphs found that each study had a certain graphical similarity and general trends

in the dynamics of indicators. This confirmed the presence of a general dependence of reactions to the external electromagnetic field of the Earth in female and male patients both with nephrological pathology (Fig. 2) and myocardial infarction (Fig. 3).

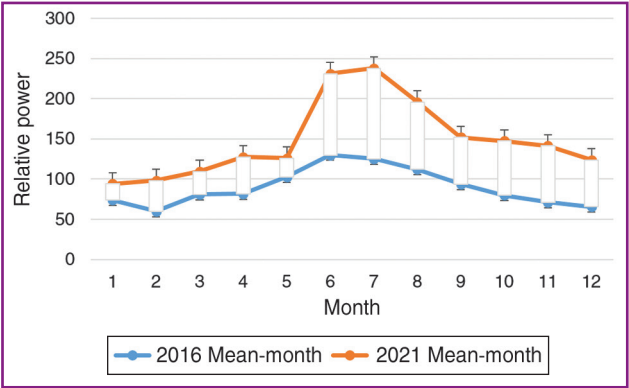


Figure 1. The changes in power of local Earth's magnetic field in Lithuania (GCI003) during 2016 and 2021

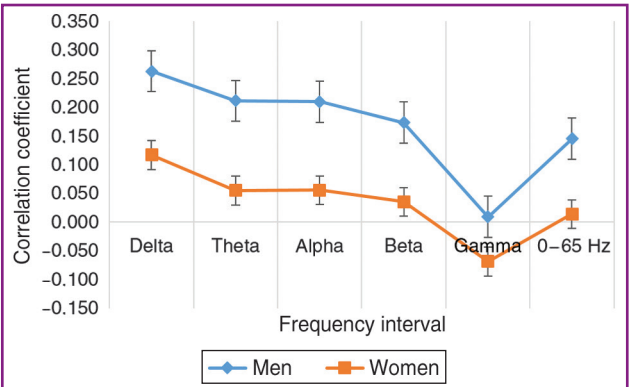


Figure 2. Coefficients of correlation between number of weekly cases of kidney disease among men and women and mean magnetic power in different frequencies for the whole year (data from the LUHS Nephrology Clinic, 2021). Difference between genders is non-significant

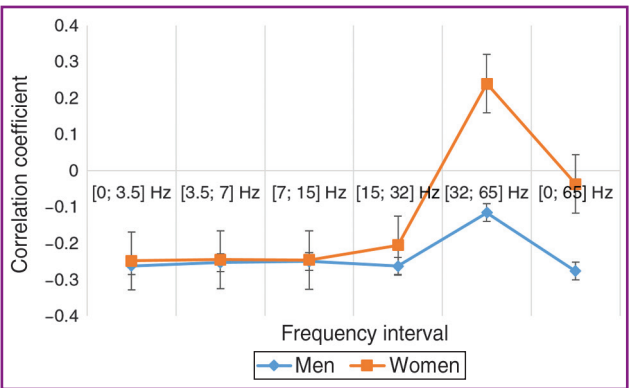


Figure 3. Coefficients of correlation between number of weekly cases of MI in older (> 63 years) men group and women and mean magnetic power in different frequencies for the whole year (data from the LUHS Cardiology Clinic, 2016). Difference between genders is non-significant

Analysis of annual correlations in both studies demonstrated that in nephrological patients of both sexes, all correlation coefficients in all ranges of Schumann resonances were positive, except for a negative correlation coefficient P5 (SGamma) [32; 65] Hz ($r = -0.069$; $p = 0.313$) in the female group. This fact and the presence of reliable dynamics of the correlation coefficient P5 (SGamma) [32; 65] Hz ($r = 0.009$; $p = 0.475$) in the male group indicates that higher magnetic field intensity in this frequency range is associated with a decreased incidence of kidney disease (Fig. 2). In cardiac patients of both sexes, the opposite situation was observed: all correlation coefficients in all Schumann resonance ranges were negative, except for a positive correlation coefficient P5 (SGamma) [32; 65] Hz ($r = 0.240$, $p = 0.455$) in the female group. This fact and the presence of dynamics of the correlation coefficient P5 (SGamma) [32; 65] Hz ($r = -0.115$; $p = 0.424$) in men indicates that higher magnetic field intensity in this frequency range is associated with an increase in the number of myocardial infarctions (Fig. 3). Thus, we obtained data that a higher magnetic field intensity in the gamma range from 32 to 65 Hz as a pathogenetic component can destabilize the cardiovascular system, but at the same time it is associated with a positive effect on the

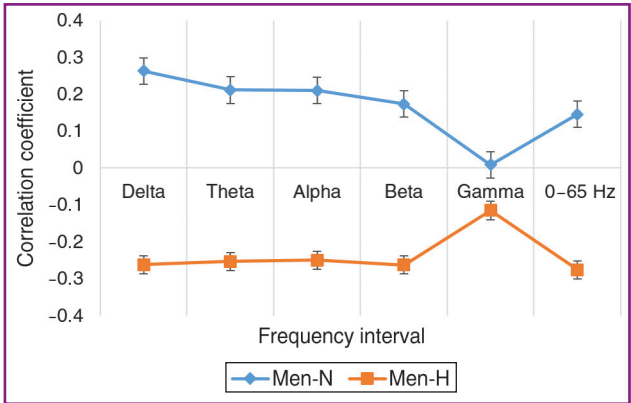


Figure 4. Correlation coefficients in men admitted to nephrology and heart departments (data from the LUHS Cardiology Clinic, 2016, and from the LUHS Nephrology Clinic, 2021)

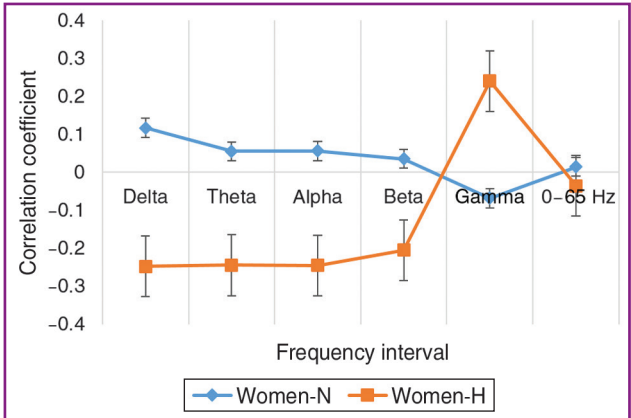


Figure 5. Correlation coefficients in women admitted to nephrology and heart departments (data from the LUHS Cardiology Clinic, 2016, and from the LUHS Nephrology Clinic, 2021)

state of nephrological pathology. Based on this, we can tentatively assume the opposite direction of the influence of the Earth's electromagnetic field on the pathogenetic mechanisms of renal and cardiovascular diseases. This is clearly demonstrated by comparing the correlation coefficients between the incidence of kidney disease and myocardial infarction in men (Fig. 4) and women (Fig. 5). The Earth's stronger magnetic field in the gamma range contributes to an increase in the incidence of myocardial infarction, which is confirmed by the large number of patients during this period. Under the same conditions, a decrease in the incidence of kidney disease has been detected. This opposite direction is observed for both sexes. But in women the reaction is stronger, which is confirmed by a larger difference in correlation coefficients (Fig. 5).

Discussion

Based on the results of this study, we can tentatively assume the opposite direction of the influence of the Earth's electromagnetic field on the pathogenetic mechanisms of renal and cardiovascular diseases. This makes us understand that science still does not know enough about the metabolic interactions in the cardiorenal axis and that there are unknown pathogenetic components of the cardiorenal syndrome due to the influence of local Schumann resonance. To search for scientific truth, let's discuss possible mechanisms of influence of the Earth's local electromagnetic field — Schumann resonance on the cardiovascular and urinary systems.

It has long been believed that the Earth's static magnetic field does not affect humans, while alternating magnetic fields such as power frequency fields [61] and pulsed fields [62] may have adverse health effects and have therapeutic use, respectively [63–65].

A scientifically validated connection between the biological influence of the Earth's local electromagnetic field on humans is the fact that the frequencies of the Schumann resonance coincide with the frequencies of the human brain. It has been found that the brain rhythm of a sleeping person is a sinusoidal delta rhythm (frequency 0.3–4 Hz, amplitude 50–500 μ V). The rhythm of human brain activity in a completely relaxed state and transition to a state of sleep, anesthesia is a sinusoidal theta rhythm (frequency 4–8 Hz, amplitude 10–30 μ V). The rhythm of brain activity of a waking person in a state of abstract thinking is a sinusoidal alpha rhythm (frequency 9–13 Hz, amplitude 30–60 μ V), dominant in the occipital regions of the brain. The rhythms of brain activity of a waking person in the normal state are aperiodic beta rhythms, dominant in the frontal regions (frequency of the beta 1 rhythm 13–25 Hz, frequency of the beta 2 rhythm 25–35 Hz, amplitude 3–10 μ V). Sporadic oscillations in a state of wakefulness with a frequency of 35–100 Hz and an amplitude of 5–15 μ V are the gamma rhythm. The gamma rhythm coincides in frequency with muscle potentials, is observed when solving problems that require maximum concentrated attention, and makes it possible to judge the balance of inhibitory and excitatory impulses, helping to identify its disorders in a person. If the amplitude of the gamma rhythm is above 15 μ V, the electroencephalogram is considered pathological [64–67].

The first four harmonics of the Schumann resonance are recorded at frequencies of 7.8 (variations during the day ± 1.5 Hz), 14.5, 20, 26 Hz (with a spread of ± 0.3 Hz) and they coincide in the frequency range with the rhythms of the human brain. The physical mechanism for adjusting brain rhythms to the first harmonic of the Schumann resonance is forced resonance, since there is a coincidence of the frequency of the forcing effect (the local electromagnetic field of the Earth) and the natural frequency of the system (brain rhythms) [68, 69]. Another classic example of forced resonance is the response of the human body to a frequency of 40 GHz, which coincides with the resonant frequency of the tertiary structure of the DNA helix [70]. Apparently, the scientifically validated coincidence of frequencies of brain activity and Schumann resonance is a special case of general biological electromagnetic synchronization observed in the Solar system and in the biosphere.

The pathogenetic component of the influence of increased frequencies of the gamma range of the local electromagnetic field of the Earth can be described as the following chain of events of indirect impact on the human body: variations in the electron concentration in the ionosphere during electromagnetic disturbances lead to fluctuations in the frequencies and periods of the ionospheric resonator, which in turn may affect the rhythms of the components of the body. An increase in the frequencies of the gamma range causes resonance phenomena in the neurons of the brain. In response to this, a stress adaptation reaction of the body occurs, which leads to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and an increase in the production of stress hormones — catecholamines and glucocorticoids. These hormones influence the activation of factors of the blood coagulation system, primarily the aggregation activity of cellular elements, causing a spasm in the vessels of the microvasculature, up to the complete cessation of blood flow in the capillaries. This can lead to the development of ischemic foci in the tissues of the heart and brain.

Also, the direct impact of variations in the amplitudes of the local electromagnetic fields of the Earth can be realized through the mechanism of direct interaction with nanocrystals of ferrimagnetic minerals of the cells of the human body, for example, with magnetite (Fe_3O_4). Biogenic magnetite is found in the brain and other human organs, it is of biogenic origin and is gradually formed as a result of crystallization directly in the cells of the body. The presence of magnetite in living cells and organisms is one of the possible reasons for their sensitivity to weak magnetic fields and local electromagnetic fields of the Earth. Ferromagnetism remains a viable biophysical mechanism for sensory transduction and provides a basis for initiating behavioral studies of human magnetoreception [68, 71]. There is a theory that geomagnetic field disturbances affect the nerve centers of cardiovascular regulation [63, 72]. This was experimentally confirmed when assessing baroreflex sensitivity by the response of blood pressure and heart rate to intravenous injections of phenylephrine and nitroprusside. A significant negative correlation was found with increasing geomagnetic field disturbance and baroreflex sensitivity, heart rate variability and

blood pressure. Decreased baroreflex sensitivity may lead to increased mortality after myocardial infarction [73].

The close connection between the regulation of brain activity and the functions of the cardiovascular system has been sufficiently studied. Therefore, the situation seems quite logical when the increasing contribution of the frequencies of the gamma range of the local electromagnetic field of the Earth can activate the central structures of the brain in people with certain pathological metabolic and morphological changes in the cardiovascular system and force them, through a system of cascade reactions, to destabilize processes and cause myocardial infarction, as, for example, in this study. It would be quite expected to get the same reaction from the urinary system. But, as this study has shown, here we have an opposite result. Since the contribution of the gamma band increased, the number of hospitalizations for kidney disease decreased, it appears that the gamma band may have a stabilizing effect on the functioning of the urinary system. And this makes our understanding of the role of the electromagnetic pathogenetic component in the cardiorenal metabolic axis even more complex and still difficult to fully explain. This requires additional clinical and theoretical research. Now we can only discuss possible hypothetical mechanisms. In a chain of logical thoughts, we propose to go from the opposite. What idea or model can be the starting point for studying and understanding these processes?

On the one hand, we propose to start logical reasoning with the concept of the magnetoelectrochemical theory of metabolism and the fact that all tissues, molecules, atoms and subatomic structures and all micro level processes (nano level and deeper) are the result of electromagnetic interaction and exhibit the properties of wave-frequency duality. Therefore, every atom, ion, molecule, etc. have characteristic frequency and can have a resonant response to the same frequency from the environment. There are scientific works describing the existence of bioeffective frequencies in the range of 0.3–30 Hz, causing resonance of bound ions. These ions can be considered isotropic oscillators that carry a charge. This mechanism is assumed to be associated with resonances of ions that regulate the rate of biochemical reactions in the cells of biological systems. It is described in the scientific literature as cyclotron resonance [74–80]. Laboratory data demonstrate the influence of the ion cyclotron mechanism on the regulation of isolated myocardial cells [81]. The mechanism at the micro level is somewhat clear. But how can it be extrapolated to macroprocesses at the kidney level?

A living human body is a complex multi-hierarchical system whose life activity is accompanied by many micro- and macroscopic processes. The body exists thanks to the close connection and coordination of the activities of its organs and systems. It has been scientifically proven that this consistency is determined by numerous oscillatory processes at different levels of the hierarchy of the body's life systems (starting with redox processes in the cell and ending with oscillatory interactions between various organs) [22, 23]. In a living organism, oscillations of various types simultaneously exist, for example, mechanical and electrical, and

the excitation of one type of oscillations can lead to the excitation of others (mechanical movements are caused by the propagation of a nerve impulse, electrical processes in the heart tissues cause mechanical contraction of the heart and the appearance of a pulse wave in the vessels, etc.). Thus, there are systemic information processes in the human body, and it can translate one signal into another. This gives the opportunity to perceive vibrational information of all types, quickly react and adapt to changes in the external environment. A classic example is the consideration of heart rate as a systemic information process through which regulation and metabolism are carried out in the body. From a biophysical position, an organism is a self-oscillating and nonlinear system. This implies the existence of a system of resonators, “devices” for replenishing energy, a nonlinear limiter for the growth of oscillations, and feedback between the resonator and the energy source. The nervous system has a high speed of signal transmission and is responsible for feedback throughout the entire body. At the level of organs and tissues, feedback is provided by electrochemical processes and mechanical movements in the oscillatory systems. And here we can put forward a hypothesis that the kidneys as a paired organ of significant size and function, due to many electrochemical processes associated with ion exchange, have individual frequency-wave characteristics and, apparently, reactions to the local electromagnetic fields of the Earth that are still unknown to science. This requires further study.

Blood is also a magnetically saturated medium that can exhibit properties of magnets because it contains red blood cells, hemoglobin, which includes iron atoms with a non-zero magnetic moment. Therefore, the local electromagnetic fields of the Earth may have an effect on the blood by changing the distribution of ions and their transport through the human erythrocyte membrane. This leads to a change in the electrical potential of erythrocytes, in the processes of depolarization of membranes and in their structures. In erythrocytes whose membranes were exposed to an electromagnetic field, changes in the transfer of electrogenic sodium and potassium ions, a decrease in electrical mobility, an increase in membrane permeability and activation of their aggregation properties were observed. Spontaneous magnetization of an array of particles can lead to the appearance of groups with an ordered packing of particles due to the parallel orientation of their magnetic moments. Moving in the vascular bed, such a group represents a soliton-like object [63, 82–84]. The formation of such objects in the blood stream is obviously facilitated by the phenomenon of reversible aggregation of erythrocytes. Since an object moves due to a change, for example, in the lumen of the vascular bed, its magnetic flux inevitably changes, then, in accordance with the law of electromagnetic induction, electric currents will arise, seeking to compensate for differences in the magnetic flux. Because blood plasma contains a large number of ions, it is electrically conductive. Electric currents induced by moving objects can cause increased plasma circulation around them, and, consequently, around each red blood cell. Since the kidneys are an organ whose functions are closely related to the blood flow, this mechanism can influence their general electromagnetic state and response to exposure.

Research results have been published [85, 86] that further confirm the existence of the human magnetic sense and suggest an underlying quantum mechanical mechanism for magnetoreception. It has been found that a magnetic field resonance mechanism provides light-dependent magnetic orientation in humans. The subjects' magnetic orientation was sensitive to the wavelength of incident light and critically dependent on the blue light reaching the eyes. These reactions appear to be mediated by a mechanism dependent on the resonance of the magnetic field, as evidenced by the impairment or enhancement of the ability to navigate using radiofrequency magnetic fields at the Larmor frequency and the dependence of these effects on the angle between the radiofrequency and geomagnetic fields [85–87].

We want to put forward another hypothesis that explains the different responses of the cardiovascular system and kidneys to changes in the Earth's external magnetic field. It is based on the fact that the tissues of the heart and kidneys have a fundamentally different atomic composition. An atom of each substance has individual quantum mechanical characteristics and therefore each atom is characterized by its own physical feature of changing the magnetic moments of electrons and atomic nuclei when interacting with an external magnetic field. Atoms of different chemical elements interact differently with an external magnetic field, depending on which class of magnets they belong to. There are three classes of atoms of chemical elements or substances consisting of them: diamagnetic, paramagnetic, and ferromagnetic. The human body is 99 % composed of such chemical elements as carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen. Of these, 60 % is hydrogen, which probably plays an important role in the response to changes in external electromagnetic fields. Hydrogen, carbon, silicon, phosphorus, sulfur, chlorine, copper, iodine, bromine are diamagnetic, and they are magnetized against an external magnetic field. Oxygen, sodium, magnesium, potassium, calcium are paramagnetic, and they are magnetized in an external magnetic field in the direction of the field [22]. An increase in the strength of the external magnetic field will lead to an increase in the oppositely directed magnetic moments of elements belonging to diamagnets and paramagnets, and to an increase in the precessional effect of vibrations of the electron orbits of individual atoms. Since the atomic composition and content of microelements in the heart and kidneys are a priori different, the total reaction of the moments of their constituent atoms possibly determines the further different functional response of these organs to changes in the local field of the Earth. This is a simple and logical explanation for our results. But it needs additional theorization to be confirmed.

It must be said that, of course, the use of magnetobiology approaches in clinical medicine research is a new and absolutely promising direction. It has been scientifically demonstrated that both weak and strong magnetic fields are associated with negative health effects [38, 39]. Each living organism has a specific sensitivity to the strength and frequency of oscillations of magnetic fields [50, 74, 76, 77]. Modern biophysical knowledge about the role of electromagnetic fields in the structural and functional organization of the human body, in particular the concepts of the

magnetoelectrochemical theory of metabolism, determines the importance of further study on the influence of external constant electromagnetic fields on humans and the pathogenesis of NCDs. One cannot but agree with the fact that conducting such studies is quite difficult and is still methodologically imperfect. Very often, the results obtained raise new questions for scientists instead of answers.

Study limitations

This study has several limitations. The results compared were obtained in different years and this was a limitation of this study. The fact that the studies were conducted in different years did not fundamentally affect the results of the analysis, since the general trend of the relationship between the Earth's electromagnetic field and cases of diseases was compared in order to find new links in the pathogenesis of cardiorenal syndrome. These studies were carried out only in patients who were hospitalized to the departments of the University Hospital at the LUHS. They did not evaluate the possible effect of the Earth's electromagnetic field on other concomitant pathologies of internal organs. The effect on specific kidney diseases was not assessed, since the study was performed as an exploratory one. The research did not evaluate solar activity or other weather conditions that could have an additional effect beyond changes in the local geomagnetic field.

Conclusions

1. Changes in the Earth's electromagnetic field of the local Schumann resonance (SGamma) are related to the functional state of the cardiovascular system (the occurrence of myocardial infarction) and the condition of the kidneys (the number of hospitalizations with nephrological pathology).

2. It can be assumed that the effect of the Earth's electromagnetic field of the local Schumann resonance (SGamma) on the pathogenetic mechanisms of kidney disease is in the opposite direction of that on the cardiovascular one.

3. Reliable gender differences in the influence of changes in the local Schumann resonance on the functional state of the cardiovascular system and kidneys were not found when analyzing studies.

4. The connection of the Earth's local geomagnetic field with kidney function may be another new unexplored pathogenetic mechanism of cardiorenal syndrome and NCDs.

To finally resolve the issue of the local Schumann resonance influence on kidney function, research must be continued and an analysis of the relationship between Schumann resonances and chronic kidney diseases must be performed.

References

1. *The Lancet. Non-communicable diseases: what now?* *Lancet*. 2022 Mar 26;399(10331):1201. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00567-0.
2. Kostova D, Richter P, Van Vliet G, Mahar M, Moolenaar RL. *The Role of Noncommunicable Diseases in the Pursuit of Global Health Security*. *Health Secur*. 2021 May-Jun;19(3):288-301. doi: 10.1089/hs.2020.0121.
3. Ammirati AL. *Chronic Kidney Disease*. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.

4. Dąbek B, Dybiec J, Frąk W, et al. Novel Therapeutic Approaches in the Management of Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023 Oct 11;11(10):2746. doi: 10.3390/biomedicines11102746.
5. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim. Care*. 2020 Dec;47(4):585–595. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.001.
6. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):786–802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5.
7. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021 Apr;37(2):335–347. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.003.
8. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840–e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
9. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, et al. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers. *Biomolecules*. 2021 Oct 26;11(11):1581. doi: 10.3390/biom11111581.
10. Li X, Lindholm B. Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol*. 2021 Oct 26;11(11):1581. doi: 10.1159/000528560.
11. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
12. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294–1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
13. Qian Q. Salt, water and nephron: Mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2018 Oct;23 Suppl 4(Suppl Suppl 4):44–49. doi: 10.1111/nep.13465.
14. Cherney DZL, Ltyryn Y, McCullough PA. Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Chronic Kidney Disease: Potential for Targeting Inflammation With Canakinumab. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 29;71(21):2415–2418. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.008.
15. Fechner E, Smeets ETHC, Schrauwen P, Mensink RP. The Effects of Different Degrees of Carbohydrate Restriction and Carbohydrate Replacement on Cardiometabolic Risk Markers in Humans-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):991. doi: 10.3390/nu12040991.
16. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177–e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
17. Minser OP, Potiazhenko MM, Nevoit GV. Evaluation of the human bioelectromagnetic field in medicine: the development of methodology and prospects are at the present scientific stage. *Wiad Lek*. 2019 May;72(5 cz 2):1117–1121. doi: 10.36740/WLek201905231.
18. Mintser OP, Semenets VV, Potiazhenko MM, Podpruzhnykov PM, Nevoit GV. The study of the electromagnetic component of the human body as a diagnostic indicator in the examination of patients with non-communicable diseases: problem statement. *Wiad Lek*. 2020 June;73(6):1279–1283. doi: 10.36740/WLek202006139.
19. Wells JD. *Discovery Beyond the Standard Model of Elementary Particle Physics*. Switzerland AG: Springer Nature; 2020. 69 p. doi: 10.1007/978-3-030-38204-9.
20. Paganini P. *Fundamentals of Particle Physics: Understanding the Standard Model*. Cambridge University Press; 2023. 550 p. doi: 10.1017/9781009171595.
21. Hübsch T. *Advanced Concepts in Particle and Field Theory*. Cambridge University Press; 2023. 575 p. doi: 10.1017/9781009291507.
22. Minser OP, Potyazhenko MM, Nevoit GV. *Magnetochemical Theory of Metabolism. Volume 1 Conceptualization*. Interservice; 2021. 354 p. Ukrainian.
23. Nevoit G, Bumblyte IA, Potyazhenko M, Minser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of cell membranes. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2022 June 30;5(1):22–34. doi: 10.21595/chs.2022.22787.
24. Nevoit G, Bumblyte IA, Potyazhenko M, Minser O. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of water. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2022 December 27;5(2):45–57. doi: 10.21595/chs.2022.23089.
25. Nevoit G, Bumblyte IA, Potyazhenko M, Minser O, Vainoras A. Modern biophysical view of electromagnetic processes of the phenomenon of life of living biological systems as a promising basis for the development of complex medicine: the role of biophotons. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2023 June 25;6(1):1–15. doi: 10.21595/chs.2023.23443.
26. Minser OP, Potyazhenko MM, Vainoras AL, Bumblyte I, Nevoit G. Informational analytical representations of the Magnetochemical Theory of metabolism, life and health. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;5(39):232–246. doi: 10.26693/jmbs07.05.232.
27. Nevoit GV. Magnetochemical concept of metabolism: postulates and main conclusions. Part 1. Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2021;21(1):203–209. Ukrainian. doi: 10.31718/2077-1096.21.1.203.
28. Mintser O, Potiazhenko M, Nevoit G. Informational analytical representations of the magneto-electrochemical theory of life and health. *Journal of Applied Interdisciplinary Research*. 2023 August 29;(2):91–98. doi: 10.26693/jmbs07.05.232.
29. Binhi VN, Prato FS. Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories. *PLoS One*. 2017 Jun 27;12(6):e0179340. doi: 10.1371/journal.pone.0179340.
30. Gurfinkel YI, At'kov OY, Vasin AL, Breus TK, Sasonko ML, Pishchalnikov RY. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. *Life Sci Space Res (Amst)*. 2016 Feb;8:1–7. doi: 10.1016/j.lssr.2015.11.001.
31. Hart DA. *Homo sapiens-A species not designed for space flight: health risks in low Earth orbit and beyond, including potential risks when traveling beyond the geomagnetic field of Earth*. Life (Basel). 2023 Mar 10;13(3):757. doi: 10.3390/life13030757.
32. Erdmann W, Kmita H, Kosicki JZ, Karzmarek L. How the geomagnetic field influences life on Earth: an integrated approach to geomagnetobiology. *Orig. Life Evol. Biosph*. 2021 Sep;51(3):231–257. doi: 10.1007/s11084-021-09612-5.
33. Xue X, Ali YF, Liu C, et al. Geomagnetic Shielding Enhances Radiation Resistance by Promoting DNA Repair Process in Human Bronchial Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 6;21(23):9304. doi: 10.3390/ijms21239304.

34. Binhi VN, Rubin AB. Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research. *Cells*. 2022 Jan 14;11(2):274. doi: 10.3390/cells11020274.
35. Martel J, Chang SH, Chevalier G, Ojcius DM, Young JD. Influence of electromagnetic fields on the circadian rhythm: implications for human health and disease. *Biomed J*. 2023 Feb;46(1):48-59. doi:10.1016/j.bj.2023.01.003.
36. Elhalel G, Price C, Fixler D, Shainberg A. Cardioprotection from stress conditions by weak magnetic fields in the Schumann Resonance band. *Sci Rep*. 2019 Feb 7;9(1):1645. doi: 10.1038/s41598-018-36341-z.
37. Huang YS, Tang I, Chin WC, et al. The Subjective and Objective Improvement of Non-Invasive Treatment of Schumann Resonance in Insomnia-A Randomized and Double-Blinded Study. *Nat Sci Sleep*. 2022 Jun 8;14:1113-1124. doi: 10.2147/NSS.S346941.
38. Hardell L. World Health Organization, radiofrequency radiation and health - a hard nut to crack (Review). *Int J Oncol*. 2017 Aug;51(2):405-413. doi: 10.3892/ijo.2017.4046.
39. Huss A, Peters S, Vermeulen R. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: A systematic review and meta-analysis. *Bioelectromagnetics*. 2018 Feb;39(2):156-163. doi: 10.1002/bem.22104.
40. Chevalier G, Ojcius DM, Young JD. Influence of electromagnetic fields on the circadian rhythm: implications for human health and disease. *Biomed J*. 2023 Feb;46(1):48-59. doi: 10.1016/j.bj.2023.01.003.
41. Wei Y, Wang X. Biological effects of rotating magnetic field: A review from 1969 to 2021. *Prog Biophys Mol Biol*. 2023 Mar;178:103-115. doi: 10.1016/j.pbmolbio.2022.12.006.
42. Liboff AR. A role for the geomagnetic field in cell regulation. *Electromagn Biol Med*. 2010 Aug;29(3):105-12. doi: 10.3109/15368378.2010.493129.
43. Pall ML. Microwave frequency electromagnetic fields (EMFs) produce widespread neuropsychiatric effects including depression. *J Chem Neuroanat*. 2016 Sep;75(Pt B):43-51. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.08.001.
44. Wu H, Chang W, Deng Y, et al. Effect of Simulated Geomagnetic Activity on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Dec 1;34(6):674-679. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0306.
45. Jaruševičius G, Rugelis T, McCraty R, Landauskas M, Berškien K, Vainoras A. Correlation between Changes in Local Earth's Magnetic Field and Cases of Acute Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Feb 26;15(3):399. doi: 10.3390/ijerph15030399.
46. Ray S, Maunsell JH. Differences in gamma frequencies across visual cortex restrict their possible use in computation. *Neuron*. 2010 Sep 9;67(5):885-96. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.004.
47. Jia X, Kohn A. Gamma rhythms in the brain. *PLoS Biol*. 2011 Apr;9(4):e1001045. doi: 10.1371/journal.pbio.1001045.
48. Zilli Vieira CL, Chen K, et al. Geomagnetic disturbances reduce heart rate variability in the Normative Aging Study. *Sci Total Environ*. 2022 Sep 15;839:156235. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.156235.
49. McCraty R, Atkinson M, Stolz V, Alabdulgader AA, Vainoras A, Ragulskis M. Synchronization of Human Autonomic Nervous System Rhythms with Geomagnetic Activity in Human Subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Jul 13;14(7):770. doi: 10.3390/ijerph14070770.
50. Alabdulgader A, McCraty R, Atkinson M, et al. Long-Term Study of Heart Rate Variability Responses to Changes in the Solar and Geomagnetic Environment. *Sci Rep*. 2018 Feb 8;8(1):2663. doi: 10.1038/s41598-018-20932-x.
51. Alabdulgade A, Macraty R, Atkinson M, et al. Human heart rhythm sensitivity to earth local magnetic field fluctuations. *Journal of Vibroengineering*. 2015;6(17):3271-3278.
52. Timofejeva I, McCraty R, Atkinson M, et al. Identification of a Group's Physiological Synchronization with Earth's Magnetic Field. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 1;14(9):998. doi: 10.3390/ijerph14090998.
53. Taletaviciene G, McCraty R, Pestininkas V, Vainoras A. Investigation of parallels between human basal metabolic features and local Earth magnetic field. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2021 June;4(1):31-37. doi: 10.21595/chs.2021.22123.
54. Taletaviciene G, McCraty R, Qammar NW, Ragulskis M, Vainoras A. Correlations between basal metabolic rate in humans with different age, gender, BMI and local earth magnetic field activity. *Journal of complexity in health sciences*. 2021;4(2):55-62. doi: 10.21595/chs.2021.22345.
55. Qammar NW, Petronaitis D, Jokimaitis A, et al. Long Observation Window Reveals the Relationship between the Local Earth Magnetic Field and Acute Myocardial Infarction. *Atmosphere*. 2023 July 31;8(14):1234. doi: 10.3390/atmos14081234.
56. Smalinskas V, Vainoras A, Ziubryte G, Jarusevicius G, Ragulskis MK, McCraty R. Investigation of 5-year interconnections between local Earth magnetic field fluctuations and acute myocardial infarction in Lithuania. *Asian review of environmental and Earth sciences*. 2022;9(1):1-8. doi: 10.20448/arees.v9i1.3786.
57. Shirani J, Meera S, Dilsizjan V. The Cardioresenal Axis: Myocardial Perfusion, Metabolism, and Innervation. *Curr Cardiol Rep*. 2019 May 20;21(7):60. doi: 10.1007/s11886-019-1147-3.
58. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jul 31;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x.
59. Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-Renal-Metabolic Care Models: Toward Achieving Effective Interdisciplinary Care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Nov;13(11):e007264. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007264.
60. Landauskas M, Vainoras A, Ragulskis M. Algebraic and spectral analysis of local magnetic field intensity. *Lietuvos matematikos rinkinys*. 2015;56(A):54-59. doi: 10.15388/LMR.A.2015.10.
61. Maslanyj M, Lightfoot T, Schütz J, Sienkiewicz Z, McKinlay A. A precautionary public health protection strategy for the possible risk of childhood leukaemia from exposure to power frequency magnetic fields. *BMC Public Health*. 2010 Nov 5;10:673. doi: 10.1186/1471-2458-10-673.
62. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med*. 2016 Nov;5(11):3128-3139. doi: 10.1002/cam4.861.
63. Hart DA. The Influence of Magnetic Fields including the Geomagnetic Field of Earth on Complex Life Forms: A Silent "Partner" in Human Health and Disease? *Preprints*. 2023: 2023100723. doi: 10.20944/preprints202310.0723.v1.
64. Roth BJ. Biomagnetism: the first sixty years. *Sensors (Basel)*. 2023 Apr 23;23(9):4218. doi: 10.3390/s23094218.
65. Soltani D, Samini S, Vasheghani-Farahani A, Shariatpanahi SP, Abodolmaleki P, Ansari AM. Electromagnetic field therapy

in cardiovascular diseases: a review of patents, clinically effective devices, and mechanism of therapeutic effects. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023 Feb;33(2):72-78. doi: 10.1016/j.tcm.2021.10.006.

66. Fred AL, Kumar SN, Haridhas AK, et al. A brief introduction to magnetoencephalography (MEG) and its clinical applications. *Brain Sci.* 2022 Jun 15;12(6):788. doi: 10.3390/brainsci12060788.

67. Valente M, Oliveira M, Silva K, et al. Electroencephalographic Study of Gamma Rhythm in the Autobiographical Memory Evocation Mediated by Musical Stimuli. *World Journal of Neuroscience.* 2019 Aug;9(3):199-207. doi: 10.4236/wjns.2019.93013.

68. Wang CX, Hilburn IA, Wu DA, et al. Transduction of the Geomagnetic Field as Evidenced from alpha-Band Activity in the Human Brain. *eNeuro.* 2019 Apr 26;6(2):ENEURO.0483-18.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0483-18.2019.

69. Ueno S. Studies on magnetism and bioelectromagnetics for 45 years: from magnetic analog memory to human brain stimulation and imaging. *Bioelectromagnetics.* 2012 Jan;33(1):3-22. doi: 10.1002/bem.20714.

70. Weinsburg S. DNA Helix found to oscillate in resonance with microwaves. *Science News.* 1984;125(16):248.

71. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron Metabolism and Regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1173:21-32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5_2..

72. Gmitrov J, Gmitrova A. Geomagnetic field effect on cardiovascular regulation. *Bioelectromagnetics.* 2004 Feb;25(2):92-101. doi: 10.1002/bem.10173.

73. Garcia R, Sosner P, Laude D, Hadjadj S, Herpin D, Ragot S. Spontaneous baroreflex sensitivity measured early after acute myocardial infarction is an independent predictor of cardiovascular mortality: results from a 12-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2014 Nov 15;177(1):120-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.100.

74. Liboff AR. Interaction between electromagnetic fields and cells. N.Y.: Plenum Press, NATO ASI; 1985. 281 p.

75. Bandurin DA, Mönch E, Kapralov K, et al. Cyclotron resonance overtones and near-field magnetoabsorption via terahertz Bernstein modes in graphene. *Nat Phys.* 2022;18:462-467. doi: 10.1038/s41567-021-01494-8.

76. Liboff AR. ION cyclotron resonance: Geomagnetic strategy for living systems? *Electromagn Biol Med.* 2019;38(2):143-148. doi: 10.1080/15368378.2019.1608234.

77. Liboff AR. The Warburg hypothesis and weak ELF bio-interactions. *Electromagn Biol Med.* 2020 Apr 2;39(2):45-48. doi: 10.1080/15368378.2020.1737810.

78. McKay BE, Persinger MA. Lithium ion "cyclotron resonance" magnetic fields decrease seizure onset times in lithium-pilo-

carpine seized rats. *Int J Neurosci.* 2004 Aug;114(8):1035-45. doi: 10.1080/00207450490461350.

79. Liguori A, Brizhik L, Liguori S, et al. Effects of Ion Cyclotron Frequencies on Human Resistance and Reactance in 31 Healthy Subjects. *Radiation.* 2022;2:357-375. doi: 10.3390/radiation2040027.

80. Albert JM, Artemyev A, Gan L, Ma Q. Equations of Motion Near Cyclotron Resonance. *Front. Astron. Space Sci. Sec. Space Physics.* 2022;9:910224. doi: 10.3389/fspas.2022.910224.

81. Gaetani R, Ledda M, Barile L, et al. Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to extremely low-frequency electromagnetic fields. *Cardiovasc Res.* 2009 Jun 1;82(3):411-20. doi: 10.1093/cvr/cvp067.

82. Siddiqua S, Naqvi SB, Hossain MA. Numerical solutions of locally magnetized blood flow in the vessel filled with the porous medium. *International Journal of Mechanical Sciences.* 2018 Aug;13(6):612-632. doi: 10.1016/j.ijmecsci.2019.04.037.

83. Olson JS. Kinetic mechanisms for O2 binding to myoglobins and hemoglobins. *Mol. Aspects Med.* 2022 Apr;84:101024. doi: 10.1016/j.mam.2021.101024.

84. Nagatomo S, Naga M, Kitagawa T. Structural origin of cooperativity in human hemoglobin: a view from different roles of alpha and beta subunits in the alpha2beta2 tetramer. *Biophys Rev.* 2022 Apr 18;14(2):483-498. doi:10.1007/s12551-022-00945-7.

85. Chae KS, Kim SC, Kwon HJ, Kim Y. Human magnetic sense is mediated by a light and magnetic field resonance-dependent mechanism. *Sci Rep.* 2022 May 30;12(1):8997. doi: 10.1038/s41598-022-12460-6.

86. Chae KS, Oh IT, Lee SH, Kim SC. Blue light-dependent human magnetoreception in geomagnetic food orientation. *PLoS One.* 2019 Feb 14;14(2):e0211826. doi: 10.1371/journal.pone.0211826.

87. Player TC, Hore PJ. Viability of superoxide-containing radical pairs as magnetoreceptors. *J Chem Phys.* 2019 Dec 14;151(22):225101. doi: 10.1063/1.5129608.

Received 10.01.2024

Revised 21.01.2024

Accepted 03.02.2024 ■

Information about authors

Ganna Nevoit, PhD, Associate Professor, Assistant of Nephrology Department of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; e-mail: ganna.nevoit@lsmu.lt, ganna.nevoit@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1055-7844>

Asta Stankuviene, MD, Associate Professor of Nephrology Department of the Lithuanian University of Health Sciences, Head of Nephrology Department of the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania; e-mail: Asta.Stankuviene@kaunoklinikos.lt; <https://orcid.org/0000-0002-1832-2089>

Gediminas Jaruševičius, MD, Professor, Head of the Laboratory of Automation of Cardiology Research of the Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; e-mail: gediminas.jarusevicius@lsmu.lt; <https://orcid.org/0000-0001-9205-1902>

Rollin McCraty, PhD, Professor at Florida Atlantic University, Director of Research at the HeartMath Institute, USA; e-mail: rollin@heartmath.org

Mantas Landauskas, Dr, Associate Professor, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Vice-Dean of Science at the Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania; e-mail: mantas.landaukas@ktu.lt; <https://orcid.org/0000-0002-8596-7573>

Maksim M. Potyazhenko, MD, Pprofessor, Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: umsainua@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9398-1378>

Inga Arune Bumblyte, MD, Professor, Head of Nephrology Department of the Lithuanian University of Health Sciences, President of Lithuanian Association of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Kaunas, Lithuania, another affiliations: COST Action "Cognitive Decline in Nephro-Neurology: European Cooperative Target", European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association, International Society of Nephrology; e-mail: ingabumblyte@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9806-750X>

Alfonsas Vainoras, MD, Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Automation of Cardiology Research of the Institute of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; e-mail: alfonsas.vainoras@ismu.lt, alfavain@gmail.com; fax: (8-37) 327201; phone: +37 (068) 79 25 21; <https://orcid.org/0000-0002-5732-8520>

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

Authors' contribution. Ganna Nevoit — conceptualization, investigation, visualization, original draft; Asta Stankuviene — data curation, investigation; Gediminas Jaruševičius — supervision, validation, review and editing; Rollin McCraty — data curation, review and editing; Mantas Landauskas — formal analysis, validation, review and editing; Maksim Potyazhenko — conceptualization, supervision, review and editing; Inga Bumblyte — conceptualization, data curation, methodology, resources, supervision, review and editing; Alfonsas Vainoras — conceptualization, formal analysis, methodology, project administration, supervision, validation, review and editing.

Acknowledgments. We wish to thank the Lithuanian University of Health Sciences, Foundation of research for covering the costs to publish an article in open access journal.

Data availability statement. Data from the Lithuanian magnetometer GCI003 are available from the website: <https://www.heartmath.org/research/global-coherence/gcms-live-data/>.

G. Nevoit^{1,5}, A. Stankuviene¹, G. Jaruševičius², R. McCraty³, M. Landauskas⁴, M. Potyazhenko⁵, I.A. Bumblyte¹, A. Vainoras²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Cardiology Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

³HeartMath Institute, Boulder Creek, CA, USA

⁴Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

⁵Poltava State Meical University, Poltava, Ukraine

У пошуках нового в патогенезі кардіоренального синдрому: зв'язок локального резонансу Шумана з виникненням епізодів захворювання нирок та інфаркту міокарда

Резюме. Актуальність. Пандемія хронічних неінфекційних захворювань та висока поширеність поєданого ураження серцево-судинної системи й нирок зумовлюють актуальність продовження наукових досліджень для вирішення цих медичних проблем. Тому **метою роботи** було порівняти вплив електромагнітного поля Землі на виникнення епізодів захворювання нирок та інфаркту міокарда задля пошуку нових патогенетичних компонентів кардіоренального синдрому та поглиблення фундаментальних знань. Низка досліджень 2014–2018 років щодо даних з литовського магнітометра GCI003 довели, що зміни в електромагнітному полі Землі відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, а також їх частоті. Функціонування серцево-судинної системи та нирок тісно пов'язане через метаболічні процеси серцево-ниркової метаболічної осі. Тому в цій роботі треба було перевірити гіпотезу про те, що зміни в електромагнітному полі Землі також можуть впливати на патогенез захворювань нирок, оскільки доведено, що вони впливають на функціонування серцево-судинної системи. **Матеріали та методи.** Виконане пошукове ретроспективне дослідження впливу місцевих резонансів Шумана на частоту госпіталізацій за участі 1340 пацієнтів із захворюваннями нирок. Також вивчено взаємозв'язок між місцевими резонансами Шумана та виникненням інфаркту міокарда в 703 хворих, госпіталізованих до університетської лікарні Литовського університету наук про здоров'я. Середня потужність флуктуацій локального магнітного поля в Литві визначалась у rT2 s2 у п'яти різних частотних діапазонах, які перекривають резонанс Шумана та частотні діапазони електроенцефалограми: SDelta (0–3,5 Гц), STheta (3,5–7 Гц), SAlpha (7–15 Гц), SBeta (15–32 Гц), SGamma (32–66 Гц). Було проаналізовано дані госпіталізацій у нефрологічне відділення університетської лікарні та динаміку резонансів Шумана з 1 січня по 31 грудня 2021 року. Вивчали дані госпіталізацій з приводу інфаркту міокарда в кардіологічне відділення університетської клініки та динаміку резонансів Шумана з 1 січня по 31 грудня 2016 року. **Результати.** Встановлено, що зміни напруженості локального магнітного поля Землі в 2016 та 2021 рр. були порівнянні та відповідали характерній річній динаміці локальних електромагнітних полів Землі. Це дало змогу провести порівняльний аналіз річних кореляційних графіків, установити загальні тенденції динаміки показників та графічні подібності, а також підтвердило наявність

загальної залежності реакцій на зовнішнє електромагнітне поле Землі в пацієнтів як з нефрологічною патологією, так і з інфарктом міокарда. У нефрологічних хворих обох статей усі коефіцієнти кореляції в усіх діапазонах резонансів Шумана були позитивними. У жіночій групі негативним був лише коефіцієнт кореляції P5 (SGamma) [32; 65] Гц ($r = -0,069$; $p = 0,313$). Цей факт, а також наявність значної динаміки коефіцієнта кореляції P5 (SGamma) [32; 65] Гц ($r = 0,009$; $p = 0,475$) у групі чоловіків може свідчити про те, що більша напруженість магнітного поля в цьому діапазоні може бути пов'язана зі зниженням частоти захворювань нирок. Отримано дані про те, що підвищена напруженість магнітного поля в гамма-діапазоні від 32 до 65 Гц як патогенетичний компонент може викликати дестабілізацію серцево-судинної системи, але водночас пов'язана з позитивним впливом на стан нефрологічної патології. Виходячи з цього, можна умовно припустити протилежну спрямованість впливу електромагнітного поля Землі на патогенетичні механізми захворювань нирок і серцево-судинної системи. Це наочно демонструється при порівнянні коефіцієнтів кореляції між частотою випадків захворювань нирок і інфаркту міокарда в чоловіків і жінок. Посилення магнітного поля Землі в гамма-діапазоні призводить до збільшення захворюваності на інфаркт міокарда, що підтверджується великою кількістю пацієнтів у цей період. За цих же умов реєструється зниження випадків госпіталізацій з приводу патології нирок. Цей протилежний напрямок спостерігається в осіб обох статей, але в жінок реакція сильніша, що підтверджується більшою різницею коефіцієнтів кореляції. **Висновки:** 1. Зміни електромагнітного поля Землі пов'язані з функціональним станом серцево-судинної системи й нирок. 2. Можна припустити, що вплив електромагнітного поля Землі на патогенетичні механізми хвороби нирок є протилежним, ніж серцево-судинної. 3. Достовірних гендерних відмінностей у кореляціях між впливом змін локального резонансу Шумана на функціональний стан серцево-судинної системи та нирок не встановлено. 4. Зв'язок локального геомагнітного поля Землі з функцією нирок може бути ще одним невивченим патогенетичним механізмом кардіоренального синдрому та хронічних неінфекційних захворювань.

Ключові слова: неінфекційні захворювання; кардіоренальний синдром; захворювання нирок; гострий інфаркт міокарда; локальний резонанс Шумана; магнітне поле Землі

Денова Л.Д.¹ , Іванов Д.Д.² ¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ретроспективне дослідження порушень кисотно-основного стану в пацієнтів із хронічною хворобою нирок

For citation: *Роски. 2024;13(1):39-47. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.439*

Резюме. Актуальність. Порушення функції нирок негативно впливає на кислотно-основний стан (КОС) організму. Але і порушення КОС може погіршувати перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН). Тому при обстеженні й лікуванні пацієнтів із ХХН обов'язково потрібно враховувати КОС. **Мета:** ретроспективно провести аналіз динаміки показників КОС у пацієнтів з ХХН 1–5-ї стадії, які звернулись по амбулаторну медичну допомогу в лікувальний заклад м. Києва. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне рандомізоване когортне дослідження 53 медичних карт амбулаторних пацієнтів (форма 025/о), які звертались по амбулаторну медичну допомогу в ТОВ «Нефрологічна клініка професора Дмитра Іванова» з діагнозом ХХН 1–5-ї ст. за період з лютого 2022 року по лютий 2023 року. Пацієнти були три рази обстежені на показники КОС. Пацієнтів поділено на 2 групи: 1-ша група (n = 31) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст.; 2-го група (n = 22) — пацієнти з ХХН 4–5-ї ст. Проведено аналіз показників КОС у динаміці. **Результати.** Результати множинної лінійної регресії для пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. (n = 53) показали, що існує сильний значущий ефект між калієм (K^+) і швидкістю клубочкової фільтрації (GFR) ($F(1; 13) = 10,59$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,45$; $R^2 \text{ adj} = 0,41$). Результати множинної лінійної регресії показників пацієнтів з ХХН 1–3-ї ст. 1-ї групи (n = 31) вказують на слабкий незначний вплив між лактатом (Lac) і GFR ($F(1; 15) = 1,11$; $p = 0,310$; $R^2 = 0,07$; $R^2 \text{ adj} = 0,01$). Результати множинної лінійної регресії показників пацієнтів з ХХН 4–5-ї ст. 2-ї групи (n = 22) показали, що існує дуже сильний сукупний незначний вплив між водневим показником (pH), парціальним тиском вуглекислого газу (pCO_2), парціальним тиском кисню (pO_2), концентрацією бікарбонату ($sHCO_3^-$), надлишком основи в позаклітинній рідині ($Be(ecf)$), K^+ , загальним вуглекислим газом (TCO_2), аніонним розривом з концентрацією K^+ , включеною в рівняння (AGapK), надлишком основи ($Be(b)$), Lac і GFR ($F(10; -3) = 0,3$; $p = 58,099$; $R^2 = -65,23$; $R^2 \text{ adj} = 155,53$). **Висновки.** У пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. при дослідженні КОС виявлено кореляційний зв'язок K^+ і GFR за допомогою інструмента множинної лінійної регресії. У першій групі — зв'язок між Lac і GFR, у другій — усі предиктори мали зв'язок з GFR.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; кислотно-основний гомеостаз; катіонно-аніонний баланс крові; метаболічні зрушення

Вступ

У пацієнтів із ХХН спостерігається більший ризик розвитку порушень кислотно-основного балансу. Цей ризик збільшується разом із прогресуванням порушення функції нирок. Тому дослідження КОС у пацієнтів з ХХН є актуальним [1–3].

Кислотно-основна рівновага, pH внутрішньо- і позаклітинного середовища організму людини є основними складниками гомеостазу, який підтримується злагодженою дією різних механізмів [4]. В організмі людини одночасно відбуваються сотні тисяч хімічних реакцій між вуглеводами, мінеральними речовинами, вітаміна-

© 2024. 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: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; президент Української асоціації нефрологів, президент Української асоціації дитячих нефрологів, ISN (Міжнародне товариство нефрології); e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; e-mail: ivanovdd@ukr.net

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

ми, білками, гормонами, ліпідами тощо, які обмежені концентраціями речовин, температурою [5]. У живих організмах каталізаторами є ферменти (протеїни), які потребують певного значення рН середовища, у якому відбувається хімічна реакція з даним ферментом [5]. Хімічна реакція не відбудеться, якщо рН середовища, де вона відбувається, вийде за межі рН-оптимуму дії ферменту [4, 5]. Нормальний рівень рН цитоплазми дорівнює 7,0–7,2, крові й міжклітинної рідини — $7,40 \pm 0,03$, активованих лізосом — 5–5,5 [4]. Буферні системи живого організму (фосфатна, гідрогенкарбонатна, гемоглобінова і білкова) забезпечують цей рН-оптимум дії ферменту [3–5]. Порушення КОС буде негативно впливати не тільки на активність ферментів, але й на інші явища: стан колоїдів, нервово-м'язову збудливість, чутливість рецепторів, синтез аденозинтрифосфату (АТФ), секрецію гормонів, проникність мембран тощо [4].

Підтримка стабільності рН здійснюється буферними системами (фізико-хімічні механізми), що є сумішшю слабкої основи або слабкої кислоти з їх солями. Сильна кислота після потрапляння в буферний розчин зв'язується з основою (більшість H^+) з наступним утворенням слабкої кислоти, яка не дисоціює, і нейтральної солі. Зменшення кількості вільних H^+ запобігає зниженню рН [4].

Буферні системи крові є дуже важливими, серед них перше місце посідає гідрокарбонатний буфер (ГБ), що становить 53 % від загальної буферної ємності крові: гідрогенкарбонат плазми — 35 %, еритроцитів — 18 %. Інші буферні системи крові: гемоглобіновий буфер (35 %), білковий (7 %), органічні фосфати еритроцитів (3 %) і неорганічні фосфати еритроцитів і плазми (2 %) [4, 5].

В екстрацелюлярній рідині (об'єм якої втричі більший за об'єм крові) при нормальних значеннях рН спряжені кислотно-основні пари діють як буфери, серед яких значну роль відіграє внутрішньоклітинний фосфатний буфер — $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ($pK' = 7,2$) зі співвідношенням (в крові) $[HPO_4^{2-}] : [H_2PO_4^-] = 4 : 1$. Концентрація гідрокарбонату в плазмі ≈ 24 мекв/л при нормальному pCO_2 максимально збільшує резервні можливості цього буфера [4, 5]:

$$pH = pK'_{H_2PO_4^-} + \lg \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]}.$$

Буферна дія проявляється в тому, що іони H^+ зв'язуються з іонами HPO_4^{2-} , внаслідок чого утворюється $H_2PO_4^-$, а іони OH^- — з іонами $H_2PO_4^-$:



Діапазон рН внутрішньоклітинного середовища, на який може впливати фосфатна буферна система, знаходиться в межах від 6,1 до 7,7 (рН внутрішньоклітинної рідини 6,9–7,4). Максимальна ємність фосфатного буфера в крові — $pH \approx 7,2$. Він впливає на екскрецію іонів H^+ із сечею в тубулоцитах нирки [5]. У клітині

буферну дію чинять також органічні фосфати (АТФ і глюкозо-6-фосфат). Близько 50 % від буферної ємності сечі та близько 1–2 % від всієї буферної ємності крові посідає ємність фосфатної буферної системи [5].

У людини в тканинних рідинах і крові гідрогенкарбонатна буферна система є основним позаклітинним буфером (35 % від усієї буферної системи крові). І якщо рівень внутрішньоклітинного рН у людини перебуває в межах від 4,5 до 8,5 (залежить від типу клітини), то рівень рН крові має бути 7,4. І забезпечується це в першу чергу гідрогенкарбонатною буферною системою HCO_3^-/H_2CO_3 [4, 5]. Нижчеперераховані чинники підтверджують це:

1) для утворення H_2CO_3 немає ліміту постачання CO_2 [5];

2) гемоглобінова система і буферна система HCO_3^-/H_2CO_3 функціонують разом [5];

3) іонів HCO_3^- в екстрацелюлярній рідині набагато більше, ніж інших буферних компонентів [5];

4) концентрації H_2CO_3 або HCO_3^- регулюються тими ж фізіологічними механізмами (нирки і легені), що забезпечують нормальний рівень рН екстрацелюлярної рідини [4, 5].

Згідно з рівнянням Гендерсона — Хассельбаха рН крові залежить не від абсолютного значення концентрацій складників буфера, а від їхнього співвідношення (як і в усіх буферних системах) [5]:

$$pH = pK' + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

у загальній формі виглядає так:

$$pH = pK' + \lg \frac{[\text{Акцептор протонів}]}{[\text{Донор протонів}]}.$$

Якщо відношення концентрацій акцептора протонів і донора протонів дорівнює одиниці ($pH = pK'$), буферна ємність є максимальною. Гідрогенкарбонатна буферна система найбільш ефективно забезпечує рівень рН плазми крові в межах 7,4, оскільки в альвеолярній газовій суміші рівноважна концентрація $[H_2CO_3]$ визначається тільки тиском CO_2 , і на неї не впливає додавання кислоти чи лугу [5].

У гідрогенкарбонатній буферній системі H_2CO_3/HCO_3^- є деякі особливості. Відносно сильної кислоти $pK'H_2CO_3 \approx 3,8$, що є значно нижче за нормальний рівень рН крові. Донор протонів H_2CO_3 у гідрогенкарбонатній буферній системі є в оберненій рівновазі з розчиненим CO_2 [5]:



Отже, розчинений CO_2 має знаходитися в постійній рівновазі з водною і газовою фазами [5]:



Карбонатна кислота утворюється внаслідок часткового розчинення в воді CO_2 , який виникає в

процесі метаболізму вуглеводів, жирів і протеїнів (15–20 тис. ммоль CO_2 щодобово) [4, 6]. Крім того, ≈ 50 –100 мекв нелетких кислот. 1/3 становлять оксимасляна, молочна й ацетощтова кислоти (неповне окиснення жирів і вуглеводів), ще 1/3 — сульфатна сірчана кислота (метаболізм цистеїну і метіоніну). Остання третина нелетких кислот виникає внаслідок метаболізму фосфопротеїнів, солей з органічними катіонами і фосфоліпідів [4, 7]. Дитячий ацетонемічний синдром, голодування, цукровий діабет (ЦД) I типу, гіпоксія сприяють збільшенню синтезу органічних кислот. Кількість протеїну, який потрапляє в організм людини з їжею, має вплив на утворення органічних кислот [4, 8].

Стан нирок визначає метаболічний компонент ГБ, а дихальний центр і легені — респіраторний. Більшість основ і кислот нейтралізуються саме цим буфером, тому зміна співвідношення метаболічного і респіраторного компонентів цього буфера спричинить порушення КОС організму (алкалоз або ацидоз) [4].

Якщо pCO_2 унаслідок легеневої гіповентиляції збільшиться до > 40 мм рт.ст., розвинеться газовий ацидоз, а при зменшенні концентрації гідрокарбонату в плазмі крові (первинному) < 24 мекв/л — негазовий ацидоз [4, 9]. Якщо рН залишається в межах норми завдяки компенсаторним механізмам, то ацидоз буде компенсованим; якщо рН виходить за межі норми, виникає некомпенсований ацидоз [4].

Негазовий ацидоз залежно від причини поділяють:

1) на видільний, який може виникати через підвищену екскрецію натрію (Na^+) гідрокарбонату з шлунково-кишкового тракту внаслідок гіперсалівації і/або діареї, і нирковий, що виникає через порушення екскреції аніонів нелетких кислот (порушення функцій ниркових каналців (спадкова тубулопатія) і/або суттєве зниження клубочкової фільтрації) [4, 10–12];

2) метаболічний, що виникає внаслідок збільшення кількості Лас (голодування, гіпоксія, накопичення кетонів тіл, ЦД I типу, пухлинний ріст, дитячий ацетонемічний синдром і ЦД) [4, 13, 14];

3) екзогенний [4].

В основі каналцевого ацидозу — порушення в проксимальних каналцях нирки секреції та синтезу іонів амонію (NH_4^+) (хронічна недостатність нирок) [4].

Негазовий видільний (тубулярний) ацидоз поділяється:

1) на проксимальний каналцевий ацидоз, що виникає через порушення реабсорбції Na^+ гідрокарбонату з ультрафільтрату [4];

2) гіперкаліємічний дистальний каналцевий ацидоз, що виникає внаслідок порушення секреції H^+ і K^+ в обмін на Na^+ у головних тубулоцитах збірних ниркових трубочок (резистентність до мінералокортикоїдів чи гіпоальдостеронізм) [4];

3) ацидоз дитячий, тип I у дітей [4];

4) гіпокаліємічний дистальний каналцевий ацидоз, що розвивається внаслідок порушення реабсорбції іонів K^+ в обмін на іони H^+ (секретуються вставними клітинами А-типу збірних трубочок нирки), що прояв-

ляється неспроможністю знижувати рН сечі нижче за 5,3 (рН сечі в нормі може знижуватися до 4,5) [4, 11].

Негазовий екзогенний ацидоз виникає після потрапляння в організм кислот і/або солей сильних кислот з катіонами, які метаболізуються. Наприклад, етанол — до оцтової, метанол — до мурашиної кислоти [4].

Стимуляція H^+ дихального центру сприяє гіпервентиляції легень, що, у свою чергу, спричиняє зниження pCO_2 і тим самим компенсує негазовий ацидоз (зниження концентрації гідрокарбонату на 1 мекв/л зменшує pCO_2 на 1,2 мм рт.ст.) [4]. Оскільки кількість бікарбонату Na^+ (NaHCO_3) не поновлюється, це зменшує резервні можливості буферної системи (компенсована стадія негазового ацидозу). При негазовому ацидозі лише нирки можуть забезпечити повну нормалізацію КОС як позаклітинної рідини, так і всього організму [4, 15].

При газовому ацидозі нирки компенсаторно посилюють реабсорбцію NaHCO_3 (концентрація гідрокарбонату плазми збільшується на 1 мекв/л на кожні 10 мм рт.ст. (гострий респіраторний ацидоз), підвищення pCO_2 , при хронічному — приблизно на 3,5 мекв/л). При газовому ацидозі тільки нормалізація зовнішнього дихання може повною мірою забезпечити нормалізацію КОС [4, 16, 17].

Інший фізико-хімічний механізм компенсації — іонообмін. При екстрацелюлярному ацидозі в клітину входить хлор (Cl^-), а виходять: K^+ (кальцій (Ca^{2+}), магній (Mg^{2+}), Na^+ — з кісток). При кожній зміні рН на 0,1 відбувається протилежна зміна концентрації K^+ в плазмі на $\approx 0,6$ мекв/л, за винятком деяких різновидів діареї і ниркового каналцевого ацидозу, за яких разом з Na^+ втрачається значна кількість K^+ [4].

Значення нирок в остаточній корекції негазових порушень КОС:

- 1) регенерація метаболічного компонента ГБ;
- 2) реабсорбція всього гідрокарбонату з ультрафільтрату;
- 3) виведення нелетких кислот [4].

Механізми секреції аніонів і катіонів і селективної реабсорбції в нирках при ацидозі забезпечують повернення в кров дещо більшої кількості Na^+ , ніж аніонів нелетких кислот [4, 18]. При селективній реабсорбції Na^+ останній обмінюється:

- 1) на іони H^+ , що утворюються й секретуються в петлі Генле (товста висхідна частина), вставних клітинах А-типу збірних трубочок і проксимальних каналцях;
- 2) іони K^+ , що секретуються в головних клітинах кіркових збірних трубочок;
- 3) іони NH_4^+ , які утворюються в проксимальних каналцях нефрона [4].

Na^+ , який реабсорбується в основному в проксимальному відділі нефрона, у кров повертається вже в формі Na^+ гідрокарбонату. Ниркова карбоангідраза каталізує реакцію, у процесі якої утворюються H^+ і Na^+ гідрокарбонат, що секретуються в люмен каналців в обмін на Na^+ . Реабсорбцію NaHCO_3 з ультрафільтрату забезпечує секреція H^+ у петлі Генле і проксимальному відділі нефрона [4]. Частина H^+ , реагуючи з гідро-

фосфатом Na^+ (Na_2HPO_4) ультрафільтрату, утворює дигідрофосфат Na^+ (NaH_2PO_4), завдяки чому стає можливим реабсорбування іона Na^+ у вигляді NaHCO_3 [4]. РН системи аміак (NH_3) — NH_4^+ дорівнює 9,2, що означає: при рН 7,4 > 99 % NH_3 перебуває в протонізованому стані. У ниркових канальцях інтрацелюлярно (оскільки інтрацелюлярний рН = 7–7,2) кількість NH_4^+ у 10 тис. разів більше, ніж NH_3 [4]. Звідси можна зробити висновок, що амоніогенез не може бути інструментом забуферювання і виведення H^+ із сечею, а лише разом з секрецією K^+ і нирковим ацидогенезом може сприяти виведенню надлишку аніонів нелетких кислот без втрати Na^+ . Карбоангідразна реакція та амоніогенез сприяють відновленню ГБ [4]. Регуляція ниркових селективних іонних каналів і переносників і гліконео-, ацидо-, і амоніогенезу відбувається як місцево, за допомогою метаболічних факторів (рН, pCO_2 , гіперкаліємія тощо), так і дистанційно — під впливом нейрогуморальних факторів (глюкокортикоїди, паратгормон, катехоламіни, вазопресин, допамін, альдостерон, ангіотензин II, інсулін тощо) [4, 19]. Нормалізація нирками фізіологічного співвідношення фіксованих аніонів і катіонів плазми крові (ізотонія крові) відновлює нормальну концентрацію гідрокарбонату (нормалізує КОС організму) [1, 4, 20].

Негазовий ацидоз супроводжується гіпокапнією, гіперкаліємією та гіперкальціємією. Гіпокапнія викликає зниження тону судин (до втрати свідомості), запаморочення, сонливості. Гіперкаліємія може викликати зупинку серця (в діастолі). При тривалому ацидозі втрата кістками Ca^{2+} сприяє розвитку нефролітіазу й остеопорозу [4, 21].

При хронічному негазовому ацидозі спостерігається порушення толерантності до глюкози з пре-прандіальною гіперглікемією і, як наслідок, інсуліно-резистентність (знижується спорідненість тканин до глюкагону і значно підвищується зв'язування інсуліну з рецепторами) [2, 4].

При негазовому ацидозі потрібно знайти причину порушення фізіологічного співвідношення між фіксованими аніонами і катіонами. При неможливості швидко усунути причину проводять корекцію супутніх розладів КОС, оптимізують буферні системи організму й забезпечують симптоматичне лікування [4].

Мета дослідження: ретроспективно провести аналіз динаміки показників КОС у пацієнтів з ХХН 1–5-ї стадії, які звернулись по амбулаторну медичну допомогу в лікувальний заклад м. Києва.

Дизайн дослідження: ретроспективне рандомізоване дослідження, що проводили з лютого 2022 року по лютий 2023 року на базі приватного лікувального закладу міста Києва, що надає допомогу пацієнтам із захворюванням нирок. Рандомізовано проводили забір медичних карт амбулаторних пацієнтів, які звертались по амбулаторну медичну допомогу в ТОВ «Нефрологічна клініка професора Дмитра Іванова» з діагнозом ХХН 1–5-ї ст. За рік проведення дослідження на базі ТОВ «Нефрологічна клініка професора Дмитра Іванова» було проаналізовано 53 медичні карти амбула-

торних пацієнтів, які три рази були обстежені на показники КОС. Пацієнтів поділено на 2 групи: 1-ша група (n = 31) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст. і 2-га група (n = 22) — пацієнти з ХХН 4–5-ї ст.

Матеріали та методи

Усі дані дослідження, які були отримані з медичних карт амбулаторних пацієнтів, були знеособлені. Інформовані згоди на участь у дослідженні в пацієнтів і/або у їхніх законних представників не отримували, оскільки за дизайном дослідження було ретроспективним. Були відібрані випадковим чином 53 медичні карти амбулаторних пацієнтів, які три рази були обстежені на показники КОС. Пацієнтів поділено на 2 групи: 1-ша група (n = 31) — пацієнти з ХХН 1–3-ї ст. і 2-га група (n = 22) — пацієнти з ХХН 4–5-ї ст. Проведено аналіз динаміки показників КОС.

У пацієнтів досліджувались такі показники: рН, pCO_2 , pO_2 , cHCO_3^- , $\text{BE}(\text{ecf})$, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , TCO_2 , аніонний розрив (AGap), AGapK, гематокрит (Hct), капілярний гемоглобін (cHgb), $\text{BE}(\text{b})$, Лас, азот сечовини (BUN), сечовина (Urea), креатинін (Crea), глюкоза (Glu), сатурація крові (cSO_2), GFR, яку оцінювали за допомогою формули конвертації рівня креатиніну плазми Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) (GFRckd), альбумін сечі (uAlb), креатинін сечі (uCrea), індекс альбумін/креатинін сечі (A/C).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність 3 результатів лабораторного обстеження КОС і САК, ХХН 1–5-ї ст.

Критеріями виключення були відсутність необхідних досліджень, наявність онкологічних захворювань, лікування методами нирково-замісної терапії.

За демографічними показниками, віковою структурою та гендерною належністю пацієнти обох груп не мали статистично значимих відмінностей.

Дослідження проводилось на портативному експрес-аналізаторі газів крові, електролітів, гематокрит, метаболітів (Ерос HOST 10736387 Motorola, Epocal Inc, Canada) і на аналізаторі DCA Vantage (Siemens Healthineers).

Для оцінки розподілу даних використовувався критерій Колмогорова — Смирнова (тест Лілліфорса). Дані з нормальним розподілом були наведені як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$), з ненормальним — подані як медіана (нижній кuartиль, верхній кuartиль) ($\text{Me}(\text{Q}_2)$ (Q_1 ; Q_3)). Викривлені дані перед аналізом були логарифмічно перетворені. Категорійні дані наведені у відсотках.

Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку. Лінійну регресію проводили із залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Р-значення < 0,05 вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювались за допомогою Microsoft Excel 2010 на ПК.

Дослідження було схвалено локальною комісією з питань етики.

Результати

Досліджено 53 медичні карти амбулаторних пацієнтів, середній вік пацієнтів 34–35 р., чоловіків — 21 (39,6 %), жінок — 32 (60,4 %).

У структурі ХХН переважна більшість належала діабетичній нефропатії — 19 пацієнтів (35,8 %), пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 8 (15,1 %), гіпертен-

зивна нефропатія була в 4 пацієнтів (7,5 %), полікістоз нирок — у 3 пацієнтів (5,7 %), СКХ — у 6 (11,3 %), подагрична нефропатія — у 10 (18,9 %), і в 3 пацієнтів був хронічний гломерулонефрит (5,7 %).

Було оцінено такі параметри, оскільки вони були релевантними маркерами прогресування ХХН (табл. 1).

Результати множинної лінійної регресії показали, що існує сильний значущий ефект між K^+ і GFR ($F(1; 13) = 10,59$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,45$; $R^2_{adj} = 0,41$) (рис. 1, 2).

Таблиця 1. Дані результатів обстеження пацієнтів з ХХН 1–5-ї ст. (n = 53)

Показ- ник	1-ше дослідження		2-ге дослідження		3-тє дослідження	
	1-ша група (n = 31)	2-га група (n = 22)	1-ша група (n = 31)	2-га група (n = 22)	1-ша група (n = 31)	2-га група (n = 22)
1	2	3	4	5	6	7
pH	7,34 (7,3195; 7,3825)	7,32 (7,305; 7,34)	7,335 (7,3075; 7,3545)	7,33 (7,299; 7,357)	7,3305 (7,294; 7,357)	7,327 (7,305; 7,357)
pCO ₂	45,95 (43,4; 52,95)	47,1 (45,5; 52,5)	47 (42,2; 52,35)	47 (42,4; 52,5)	46,85 (42,4; 52,5)	46,7 (42; 52,2)
pO ₂	27,15 (22,4; 29,35)	24,8 (20,3; 29,8)	25,2 (20,75; 29,35)	23,6 (19,5; 28,9)	24,4 (19,5; 28,9)	25,2 (20,3; 29,8)
cHCO ₃ ⁻	21,2 (20,7; 29,6)	23,2 (20,7; 29,6)	21,2 (20,6; 29,2)	25,2 (21,2; 28,8)	25,8 (21,3; 29)	25,6 (20,95; 28,4)
BE(ecf)	-5,6 (-6; 3,8)	-5,5 (-5,85; 1,6)	-5,5 (-6; 3,7)	-0,7 (-6,1; 2)	0,1 (-6,05; 3,05)	0,1 (-5,6; 2,55)
cSO ₂	47,35 (36; 65,7)	46,7 (36,5; 61,7)	37 (32,3; 57,7)	38,8 (32,3; 57,7)	37,9 (27,8; 55,15)	38,8 (30,85; 53,75)
Na ⁺	141 (135; 144)	142 (137,5; 144)	144 (140; 144)	143 (140; 144)	142,5 (140; 144)	143 (141,5; 148)
K ⁺	4,85 (4,6; 5,2)	5 (4,65; 5,2)	4,7 (4,6; 5,2)	4,7 (4,5; 5)	4,6 (4,35; 4,95)	4,6 (4,2; 5,05)
Ca ⁺⁺	1,25 (1,23; 1,27)	1,24 (1,16; 1,275)	1,24 (1,14; 1,28)	1,23 (1,18; 1,28)	1,24 (1,205; 1,275)	1,24 (1,2; 1,28)
Cl ⁻	109 (109; 112)	109 (108,5; 110,5)	109 (108,5; 110,5)	109 (107; 110)	109 (107; 112)	109 (104; 112)
TCO ₂	26,2 (17,2; 26,8)	26,5 (26; 28,5)	26,2 (23,5; 28,4)	26,45 (23,6; 28,5)	26,2 (22,3; 28,5)	26,45 (22,85; 28,8)
AGap	9 (8; 11)	9,5 (8; 12)	9 (8; 10)	9 (8; 12,5)	9 (7; 12)	9 (8; 12)
AGapK	13 (12; 14)	14 (12; 15,5)	13 (12; 15)	14 (12; 15)	13,5 (12; 15)	14 (12; 15)
Hct	37 (34; 44)	40,5 (30,5; 44,5)	37 (27; 45)	40,5 (27; 45)	37 (25,5; 44,5)	38 (30,5; 44,5)
cHgb	124 (95; 154)	110 (82; 141)	124 (88,5; 145,5)	115 (94; 141)	137 (95; 154)	124 (88,5; 152)
BE(b)	-0,3 (-9,9; 0,4)	0 (-5,6; 1,2)	-0,3 (-9,9; 0,9)	0 (-5,5; 1,5)	-0,15 (-9,9; 0,9)	0 (-5,45; 1,5)
Glu	5,2 (4,9; 6,1)	5,45 (4,75; 5,95)	5,5 (4,9; 5,9)	5,55 (4,9; 6)	5,7 (4,95; 6,05)	5,6 (5; 6)
Lac	0,905 (0,73; 1,01)	0,95 (0,675; 1,22)	0,95 (0,73; 1,01)	0,99 (0,8; 1,43)	0,84 (0,62; 1,01)	0,905 (0,675; 1,4)
BUN	17 (13; 30)	83 (81; 91,5)	16,5 (13; 25)	83 (78,5; 91,5)	15 (13; 22)	81 (42; 84)
Urea	6,3 (4,7; 9,5)	21,6 (12,5; 29,25)	5,7 (4,7; 9)	18,2 (14,8; 27,1)	4,9 (3,5; 5,9)	14,8 (11,2; 27)
Crea	65 (55; 87,5)	292 (101; 561)	63,5 (48; 76)	249 (121; 481)	62 (48; 67)	185 (114; 481)

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
GFRckd	81 (58; 98)	9 (5; 20)	83 (61,5; 99,5)	12 (8; 20)	83,5 (61,5; 101,5)	16 (9; 20)
uAlb	47,3 (31,25; 149,35)	38,7 (15,6; 47,7)	39,1 (23,05; 149,35)	31,95 (15,9; 149,35)	23,35 (14,1; 47,3)	30,5 (15,6; 46,9)
uCrea	5,2 (4,8; 16,7)	3,5 (2,1; 5,15)	5,75 (4,8; 16,7)	4,1(2,9; 4,5)	7,2 (5,2; 16,7)	4,15 (2,9; 5,2)
A/C	3,3 (1,8; 5)	5,1 (1,9; 28)	3,05 (1,8; 4,9)	4,9 (1,9; 15)	1,9 (1,7; 3,05)	4,85 (1,85; 9,9)

Примітка: дані наведені як $Me(Q_2)$ (Q_1 ; Q_3), де $Me(Q_2)$ — медіана, Q_1 — нижній квартиль, Q_3 — верхній квартиль.

Кореляційна матриця (Пірсон)

	ШКФ	AGap	Lac	BE(b)	AGapK	TCO ₂	pH	pCO ₂	pO ₂	cHCO ₃ ⁻	BE(ecf)	K ⁺
ШКФ	1	0,189032	-0,0875846	0,635862	-0,080533	0,625114	0,529395	0,577279	-0,41763	0,639972	0,643499	-0,670019
AGap	0,189032	1	-0,0231152	0,33282	0,911232	0,292973	0,375332	0,223254	-0,202404	0,307101	0,326374	-0,457867
Lac	-0,0875846	-0,0231152	1	0,106062	-0,117206	0,128446	-0,093369	0,273533	0,0963619	0,159213	0,126649	-0,166652
BE(b)	0,635862	0,33282	0,106062	1	-0,0315018	0,984444	0,846254	0,838436	-0,34737	0,989043	0,997944	-0,845786
AGapK	-0,080533	0,911232	-0,117206	-0,0315018	1	-0,0504078	0,0181028	-0,041131	-0,170748	-0,0438874	-0,0358753	-0,0633991
TCO ₂	0,625114	0,292973	0,128446	0,984444	-0,0504078	1	0,750453	0,90792	-0,415031	0,997254	0,9914	-0,775323
pH	0,529395	0,375332	-0,093369	0,846254	0,0181028	0,750453	1	0,428671	-0,0643243	0,762958	0,819669	-0,886057
pCO ₂	0,577279	0,223254	0,273533	0,838436	-0,041131	0,90792	0,428671	1	-0,556153	0,906684	0,865189	-0,575678
pO ₂	-0,41763	-0,202404	0,0963619	-0,34737	-0,170748	-0,415031	-0,0643243	-0,556153	1	-0,403631	-0,367274	0,13561
cHCO ₃ ⁻	0,639972	0,307101	0,159213	0,989043	-0,0438874	0,997254	0,762958	0,906684	-0,403631	1	0,995676	-0,804123
BE(ecf)	0,643499	0,326374	0,126649	0,997944	-0,0358753	0,9914	0,819669	0,865189	-0,367274	0,995676	1	-0,839929
K ⁺	-0,670019	-0,457867	-0,166652	-0,845786	-0,0633991	-0,775323	-0,886057	-0,575678	0,13561	-0,804123	-0,839929	1

Рисунок 1

Наступні незалежні змінні не були значущими в цій моделі як предиктори для GFR: TCO₂, pCO₂, pH, AGapK, BE(b), pO₂, AGap, BE(ecf), cHCO₃⁻, Lac (рис. 3).
Результати множинної лінійної регресії показників пацієнтів з ХХН 1–3-ї ст. 1-ї групи (n = 31) вказу-

ють на слабкий незначний вплив між Lac і GFR (F(1; 15) = 1,11; p = 0,310; R² = 0,07; R² adj = 0,01) (рис. 4).
Наступні незалежні змінні не є значущими як предиктори для GFR: AGapK, K⁺, BE(b), BE(ecf), cHCO₃⁻, pO₂, pH, TCO₂, pCO₂.

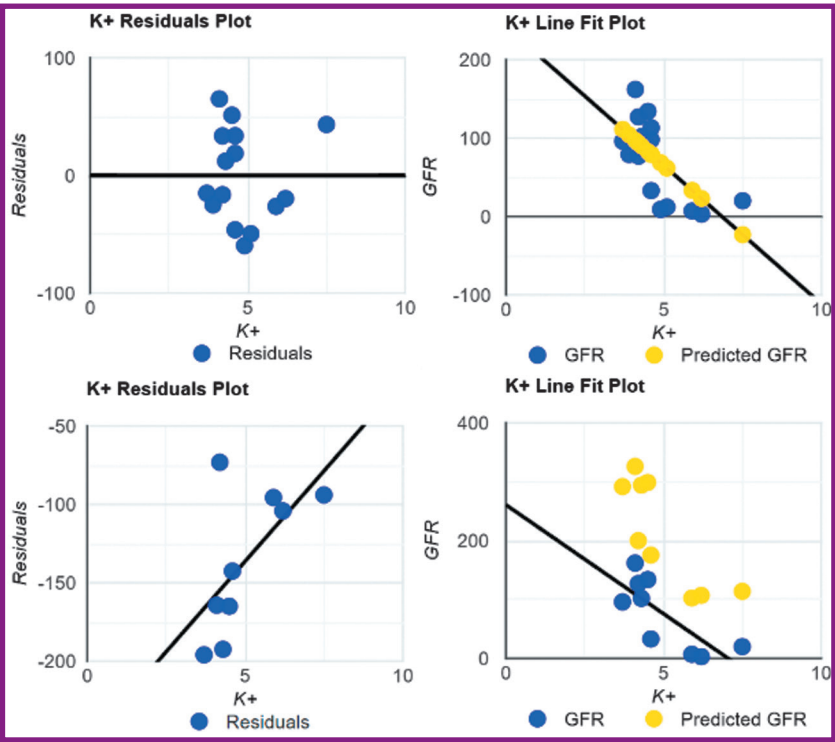


Рисунок 2

Результати множинної лінійної регресії показників пацієнтів з ХХН 4–5-ї ст. 2-ї групи (n = 22) показали, що існує дуже сильний сукупний незначний вплив між pH, pCO₂, pO₂, cHCO₃⁻, BE(ecf), K⁺, TCO₂, AGapK, Be(b), Lac і GFR (F(10; -3) = 0,3; p = 58,099; R² = -65,23; R² adj = 155,53) (рис. 5).

Усі предиктори: pH (t = NaN, p = aN), pCO₂ (t = NaN, p = aN), pO₂ (t = NaN, p = aN), cHCO₃⁻ (t = NaN, p = aN), Be(ecf) (t = NaN, p = aN), K⁺ (t = NaN, p = aN), TCO₂ (t = NaN, p = aN), AGapK (t = NaN, p = aN) і Be(b) (t = NaN, p = aN) були незначними предикторами в моделі.

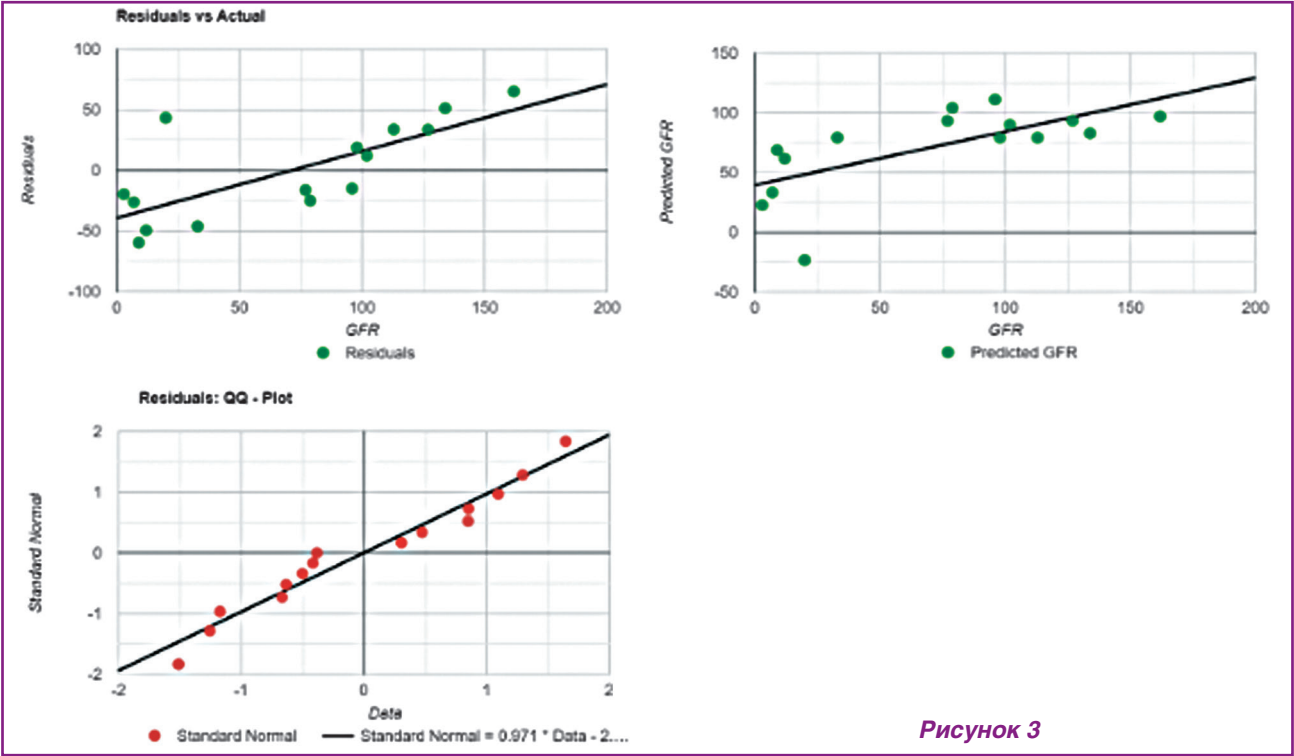
Висновки

У пацієнтів із ХХН 1–5-ї ст. при дослідженні КОС виявлено кореляційний зв'язок K⁺ і GFR за допомогою інструменту множинної лінійної регресії. У першій групі — зв'язок між Lac і GFR, у другій — усі предиктори мали зв'язок з GFR.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. 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



Кореляційна матриця (Пірсон)

	ШКФ	pH	pCO ₂	pO ₂	cHCO ₃ ⁻	BE(ecf)	K ⁺	TCO ₂	AGapK	BE(b)	Lac
ШКФ	1	-0,142961	0,0998773	0,0807425	-0,0274392	-0,0467989	0,0966364	-0,0604183	0,051632	-0,0649055	-0,261971
pH	-0,142961	1	-0,282094	0,242825	0,420858	0,537129	-0,644261	0,452374	0,287486	0,633521	-0,45241
pCO ₂	0,0998773	-0,282094	1	-0,266818	0,747536	0,654018	-0,326082	0,715256	0,212368	0,55665	0,355817
pO ₂	0,0807425	0,242825	-0,266818	1	-0,0773457	0,0335537	-0,0676349	-0,0737453	0,586337	0,00572682	-0,15
cHCO ₃ ⁻	-0,0274392	0,420858	0,747536	-0,0773457	1	0,991181	-0,763984	0,991451	0,40417	0,967313	0,0622168
BE(ecf)	-0,0467989	0,537129	0,654018	0,0335537	0,991181	1	-0,805462	0,987751	0,417318	0,991807	-0,0073904
K ⁺	0,0966364	-0,644261	-0,326082	-0,0676349	-0,763984	-0,805462	1	-0,793323	-0,419329	-0,830482	0,199177
TCO ₂	-0,0604183	0,452374	0,715256	-0,0737453	0,991451	0,987751	-0,793323	1	0,43984	0,967843	0,0433026
AGapK	0,051632	0,287486	0,212368	0,586337	0,40417	0,417318	-0,419329	0,43984	1	0,418642	-0,175508
BE(b)	-0,0649055	0,633521	0,55665	0,00572682	0,967313	0,991807	-0,830482	0,967843	0,418642	1	-0,0631006
Lac	-0,261971	-0,45241	0,355817	-0,15	0,0622168	-0,0073904	0,199177	0,0433026	-0,175508	-0,0631006	1

Рисунок 4

Кореляційна матриця (Пірсон)

	ШКФ	pH	pCO ₂	pO ₂	cHCO ₃ ⁻	BE(ecf)	K ⁺	TCO ₂	AGapK	BE(b)	Lac
ШКФ	1	-0,0808911	0,606617	-0,202158	0,378768	0,323006	-0,165639	0,402478	0,194542	0,306167	0,684751
pH	-0,0808911	1	0,25823	0,333419	0,686773	0,76899	-0,901516	0,646586	0,210336	0,789005	0,0991417
pCO ₂	0,606617	0,25823	1	-0,537711	0,875155	0,811713	-0,139184	0,894134	0,0898601	0,793521	0,0898699
pO ₂	-0,202158	0,333419	-0,537711	1	-0,234583	-0,150866866	-0,464435	-0,244663	-0,194376	-0,12778	0,294352
cHCO ₃ ⁻	0,378768	0,686773	0,875155	-0,234583	1	0,9925575	-0,525674	0,994983	0,11756	0,988101	0,066669
BE(ecf)	0,323006	0,76899	0,811713	-0,150866866	0,9925575	1	-0,613531	0,981557	0,140077	0,999378	0,0778812
K ⁺	-0,165639	-0,901516	-0,13918	-0,464435	-0,525674	-0,613531	1	-0,479002	-0,366756	-0,634986	-0,479089
TCO ₂	0,402478	0,646586	0,894134	-0,244663	0,994983	0,981557	-0,479002	1	0,0484044	0,975027	0,0333026
AGapK	0,194542	0,210336	0,0898601	-0,194376	0,11756	0,140077	-0,366756	0,0484044	1	0,155056	0,557715
BE(b)	0,306167	0,789005	0,793521	-0,12778	0,988101	0,999378	-0,634986	0,975027	0,155056	1	0,084775
Lac	0,684751	0,0991417	0,0898699	0,294352	0,066669	0,0778812	-0,479089	0,0333026	0,557715	0,084775	1

Рисунок 5

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.

Внесок авторів. Денова Л.Д. — збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Іванов Д.Д. — концептуалізація, методологія, обстеження і лікування пацієнтів.

Подяка. Автори висловлюють подяку асистенту кафедри нефрології та урології ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця І.М. Завальній і к.м.н. М.Д. Івановій за допомогу в обстеженні пацієнтів.

References

1. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Mar;31(3):469–482. doi: 10.1681/ASN.2019070677.
2. Visser WJ, van de Braak EEM, de Mik-van Egmond AME, et al. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023 Dec;14(6):2498–2508. doi: 10.1002/jcsm.13330.
3. Koh ES. Hidden Acid Retention with Normal Serum Bicarbonate Level in Chronic Kidney Disease. *Electrolyte Blood Press.* 2023 Jun;21(1):34–43. doi: 10.5049/EBP.2023.21.1.34.
4. Petrushenko VV, Rikalo NA, Rautskis VA. Compensatory mechanisms at acidosis. pathogenetic grounding of nonintensive infusion therapy of acidosis. *Ukrainskij himioterapevticnij zurnal.* 2012;(3):197–201.
5. Shevryakov MV. Blood buffer systems (lecture). *Prirodnicij al'manah.* 2021(30):121–135. doi: 10.32999/ksu2524-0838/2021-30-12.
6. Joshi S, Shi R, Patel J. Risks of the ketogenic diet in CKD – the con part. *Clin Kidney J.* 2023 Nov 7;17(1):sfad274. doi: 10.1093/ckj/sfad274.
7. Denova L, Ivanov D. Influence of Oxidative, Carbonyl, and Nitrosative Stresses on the Course of Chronic Kidney Disease (analytical Review). *Pocki.* 2022;11(1):57–65. doi: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.
8. Cupisti A, D'Alessandro C, Gesualdo L, et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients.* 2017 Apr 29;9(5):444. doi: 10.3390/nu9050444.
9. Whitlock RH, Ferguson TW, Komenda P, et al. Metabolic acidosis is undertreated and underdiagnosed: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 May 31;38(6):1477–1486. doi: 10.1093/ndt/gfac299.
10. Tyson CC, Luciano A, Modliszewski JL, et al. Effect of Bicarbonate on Net Acid Excretion, Blood Pressure, and Metabolism in Patients With and Without CKD: The Acid Base Compensation in CKD Study. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jul;78(1):38–47. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.015.
11. Lin J, Cheng Z, Ding X, Qian Q. Acid-Base and Electrolyte Managements in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Case-Based Discussion. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):179–186. doi: 10.1159/000485155.
12. Tangri N, Ferguson TW, Reaven NL, Lai J, Funk SE, Mathur V. Increasing Serum Bicarbonate is Associated With Reduced

Risk of Adverse Kidney Outcomes in Patients with CKD and Metabolic Acidosis. *Kidney Int Rep.* 2023 Feb 1;8(4):796–804. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.029.

13. Vincent-Johnson A, Davy B, Scialla JJ. Diet and Metabolism in CKD-Related Metabolic Acidosis. *Semin Nephrol.* 2023 Mar;43(2):151425. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151425.

14. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, et al. Elevated serum anion gap in adults with moderate chronic kidney disease increases risk for progression to end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jun 1;316(6):F1244–F1253. doi: 10.1152/ajprenal.00496.2018.

15. Reaven NL, Funk SE, Mathur V, Tangri N. Metabolic Acidosis and Adverse Outcomes and Costs in CKD: An Observational Cohort Study. *Kidney Med.* 2023 Mar 6;5(5):100622. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100622.

16. Chen W, Abramowitz MK. Epidemiology of Acid-Base Derangements in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Sep;24(5):280–288. doi: 10.1053/j.ackd.2017.08.003.

17. Tangri N, Mathur V, Reaven NL, et al. Association of serum bicarbonate with the development of kidney stones in patients with chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J.* 2023 Mar 14;16(7):1113–1121. doi: 10.1093/ckj/sfad034.

18. Lambert DC, Abramowitz MK. Obesity, Anion Accumulation, and Anion Gap Metabolic Acidosis: A Cohort Study. *Kidney360.* 2021 Sep 9;2(11):1706–1715. doi: 10.34067/KID.0003562021.

19. Mathur V, Reaven NL, Funk SE, Ferguson TW, Tangri N. Association of body mass index with the development of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Obes Sci Pract.* 2023 Jul 7;9(6):609–617. doi: 10.1002/osp4.672.

20. Kohzuki M. Renal Rehabilitation: Present and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2024 Jan 18;13(2):552. doi: 10.3390/jcm13020552.

21. Sakaguchi Y, Hamano T, Kubota K, et al. Anion Gap as a Determinant of Ionized Fraction of Divalent Cations in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Feb 7;13(2):274–281. doi: 10.2215/CJN.07930717.

Отримано/Received 05.02.2024

Рецензовано/Revised 15.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2024 ■

Information about authors

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

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

Information about funding. The article is a fragment of the research work of a graduate student of the Department of Nephrology and NRT of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the topic "Excretion of uromodulin and its clinical and laboratory evaluation, significance in early diagnosis, renoprotection and optimization of treatment of CKD against the background of molecular stress", within the framework of the department's R&D on the topics: "Development of technology to preserve kidney function in patients with CKD and hyperuricemia" (2021–2022), state registration № 0121U100446 and "Study of the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (2019–2023), № 0119U101718.

Authors' contribution. L.D. Denova — collection and analysis of information, writing an article, searching and processing specialized literature on the topic, preparing the manuscript for publication; D.D. Ivanov — conceptualization, methodology, examination and treatment of patients.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the assistant of the Department of Nephrology and Urology of the IPE of the Bogomolets National Medical University, I.M. Zavalnyi and Doctor of Medicine M.D. Ivanova for help in examining patients.

L.D. Denova¹, D.D. Ivanov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Retrospective study of acid-base disturbances in patients with chronic kidney disease

Abstract. Background. Impaired kidney function has a negative effect on the body's acid-base status (ABS). However, a violation of ABS can worsen the course of chronic kidney disease (CKD). Therefore, during the examination and treatment of patients with CKD, it is necessary to take into account the ABS. The purpose of the study: to conduct a retrospective analysis of the dynamics of ABS indicators in patients with stage 1–5 CKD who sought outpatient medical care in a medical institution in Kyiv. **Materials and methods.** A retrospective, randomized, cohort study was performed of 53 medical records of patients (form 025/o) who sought outpatient medical care at the Professor Dmytro Ivanov Nephrological Clinic LLC with a diagnosis of stage 1–5 CKD from February 2022 to February 2023. Participants were examined for ABS indicators three times. They were divided into 2 groups: group 1 (n = 31) — stage 1–3 CKD and group 2 (n = 22) — stage 4–5 CKD. An analysis of ABS indicators was carried out in dynamics. **Results.** Results of multiple linear regression for patients with stage 1–5 CKD (n = 53) showed that there was a strong significant effect between potassium (K⁺) and glomerular filtration rate

(GFR) ($F(1, 13) = 10.59$, $p = 0.006$, $R^2 = 0.45$, $R^2 \text{ adj} = 0.41$). The results of multiple linear regression of indicators in patients with stage 1–3 CKD (group 1) demonstrated a weak insignificant influence between lactate and GFR ($F(1, 15) = 1.11$, $p = 0.310$, $R^2 = 0.07$, $R^2 \text{ adj} = 0.01$). The results of multiple linear regression of indicators in patients with stage 4–5 CKD (group 2) showed that there is a very strong combined insignificant influence between the hydrogen index, partial pressure of carbon dioxide, partial pressure of oxygen, bicarbonate concentration, base excess of extracellular fluid, K⁺, total carbon dioxide, anion gap with K concentration included in the equation, base excess, lactate and GFR ($F(10, -3) = 0.3$, $p = 58.099$, $R^2 = -65.23$, $R^2 \text{ adj} = 155.53$). **Conclusions.** When studying ABS in patients with stage 1–5 CKD, a correlation was found between K⁺ and GFR using the multiple linear regression tool. In the first group, the relationship between lactate and GFR, in the second one, all predictors had a relationship with GFR.

Keywords: chronic kidney disease; acid-base homeostasis; cation-anion blood balance; metabolic changes

Funmilayo A. Ibitoba , Oluwaseyi A. Akpor , Agatha O. Ogunkorode ,
Aderemi Y. Bello , Omotomilola O. Ogunyemi 

College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria

Hemodialysis as a treatment option for chronic kidney disease in Ekiti State University Teaching Hospital: a retrospective study

For citation: *Počki*. 2024;13(1):48-54. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.440

Abstract. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has surged to approximately 13 % in the past two decades due to an increase in associated risk factors. Poorly managed CKD can progress to end-stage renal disease, necessitating renal replacement therapy, with hemodialysis being the most common form. This study examines a 5-year record of hemodialysis in a healthcare facility in southwest Nigeria. Study data were collected from dialysis register and case study of patients that were consecutively dialyzed at the dialysis centre of Ekiti State University Teaching Hospital between January 2017 and December 2021. Unstructured proforma was used to extract data for the study. There was a total of 152 patients and 1600 hemodialysis sessions between January 2017 and December 2021. More than a quarter of the patients were civil servants and there were more males than females ($p = 0.3325$). CKD was the major indication for hemodialysis with hypertension as its main cause while post-partum hemorrhage was the most common cause of acute kidney injury. Only 3.3 % of the patients had permanent access of arteriovenous fistula. Notably, 47.2 % of the patients were lost to follow-up, 29.8 % left to other centres by either referral or self-decision, while 18.6 % died of CKD-related complications. Nevertheless, 4.4 % patients were still dialyzing in the Centre as of December 2021. Comparatively fewer hemodialysis sessions occurred, yet they led to improved patient outcomes. Regular follow-ups and government subsidies are recommended to ease patient burdens.

Keywords: chronic kidney disease; acute kidney injury; renal replacement therapy; dialysis; hemodialysis

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a non-communicable and irreversible damage to the renal function and structure, and a progressive decline in glomerular filtration rate (GFR) that is less than 60 ml/min/1.73 m² for over three months [1, 2]. The prevalence of CKD across the globe has increased to approximately 13 % in the last two decades [2, 3]. This might be due to an increase in the prevalence of CKD risks such as hypertension, diabetes and glomerulonephritis [3].

When CKD is left untreated according to Hinkle and Cheever (2018), it results in the end-stage renal disease (ESRD) which is the final stage of CKD. End-stage renal disease causes the retention of uremic waste products in the body, and this calls for renal replacement therapy (RRT). Renal replacement therapy is the treatment modalities for ESRD which could be in form of hemodialysis (HD), peritoneal dialysis, and renal transplantation [4].

Renal replacement therapy has changed the management of patients with kidney failures and approximately 4 million people are living on RRT across the globe [5]. Dialysis is a form of RRT used for individuals experiencing a rapid or gradual loss of kidney function to remove excess fluid, toxins, and solutes in order to maintain homeostasis which is a stable internal environment [6]. The word dialysis is derived from the Greek words *dia* which is “through”, and *lysis* which means “to loose” or “to split” [7].

The population of people receiving dialysis treatment globally is on the increase and HD remains the most common form of RRT, accounting for approximately 69 % of all RRT and 89 % of all dialysis, in particular in low- and middle-income countries [8]. However, a considerable number of people most especially in the low-income countries such as Nigeria still lack access to RRT, and people still die in millions every year from kidney failure, often without supportive care [9].

© 2024. 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.

For correspondence: Funmilayo A. Ibitoba, MSc, Postgraduate Researcher, Faculty of Nursing Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria; e-mail: loveibitoba03@gmail.com; phone: +2348038936033

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Hemodialysis is a medical technology applied for various renal diseases and it is the most common method of RRT in Nigeria [10]. Whenever the function of the kidney is altered, HD replaces only the filtration function but does not replace the hormonal functions [11, 12]. Hemodialysis is the main treatment modality for patients with kidney failure practiced in many countries in the sub-Saharan region. In Nigeria, HD has been the stay of RRT since its commencement in the 1980s [13].

An appropriate vascular access is required for effective dialysis to withdraw and return blood to the patient. The perfect HD access should be able to deliver adequate flow rates to sustain prescribed dialysis, it must also be easy to access/cannulate, cost-effective, and acceptable to patients [14]. There are permanent and temporary vascular accesses [15].

Though HD is a life-saving intervention to replace the functions of a damaged kidney, it is also associated with significant side effects and complications hence, this seminar aims to provide a 5-year record of HD in Ekiti State University Teaching Hospital between January 2017 and December 2021.

Methods

This is a retrospective study of dialysis register and case study of patients that were consecutively dialyzed at the dialysis centre of Ekiti State University Teaching Hospital between January 2017 and December 2021. Unstructured proforma which consists of number of patients dialyzed, socio-demographic characteristic, number of hemodialysis done, indications for hemodialysis, etiology of chronic kidney disease and acute kidney injury (AKI), vascular access type, treatment outcome, hemodialysis and complications was applied to extract data used for the study.

All the patients that were seen in the Centre and those referred from other facilities either for AKI or ESRD during the period under review were involved in the study. Patients who dialyzed once that were referred from other facilities due to technical issues in their centres were excluded from the study. Ethical clearance for the use of the record was obtained from the ethics and research committee of the hospital.

Data analysis

The completed questionnaires retrieved were coded and analyzed using Statistical Package for the Social Sciences version 25. Data were descriptively and inferentially analyzed (chi-square) and presented in tables and charts. Inferential analysis such as chi-square was used to determine the relationship between: 1) gender and indication for dialysis, and 2) age distribution and the indication for dialysis. The probability $p < 0.05$ was taken as the minimum level of significance.

Results

This section presents the record of HD in the Ekiti State University Teaching Hospital, Ado-Ekiti, between January 2017 and December 2021. Ethical approval was obtained from the ethics and research committee of the hospital to access HD record.

One hundred and fifty-two patients had 1,600 HD sessions done between January 2015 and December 2021. More than half (55.3 %) of the participants were males while the remaining were females. Patients aged 41–50 and 51–60 years have the highest frequency of 21.7 % each, while those aged 11–20 have the lowest frequency of 5.9 %.

From 152 patients, about 71.1 and 15.1 % have CKD and AKI, respectively, while the remaining 13.8 % had acute on CKD as the indication for HD. The main cause of CKD in more than half (53.7 %) of the patients was hypertension, this was followed by chronic glomerulonephritis (21.3 %) while the least was systemic lupus erythematosus (SLE) with 1.9 %. Post-partum hemorrhage in more than two-third (60.9 %) was the major cause of AKI. Those with AKI were promptly treated, hence they didn't progress to CKD.

Temporary access for HD was mostly used. Femoral access was the most common in 69.7 % of the patients while only 3.3 % has permanent access of arteriovenous (AV) fistula. Only 3.9 % of the patients could afford 3 sessions per week while 41.4 % patients were able to do only one session of HD per week. All the patients except two that had their first six session paid by the NHIS paid out of pocket through the period under review. Almost half (47.2 %) of the patients were lost to follow-up, 29.8 % were either referred or left for other dialysis centre while 18.6 % died from CKD-related complications. However, 4.4 % of the patients were still dialyzing in the Centre as of December 2021. Complications recorded among the patients during HD were hypotension (9.9 %), hypertension (1.3 %), rigor (15.8 %), respiratory distress (3.9 %), muscle cramps (5.9 %) and headache (3.3 %). Complications from vascular access were hemorrhage, infection, failed cannulation, and pains.

Number of patients dialyzed

As shown in Table 1, a total number of 152 patients was seen during the period under review with the highest number of patients seen in 2017 and the lowest in 2021, with 37 and 20 patients, respectively.

Table 1. Number of patients dialyzed per year

Year	Number of patients	Percentage
2017	37	24.3
2018	32	21.1
2019	34	22.4
2020	29	19.1
2021	20	13.1
Total	152	100

Gender distribution of the patients

As shown in Fig. 1, between January 2017 and December 2021, a total of 152 patients have HD done. More than half (55.3 %) were males while the remaining were females. Male were more than females in all the years under review except 2019.

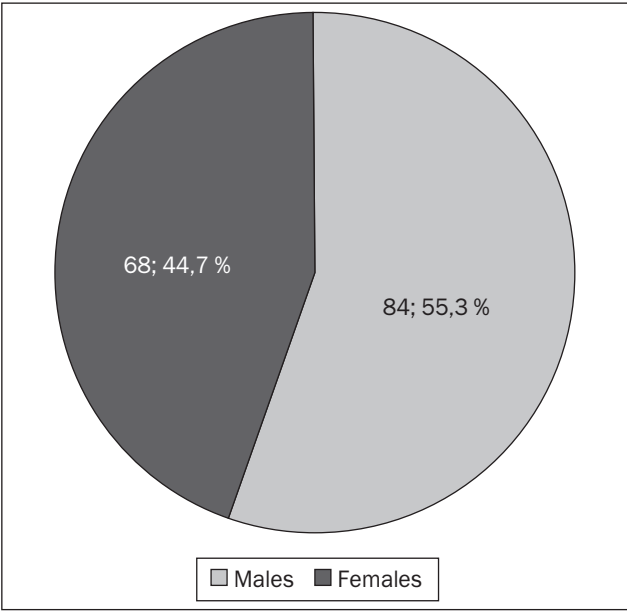


Figure 1. Gender distribution of the patients

Age distribution of the patients

As presented in Table 2, patients aged 41–50 and 51–60 years have the highest frequency of 33 (21.7 %), this was followed closely by patients that are 60 years and above with frequency of 31 (20.4 %) while patients aged 11–20 have the lowest frequency of 9 (5.9 %).

Table 2. Age distribution of the patients

Age	Frequency	Percentage
Below 20	9	5.9
21–30	15	9.9
31–40	31	20.4
41–50	33	21.7
51–60	33	21.7
60 and above	31	20.4
Total	152	100

Aggregate of hemodialysis done

As revealed in Table 3, between January 2017 and December 2021, there were 1,600 HD sessions. During the

Table 3. Number of sessions done

Year	Number of sessions	Percentage
2017	402	25.1
2018	393	24.4
2019	314	19.5
2020	272	16.9
2021	219	13.7
Total	1,600	100

period under review, there was a progressive decline in the number of HD done with the highest in 2017 (402 sessions) and the lowest in 2021 (219 sessions).

Indications for hemodialysis

As shown in Fig. 2, out of 152 patients that were seen during these 5 years, 108 (71.1 %) were dialyzed as a result of CKD. This was followed by 23 (15.1 %) patients with AKI while the remaining 21 (13.8 %) patients were dialyzed due to acute on CKD.

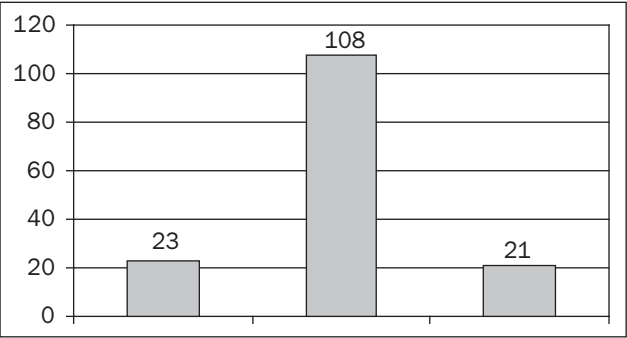


Figure 2. Patients' indications for dialysis

Causes of chronic kidney disease

As displayed in Table 4, hypertension was the main cause of CKD in more than half of the patients with 53.7 % which was followed by chronic glomerulonephritis and diabetes mellitus with 21.3 and 15.7 %, respectively. The least cause of CKD among the patients was SLE with 1.9 %.

Table 4. Causes of chronic kidney disease

Causes	Frequency	Percentage
Hypertension	58	53.7
Diabetes mellitus	17	15.7
Chronic glomerulonephritis	23	21.3
SLE	2	1.9
Hypertension and diabetes	8	7.4
Total	108	100

Causes of acute kidney injury

As shown in Table 5, post-partum hemorrhage was the most frequent cause of AKI accounting for over two-third of cases seen while post-operative AKI is the least cause accounting for just 4.3 %.

Table 5. Causes of AKI

Causes	Frequency	Percentage
Post-partum hemorrhage	14	60.9
Sepsis	6	26.1
Obstruction	2	8.7
Post-operative AKI	1	4.3
Total	23	100

Table 6. Access for hemodialysis

Year	Access			Total
	Femoral	Internal jugular	AV fistula	
2017	26	9	2	37 (24.3 %)
2018	23	7	2	32 (21.1 %)
2019	24	10	0	34 (22.4 %)
2020	20	8	1	29 (19.1 %)
2021	13	7	0	20 (13.1 %)
Total	106 (69.7 %)	41 (27 %)	5 (3.3 %)	152 (100 %)

Hemodialysis access

As revealed in Table 6, only 3.3 % of the patients have permanent access of AV fistula while the remaining used temporary access of femoral and internal jugular with 69.7 and 27 %, respectively.

Outcome of hemodialysis

As shown in Table 7, almost half (47.4 %) of the patients were lost to follow-up, 29.6 % were either referred or left for other dialysis centre in the state while 18.4 % died from CKD-related complications. However, 4.6 % of the patients were still dialyzing in the Centre as of December 2021.

Table 7. Outcome of hemodialysis

Outcome	Frequency	Percentage
Lost to follow-up	72	47.4
Left for another facility	45	29.6
Died from CKD-related complications	28	18.4
Still on dialysis	7	4.6
Total	152	100

Complications of hemodialysis

As shown in Table 8, majority of the complications recorded were treatment-related while catheter-related complications were rare. Out of the 1,600 sessions for the period under review, complications such as rigor, hypotension and muscle cramps were 15.8, 9.9, 5.9 %, respectively. Others were respiratory distress, headache, and hypertension.

Table 8. Hemodialysis complications

Treatment-related complications	Frequency	Percentage
Rigor	24	15.8
Hypotension	15	9.9
Muscle cramps	9	5.9
Respiratory distress	6	3.9
Headache	5	3.3
Hypertension	2	1.3
Total	61	40.1

Relationship between gender and indication for dialysis

Chi-square of independence was performed to examine the relationship between gender and the indication for dialysis. The relationship between the variables was significant: χ^2 (1, N = 152) = 6.8071, p = 0.3325. Men were more likely to develop CKD and acute on CKD more than women while women were likely to develop AKI more than men (Table 9).

Table 9. Relationship between gender and indication for dialysis

Gender	Indication for dialysis			Total
	AKI	CKD	Acute on CKD	
Male	7	64	13	84
Female	16	44	8	68
Total	23	108	21	152

Relationship between age distribution and indication for dialysis

Chi-square of independence was performed to examine the relationship between age distribution and the indication for dialysis. The relationship between the variables was not significant: χ^2 (2, N = 152) = 0.6946, p = 0.706591. Therefore, there is no significant relationship between the age distribution and the development of AKI, CKD and acute on chronic kidney disease (Table 10).

Table 10. Relationship between age distribution and indication for dialysis

Age	Indication for dialysis			Total
	AKI	CKD	Acute on CKD	
< 40 years	8	41	6	55
> 40 years	15	67	15	97
Total	23	108	21	152

Discussion

During the period under review, HD sessions though low were generally successful with better outcomes of the patients. However, a lot of challenges were faced which were either the patients' factor, the medical personnel factor or the management factor.

Majority of the patients that started the procedure could not afford the recommended sessions of HD for optimal wellbeing which is 3 sessions per week despite the fact that it was subsidized by the MTN Foundation. This could be attributed to financial constraints as many of the patients belonged to either the low- or middle-income class. Also, most patients could not afford the recommended dosage on iron sucrose and erythropoietin; thereby, their packed cell volume is always low.

Limited number of trained nephrology nurses, nephrologists, two out of three functioning HD machines and no machine for infectious cases were the reasons for the number of HD sessions done in 5 years. Also, there were no renal technicians to maintain the machines, the nurses were the ones doing the little they could, as such, anytime the machine was faulty, the HD had to be put on hold till it was repaired, and this usually takes 3–7 days. Consequently, the patients were referred to a nearby hospital which is a threat to the Centre. Once they were there, they never returned.

There were 152 patients with 1,600 HD sessions during the 5 years under review. This number of HD sessions was low compared to other HD centres in the state. This could be because of the limited number of HD machines available in the Centre. The low number of sessions done was similar to the report of Abene et al. [13] that HD practice is grossly insufficient among ESRD patients where the majority of patients within the sub-region had less than three sessions of dialysis per week.

Also, it was reported from the findings that there were more males (55.3 %) than females. This might be because men may have an increased risk of reaching ESRD than women due to hormonal level differences as higher testosterone levels and unhealthy lifestyles may cause renal failure [16]. This finding was similar to the findings of Abdu et al. [17] from Northern Nigeria where males were 54.9 % and that of in the study of Okaka and Unuigbo [18] conducted in Benin City, Nigeria. This finding is not peculiar to Nigeria alone as Mukakarangwa et al. [19] reported same finding.

Chi-square of independence was performed to examine the relationship between gender and the indication for dialysis. The relationship between the variables was significant: χ^2 (1, N = 152) = 6.8071, p = 0.3325. Men were more likely to commence dialysis earlier than women. This is likely due to the renoprotective effects of estrogens in women and/or the damaging effects of testosterone in men coupled with unhealthier lifestyles. This finding was similar to that of Carrero et al. [20].

Furthermore, the patients aged 41 and above were more (63.8 %) among the patients dialyzed. This could be because as one ages, the kidney functions declines. This finding was similar to that of Okaka and Unuigbo [18] who reported that those below 40 years of age were less than patients who were over 40 years of age. However, the relationship between age distribution and indication for dialysis was not significant: χ^2 (2, N = 152) = 0.6946, p = 0.706591. Therefore, the indication for dialysis is the same for different age groups.

Chronic kidney disease was found out to be the major indication for HD procedure among the patients. Consequently, hypertension was reported as the major cause of

CKD among the patients that were dialyzed in the Centre. This was similar to the study of Abene et al. [13] who reported 73.5 % had ESRD. On the contrary, Dada et al. [10] reported that chronic glomerulonephritis was the major cause of CKD. Also, post-partum hemorrhage was the most common cause of AKI among the patients that presented to the Centre for HD. Most of these patients were referred to this facility following complications encountered in their primary delivery centres.

The most frequent vascular access in the Centre was femoral access with 69.7 % while only 3.3 % had permanent access. This could be attributed majorly to the financial constraints on the part of the patients. Other reason for this was the poor state of the patients' condition on admission. Also, the Centre did not have a vascular surgeon to create permanent access such as AV graft and AV fistula, this finding was supported by the report of Abene et al. [13] where 70.6 % of the patients had femoral access of HD.

Treatment-related complications recorded among the patients during HD were rigor, muscle cramps, hypotension, respiratory distress, headache, and hypertension. Rigor was the most common complication with 15.8 %, while the least complication experienced was hypertension with 1.3 %. Rare complications from vascular access were hemorrhage, infection, failed cannulation, and pains. The type and frequency of complications seen among our patients were similar to the report of Mukakarangwa et al. [19] that reported hypotension, muscle spasms and headaches.

Only 3.9 % of the patients were able to maintain three sessions per week recommended by the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative for the first three months while 41.4 % patients were able to do one session of HD per week. This could be because almost all the patients paid out of pocket without any financial support from either the government or non-governmental organizations except two patients that had their first six session paid by the NHIS.

Non-adherence to the prescribed session per week could be attributed to financial constraints as many of the patients belonged to either the low- or middle-income class. A session of HD as of December 2021 in the Centre was 21,000 naira only that was cheap compared to other HD facilities. Abene et al. [13] reported about inadequate HD sessions: the average frequency of dialysis among those with ESRD was twice weekly. Only 15 (30.0 %) of those with ESRD continued dialysis after 3 months.

Also, approximately a half of the patients (47.2 %) were lost to follow-up due to unknown reason. However, it could be attributed to ignorance, religious belief, and the financial constraints. In addition to the above findings, 29.8 % of the patients either left for or were referred to another facility. This could be because the Centre did not have machine for infectious cases or for logistic reasons on the part of the machine or manpower.

About 18.6 % of the patients died of CKD-related complications in the ward during the period under review such as cardiovascular diseases. According to Bello et al. [8], cardiovascular diseases affect more than two-thirds of the patients receiving HD treatment, and this is the major cause of morbidity and almost 50 % of mortality. Majority of these

patients presented late to the hospital with several complications involving nearly all the systems. Hence, they couldn't make it with dialysis treatment.

However, despite the challenges encountered by the patients and the facility during the period under review, 4.4 % of the patients were still dialyzing as of December, 2021. This could be due to the fact that they were financially buoyant and could afford the number of sessions that would allow them line near to normal lives.

Less than one-third (31.8 %) of the patients could afford the common prescribed drugs to manage hypertension and diabetes as well as iron sucrose and/or erythropoiesis-stimulating agents. Likewise, necessary biochemical profile for monitoring and evaluation of patients could not be done regularly due to financial problem. This created a big challenge for the managing team; therefore, the decision to adjust the treatment became difficult because there was no laboratory investigation carried out to support such decision.

Conclusions

Hemodialysis sessions during the period under review were low compared to other centres in the state due to a limited number of HD machines and personnel. The HD sessions were generally successful with better outcomes of the patients, however, a lot of challenges that were faced were either the patients' factor, the medical personnel factor or the management factor.

Male patients were found to be more than the female patients that received HD treatment. Majority of the patients that started the procedure could not afford the recommended sessions of HD for optimal wellbeing which is 3 sessions per week despite the fact that it was subsidized by the MTN Foundation. Men were more likely to commence dialysis earlier than women due to the effect of sex hormone.

Chronic kidney disease was the major indication for HD procedure and hypertension was the major cause of CKD among the patients that were dialyzed in the Centre. Also, post-partum hemorrhage was the most common cause of AKI.

Femoral access was commonly used and only 3.3 % of the patients had permanent access of AV fistula. Rigor was the most common complication experienced by the patients during hemodialysis. However, there were other rare catheter-related complications that were reported such as hemorrhage.

About 47.2 % of the patients were lost to follow-up, 29.8 % left to other centres by either referral or self-decision, and 18.6 % died of CKD-related complications. However, 4.4 % of these patients were still dialyzing in the Centre as of December 2021.

References

1. Ghelichi-Ghojogh M, Fararouei M, Seif M, Pakfetrat M. Chronic kidney disease and its health-related factors: a case-control study. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 10;23(1):24. doi: 10.1186/s12882-021-02655-w.
2. Ibitoba FA, Akpor OA, Akpor OB. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among commercial motorcyclists in Ado-Ekiti, Ekiti State, Nigeria. *Scientific African*. 2022;16:e01136. doi: 10.1016/j.sciaf.2022.e01136.
3. Ali M, Ejaz A, Iram H, Solangi SA, Junejo AM, Solangi SA. Frequency of Intradialytic Complications in Patients of End-Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Cureus*. 2021 Jan 11;13(1):e12641. doi: 10.7759/cureus.12641.
4. Kharbada K, Iyasere O, Caskey F, Marlais M, Mitra S. Commentary on the NICE guideline on renal replacement therapy and conservative management. *BMC Nephrol*. 2021 Aug 20;22(1):282. doi: 10.1186/s12882-021-02461-4.
5. Huijben JA, Kramer A, Kerschbaum J, et al. Increasing numbers and improved overall survival of patients on kidney replacement therapy over the last decade in Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Mar 31;38(4):1027-1040. doi: 10.1093/ndt/gfac165.
6. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>. Accessed: Feb 2, 2024.
7. Mubeen T, Annavarapu M, Yaradesi N, Kantamneni P. An Overview on Impact of Psychological Factors in Patients Undergoing Dialysis. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;10(6):385-395. doi: 10.20959/wjpr20216-20484.
8. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jun;18(6):378-395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7.
9. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Oct;16(10):573-585. doi: 10.1038/s41581-020-0315-4.
10. Dada SA, Ajite AB, Ibitoba FA, et al. Challenges of haemodialysis: A single centre experience in South West Nigeria. *J Clin Nephrol*. 2019;3:055-060. doi: 10.29328/journal.jcn.1001026.
11. Arslanian J, Burwell K, Dewald G, Dezjel S, Payne G, St John E, Taaffe V. Hemodialysis. In: Counts CS, editor. *Core curriculum for nephrology nursing*. 7th ed. USA: Jannetti Publications, Incorporated; 2020. pp. 691-1068.
12. Mehmood Y, Ali I, Zahra K, Ashraf U. Hemodialysis; acute intradialytic complications found on maintenance hemodialysis in patients at a public hospital Lahore. *Professional Med J*. 2019;26(1):45-50. doi: 10.29309/TPMJ/2019.26.01.2511.
13. Abene EE, Gimba ZM, Bello RN, Maga AI, Agaba EI. Practice of Hemodialysis in a Resource-Poor Setting in Nigeria: A 2-Year Experience. *Niger Med J*. 2017 Sep-Oct;58(5):156-159. doi: 10.4103/nmj.NMJ_236_16.
14. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Apr;75(4 Suppl 2):S1-S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
15. Negm MS, Hagag RY, El-attar SH, Alghazaly GM. Vascular access in hemodialysis patients – Tanta University Hospital hemodialysis center's experience. *Menoufia Med J* 2021;34:141-7.
16. Valdivielso JM, Jacobs-Cach C, Soler MJ. Sex hormones and their influence on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Jan;28(1):1-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000463.
17. Abdu A, Mahmood IM, Audi KY, Umar MS. Clinical Characteristics and Outcomes of Hemodialysis in a New Center in Northern Nigeria. *Niger Med J*. 2020 Nov-Dec;61(6):340-344. doi: 10.4103/nmj.NMJ_148_19.

18. Okaka EI, Unuigbo EI. Eight year review of hemodialysis: treated patients in a tertiary center in Southern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2014 Oct-Dec;13(4):221-5. doi: 10.4103/1596-3519.142295.

19. Mukakarangwa MC, Chironda G, Bhengu B, Katende G. Adherence to Hemodialysis and Associated Factors among End Stage Renal Disease Patients at Selected Nephrology Units in Rwanda: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Nurs Res Pract*. 2018 Jun 3;2018:4372716. doi: 10.1155/2018/4372716.

20. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Mar;14(3):151-164. doi: 10.1038/nrne-ph.2017.181.

Received 04.02.2024

Revised 14.02.2024

Accepted 23.02.2024 ■

Information about authors

Funmilayo A. Ibitoba, MSc, Postgraduate Researcher, Faculty of Nursing Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria; e-mail: loveibitoba03@gmail.com; phone: +2348038936033; <https://orcid.org/0009-0000-7003-7560>

Oluwaseyi A. Akpor, PhD Professor, Department of Nursing Science, College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Ekiti State, Nigeria; phone: +2347068531599; e-mail: akporoa@abua.edu.ng; <https://orcid.org/0000-0002-3465-135X>

Agatha O. Ogunkorode, PhD Professor, Department of Nursing Science, College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Ekiti State, Nigeria; phone: +2348065821012; e-mail: ogunkorodeo@abua.edu.ng; <https://orcid.org/0000-0003-4234-9449>

Aderemi Y. Bello, MSc, Postgraduate Researcher, Department of Nursing Science, College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Ekiti State, Nigeria; phone: +2349022444675; e-mail: belloaderemi82@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-3717-901X>

Omotomilola O. Ogunyemi, MSc, Researcher, Department of Medical Laboratory Sciences, College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Ekiti State, Nigeria; phone: +2348035811574; e-mail: temitomilola@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0005-6374-6322>

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

Acknowledgments. None.

Authors' contribution. Funmilayo A. Ibitoba — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, original draft; Oluwaseyi A. Akpor — conceptualization, methodology, project administration, supervision, validation, review & editing; Agatha O. Ogunkorode — formal analysis, supervision, review & editing; Aderemi Y. Bello — data curation, funding acquisition, investigation, software, original draft; Omotomilola O. Ogunyemi — data curation, investigation, resources, visualization.

Funmilayo A. Ibitoba, Oluwaseyi A. Akpor, Agatha O. Ogunkorode, Aderemi Y. Bello, Omotomilola O. Ogunyemi
College of Medicine and Health Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria

Гемодіаліз як варіант лікування хронічної хвороби нирок у навчальній лікарні Державного університету Екіті: ретроспективне дослідження

Резюме. Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) зросла приблизно на 13 % за останні два десятиліття через збільшення супутніх факторів ризику. Погано контрольована ХХН може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності, що потребує замісної ниркової терапії, найпоширенішою формою якої є гемодіаліз. У цьому дослідженні розглядається 5-річна історія застосування гемодіалізу в медичному закладі на південному заході Нігерії. Дані були зібрані з реєстру діалізу та при дослідженні клінічних випадків у пацієнтів, які послідовно проходили цю процедуру в центрі діалізу навчальної лікарні Державного університету Екіті в період з січня 2017 року по грудень 2021 року. Для отримання даних використовувалася неструктурована форма. Загалом між січнем 2017 року та груднем 2021 року 152 пацієнти отримали 1600 сеансів гемодіалізу. Більше чверті хворих були державними службовцями, і чоловіків було більше, ніж жінок

($p = 0,3325$). ХХН стала основним показанням до гемодіалізу з артеріальною гіпертензією як основною причиною, тоді як найчастішою причиною гострого ураження нирок була післяпологова кровотеча. Лише 3,3 % пацієнтів мали постійний доступ через артеріовенозну фістулу. Слід зауважити, що 47,2 % пацієнтів були втрачені для подальшого спостереження, 29,8 % перейшли до інших центрів через направлення або за власним рішенням, тоді як 18,6 % померли від ускладнень, пов'язаних із ХХН. Незважаючи на це, станом на грудень 2021 року 4,4 % хворих усе ще перебували на діалізі в центрі. Відбулося порівняно менше сеансів гемодіалізу, але вони призвели до покращення результатів у пацієнтів. Рекомендується регулярне спостереження та державні субсидії, щоб полегшити навантаження на хворих.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; замісна ниркова терапія; діаліз; гемодіаліз

Зограб'ян Р.О. , Вороняк О.С. ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України,
м. Київ, Україна

Нові підходи до трансплантації нирки в Україні

For citation: *Počki. 2024;13(1):55-59. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.441*

Резюме. Кількість хворих на термінальну ниркову недостатність в Україні, як і в усьому світі, має тенденцію до збільшення. Трансплантація нирки залишається найбільш ефективним методом лікування таких пацієнтів. Після виконання першої у світі трансплантації нирки в 1933 році в Україні кількість таких операцій залишалася незначною (до 130 операцій на рік). У 2018–2020 роках через зміну деяких законів почалася реформа трансплантації в Україні. І в результаті кількість таких операцій з кожним роком зростає. Контроль за процесом трансплантації здійснюється ефективним новоствореним органом МОЗ України — Українським центром трансплант-координації. Відбувається створення нових трансплантологічних центрів, поліпшення імунологічного супроводу пар на трансплантацію за допомогою методик полімеразної ланцюгової реакції, потоківих цитометрів і твердофазних методів за рахунок HLA-типівання донора і реципієнта за локусами A, B, C, DR, DQ, DP, виявлення анти-HLA-антитіл, алель-специфічних анти-HLA-антитіл з застосуванням Single Antigen Beads. Обстеження пацієнтів проводяться на дотрансплантаційному етапі та в рамках моніторингу після трансплантації. З огляду на воєнні дії, відсутність авіації та тривалий час діставання до клініки в деяких центрах з'явилася можливість консервації органів методами гіпотермічної або нормотермічної перфузії. Кількість операцій з трансплантацій органів зростає. У 2023 році було виконано декілька успішних симультанних трансплантацій серця і нирки, нирки і підшлункової залози. Актуальними залишаються проблеми подолання тканинної несумісності, вибір оптимального для даного хворого режиму імуносупресивної терапії, навчання нефрологів, більш широкого й ефективного застосування перфузійних машин, нових методів імуносупресивної терапії, вивчення особливостей трансплантації нирок від маргінальних донорів (кількість яких в Україні переважає), трансплантації нирки у високосенсибілізованих реципієнтів. Надзвичайно важливою є співпраця з нашими європейськими й американськими колегами для поліпшення віддалених результатів таких операцій.

Ключові слова: трансплантація нирки; вилучення і консервація органів; імуносупресивна терапія; ниркова недостатність; проблеми трансплантації нирок

Вступ

Статистика свідчить про те, що кількість хворих на термінальну ниркову недостатність збільшується в усьому світі [1]. У цьому плані Україна не є винятком, тому зростає число пацієнтів, які потребують нирково-замісної терапії. Оптимальним методом такої терапії у світі вважається трансплантація нирки (ТН), оскільки вона не тільки забезпечує кращу якість і тривалість життя, але й має економічні переваги.

Історія

Україна була серед піонерів трансплантації нирки: ще в далекому 1933 році український хірург Ю.Ю. Вороний [2] здійснив першу у світі трансплантацію нирки від померлої людини пацієнці з гострою нирковою недостатністю. Нова ера трансплантології в Україні почалась у 1972 році, коли в Київському НДІ урології була виконана перша успішна ТН від родинного донора командою хірургів-урологів на чолі з директором

© 2024. 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: Зограб'ян Рубен Овакимович, доктор медичних наук, завідувач відділу трансплантації нирки, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03126, Україна; e-mail: 88rubenz@gmail.com; факс: +380(44)4542003, тел.: +380(73)1037250

For correspondence: Ruben Zograban, MD, PhD, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroiv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03126, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; fax: +380(44)4542003, phone: +380(73)1037250

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

інституту професором В.С. Карпенком, а в 1976 році було створено перше в Україні відділення трансплантації нирки на чолі з професором Є.Я. Бараном. У наступні роки такі ж відділення були відкриті в Донецьку, Львові, Запоріжжі та Дніпрі [3]. Усі вони виконували до 130 ТН на рік, практично всі — від померлого донора, хоча потреба в таких операціях була значно вищою. Головною проблемою був дефіцит донорських органів, викликаний відсутністю чіткої законодавчої бази й небажанням реаніматологів співпрацювати з трансплантологами. У 1999 році Верховною Радою України був прийнятий перший закон про трансплантацію органів і тканин людини, але ситуація докорінно не змінилась. Розвиток трансплантаційної галузі медицини гальмувався: чи то не було запиту суспільства, чи то не було волі й бажання керівництва охорони здоров'я України. Не сприяли розвитку галузі й засоби масової інформації, які писали про трансплантацію органів лише в контексті «чорного бізнесу». У цей час у країні, як і раніше, проводили до 130 ТН на рік, але вже не від померлих, а від живих родинних донорів. Ситуація докорінно змінилась у 2018–2020 рр. з прийняттям нового закону про трансплантацію і цілої низки підзаконних актів, які врегульовують трансплантаційну діяльність. Цим законом в Україні була започаткована служба трансплант-координації на чолі з Українським центром трансплант-координації при МОЗ України. Але головне, на нашу думку, — це зміна ставлення керівних органів країни до проблеми, яка втілилась у створення мотиваційних важелів до розвитку галузі, а саме цільового фінансування закладів охорони здоров'я, які беруть участь у вилученні органів та їх трансплантації, а також проведення разом з громадськими організаціями позитивної пропаганди в суспільстві. Тож сьогодні можна констатувати суттєве збільшення кількості відділень і операцій з трансплантації нирки. Так, за 2023 рік, незважаючи на тяжку жорстоку війну з росією, у країні в понад 20 центрах виконано 394 трансплантації нирки і 2 симультанні трансплантації «нирка — підшлункова залоза» (61,7 % — від померлих і 38,3 % — від живих родинних донорів) [4]. Суттєву роль у поліпшенні якості надання трансплантаційної допомоги відіграє тісна співпраця українських лікарів зі своїми європейськими й американськими колегами.

Вилучення нирок у померлих донорів і їх консервація

Переважає більшість вилучень нирок здійснюється в рамках мультиорганних вилучень у донорів з констатованою смертю мозку [5]. Існує кілька консерваційних рішень, загальним принципом яких є обмеження пошкодження тканин унаслідок ішемічного ушкодження і запобігання йому. Основною формулою є наявність консервуючого розчину для протидії набряку і забезпечення стабільності клітинного скелета, а також буфера зі збалансованим електролітним складом для запобігання накопиченню внутрішньоклітинного ацидозу і мінімізації клітинного набряку. Концентрація натрію та калію в них є змінною, і залежно від того,

який рівень електроліту вищий, вони класифікуються як позаклітинні (кустодіол) і внутрішньоклітинні (Університету Вісконсин (UW)) відповідно.

Безперфузійна холодова консервація заснована на тому принципі, що охолодження органа пригнічує ферментативні процеси і шкідливий вплив анаеробної фази, викликає зниження клітинного метаболізму й уповільнює виснаження АТФ, отже, дозволяє клітині вижити довше поза людським тілом [6]. Проте запаси АТФ в органах виснажуються при холодному зберіганні, і, незважаючи на те, що гіпотермія усуває деякі шкідливі наслідки виснаження АТФ, посилюються пошкодження ендотелію трансплантата й запальні реакції, ступінь яких пов'язаний із тривалістю холодного зберігання (12–18–24 години) [7].

Гіпотермічна машинна перфузія (ГМП) заснована на безперервному потоці розчину консерванту, який рециркулює всередині стерильного контуру при температурі між 4 і 7 °С. Розчин, що закачується в пульсуючому режимі безпосередньо в нирку, сприяє повному вимиванню крові й згустків, покращуючи таким чином проникнення компонентів перфузійного розчину в паренхіму, і дає вазопротекторний ефект. Крім того, динаміка перфузії дозволяє оцінити життєздатність у реальному часі й потенційне забезпечення субстратів для підтримки метаболічної активності, таких як фармакологічні агенти або поживні речовини (можлива оксигенація розчину). Крім того, біохімічний аналіз перфузату для виявлення маркерів пошкодження було описано щодо оцінки життєздатності органів і їх придатності до трансплантації. Проведені дослідження показали вірогідний позитивний ефект ГМП на результати ТН від субоптимальних донорів: рідше виникають відстрочена функція трансплантата і первинно нефункціонуючий трансплантат, нижче рівні креатиніну в кінці року після ТН. Крім того, зменшується кількість утилізованих органів, що дуже важливо в умовах дефіциту донорських органів.

Нормотермічна машинна перфузія (НМП) спрямована на підтримку фізіологічної температури органа, що дозволяє продовжувати біохімічні процеси, властиві клітинному метаболізму, поза людським тілом. Безперервна перфузія нирки при більш високих температурах (34–37 °С) з доставкою поживних речовин і кисню має перевагу щодо уникнення гіпотермічної травми та гіпоксії, таким чином НМП створює більш фізіологічне середовище, зберігаючи нирку. Щоб відновити повноцінний клітинний метаболізм під час збереження і до того, як трансплантат буде фактично пересаджено й перфузовано кров'ю реципієнта, орган забезпечується поживними речовинами і киснем. Носієм кисню зазвичай є еритроцити, але можуть бути й безклітинні перфузати. НМП надає більші можливості прогнозування функції ниркового трансплантата (НТ; за макроскопічним виглядом, показниками перфузії та маркерів ушкодження). Отже, розвиток технології динамічної перфузії органів значно розширює можливості оцінки й поліпшення метаболізму паренхіматозних клітин під час зберігання, його корекції, сприяючи таким чином розширенню пулу донорських органів і підвищенню їхньої якості.

Останніми роками для консервації донорських органів в Україні використовуються всі три загальноприйняті у світовій практиці методи із застосуванням консервуючих розчинів: кустодіол/плегістор (гістидин, триптофан, кетоглютарат), UW [8].

Імунологічні аспекти ТН

Успіх трансплантації залежить від подолання імунологічного бар'єра, у механізмах якого HLA-антигени є ключовими факторами активації імунної системи і, врешті, розвитку реакцій відторгнення транспланта, тому якісний підбір пар «донор — реципієнт» має велике значення. Для цього в Україні застосовуються: сумісність за ABO, cross match (CDC, FCXM), PRA скринінговий тест для виявлення анти-HLA-антитіл (виявляє наявність антитіл до HLA-антигенів 1-го і 2-го класів). При позитивному результаті тесту (понад 15 %) показано визначення алей-специфічних анти-HLA-антитіл (із застосуванням Single Antigen Beads). HLA-типизація проводиться за локусами A, B, C, DR, DQ, DP. Імунологічні обстеження виконуються за допомогою сучасного обладнання для проведення тестів полімеразної ланцюгової реакції, протокових цитометрів і твердофазних методів. Обстеження пацієнтів проводяться на дотрансплантаційному етапі й у рамках моніторингу після трансплантації. Для діагностики гострого і хронічного відторгнення широко застосовується пункційна біопсія трансплантованої нирки [9].

Шляхи вирішення проблеми дефіциту донорських органів

ТН від живих родинних донорів є ефективним способом лікування хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) і дає кращі результати порівняно з ТН від трупних донорів (до речі, значна їх частка виконується в додіалізованому варіанті, який вважається найбільш сприятливим) — це нижча частота відстроченої функції НТ, більш швидке відновлення нормального рівня креатиніну крові, легший перебіг епізодів гострого відторгнення, кращі показники виживання НТ. Плановість операцій дозволяє провести ретельне обстеження й підготовку як потенційного донора, так і реципієнта, можлива трансплантація нирки від ABO-несумісного родинного донора. Вилучення нирки в живого донора виконується у вигляді відкритої, лапароскопічної чи робот-асистованої нефректомії. За 2023 рік в Україні було виконано 131 таку операцію, і це допомагає вирішити проблему дефіциту трупних органів.

Трансплантація нирки в дітей

Трансплантація нирки є ефективним методом лікування ТХНН у дітей і має очевидні переваги перед іншими методами нирково-замісної терапії, оскільки не тільки усуває азотемію, але й стимулює інтелектуальний і фізичний розвиток дитини і дозволяє досягти бажаної реабілітації пацієнтів. Трансплантацію нирки як метод лікування слід розглядати вже при появі показань до нирково-замісної терапії. Діаліз перед операцією може бути необхідний лише для поліпшення

нутритивного статусу дитини, досягнення бажаних розмірів: вага не менше за 8–10 кг (досягається зазвичай до 12–24 міс.), очікування відповідного сумісного донорського органа.

Комбінована трансплантація нирки і підшлункової залози

Цукровий діабет (ЦД) посідає важливе місце серед причин розвитку ТХНН. Щорічно одна третина нових випадків ТХНН зумовлена ЦД. Близько 40 % хворих на ТХНН страждає на ЦД, 12 % з них — інсулінзалежний ЦД 1-го типу, а 28 % — ЦД 2-го типу. ЦД посідає друге місце після хронічного гломерулонефриту в переліку нозологічних показань до трансплантації нирки. Патогенетично обґрунтованою для пацієнтів із ЦД 1-го типу є комбінована трансплантація нирки і підшлункової залози. В Україні в 2005–2006 рр. було виконано 3 таких операції від родинного донора з виживаністю реципієнтів і трансплантатів 33 %, у 2023 році — 2 успішні операції від померлого донора.

Основні клінічні проблеми трансплантації нирок

Актуальною залишається проблема подолання тканинної несумісності, що веде до гострого або хронічного відторгнення трансплантата. Причому останнє має особливе значення, оскільки є однією з основних причин втрати ниркового трансплантата. Тому важливе значення має призначення адекватної імуносупресивної терапії. Індивідуальний підхід до призначення імуносупресивних препаратів, вибір оптимального для даного хворого режиму імуносупресії може суттєво вплинути на віддалені результати операції.

Основні препарати, що використовуються для імуносупресії в Україні

Для індукційної імуносупресії зазвичай застосовуються: поліклональні антилімфоцитарні антитіла (ти-мглобулін, атгам); блокатори рецептора інтерлейкіну-2 (базиліксимаб/симулект). Вивчається можливість застосування стовбурових клітин кордової крові, уже отримані перші позитивні результати [10]. Для підтримуючої імуносупресії: інгібітори кальциневрину (ІКН) (такролімус, циклоспорин); інгібітори проліферації: препарати мікофенолової кислоти (МФК) (ММФ/селсепт, мікофенолат натрію/міфортин); m-TOR інгібітори (сиролімус/рапаміцин, еверолімус/сертикан); цитостатики: азатіоприн (імуран); глюкокортикоїди (ГК) (метилпреднізолон, преднізолон). Найбільш поширена схема підтримуючої імуносупресивної терапії включає ІКН+МФК+ГК. Її недоліками є нефротоксичність і значна кількість різноманітних інших побічних ефектів, недостатня ефективність у профілактиці хронічного відторгнення, особливо хронічного АТ-опосередкованого варіанта. Для їх усунення застосовують ранню відміну стероїдів, через 3 місяці після операції можливе переведення пацієнтів невисокого імунологічного ризику на застосування m-TOR інгібі-

торів (сиролімус/еверолімус) у поєднанні з низькими концентраціями ІКН і ГК.

Для профілактики й лікування хронічного антитіло-опосередкованого відторгнення в Україні застосовуються плазмаферез, внутрішньовенний імунглобулін, анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб), тимоглобулін з неоднозначними результатами. Для їх поліпшення світова трансплантаційна наука вивчає зараз можливість і доцільність застосування низки новітніх препаратів: антикомплементарних моноклональних антитіл (екулізумаб), блокаторів IL-6 або рецепторів до IL-6 (клазакізумаб, тоцилізумаб), інгібіторів естерази C1 (C1 INH — блокада раннього шляху активації комплементу на рівні ключового компонента C1), бєлімумабу (гуманізоване моноклональне антитіло проти стимулятора В-лімфоцитів BLyS), даратумумабу (моноклональне антитіло до молекули білка CD38 на плазматичних клітинах). Ці препарати тестуються в різних комбінаціях з іншими, вже відомими імуносупресантами, ми ж чекаємо на результати таких досліджень.

Висновок

Хоча Україна була одним з піонерів ТН у світі, справжній розвиток цієї галузі медицини у нас відбувається тільки зараз завдяки прийняттю нових законів і підзаконних актів, що регламентують трансплантаційну діяльність, створенню мотиваційних важелів до розвитку галузі та позитивній пропаганді в суспільстві. Незважаючи на війну і важкі часи, які переживає Україна, ми не зупинили почату у 2020 році реформу системи трансплантації, що дає можливість забезпечити ТН більшу кількість хворих із ТХНН. Відбувається створення нових трансплантаційних центрів, модернізація їх діагностичного й лікувального обладнання. Навчання трансплантологів відбувається як усередині країни, так і за її межами, у тісній співпраці з європейськими й американськими колегами. Усе це дозволить поліпшити результати проведених операцій. У країні виконуються більшість видів трансплантації нирки дорослим і пацієнтам дитячого віку, а подальше лікування відповідає міжнародним протоколам. Втілення в практику української трансплантології останніх досягнень вітчизняної і закордонної науки дозволить підвищити виживаність ниркових трансплантатів і реципієнтів, поліпшити віддалені результати операцій у наших пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С. — написання текстів.

References

1. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2023 Feb;23(2 Suppl 1):S21-S120. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.004.
2. Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication. *Siglo Medico.* 1937;97:296-297. Spanish.
3. Kobza I, Chopyak V, Zhuk R, Petrov V. Organ transplantation in Ukraine - history in personalities and events. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2018 Jun 21;52(1):25-32. Ukrainian. doi:10.25040/ntsh2018.01.02.
4. Ukrainian Center for Transplant Coordination. Statistical data. Available from: <https://utcc.gov.ua/statystyka/>. Ukrainian.
5. De Luzan IF, Vormbrock M, Merkel A, Smith-Steinert R. Evidence-Based Practice Guidelines for Organ Procurement. *AANA J.* 2023 Aug;91(4):291-297.
6. Ramos P, Williams P, Salinas J, et al. Abdominal Organ Preservation Solutions in the Age of Machine Perfusion. *Transplantation.* 2023 Feb 1;107(2):326-340. doi: 10.1097/TP.0000000000004269.
7. Cameron AM, Barandiaran Cornejo JF. Organ preservation review: history of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015 Apr;20(2):146-151. doi: 10.1097/MOT.000000000000175.
8. De Sousa SG, Nascimento da Silva GV, Costa Rodrigues AM, et al. Organ Preservation Solutions in Transplantation: A Literature Review. *Exp Clin Transplant.* 2021 Jun;19(6):511-521. doi: 10.6002/ect.2020.0506.
9. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136.
10. Voroniak O, Zograban R. The first experience of cord blood stem cells application in kidney transplantation: A descriptive study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;(75):34-42. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.05.

Отримано/Received 06.02.2024

Рецензовано/Revised 16.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2024 ■

Information about authors

Ruben Zograban, MD, PhD, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; fax: +380(44)4542003, phone: +380(73)1037250; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>

Oleksii Voroniak, Surgeon at the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; phone: +380(93)2546474; <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>

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

Authors' contribution. R. Zograban, O. Voroniak — writing text.

R.O. Zograban, O.S. Voroniak

State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

New approaches to kidney transplantation in Ukraine

Abstract. The number of patients with end-stage renal disease in Ukraine, as in the whole world, increases. Kidney transplantation remains the most effective method of treatment for such patients. After 1933, when in Ukraine the world's first kidney transplantation was performed, the number of these surgeries remained insignificant (up to 130 operations per year). In 2018–2020, the reform of transplantation in Ukraine began due to the change of some laws. And as a result, the number of such operations is growing every year. Control over the transplantation process is carried out by a newly created body of the Ministry of Health of Ukraine, the Ukrainian Transplant Coordination Center. New transplant centers are being created, immunological support of transplant couples is being improved using polymerase chain reaction, flow cytometers and solid-phase methods due to HLA typing of the donor and recipient according to A, B, C, DR, DQ, DP loci, detection of anti-HLA antibodies, allele-specific anti-HLA antibodies using single antigen bead assay. Examinations of patients are carried out at the pre-transplantation stage

and as part of monitoring after transplantation. Given the military actions, the lack of aviation and the long time of getting to the clinic, it became possible to preserve organs by methods of hypothermic or normothermic perfusion. The number of organ transplantations is increasing. In 2023, several successful simultaneous heart and kidney, kidney and pancreas transplantations were performed. The problems of overcoming tissue incompatibility, choosing the optimal immunosuppressive therapy regimen for a given patient, training of nephrologists, wider and more effective use of perfusion machines, new protocols of immunosuppressive therapy, studying the peculiarities of kidney transplantation from marginal donors (the number of which in Ukraine prevails), kidney transplantation in highly sensitized recipients are still actual in Ukraine. The cooperation with our European and American colleagues is very important to improve the long-term results of such operations.

Keywords: kidney transplantation; organ procurement; immunosuppressive therapy; renal failure; kidney transplant problems

Шимова А.Ю.¹ , Шіфріс І.М.^{1,2} , Красюк Е.К.¹¹КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна²ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

Економічні питання лікування хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії діалізними методами нирково-замісної терапії в Україні: дослідження одного центру

For citation: Поцькі. 2024;13(1):60-67. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.442

Резюме. Актуальність. Метою роботи було визначити вартість лікування хворих на ХХН VД стадії протягом 2023 року діалізними методами НЗТ на підставі аналізу витрат на лікування гемо- (ГД) та перитонеальним діалізом (ПД) в одному лікувальному закладі. **Матеріали та методи.** Відкрите одноцентрове дослідження проводилось у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу». Протягом 2023 року в цьому закладі отримували лікування діалізними методами НЗТ 779 хворих на ХХН VД стадії. Зокрема, 718 хворих лікувались ГД-сесіями та 61 — ПД (36 хворих — ПАПД та 25 — АПД). До розрахунку вартості лікування хворих на ХХН VД стадії, як при лікуванні ГД, так і ПД, були включені прямі медичні та немедичні витрати. Оцінка вартості лікування одного хворого протягом року розраховувалась за формулою: при лікуванні ГД/ГДФ — вартість 1 сесії × 156 сесій, при лікуванні ПАПД/АПД — вартість 1 дня лікування × 365 днів. **Результати.** Аналіз витрат на лікування хворих на ХХН VД стадії дозволив констатувати, що середня вартість однієї ГД/ГДФ-сесії в 2023 році становила 3626,20 грн, одного дня лікування ПАПД та АПД — 1539,78 та 1829,12 грн відповідно. Середня вартість лікування одного хворого протягом 2023 року методом ГД/ГДФ становила 565 687,20 грн, ПАПД — 562 019,70 грн, АПД — 667 628,80 грн. У структурі вартості лікування незалежно від модальності НЗТ найбільш затратною складовою є вартість витратних матеріалів. Державне відшкодування за Програмою медичних гарантій (ПМГ) у 2023 році на лікування одного хворого на ХХН VД стадії протягом року становить 385 788 грн при лікуванні ГД/ГДФ, 412 085 грн — при лікуванні ПАПД та 662 110 грн — при лікуванні АПД. Тобто, виходячи з отриманих нами даних, ПМГ покриває лише 68,2 % витрат лікувального закладу на лікування ГД/ГДФ, 73,3 % — на лікування ПАПД та майже 100 % — на лікування АПД. **Висновки.** Реальна вартість лікування хворих на ХХН VД стадії діалізними методами НЗТ перевищує тариф державного відшкодування. ПМГ у повному обсязі не покриває витрати лікувальних закладів на лікування хворих на ХХН VД стадії методами НЗТ. ПАПД має безперечні переваги з огляду як на медичну, так і на економічну вигоду. Окрім того, перевагою використання ПАПД перед іншими діалізними модальностями під час війни є відсутність залежності від водо- та електропостачання, кількості та завантаженості медичного персоналу, необхідності постійного відвідування хворими діалізного центру.

Ключові слова: діалізна нирково-замісна терапія; витрати; вартість; відшкодування

Вступ

Щорічне збільшення кількості хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою медико-соціальною проблемою системи охорони здоров'я як в Україні, так і в усьому світі. За розрахунковими даними, глобальна

поширеність ХХН перевищує 13,0 % від загальної популяції. При цьому зазначений показник є найвищим у США та Канаді і становить 14,4 %, найнижчим — в Індії та Бангладеш — 6,8 % [1, 2]. На сьогодні частота ХХН порівнянна з такими соціально значущими захво-

© 2024. 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: Шимова Анна Юріївна, кандидат медичних наук, завідувач відділення нефрології та діалізу, КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», вул. Петра Запорожця, 26, м. Київ, 02125, Україна; e-mail: annadializ89@ukr.net; тел.: +380 (93) 671-53-26

For correspondence: Anna Shymova, PhD, head of the department of nephrology and dialysis, Communal non-commercial enterprise "Kyiv city center of nephrology and dialysis", P. Zaporozhtsia st., 26, Kyiv, 02125, Ukraine; e-mail: annadializ89@ukr.net; phone: +380 (93) 671-53-26

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

рюваннями, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння та метаболічний синдром. Водночас саме ці захворювання і є основною причиною прогресуючого збільшення популяції хворих на ХХН [3, 4].

Загальновідомо, що у своїй еволюції ХХН проходить 5 стадій. Прогресування ХХН до V стадії не лише негативно впливає на якість та тривалість життя пацієнтів, але й потребує лікування методами нирково-замісної терапії (НЗТ), що в поєднанні зі збільшенням потреби в госпіталізації є значним фінансовим тягарем для системи охорони здоров'я. Чисельність хворих, які отримують лікування методами НЗТ, зростає швидше, ніж чисельність населення світу загалом. Слід зазначити, що у світі спостерігається стабільне щорічне збільшення кількості хворих (у середньому на 2–4 %), які потребують лікування методами НЗТ. Зокрема, протягом 2003–2016 років приріст медичної субпопуляції, яка потребувала лікування методами НЗТ, становив 43 %. Лише в США в період з 2000 по 2019 рік частка хворих, які лікувалися методами НЗТ, збільшилась на 107 %. За прогнозом, протягом 2017–2030 років очікується збільшення діалізованої субпопуляції США на 29–68 %. Приріст кількості хворих на ХХН VД стадії зумовлений збільшенням середньої популяційної тривалості життя, кількості хворих на ЦД 2-го типу та гіпертонічну хворобу, поліпшенням виживаності хворих, які лікуються діалітичними методами НЗТ [4–8].

Окрім того, прогресуюче збільшення кількості хворих на ХХН зумовлює зростання фінансового навантаження. Зокрема, за результатами нещодавно опублікованого аналізу, проведеного в 31 країні/регіоні світу, встановлено, що середні річні витрати на одного пацієнта, пов'язані з лікуванням хворого на ХХН III стадії, становлять 3060 доларів США, при лікуванні пацієнта з ХХН VД стадії методом гемодіалізу (ГД) та перитонеального діалізу (ПД) — 57 334 та 49 490 доларів США відповідно. Тобто витрати при лікуванні хворого на ХХН VД стадії методами НЗТ майже в 20 разів перевищують витрати, пов'язані з лікуванням пацієнта з ХХН III стадії [9].

Поняття витрат визначається як грошова вартість споживання ресурсів для виробництва товару чи послуги, часто виражена як складна сума кількостей певної діяльності, помноженої на відповідні ціни. Зазвичай витрати у медичній сфері поділяються на чотири категорії: прямі медичні витрати, прямі немедичні витрати, непрямі витрати та нематеріальні витрати. Прямі медичні витрати включають: розхідні матеріали для проведення процедури та лабораторної діагностики, заробітну плату медичному персоналу, забезпечення медикаментами, капітальні витрати на ремонт апаратів для гемо- та перитонеального діалізу, витрати на госпіталізації та на амбулаторні консультації. Прямі немедичні витрати включають витрати на проведення ремонтних робіт, комунальні послуги, транспортування хворих до діалітичного центру або доставку витратних матеріалів для ПД, харчування хворих протягом ГД-сесії. Нематеріальні витрати — витрати пов'язані з болем, стражданням, погіршенням якості та пролонгацією життя. Ці витрати зазвичай не

враховуються в економічних оцінках, оскільки їх важко визначити кількісно [10].

На сьогодні продовжується дискусія щодо економічної переваги тієї чи іншої діалітичної модальності НЗТ. Слід зазначити, що кількість досліджень, які аналізують та порівнюють вартість лікування ГД та ПД, є вельми обмеженою. Зокрема, існує декілька оглядових досліджень, проведених для визначення вартості лікування діалізом у різних країнах світу. Так, аналізуючи вартість діалізу у країнах з різним рівнем доходу, Р.М. Just зі співавторами дійшли висновку, що лікування ГД є дорожчим порівняно з ПД у країнах з високим рівнем доходу [11]. Аналогічні результати отримали і Р.К. Li та К.М. Chow. У своєму дослідженні автори довели, що у розвинених країнах Азії вартість ГД порівняно з ПД була в цілому вищою [12]. Водночас аналіз витрат на африканському континенті продемонстрував, що лише у декількох країнах метод ПД був дешевшим, ніж ГД. Проте автори наголошують, що метод ПД у цій частині світу на момент проведення дослідження лише почав розвиватися [13].

Аналіз витрат на обидва методи НЗТ у 20 країнах світу дозволив констатувати, що вартість ПД у США, Канаді, Китаї, Індії, Таїланді, Ірані, Турції, Гонконгу та В'єтнамі, Австралії та Новій Зеландії є значно меншою, ніж ГД. Окрім цього, автори акцентують увагу на тому, що ПД не лише є менш затратним для країни, але й якість життя хворих, які лікуються цією модальністю НЗТ, є вищою. Також дослідники звертають увагу на те, що у зв'язку з браком знань лікарів загальної практики та лікарів-нефрологів ПД не є популярною модальністю, та вважають за доцільне проводити тренінги з метою популяризації методу, особливо у тих країнах, де є проблеми з логістикою та/або будівництвом центрів гемодіалізу [14].

Джерела фінансування лікування хворих на ХХН VД стадії діалітичними методами НЗТ значно варіюють у країнах світу та визначаються національними державними стратегіями реімбурсації витрат. Більшість країн мають як державне, так і приватне медичне страхування або використовують поєднання страхового покриття та індивідуальних платежів. Однак деякі країни, зокрема Австралія, Ізраїль, Корея, мають лише державні програми страхування та, відповідно, відшкодування коштів [5].

В умовах реалізації в Україні програми державних гарантій медичного обслуговування населення важливою складовою надання медичної допомоги хворим на ХХН VД стадії є визначення реальної вартості лікування зазначеної категорії хворих. Водночас в Україні обмеженою є кількість досліджень та аналітичних публікацій, що висвітлюють економічні аспекти застосування діалітичних методів НЗТ. І в першу чергу йдеться не лише про розрахунок витрат, пов'язаних з проведенням сесій ГД або ПД, але й про економічні пріоритети використання тієї чи іншої діалітичної модальності НЗТ для країни, особливо в умовах війни. З огляду на високу вартість та ресурсозатратність процедур лікування як методом ГД, так і ПД, оцінка вартості таких послуг

є надзвичайно важливою як для процесу бюджетного планування, так і для регулювання ринку надання таких послуг в Україні.

Мета роботи: визначити вартість лікування хворих на ХХН ВД стадії протягом 2023 року діалізними методами НЗТ на підставі аналізу витрат на лікування гемо- та перитонеальним діалізом в одному лікувальному закладі.

Матеріали та методи

Відкрите одноцентрове дослідження проводилось в КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу». У лікувальному закладі функціонує 125 ГД-машин (зокрема, 32 апарати для гемодіалізації (ГДФ)), на яких протягом 2023 року отримували лікування 718 хворих на ХХН ВД стадії. Усім пацієнтам проводились 3 ГД/ГДФ-сесії на тиждень тривалістю не менш ніж 4 години. Лікування методом ПД отримував 61 пацієнт, з них 25 хворих лікувалися автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД) та 36 хворих — методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД).

До розрахунку вартості лікування хворих на ХХН ВД стадії методом ГД включені наступні складові.

Прямі медичні витрати:

- вартість витратних матеріалів для ГД/ГДФ (діалізатор, кровопровідна магістраль, артеріальна та венозна фістульні голки, картридж порошковий для бікарбонатного діалізу, ультрафільтр для надтонкого очищення води, кислотний концентрат);
- інтрадіалізні лікарські засоби (гепарин; 0,9% розчин NaCl);
- інші лікарські засоби (еритропоез-стимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ) та лікарські засоби заліза (ЛЗЗ));
- медичні матеріали (рукавички, шприц ін'єкційний, бинт, вата, пластр, пелюшка одноразова, маска медична);
- забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки (бактеріологічні посіви змивів та води, визначення хімічного складу води, регламентні роботи системи водоочищення, антисептик для шкіри, дезінфікуючі та мийні засоби, швидкозношуваний інвентар (ганчірки, губки), стерилізація медичних матеріалів);
- лабораторне та інструментальне обстеження пацієнта;
- заробітна плата та нарахування на заробітну плату.

Прямі немедичні витрати:

- вартість комунальних послуг (водопостачання та водовідведення, тепlopостачання, електроенергія);
- метрологічний контроль медичного обладнання;
- харчування хворого під час ГД-сесії;
- амортизація ГД-машин;
- вивіз сміття та утилізація біологічних відходів;
- прання;
- транспортування хворого.

До розрахунку вартості лікування хворих на ХХН ВД стадії методом ПД включені наступні складові.

Прямі медичні витрати:

- вартість витратних матеріалів для ПАПД/АПД (мішки з діалізуючим розчином для ПАПД — з вміс-

том глюкози по 2000 мл розчину у мішку «Твін Бег», обладнаному ін'єкційним портом, з інтегрованим за допомогою двох магістралей та Y-з'єднувача порожнім пластиковим мішком для дренажу, вкладених у прозорий пластиковий пакет або еквівалент, для АПД — по 5000 мл розчину у мішку «Твін Бег», обладнаному ін'єкційним портом, з інтегрованим за допомогою двох магістралей та Y-з'єднувача порожнім пластиковим мішком для дренажу, вкладених у прозорий пластиковий пакет або еквівалент, катетер для ПД, перехідна трубка, адаптер, дренажний комплект для АПД, затискач, ковпачок);

- лікування тунельної інфекції;
- дезінфікуючі та лікарські засоби (ЕСЗ, ЛЗЗ);
- лабораторне та інструментальне обстеження пацієнта;
- заробітна плата та нарахування на заробітну плату.

Прямі немедичні витрати:

- вартість комунальних послуг;
- навчальні тренінги;
- патронаж хворих;
- транспортні витрати на доставку розчинів.

Розрахунок вартості лікування хворих на ХХН ВД стадії ГД/ГДФ був проведений відповідно до наказу МОЗ № 129 від 17.03.2011 року. Загальні витрати на лікування хворих ГД/ГДФ у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» протягом року розраховувались за формулою: вартість 1 сесії $\times$ 156 сесій.

Вартість лікування методами ПАПД або АПД визначали за формулою: вартість 1 дня лікування $\times$ 365 днів.

Розрахунки здійснювались відповідно до затрат КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» у 2023 році. Вартість витратних матеріалів для ГД, ГДФ, ПАПД, АПД визначалась на відкритих торгах.

Результати

Аналіз вартості лікування хворих на ХХН ВД стадії дозволив констатувати, що середня вартість однієї ГД/ГДФ-сесії в 2023 році становила 3626,20 грн (табл. 1). Отже, вартість лікування одного хворого, який отримує лікування ГД/ГДФ у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», становить у середньому 565 687,2 грн на рік. При цьому майже 50 % затрат для проведення ГД/ГДФ становила вартість витратних матеріалів. Водночас частка прямих немедичних витрат становила лише 14 %.

Слід зазначити, що не всі складові лікування ГД/ГДФ були включені до розрахунку. Зокрема, не враховувались витрати на формування постійного судинного доступу — АВФ, стаціонарне лікування інфекційних та неінфекційних ускладнень тощо. Останнє пояснюється тим, що відповідно до реалій сьогодення зазначені категорії медичної допомоги хворим на ХХН ВД стадії передбачають оплату в рамках інших пакетів медичних послуг Програми медичних гарантій.

Складові вартості лікування хворих на ХХН ВД стадії методом ПАПД, АПД подані в табл. 2, 3.

Таблиця 1. Вартість однієї ГД/ГДФ-сесії та лікування одного хворого протягом 2023 року

Найменування	Середня вартість, грн
Прямі медичні витрати	
<i>Витратні матеріали для гемодіалізу</i>	
Діалізатор	890,24
Кровопрвідна магістраль	485,78
Артеріальна фістульна голка	29,96
Венозна фістульна голка	29,96
Картридж порошковий для бікарбонатного гемодіалізу	288,90
Ультрафільтр для надтонкого очищення води	32,87
Кислотний концентрат	50,30
<i>Інтрадіалізнi лікарські засоби</i>	
Гепарин	68,19
0,9% розчин NaCl	19,74
<i>Медичні матеріали</i>	
Рукавички	2,61
Шприц ін'єкційний	3,05
Бинт	16,22
Вата	21,66
Пластир	58,78
Пелюшка одноразова	7,23
Маска медична	3,02
<i>Забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки</i>	
Бактеріологічні посіви змивів та води	25,43
Визначення хімічного складу води	7,05
Регламентні роботи системи водоочищення	18,20
Антисептик для шкіри	11,12
Дезінфікуючі та мийні засоби	9,78
Швидкозношуваний інвентар (губки, ганчірки)	4,87
Стерилізація медичних матеріалів	5,87
Лабораторний та інструментальний моніторинг	89,21
ЕСЗ, ЛЗЗ	121,21
Заробітна плата та нарахування на заробітну плату	816,20
Усього	3035,13
Прямі немедичні витрати	
Комунальні послуги (водопостачання та водовідведення, тепlopостачання, електроенергія)	184,2
Утилізація біологічних відходів та вивіз сміття	21,80
Прання	25,20
Амортизація ГД-машин	78,12
Метрологічний контроль медичної техніки	37,70
Харчування хворих	60,50
Транспортування хворих	101,23
Усього	508,75
Вартість однієї ГД/ГДФ-сесії	3626,20
Вартість лікування одного хворого протягом року	565 687,2

Як наочно демонструють дані табл. 2, денна вартість лікування хворого на ХХН ВД стадії методом ПАПД у 2023 році становила 1539,78 грн. Отже, вартість лікування одного хворого, який отримує лікування ПАПД у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», становить у середньому 562 019,7 грн на рік.

Вартість лікування одного хворого, який отримує лікування методом АПД у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», становить 1829,12 грн на добу, що становить у середньому 667 628,8 грн на рік.

Як при лікуванні ПАПД, так і при лікуванні АПД лєвова частка кошторису припадає на прямі медичні витрати. Останні становлять 96,75 та 97,30 % при лікуванні ПАПД та АПД відповідно. Найбільш затратною при використанні цієї модальності є вартість витратних матеріалів. Частка останніх становить 84 % (1286,37 грн) від денної вартості лікування хворого ПАПД та 86 % (1578,75 грн) — при лікуванні АПД.

Як і при лікуванні ГД, не всі складові лікування методом ПД були включені до розрахунку вартості послуги. Так, ініціація перитонеального діалізу, стаціонарне лікування інфекцій та ускладнень, видалення катетера не були включені в підрахунки вартості послуги, зважаючи на те, що їх виконання потребує госпіталізації пацієнта, що станом на сьогодні передбачає оплату в

рамках інших пакетів медичних послуг Програми медичних гарантій.

Варто зазначити, що згідно з Програмою медичних гарантій у 2023 році тариф на медичні послуги з лікування хворих на ХХН ВД стадії методом ГД в амбулаторних умовах, передбачені специфікаціями, визначається як ставка за медичну послугу, яка становить 2473 грн за одну ГД-сесію. При лікуванні методом ПД тариф встановлюється як капітаційна ставка за 1 особу на день та становить 1129 грн при використанні ПАПД та 1814 грн — АПД.

Отже, державне відшкодування за одного хворого на ХХН ВД стадії протягом року становить 385 788 грн при лікуванні ГД, 412 085 грн — при лікуванні ПАПД та 662 110 грн — при лікуванні АПД. Враховуючи розрахунки, можна стверджувати, що жоден з методів діалізу нирково-замісної терапії в Україні не покривається ПМГ.

Обговорення

Постійне збільшення кількості хворих на ХХН, у першу чергу за рахунок пандемії цукрового діабету 2-го типу, прогресуючого збільшення питомої ваги пацієнтів з гіпертонічною хворобою та подовження тривалості життя осіб загальної популяції, зумовлює щорічний

Таблиця 2. Вартість одного дня лікування хворого на ХХН ВД стадії методом ПАПД та протягом року

Найменування	Середня вартість, грн
Прямі медичні витрати	
Витратні матеріали для ПАПД	
Мішки з діалізуючим розчином з вмістом глюкози по 2000 мл — 4 штуки на добу	284,12/1136,48
Ковпачок роз'єднувальний дезінфікуючий — 4 штуки	31,89/127,56
Катетер для перитонеального діалізу (для дорослих, із завитком)	8,77
Адаптер до катетера для ПД	7,80
Трубка перехідна (подовжувач катетера), 2 штуки на рік	5,76
Лікарські засоби та матеріали	
ЕСЗ, ЛЗЗ	47,21
Антисептик (Стерилліум, 1 літр на місяць)	11,80
Лікування тунельної інфекції	74,20
Лабораторний та інструментальний моніторинг пацієнта	63,21
Заробітна плата та нарахування на заробітну плату	6,89
Усього	1489,68 (96,75 %)
Прямі немедичні витрати	
Комунальні послуги	1,20
Навчальні тренінги	6,30
Логістика	20,20
Патронаж хворих (виїзди за місцем перебування)	22,40
Усього	50,10 (3,25 %)
Вартість одного дня лікування ПАПД	1539,78
Вартість лікування одного хворого протягом року	562 019,70

стабільний приріст частки хворих, які потребують лікування методами НЗТ [5, 15].

Лікування методами НЗТ є важливою проблемою як у всьому світі, так і в Україні. Діалізні методи становлять понад 90 % у структурі НЗТ. ГД в усьому світі залишається основним методом НЗТ для пацієнтів із ХХН ВД стадії та становив у 2016 році понад 85 % у структурі діалізних методів НЗТ [6]. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, у 2020 році лікування діалізними методами НЗТ отримували 9648 пацієнтів, з них лікування ГД — 8717 (90,35 %) пацієнтів та ПД — 931 (9,65 %) хворий [16].

Варто зазначити, що лікування методами НЗТ є не лише медичною, але й фінансовою проблемою. Зокрема, річна вартість лікування хворого на ХХН ВД стадії методом ГД коливається від 5183 \$ в Індії до 136 597 \$ у Нідерландах та в середньому у світі становить 57 334 \$. Середньорічна вартість лікування пацієнта методом ПД становить 49 490 \$ і є найменшою в Індії (5183 \$) та найвищою — у Нідерландах (125 449 \$) [9].

Індія, відповідно до класифікації, прийнятої Світовим банком, належить до країн з рівнем доходів нижче

за середній. Країни цієї групи у середньому витрачають 2,85 % національного бюджету охорони здоров'я на витрати, пов'язані з лікуванням діалізними методами НЗТ, відшкодовуючи лише 56,5 % реальних затрат. На жаль, до цієї ж групи країн належить і Україна [10, 17, 18].

Реформа системи охорони здоров'я передбачає впровадження в Україні державного гарантованого пакета медичної допомоги, який буде профінансований у межах програми державних гарантій. Згідно з ПМГ за 2023 рік, держава сплачує за лікування одного хворого на ХХН ВД стадії методом гемодіалізу 385 788 грн, ПАПД — 412 085 грн, АПД — 662 110 грн. Результати нашого поточного дослідження демонструють, що ПМГ на 2023 рік абсолютно не покриває витрати лікувальних закладів. Тобто, виходячи з отриманих нами даних, ПМГ покриває лише 68,2 % витрат лікувального закладу на лікування ГД/ГДФ, 73,3 % — на лікування ПАПД та майже 100 % — на лікування АПД.

Зважаючи на постійний приріст кількості хворих, які потребують лікування діалізними методами НЗТ, необхідним є чітке визначення державних та регіональних джерел фінансування та, відповідно, реімбурсації витрат на лікування хворих на ХХН ВД стадії.

Таблиця 3. Вартість одного дня лікування хворого на ХХН ВД стадії методом АПД та протягом року

Найменування	Середня вартість, грн
Прямі медичні витрати	
Витратні матеріали для АПД	
Мішки з діалізуючим розчином з вмістом глюкози по 5000 мл — 2 штуки на добу	369,70/739,40
Ковпачок роз'єднувальний дезінфікуючий	31,89
Дренажний комплект до циклера	169,20
Касета до апарата для автоматизованого перитонеального діалізу (чотириходова)	628,70
Адаптер до катетера для ПД	5,80
Трубка перехідна (подовжувач катетера), 2 штуки на рік	3,76
Лікарські засоби та медичні матеріали	
ЕСЗ, ЛЗЗ	47,21
Антисептик (Стерилліум, 1 літр на місяць)	11,8
Лабораторний та інструментальний моніторинг пацієнта	63,21
Лікування тунельної інфекції	74,20
Заробітна плата та нарахування на заробітну плату	3,89
Усього	1779,06 (97,3 %)
Прямі немедичні витрати	
Комунальні послуги	1,20
Навчальні тренінги	6,26
Доставка розчинів до місця перебування хворого	
Логістика	20,20
Патронаж хворих (виїзди за місцем перебування)	22,40
Усього	50,06 (2,7 %)
Вартість одного дня лікування АПД	1829,12
Вартість лікування одного хворого протягом року	667 628,80

Останнє набуває ще більшої актуальності в умовах міграції населення, зокрема осіб із зазначеної категорії хворих, зумовленої російським війсьним вторгненням на територію нашої суверенної країни.

Висновки

1. Вартість лікування одного хворого на ХХН ВД стадії протягом 2023 року методами НЗТ в одному з лікувальних закладів України становила: ГД/ГДФ — 565 687,2 грн, ПАПД — 562 019,7 грн, АПД — 667 628,8 грн.

2. ПМГ у повному обсязі не покриває витрати лікувальних закладів на лікування хворих на ХХН ВД стадії методами НЗТ.

3. З огляду на розрахунки метод ПАПД є найоптимальнішим як з боку медичної (якість життя хворого, соціалізація, відсутність прив'язки до діалізного центру тощо), так і з боку економічної (найменша вартість за процедуру) вигоди як для хворого, так і для держави.

4. В умовах війни ПАПД має безперечні переваги з огляду на відсутність залежності від водо- та електропостачання, кількості та завантаженості медичного персоналу, необхідності постійного відвідування хворими діалізного центру та є методом вибору серед інших діалітичних модальностей.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Шимова А.Ю. — ідея статті, розробка дизайну дослідження, аналіз даних, формування цілісного тексту; Шифріс І.М. — аналіз літератури, інтерпретація та узагальнення результатів, оформлення тексту роботи та підготовка до друку; Красюк Е.К. — економічний аналіз.

References

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017 Jul 6;2(2):e000380. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000380.
- Mushi L, Marschall P, Fleßa S. The cost of dialysis in low and middle-income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2015 Nov 12;15:506. doi: 10.1186/s12913-015-1166-8.
- Shifris IM. Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study. *Ukr J Nephrol Dial*. 2020;(66):24-31. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04.
- Lee T, Flythe JE, Allon M. Dialysis Care around the World: A Global Perspectives Series. *Kidney360*. 2021 Feb 26;2(4):604-607. doi: 10.34067/KID.0001082021.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019 Mar;73(3 Suppl 1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.

7. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2023 Mar;81(3 Suppl 1):A8-A11. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.12.001.

8. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan;30(1):127-135. doi: 10.1681/ASN.2018050531.

9. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv Ther*. 2023 Oct;40(10):4405-4420. doi: 10.1007/s12325-023-02608-9.

10. Kolesnyk M, Likunova L, Selezneva T, Maistrenko T. The cost of dialysis renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Ukraine. *Ukr J Nephrol Dial*. 2019;(64):4-10. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01.

11. Just PM, Riella MC, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, de Charro F. Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy*. 2008 May;86(2-3):163-180. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.12.004.

12. Li PK, Chow KM. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world--an Asian perspective. *Perit Dial Int*. 2001;21(Suppl 3):S307-313.

13. Abu-Aisha H, Elamin S. Peritoneal dialysis in Africa. *Perit Dial Int*. 2010 Jan-Feb;30(1):23-28. doi: 10.3747/pdi.2008.00226.

14. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct;28(10):2553-2569. doi: 10.1093/ndt/gft214.

15. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage V D st: a cohort study. *Problems of endocrine pathology*. 2020;(2):95-103. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2020.2.12.

16. Kozljuk NI, Razvazhajeva OO, authors; Kolesnyk MO, editor. National registry of patients with chronic kidney disease and patients with acute kidney injury 2020. Kyiv; 2021. 180 p. Ukrainian.

17. World Bank. Data Bank: World Development Indicators. Available from: <https://data.worldbank.org/income-level/low-and-middle-income?view=chart>.

18. Van der Tol A, Lameire N, Morton RL, Van Biesen W, Vanholder R. An international analysis of dialysis services reimbursement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7;14(1):84-93. doi: 10.2215/CJN.08150718.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

Information about authors

Anna Shymova, PhD, head of the department of nephrology and dialysis, Communal non-commercial enterprise "Kyiv city center of nephrology and dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: annadializ89@ukr.net; phone: +380 (93) 671-53-26; <https://orcid.org/0000-0002-0575-6195>

Iryna Shifris, PhD, Leading Research Fellow at the Department of efferent technology, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: shifris777@gmail.com; Communal non-commercial enterprise "Kyiv city center of nephrology and dialysis", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9413-7301>

Eduard Krasiuk, PhD, Head of the Communal non-commercial enterprise "Kyiv city center of nephrology and dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: medic_inna@ukr.net

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

Authors' contribution. A. Shymova — idea of the article, development of research design, data analysis, formation of a complete text; I. Shifris — literature analysis, interpretation and generalization of the results, design of the work text and preparation for printing; E. Krasiuk — economic analysis.

A.Yu. Shymova¹, I.M. Shifris^{1, 2}, E.K. Krasiuk²

¹Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv, Ukraine

²State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Economic issues of treating patients with stage 5D chronic kidney disease by dialysis methods of renal replacement therapy in Ukraine: a single-center study

Abstract. Background. The aim of the work was to determine the cost of treating patients with stage 5D chronic kidney disease (CKD) by dialysis methods of renal replacement therapy (RRT) in 2023 based on the analysis of the costs of using hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) in one medical institution. **Materials and methods.** An open single-center study was conducted at the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis. During 2023, 779 patients with stage 5D chronic kidney disease received renal replacement therapy by dialysis methods in this institution. Among them, 718 participants were treated by hemodialysis and 61 patients by peritoneal dialysis (36 by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and 25 by automated peritoneal dialysis (APD)). Direct medical and non-medical costs were included in the calculation of the cost of treating chronic kidney disease patients using both dialysis methods. The estimate of the cost of treatment for one patient during the year was calculated according to the formula: when using hemodialysis/hemodiafiltration (HDF) method — the cost of 1 session × 156 sessions, in case of CAPD/APD — the cost of 1 treatment day × 365 days. **Results.** The analysis of the costs for the treatment of patients with stage 5D CKD allowed us to state that the average cost of one HD/HDF session in 2023 was 3,626.20 UAH, one day of CAPD and APD treatment was 1,539.78 and 1,829.12 UAH, respectively. The average cost of treatment of one

patient by HD/HDF method during 2023 was 565,687.20 UAH, CAPD — 562,019.70 UAH, APD — 667,628.80 UAH. In the structure of the cost of treatment, regardless of the modality of RRT, the most expensive component is the cost of consumables. State reimbursement under the Program of Medical Guarantees in 2023 for the treatment of one patient with stage 5D CKD during the year was 385,788 UAH when using GD/GDF, 412,085 UAH for CAPD, 662,110 UAH for APD. That is, based on the data we received, the Program of Medical Guarantees covers only 68.2 % of the costs of medical institution for the treatment with HD/HDF, 73.3 % for the treatment with CAPD and almost 100 % for the treatment with APD. **Conclusions.** The real cost of treating patients with stage 5D CKD using dialysis methods of RRT is higher than the rate of state reimbursement. The Program of Medical Guarantees doesn't fully cover the costs of medical institutions for the treatment of patients with stage 5D CKD using RRT methods. CAPD has indisputable advantages in terms of both medical and economic benefit. In addition, the advantage of using CAPD over other dialysis modalities during the war is the absence of dependence on water and electricity supply, the number and workload of medical personnel, the need for patients to constantly visit the dialysis center.

Keywords: renal replacement therapy; expenses; costs; reimbursement

Палієнко І.А.¹ , Карпенко О.В.¹ , Красюк І.В.¹ , Кравчук А.Д.² ,
Миколаєнко Ю.В.² , Руденко О.А.¹ 

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

Гіпергомоцистеїнемія — ризик-фактор судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок

For citation: *Роски. 2024;13(1):68-71. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.443*

Резюме. Гіпергомоцистеїнемія вважається фактором ризику багатьох захворювань, включно із судинним тромбозом. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок часто виникають судинні ускладнення у вигляді артеріальних або венозних тромбозів, а врахування рівня гомоцистеїну в крові як предиктора тромбофілії є важливим. Причинами гіпергомоцистеїнемії можуть бути як генетичні мутації, так і дефіцит ферментів метаболізму гомоцистеїну, а також дефіцит фолієвої кислоти, вітаміну B₁₂ і, меншою мірою, дефіцит вітаміну B₆, який впливає на метаболізм метіоніну. З огляду на роль гіпергомоцистеїнемії як предиктора серцево-судинних подій у хворих із захворюваннями нирок, на нашу думку, мультифакторність підвищення гомоцистеїну потребує подальшого дослідження окремих ланок його патогенезу при хронічній хворобі нирок та розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань.

Ключові слова: гомоцистеїн, хронічна хвороба нирок, гіпергомоцистеїнемія, тромбоз

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) визнана незалежним фактором ризику багатьох захворювань, зокрема у виникненні тромбозів [1, 2]. Вона є незалежною від традиційних факторів ризику ішемічної хвороби серця і може використовуватися як індикатор для прогнозування майбутньої можливості розвитку серцево-судинних захворювань [3]. У випадках судинних ускладнень у вигляді артеріального або венозного тромбозу дуже важливо брати до уваги помірний або тяжкий рівень ГГЦ [1].

Підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) і гомоцистеїнури пов'язані з оклюзійним захворюванням артерій, особливо головного мозку, серця та нирок, на додаток до венозного тромбозу, хронічної ниркової недостатності, мегалобластної анемії, остеопорозу, депресії, хвороби Альцгеймера, проблем з вагітністю тощо. Підвищений рівень ГЦ пов'язаний з різними хворобами як у дорослого, так і у дитячого населення. Причини ГГЦ включають генетичні мутації та дефіцит ферментів 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), метіонінсинтази (МС) і цистатіонін-β-синтази (ЦβС). ГГЦ може бути спричинена дефіцитом фолієвої кисло-

ти, вітаміну B₁₂ і, меншою мірою, дефіцитом вітаміну B₆, який впливає на метаболізм метіоніну. Крім того, ГГЦ може бути спричинена розладами харчування та порушенням функції нирок [4, 5].

ГЦ — це амінокислота з формулою HSCH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H, яка не надходить до організму людини з їжею, а утворюється в результаті каскаду біохімічних перетворень з метіоніну (рис. 1). Для хімічних реакцій, необхідних для розпаду ГГЦ, потрібна присутність фолієвої кислоти, вітамінів B₆ і B₁₂. Отже, на рівень загального ГЦ у сироватці впливає наявність або відсутність цих вітамінів [1].

Причини ГГЦ різноманітні — як дефект генів, що відповідають за біосинтез ГЦ та його метаболізм, так і деякі захворювання. У роботі М.У. Paradkar та співавторів показана роль генетичних мутацій метилентетрагідрофолатредуктази як причини ГГЦ у популяції мешканців Індії [6]. Градації рівнів ГГЦ наведені на рис. 2.

Порушення ендотеліальної функції, ключове початкове явище в умовах атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, періодично спостерігається при ГГЦ. Різні спостереження можуть пояснити судинну

© 2024. 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: Карпенко Олена В'ячеславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; тел.: +380 (67) 967-74-87

For correspondence: Olena Karpenko, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; phone: +380 (67) 967-74-87

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

токсичність, пов'язану з ГГЦ. Наприклад, ГГЦ перешкоджає виробленню оксиду азоту, газоподібного головного регулятора ендотеліального гомеостазу. Крім того, ГГЦ дерегулює сигнальні шляхи, пов'язані з іншим важливим ендотеліальним газотрансмітером — сірководнем. ГГЦ також опосередковує втрату критичних ендотеліальних антиоксидантних систем і підвищує внутрішньоклітинну концентрацію активних форм кисню, що викликає окиснювальний стрес. Активні форми кисню порушують метаболізм ліпопротеїнів, сприяючи зростанню атеросклеротичних уражень судин. Крім того, надлишок ГЦ може бути опосередковано включений у білки — процес, який називається N-гомоцистеїнілюванням білка, викликаючи пошкодження судин. Нарешті, клітинне гіпометилування, викликане накопиченням S-аденозилгомоцистеїну, також сприяє молекулярній основі ГЦ-індукованої судинної токсичності, механізму, який особливо заслуговує на нашу увагу. S-аденозилгомоцистеїн є метаболічним попередником ГЦ, який накопичується в умовах ГГЦ і є негативним регулятором більшості клітинних метилтрансфераз [5]. Встановлений зв'язок між метаболізмом арахідонової кислоти та ГГЦ; показано, що змінені рівні ГЦ через вивільнення та метаболізм арахідонової кислоти можуть впливати на синтез і активність простагландинів, простагліну, тромбосану, епоксієйкозатрієнових кислот та гідроксієйкозатрієнових кислот [7]. ГГЦ порушує регуляцію рівня ейкозаноїдів, отриманих із поліненасичених жирних кислот [8].

Деякі автори демонструють зв'язок між ГГЦ та захворюваннями нирок. У роботі S.S. Nabib та співавт. показаний взаємозв'язок між факторами кардіоваскулярного ризику при полікістозі нирок, зокрема роль ГГЦ [2]. Автори описали, що одним із захворювань нирок, яке корелює з підвищеним рівнем ГЦ, є автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок (ADPKD). Загальновідомим фактом є те, що ADPKD може спричинити підвищення серцево-судинної смертності, але в літературі не з'ясований точний патогенез, тому було проведено дослідження щодо виявлення ранніх та неінвазивних маркерів серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ADPKD. Результати дослідження виявили підвищені рівні ГЦ. У роботі Chen та співавт. [9] продемонстровано, що люди з високим рівнем ГЦ частіше страждали від хронічної хвороби нирок (ХХН), ніж люди з нормальним рівнем ГЦ. Цей позитивний зв'язок зберігався в різних типах досліджень, як-от когортні і перехресні дослідження. Описана роль ГГЦ у клінічному випадку тяжкого пацієнта з двобічним тромбозом ниркових артерій у поєднанні з мутацією метилентетрагідрофолатредуктази та дефіцитом інгібітора активатора плазміногену [10]. Цей випадок підкреслює важливість генетичного скринінгу в осіб із сімейною історією тромботичних захворювань.

Важлива роль ГГЦ у генезі фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ХХН в термінальній стадії [11]. На думку авторів, зв'язок між ГГЦ та серцево-судинними подіями у пацієнтів із ХХН у термінальній стадії не є однозначним і потребує подальших досліджень.

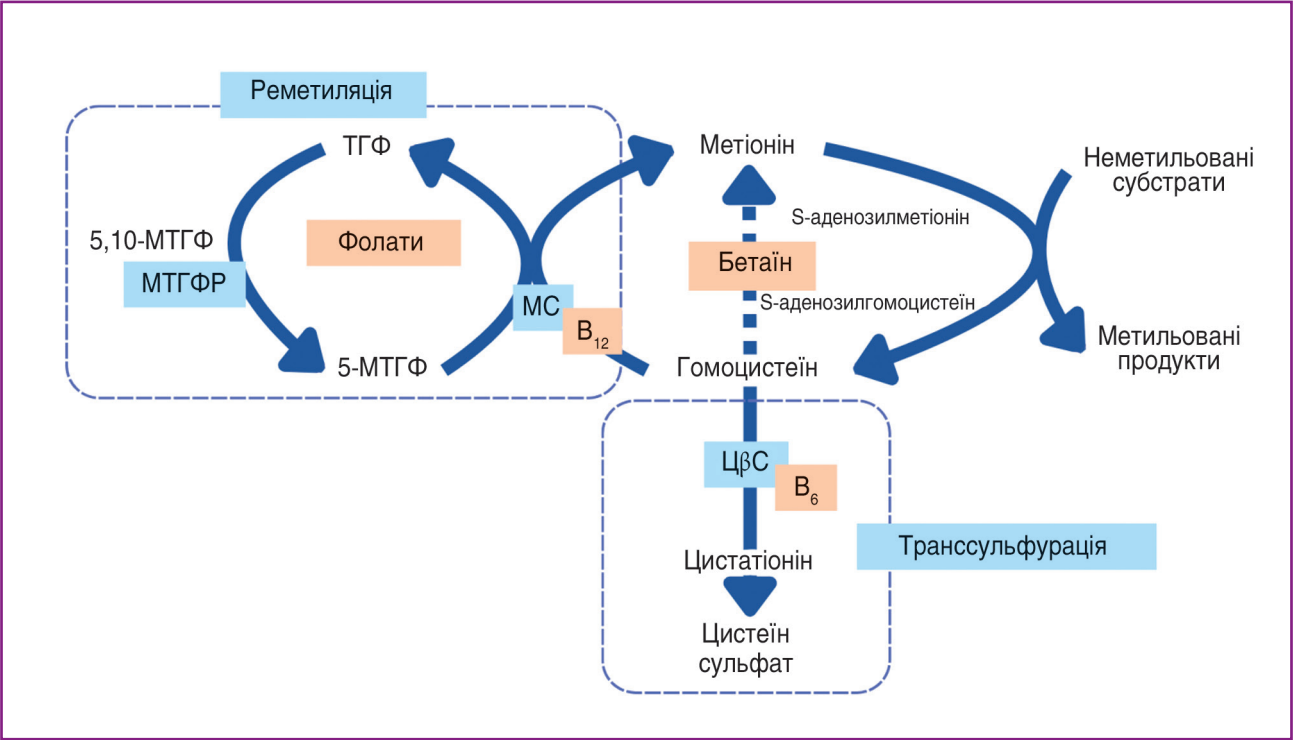


Рисунок 1. Метаболізм ГЦ (перетворення ГЦ) за D. González-Lamiño та співавт. [1].
Примітки: ТГФ — тетрагідрофолат, МТГФ — метилентетрагідрофолат, МТГФР — метилентетрагідрофолатредуктаза, МС — метіонінсинтаза, ЦβС — цистатіон-β-синтаза.

Таблиця 1. Патологічні стани, за яких можлива ГГЦ та гомоцистеїнурія (ГЦУ), за D. González-Lamiño та співавт. [1]

ГЦУ та гематологічні/судинні патології	ГЦУ та офтальмологічні патології
Класична ГЦУ — Ранній атеросклероз — Тромбоемболізм — Інфаркт міокарда — Пульмональний інфаркт — Церебральний інсульт Дефекти реметилляції — Макроцитоз або мегалобластна анемія, нейтропенія або панцитопенія — Тромбоемболічна подія	Класична ГЦУ — Inferior lens subluxation. У 90 % пацієнтів прогресує в ектопію кришталика — Тяжка міопія — Катаракта > 15 років Дефекти реметилляції — Макулопатія — Пігментний ретиніт і атрофія зорового нерва — Оклюзія центральної вени сітківки — Дефіцит МТГФР
ГЦУ та нервово-психічні патології	ГЦУ та фертильність
Класична ГЦУ — Розумові порушення — Порушення емоцій, тривожність та obsесивно-компульсивний розлад — Психотичні симптоми за відсутності будь-яких інших симптомів — Зорові галюцинації, збудження та слабка відповідь на антипсихотики — Інсульт (особливо каротидний тромбоз) Дефект реметилляції — Шизофренія та ранній біполярний розлад — Гострий психічний розлад — Лейкоенцефалопатія	ГЦУ через дефекти реметилляції — Безпліддя, особливо в разі повторного викидня — Преєклампсія, інфаркт плаценти та відшарування плаценти — Затримка внутрішньоутробного розвитку — Порушення згортання та агрегації тромбоцитів — Ризик раку шийки матки — Дефекти нервової трубки ГЦУ через дефіцит ЦБС — Венозний тромбоз — Гіперкоагуляція — Ураження судин при інфарктах, тромбозах
ГЦУ та хвороби нирок	Інші (скелетні, випадіння волосся тощо)
Гіпергомоцистеїнемія — Хронічна ниркова недостатність — Інфаркт нирки Дефект реметилляції — Тромботична мікроангіопатія — Гемолітично-уремічний синдром — Інфаркт нирки — Протеїнурія — Гіпертензія — Хронічна ниркова недостатність	— Скелетні — Марфаноїдний габітус — Остеопороз — Аудитивні — Одностороння втрата слуху — Підвищена сприйнятливості до втрати слуху, спричиненої шумом

Ризик тромбозів може бути значно вищий за наявності ГГЦ у пацієнтів із системним червоним вовчаком та антифосфоліпідним синдромом і ураженням нирок [12]. Автори продемонстрували, що запровадження терапія метотрексатом могла підвищити рівень ГЦ у плазмі, а ГГЦ стала «другим ударом» у виникненні тромботичної події, та припустили, що високі рівні ГЦ можуть спричинити пошкодження судин через різні механізми, включно, серед іншого, із порушенням балансу між прокоагулянтними та антикоагулянтними факторами, збільшенням вироблення активних форм кисню та порушенням синтезу оксиду азоту.

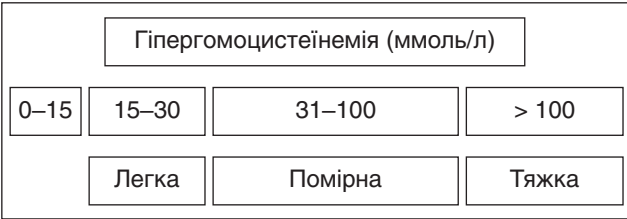


Рисунок 2. Ступінь тяжкості ГГЦ за D. González-Lamiño та співавт. [1]

Отже, цей огляд показує, що ГГЦ може бути предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів із захворюваннями нирок, а зв'язок між ГГЦ та серцево-судинними ускладненнями є мультипатогенетичним і потребує подальших досліджень окремих його ланок та розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Палієнко І.А. — концептуалізація, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Карпенко О.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті; Красюк І.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою; Кравчук А.Д., Миколаєнко Ю.В. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях; Руденко О.А. — пошук фахової літератури за темою, підготовка рисунків і таблиць.

References

1. González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, et al. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients*. 2023 Dec 30;16(1):135. doi: 10.3390/nu16010135.
2. Habib SS, Al-Khlaiwi T, Almushawah A, Alsomali A, Habib SA. Homocysteine as a predictor and prognostic marker of atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(18):8598-8608. doi: 10.26355/eurev_202309_33784.
3. Muzaffar R, Khan MA, Mushtaq MH, et al. Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Comparison with Conventional Risk Factors. *Braz J Biol*. 2021 Sep 6;83:e249104. doi: 10.1590/1519-6984.249104.
4. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia. *Curr Med Chem*. 2019;26(16):2948-2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949.
5. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 17;20(4):867. doi: 10.3390/ijms20040867.
6. Paradkar MU, Padate B, Shah SAV, Vora H, Ashavaid TF. Association of Genetic Variants with Hyperhomocysteinemia in Indian Patients with Thrombosis. *Indian J Clin Biochem*. 2020 Oct;35(4):465-473. doi: 10.1007/s12291-019-00846-9.
7. Domi E, Hoxha M, Hoxha B, Zappacosta B. The Interaction between Arachidonic Acid Metabolism and Homocysteine. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1232-1241. doi: 10.2174/1871530320999200904130504.
8. Al-Shabrawey M, Elmarakby A, Samra Y, et al. Hyperhomocysteinemia dysregulates plasma levels of polyunsaturated fatty acids-derived eicosanoids. *Life Res (Auckl)*. 2022 Apr;5(2):14. doi: 10.53388/2022-0106-103.
9. Chen W, Feng J, Ji P, Liu Y, Wan H, Zhang J. Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023 Aug 23;24(1):247. doi: 10.1186/s12882-023-03295-y.
10. Bhalla AK, Bhargava V, Meena P, Bhoiyar A, Yadav A, Rana DS. Bilateral Acute Renal Infarction Secondary to Methylenetetrahydrofolate Reductase A1298C and PAI-1 Mutation. *Indian J Nephrol*. 2020 Sep-Oct;30(5):326-328. doi: 10.4103/ijn.IJN_65_20.
11. ALSolami AA, Almalki AA, Alhedyan SY, et al. Plasma Homocysteine Levels and Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Jun 13;15(6):e40357. doi: 10.7759/cureus.40357.
12. Schiavi C, Marri L, Negrini S. Arterial thrombosis triggered by methotrexate-induced hyperhomocysteinemia in a systemic lupus erythematosus patient with antiphospholipid antibodies. *Thromb J*. 2023 Nov 3;21(1):113. doi: 10.1186/s12959-023-00557-5.

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 19.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2024 ■

Information about authors

Igor Paliienko, MD, PhD, Professor at the Department of Propedeutics of Internal Medicine No 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua; Scopus: 6602812551; <http://orcid.org/0000-0001-9939-7316>

Olena Karpenko, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; phone: +380 (67) 967-74-87; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Irina Krasiuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>

Andrii Kravchuk, Nephrologist, Department of Therapy and Dialysis, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: kyivdializ@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-6809-4093>

Yuliia Mykolaenko, Nephrologist, Head of the Department of Dialysis and Extracorporeal Treatment Methods No 2, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv, Ukraine; e-mail: kyivdializ@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2411-7217>

Oleksandra Rudenko, student of the 1 Faculty of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: f.medical1@nmu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-3132-4689>

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

Authors' contribution. I. Paliienko — conceptualization, search and processing of specialized literature on the topic, analysis of information, writing of an article; O. Karpenko — search and processing of specialized literature on the topic, analysis of information, writing of an article; I. Krasiuk — search and processing of specialized literature on the topic; A. Kravchuk, Yu. Mykolaenko — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research; O. Rudenko — search of specialized literature on the topic, preparation of drawings and tables.

I.A. Paliienko¹, O.V. Karpenko¹, I.V. Krasiuk¹, A.D. Kravchuk², Yu.V. Mykolaenko², O.A. Rudenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis", Kyiv Ukraine

Hyperhomocysteinemia is a risk factor for vascular complications in patients with chronic kidney disease

Abstract. Hyperhomocysteinemia is considered a risk factor for many diseases, including thrombosis. Patients with chronic kidney disease often have vascular complications in the form of arterial or venous thrombosis, and it is important to consider the blood homocysteine level as a predictor of thrombophilia. The causes of hyperhomocysteinemia can be both genetic mutations and deficiency of homocysteine metabolism enzymes, as well as deficiency of folic acid, vitamin B₁₂ and, to a lesser extent, deficiency of vitamin B₆,

which affects methionine metabolism. Given the role of hyperhomocysteinemia as a predictor of cardiovascular events in patients with kidney diseases, in our opinion, the multifactorial nature of increased homocysteine requires further research into some links of its pathogenesis in chronic kidney disease and the development of targeted therapeutic interventions.

Keywords: homocysteine; chronic kidney disease; hyperhomocysteinemia; thrombosis

Красюк І.В.¹ , Денова Л.Д.^{1, 2} , Карпенко О.В.¹ 

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сучасна парадигма в діагностиці кістозних хвороб нирок

For citation: *Роски. 2024;13(1):72-79. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.444*

Резюме. Кістозні хвороби нирок є досить поширеною патологією, яка негативно впливає на перебіг основного захворювання, що вражає нирки, або навіть може бути первинною патологією нирок. Мета цього огляду — проаналізувати останні дані літератури щодо етіології, патогенезу, діагностики кістозних хвороб нирок. У цій статті висвітлені деякі моменти патогенезу, діагностики й лікування кістозних хвороб нирок для поглиблення знань про цю патологію. Обговорюються важливі нюанси ультразвукової діагностики кістозних хвороб нирок. Сучасне обладнання дозволяє діагностувати практично всі варіанти кістозної хвороби нирок. Навички ультразвукового дослідження або принаймні знання щодо сонографічної інтерпретації мають бути частиною навчання з нефрології.

Ключові слова: кістозна хвороба нирок; ультразвукова діагностика; проста кіста нирки; складна кіста нирки; ускладнена кіста нирки; комп'ютерна томографія; магнітно-резонансна томографія

Вступ

Кіста нирки — це загальний термін, який зазвичай використовують для опису будь-якого, переважно порожнинного, ураження нирки. Більшість паренхіматозних кістозних утворень є доброякісними епітеліальними кістами; однак злоякісне новоутворення, таке як нирково-клітинний рак, також може проявлятися у вигляді кістозного ураження.

Причина, що викликає появу простих кіст нирок, невідома. Одна теорія припускає розвиток кісти нирки, коли поверхневий шар нирки слабшає і утворює своєрідний мішечок. Потім мішечок наповнюється рідиною, від'єднується і перетворюється на кісту [1].

Фактори ризику. Ризик виникнення простих кіст нирок зростає з віком. Але вони можуть виникнути в будь-якому віці. Прості кісти нирки частіше зустрічаються в чоловіків.

Ниркові кісти зазвичай оцінюють за складністю: проста кіста часто діагностується як доброякісна знахідка, тоді як складні ураження з компонентами посилення є підозрілими, бо можуть бути злоякісними. Поняття «ниркова кіста» іноді використовується як загальний термін стосовно епітеліальних кіст, кіст ниркових синусів (парапелвікальних/перипелвікаль-

них) або чашкових дивертикулів. Імовірно, тому, що вони мають схожий вигляд на зображенні, розрізнення їх навіть клінічно часто несуттєве. Використання термінів «складні» й «ускладнені» для опису ниркових кіст нині викликає суперечки. Спочатку вважалося, що не всі кісти є простими. Ускладненими були кісти, які розірвалися, кровоточили або були інфіковані. Тому як прості, так і складні кісти можуть ускладнюватися. Однак з часом різниця між складними й ускладненими кістами стала розмитою, і експерти в цій галузі припустили, що слід уникати цих термінів [2–6] (рис. 1–3).

Класифікація

Немає загальноприйнятої класифікації ниркових кіст, і, згідно з нещодавно виданим підручником, «імовірно, що кістозні захворювання нирок будуть неодноразово перекласифікуватися з майбутнім розумінням їх патогенезу» [3].

Нирково-кістозні захворювання можна розрізняти за часом їх розвитку щодо стадії нефрогенезу (табл. 1, 2).

Кіста нирки іноді може призвести до ускладнень (табл. 3).

© 2024. 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: Красюк Ірина Василівна, кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: krasiukiv@gmail.com

For correspondence: Irina V. Krasiuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com

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

Епідеміологія

Частота ниркових кіст зростає з віком, і їх можна виявити в близько 40 % усіх осіб, які робили комп'ютерну томографію (КТ). Випадкові ниркові кісти присутні в близько 0,2 % педіатричних пацієнтів [18, 19].

Діагностика

Тести й процедури, які найчастіше використовуються для діагностики простих кіст нирок, включають візуалізаційні тести: ультразвукове дослідження (УЗД), КТ і магнітно-резонансну томографію (МРТ). Завдяки широкій доступності УЗД кісти нирок у дітей можна діагностувати під час вагітності матері або ще в ранньому дитинстві. УЗД відповідає вимогам ідеального діагностичного інструменту не тільки в дитячому віці: воно не піддає пацієнта радіації чи контрастним речовинам, його можна легко повторити, воно не потребує попередньої підготовки пацієнта і забезпечує добру чутливість і специфічність. Крім того, УЗД дозволяє провести скринінг родини за показаннями з тими ж перевагами. Однак стандартизоване й безперервне навчання діагностів є важливим, оскільки це може зменшити «залежність діагноста» від ультраз-

вуку. Нирки можна візуалізувати з обох боків у положенні лежачи. У літніх пацієнтів обстеження здебільшого проводять зі спини в положенні пацієнта лежачи. Завдяки чіткому контакту з навколишньою тканиною ультразвукова ідентифікація кіст дозволяє візуалізувати їх, навіть якщо їх розмір до 1 мм. Сучасне ультразвукове обладнання повинно включати зонди, придатні для зображення спектра захворювань нирок у всьому педіатричному віковому діапазоні. Для цього потрібен секторний датчик і лінійний датчик принаймні 8 МГц для немовлят і секторний датчик 4 МГц для підлітків. Кісти в нирках зазвичай ідентифікуються лише за допомогою сканування в режимі В, але сучасні технічні засоби, такі як доплер або гармонічний режим, можуть дозволити легшу орієнтацію або підвищити чутливість. Важливо підкреслити, що УЗД у дітей з кістами нирок не повинно обмежуватися лише нирками, тому що ураження багатьох органів при системному кістозному захворюванні або синдромі завжди слід передбачати й включати в діагностичне обстеження. Інші методи візуалізації можуть додати інформацію: МРТ — при ураженні позаниркових органів або в рамках інтервенційних досліджень, рентге-



Рисунок 1. Ускладнена проста кіста

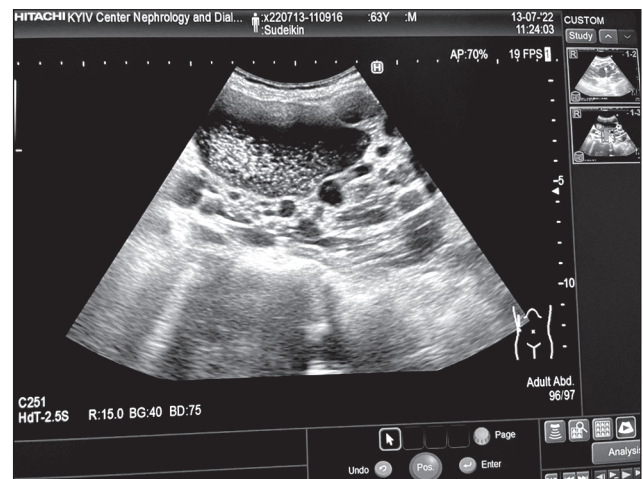


Рисунок 3. Кіста з умістом



Рисунок 2. Ускладнена кіста

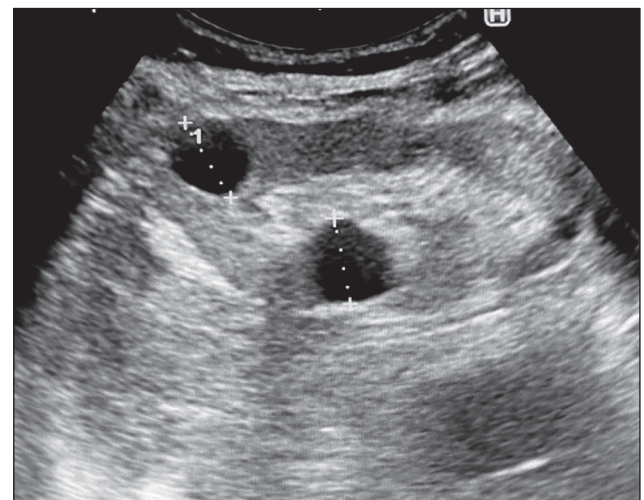


Рисунок 4. Дві прості кісти лівої нирки у пацієнта з ХХН 3-ї ст.

нологічне дослідження може допомогти відобразити урологічні патології, наприклад міхурово-сечовідний рефлюкс, а сцинтиграфія допомагає виміряти функцію нирок. Зростання знань про генетичні основи кістозних захворювань нирок дозволяє ідентифікувати спадкове походження цієї хвороби [20–31].

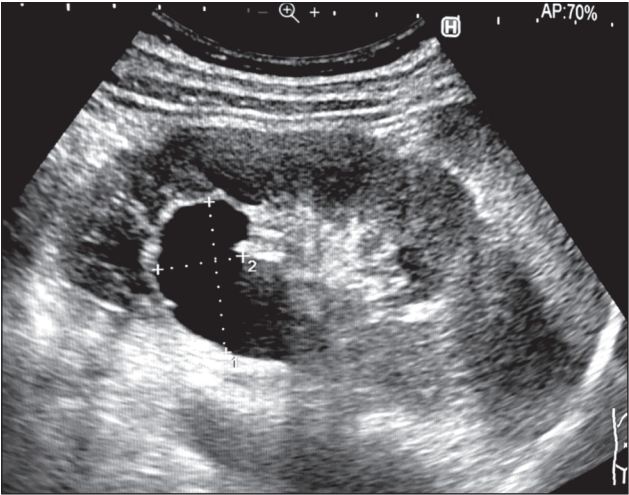


Рисунок 5. Велика парapelьвікальна кіста лівої нирки у пацієнтки з ХХН 2-ї ст.

Ультразвукові ознаки кіст нирок подано в табл. 4. Васкуляризація перегородок на кольоровій або спектральній доплерографії є підозрілою на нирково-клітинний рак. Анехогенні ниркові кісти можуть де-



Рисунок 6. Велика ускладнена кіста правої нирки з пристінковим утворенням у пацієнта з полікістозом

Таблиця 1. Класифікація кістозних хвороб нирок [7–11]

Назва	Види
Мультикістозна дисплазія	
Диспластична нирка з кістами	— Ізольований; — у складі синдромів; — з непрохідністю
Системні кістозні захворювання нирок	— Автосомно-рецесивний; — автосомно-домінантний; — нефронофтиз; — медулярно-кістозна хвороба
Ізольовані кісти	— Набуті кісти нирок; — кісти всередині пухлин; — хвороби обміну речовин

Таблиця 2. Класифікація Potter [11–16]

Категорії	Назва
Тип 1	Дитячий полікістоз нирок
Тип 2	Мультикістозна диспластична хвороба нирок
Тип 3	Полікістоз нирок у дорослих
Тип 4	Обструктивна дисплазія нирок

Таблиця 3. Ускладнення кіст нирок [5, 6, 17]

Назва	Наслідки
Інфікована кіста	Кіста нирки може інфікуватися, викликаючи лихоманку і біль
Розірвана кіста	Кіста нирки, яка розірвалася, може викликати сильний біль у спині або боці та появу гематурії
Заблокований відтік сечі (уростаз)	Кіста нирки, яка блокує відтік сечі, може призвести до уростазу й набряку нирки

монструвати деякі артефактні внутрішні ехосигнали низького рівня. Це можна покращити за допомогою методів гармонійного зображення.

УЗД з контрастним підсиленням може бути корисним для виявлення васкуляризації перегородок або вузлових виступів у кісті нирки та може допомогти відрізнити доброякісну кісту від невизначеної кісти або злоякісної кісти [38–40].

Іноді виникає потреба в дообстеженні пацієнтів, зіставленні ультразвукової картини з КТ або МРТ (табл. 5, 6).

МРТ може допомогти знайти можливі геморагічні кісти, що не визначені на УЗД і КТ. МРТ показує відповідні зміни в інтенсивності сигналу кісти (зниження T2, підвищення T1) і відсутність посилення. Нирково-кістозні ураження з постконтрастним

посиленням і/або обмеженою дифузією вказують на новоутворення, і їх слід розглядати з підозрою [18–20, 23, 31].

Лікування та прогноз

Прості ниркові кісти переважно не викликають ніяких симптомів, хоча іноді гігантські кісти можуть спричиняти біль унаслідок компресії сусідніх структур та ішемії. Іноді кісти можуть розриватися, викликаючи біль. Симптоматичну кісту нирки можна аспірувати, але кісти мають високу частоту рецидивів. Черезшкірну алкогольну абляцію практикували з певним успіхом в окремих випадках симптоматичних кіст. У педіатричного пацієнта з нормальною функцією нирок спостереження за випадково виявленою нирковою кістою не потрібне [21, 24, 29].

Таблиця 4. Ультразвукові ознаки кіст нирок [32–37]

Неускладнені кісти нирки	Ускладнені кісти нирок
— Добре обмежене анехогенне вогнище з тонкими стінками; — може бути кілька тонких перегородок (5 % кіст); — має контуруватись задня стінка; — може бути присутнім заднє акустичне посилення, хоча ця знахідка неспецифічна і також може не спостерігатися при менших кістах; — може бути наявним невеликий внутрішньокістозний крововилив, що потребує подальшого обстеження (5 % кіст)	Кістозні ураження з потовщеними, неправильними стінками або перегородками є підозрілими на нирково-клітинний рак і вимагають подальшого дообстеження

Таблиця 5. КТ: класифікація за Bosniak [41–48]

Назва	КТ-ознаки
Проста кіста (Bosniak I) (див. рис. 4)	— Добре окреслена; — тонка або непомітна стінка; — дегідратація (< 20 HU на неконтрастних серіях); — не посилюється: збільшення < 10 HU від неконтрастної до постконтрастної серії не є поліпшенням; збільшення на 10–20 HU є невизначеним; збільшення > 20 HU є поліпшенням, остерігайтеся знахідки псевдополіпшення
Гіператенуаційна кіста (Bosniak II)	— Добре окреслена; — тонка або непомітна стінка; — гіператенуація (70–90 HU на неконтрастних серіях); — не посилюється: збільшення < 10 HU від неконтрастної до постконтрастної серії не є поліпшенням; збільшення на 10–20 HU є невизначеним; збільшення > 20 HU є поліпшенням, остерігайтеся появи псевдополіпшення; збільшення перегородки кісти, кальцифікація товстої стінки та збільшення стінки/перегородки є причиною нирково-клітинного раку

Таблиця 6. МРТ: характеристики кіст нирок [31]

Показники	МРТ-ознаки
T1	Гіпоінтенсивний сигнал (геморагічний уламок може дещо посилити сигнал)
T1 C+ (Gd)	Немає постконтрастного посилення
T2	Сильно гіперінтенсивний сигнал (геморагічний уламок може дещо знизити сигнал) і відділяється від системи збору
DWI	Підвищений сигнал, але без обмеження дифузії

Примітка: МРТ-ознаки простих кіст схожі на УЗД- і КТ-ознаки.

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика, як правило, потребує дообстеження (КТ, МРТ тощо) і клінічного зіставлення (табл. 7).

Практичні моменти

Класифікацію Босняка слід використовувати лише з КТ-дослідженнями, оскільки оцінка кальцифікації обмежена при МРТ, а оцінка посилення обмежена при УЗД.

Найпоширеніші нирково-кістозні захворювання

1. *Мультикістозна дисплазія нирок, або мультикістозна диспластична нирка*, є найпоширенішою кістозною вадою розвитку нирок у немовлят. Виявляється приблизно в 1 з 4000 живонароджених. На УЗД мультикістозна нирка зазвичай складається з кількох кіст різного розміру без ідентифікованої ниркової паренхіми між цими кістами. У більшості випадків сечовід атретичний, мультикістозна нирка не має залишкової функції. Двостороннє захворювання є летальним у період новонародженості, але зазвичай уражається лише одна нирка. Більшість випадків мультикістозної дисплазії нирок підозрюють під час пренатального ультразвукового обстеження, і їх слід спостерігати після народження. УЗД часто дозволяє диференціювати мультикістозну дисплазію від тяжкого гідронефрозу. Однак у сумнівних випадках може бути показана скінтиграфія для виявлення залишкової функції або дренивання нирки [11, 12, 15, 29, 34, 36].

2. *Дисплазія нирок* — гістологічне утворення з недиференційованою паренхімою з кістами або без них. Гістологія нирок характеризується низькодиференційованими клубочками, атиповими каналцями або хрящем, подібним до ниркової тканини. Ниркова дисплазія може вражати одну або обидві нирки і в деяких випадках може бути сегментарною. Ниркова функція ураженої нирки більш-менш знижена; у двосторонніх випадках прогресуюча втрата функції може призвести до ниркової недостатності. Типовою сонографічною ознакою ниркової дисплазії є відсутність нормальної архітектури нирки, особливо диференціації між корою та мозковою речовиною. Ехогенність диспластичної нирки зазвичай підвищена, а кісти можуть бути рідкісними або численними. Сонографічний вигляд не обов’язково корелює з функцією нирок [29, 38, 39].

3. *Автосомно-домінантний полікістоз нирок (ADPKD)* є найпоширенішою формою кістозної хвороби з частотою 1 на 800 живонароджених і спричинений мутаціями гена PKD1 на хромосомі 16 або гена PKD2 на хромосомі 4. При пренатальному УЗД часто виявляють підвищену ехогенність кори нирки з посиленою кортикомедулярною диференціацією, але ці знахідки не є специфічними. У цих випадках корисним є сімейне дослідження, хоча більшість випадків у дитинстві досліджуватиметься завдяки позитивному сімейному анамнезу. Клінічні симптоми ADPKD, як і при гіпертензії, прогресуючому збільшенні нирок і нирковій недостатності, в основному спостерігаються в дорослих пацієнтів і є більш вираженими у випадках, пов’язаних із PKD1. У дитинстві можна виявити кістозні утворення в зростаючій кількості та розмірах, які розвиваються в зовні нормальній нириці. Однак утворення кісти є процесом, що розвивається, і в значної кількості дітей з ADPKD кісти не виявлятимуться до другого десятиліття життя. Ниркова недостатність спостерігається виключно в осіб із серйозним збільшенням нирок [6, 12–16, 18–20, 23, 55, 58].

4. *Набута кістозна хвороба нирок*. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, часто розвиваються множинні кісти рідної нирки, навіть якщо основне захворювання не є кістозним. Патогенез цього утворення кісти чітко не вивчений, але підвищена частота раку нирок при набутому кістозному захворюванні вимагає частого й довгочасного моніторингу цих нирок. У сумнівних випадках рекомендується регулярне спостереження на КТ або МРТ, а в окремих випадках слід розглянути можливість видалення нефункціонуючої нирки [29, 41, 44, 60].

5. *Кісти в пухлинах*. Важливо підкреслити, що пухлини можуть містити певні різноманітні ділянки кістозної паренхіми. Це включає мультилокулярну кістозну нефрому й кістозні варіанти світлоклітинної саркоми, нирково-клітинної карциноми, нефробластоми або мезобластної нефроми, і їх завжди слід диференціювати від доброякісних утворень [9, 32, 37].

Висновки

УЗД нирок зручно використовувати в усьому віковому діапазоні, оскільки воно не потребує седатії чи попередньої підготовки і не піддає пацієнта впливу радіації. Сучасне обладнання дозволяє діагностувати практично всі варіанти кістозної хвороби нирок.

Таблиця 7. Диференціальна діагностика кіст нирок [6, 12–14, 16, 22, 25, 33, 35, 49–59]

Одинична кіста	Множинні кісти
— Епітеліальна кіста; — парапельвікальна кіста (див. рис. 5); — біляжолобкова кіста; — розширена чашечка; — кістозний нирково-клітинний рак; — папілярний нирково-клітинний рак; — лімфома нирки; — абсцес нирки; — аневризма/псевдоаневризма	— Автосомно-домінантний полікістоз нирок (див. рис. 6); — кістозна зміна, асоційована з діалізом; — кісти, асоційовані з літєм: множинні крихітні кісти; — локалізована кістозна хвороба нирок; — деякі мультисистемні захворювання включають множинні кісти нирок: - хвороба фон Гіппеля — Ліндау - туберозний склероз

Отже, ультразвук є найпершим діагностичним інструментом, який буде керувати подальшими діагностичними дослідженнями з додатковими візуалізаційними дослідженнями або генетичним тестуванням. Однак знання фенотипової різноманітності кістозних захворювань нирок є важливим для кореляції ехографічного вигляду в клінічному та генетичному контексті. Навички УЗД або принаймні знання щодо сонографічної інтерпретації мають бути частиною навчання з нефрології. Ми радимо кожному курсанту або стажисту приділити увагу цій корисній техніці на благо своїх пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. 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», в рамках НДР кафедри за темами: «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів з ХХН та гіперурикемією» (2021–2022 рр.), № державної реєстрації 0121U100446, та «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (2019–2023 рр.), № 0119U101718.

Внесок авторів. Красюк І.В. — збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Денова Л.Д. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; О.В. Карпенко — збір та аналіз інформації.

References

1. De Bruyn R, Gordon I. Imaging in cystic renal disease. *Arch Dis Child*. 2000 Nov;83(5):401–407. doi: 10.1136/adc.83.5.401.
2. Fernández-de la Varga M, Pérez Valle I, Ordieres Díaz C, Amor Martín P, Álvarez Posadilla M, Huergo Fernández A. Large bowel obstruction secondary to a simple renal cyst: an exceptional complication. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022 Jun;114(6):366–367. doi: 10.17235/reed.2022.8623/2022.
3. Marte A, Pintoszi L. Laparoscopic treatment of symptomatic simple renal cysts in children: single-center experience. *Pediatr Med Chir*. 2018 May 24;40(1). doi: 10.4081/pmc.2018.168.
4. Garfield K, Leslie SW. Simple Renal Cyst. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. Mansour P, Ammar L, O Gomez Urena E, Chow A, El Labban M. A Unique Presentation of an Infected Renal Cyst: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023 Oct 30;15(10):e47966. doi: 10.7759/cureus.47966.
6. Demuyneck S, Lovinfosse P, Seidel L, et al. Standardized 4-point scoring scale of [18F]-FDG PET/CT imaging helps in the diagnosis of renal and hepatic cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a validation cohort. *Clin Kidney J*. 2023 Jul 5;16(12):2542–2548. doi: 10.1093/ckj/sfad159.
7. Rehman A, Awais M, Baloch NU, Ather HM. Intraperitoneal marsupialization of a giant para-pelvic renal cyst: A case report. *Can Urol Assoc J*. 2014 Nov;8(11–12):E872–4. doi: 10.5489/cuaj.2072.
8. Spahiu L, Behluli E, Grajčević-Uka V, Liehr T, Temaj G. Joubert syndrome: Molecular basis and treatment. *J Mother Child*. 2023 Feb 22;26(1):118–123. doi: 10.34763/jmotherandchild.20222601.d-22-00034.
9. Di Malta C, Zampelli A, Granieri L, et al. TFEB and TFE3 drive kidney cystogenesis and tumorigenesis. *EMBO Mol Med*. 2023 May 8;15(5):e16877. doi: 10.15252/emmm.202216877.
10. Garfield K, Leslie SW. Medullary Sponge Kidney. 2023 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
11. Chaubal R, Pokhriyal SC, Deshmukh A, Gupta U, Chaubal N. Multicystic Dysplastic Kidney Disease: An In-Utero Diagnosis. *Cureus*. 2023 Apr 18;15(4):e37786. doi: 10.7759/cureus.37786.
12. Sigmon DF, Shikhman R, Nielson JL. Renal Cyst. 2023 Dec 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. Sieben CJ, Harris PC. Experimental Models of Polycystic Kidney Disease: Applications and Therapeutic Testing. *Kidney360*. 2023 Aug 1;4(8):1155–1173. doi: 10.34067/KID.0000000000000209.
14. Finnigan NA, Leslie SW. Polycystic Kidney Disease In Adults. 2023 Nov 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
15. Simonini C, Fröschen EM, Nadal J, et al. Prenatal ultrasound in fetuses with polycystic kidney appearance - expanding the diagnostic algorithm. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Oct;308(4):1287–1300. doi: 10.1007/s00404-022-06814-8.
16. Suwabe T, Morita H, Khasnobish A, Araoka H, Hoshino J. Microbiome of infected cysts, feces and saliva in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *CEN Case Rep*. 2023 Aug;12(3):304–310. doi: 10.1007/s13730-022-00767-2.
17. Pohl M, Bhatnagar V, Mendoza SA, Nigam SK. Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int*. 2002 Jan;61(1):10–9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00086.x.
18. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Jan;2(1):40–55; quiz 55. doi: 10.1038/ncpneph0070.
19. Bergmann C, Frank V, Küpper F, et al. Diagnosis, pathogenesis, and treatment prospects in cystic kidney disease. *Mol Diagn Ther*. 2006;10(3):163–74. doi: 10.1007/BF03256455.
20. Winyard P, Chitty L. Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and management. *Prenat Diagn*. 2001 Nov;21(11):924–35. doi: 10.1002/pd.208.
21. Aslam M, Watson AR, Trent & Anglia MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child*. 2006 Oct;91(10):820–3. doi: 10.1136/adc.2006.095786.
22. Martín-Crespo R, Luque Mialdea R, Rodríguez Alarcón J, et al. New concepts in the natural history of multicystic dysplastic kidney. *Cir Pediatr*. 2007 Apr;20(2):75–8. Spanish.
23. Hu WS, He J, Shen YM, Cai SP, Lu H. Ultrasonic diagnosis and prognosis of fetal multicystic kidney dysplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 Jun 5;87(21):1491–2. Chinese.

24. Sarhan OM, Alghanbar M, Alsulaim A, Alharbi B, Aloyat A, Nakshabandi Z. Multicystic dysplastic kidney: Impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. *J Pediatr Urol*. 2014 Aug;10(4):645-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.03.004.
25. Rabelo EA, Oliveira EA, Silva GS, Pezzuti IL, Tatsuo ES. Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):868-71. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05418.x.
26. Gambella A, Kalantari S, Cadamuro M, et al. The Landscape of HNF1B Deficiency: A Syndrome Not Yet Fully Explored. *Cells*. 2023 Jan 13;12(2):307. doi: 10.3390/cells12020307.
27. Li Z, Zimmerman KA, Cherakara S, et al. A kidney resident macrophage subset is a candidate biomarker for renal cystic disease in preclinical models. *Dis Model Mech*. 2023 Jan 1;16(1):dmm049810. doi: 10.1242/dmm.049810.
28. Kanauchi Y, Hashimoto M, Toda N, et al. Automatic Detection and Measurement of Renal Cysts in Ultrasound Images: A Deep Learning Approach. *Healthcare (Basel)*. 2023 Feb 7;11(4):484. doi: 10.3390/healthcare11040484.
29. Zhu M, Chu X, Liu C. Effects of Renal Cysts on Renal Function. *Arch Iran Med*. 2022 Mar 1;25(3):155-160. doi: 10.34172/aim.2022.26.
30. Oh A, Bhardwaj L, Cacciamani G, Desai MM, Duddalwar VA. Cost-effectiveness of Contrast-Enhanced Ultrasound for Diagnosis and Active Surveillance of Complex Cystic Renal Lesions. *Urol Pract*. 2023 Jan;10(1):11-19. doi: 10.1097/upj.0000000000000354.
31. Sharafelddeen M, Shaaban M, Afif AH, et al. Role of Angular Interface Sign in Characterizing Small Exophytic Renal Masses in Computed Tomography; Prospective Study. *J Kidney Cancer VHL*. 2023 Jun 28;10(2):33-39. doi: 10.15586/jkcvhl.v10i2.262.
32. Kleiner B, Filly RA, Mack L, Callen PW. Multicystic dysplastic kidney: observations of contralateral disease in the fetal population. *Radiology*. 1986 Oct;161(1):27-9. doi: 10.1148/radiology.161.1.3532181.
33. Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in multicystic-dysplastic kidney disease. *J Pediatr*. 1992 Jul;121(1):65-7. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82543-0.
34. Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Freund S, Bulla M, Harms E, Hertle L. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int*. 2004 Feb;93(3):388-92. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04623.x.
35. Navascues del Río JA, Luque Mialdea R, Cerdá Berrocal J, Martín Crespo R, Arrojo Vila F. Multicystic renal dysplasia: changes in the contralateral urinary tract. *Actas Urol Esp*. 1996 Jun;20(6):564-8; discussion 568-9. Spanish.
36. Cardona-Grau D, Kogan BA. Update on Multicystic Dysplastic Kidney. *Curr Urol Rep*. 2015 Oct;16(10):67. doi: 10.1007/s11934-015-0541-7.
37. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter R, Gonzalez ET, Park SK. Sonography of fetal urinary tract anomalies. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 Aug;137(2):261-7. doi: 10.2214/ajr.137.2.261.
38. Moazin MS, Ahmed S, Fouda-Neel K. Multicystic kidney in siblings. *J Pediatr Surg*. 1997 Jan;32(1):119-20. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90114-7.
39. Maayan A, Mashiah R, Kessler OJ, Meizner I, Merlob P. Prenatal diagnosis of crossed ectopic multicystic kidney. *Am J Perinatol*. 1998 Aug;15(8):499-502. doi: 10.1055/s-2007-994073.
40. Della Corte M, Viggiano D. Wall Tension and Tubular Resistance in Kidney Cystic Conditions. *Biomedicines*. 2023 Jun 18;11(6):1750. doi: 10.3390/biomedicines11061750.
41. Kakkar N, Menon S, Radotra BD. Histomorphology of renal dysplasia--an autopsy study. *Fetal Pediatr Pathol*. 2006 Mar-Apr;25(2):73-86. doi: 10.1080/15513810600788764.
42. Vester U, Kranz B, Hoyer PF. The diagnostic value of ultrasound in cystic kidney diseases. *Pediatr Nephrol*. 2010 Feb;25(2):231-40. doi: 10.1007/s00467-008-0981-0.
43. Riyach O, Ahsaini M, Tazi K, et al. A huge renal cyst mimicking ascites: a case report. *BMC Res Notes*. 2014 Jan 15;7:39. doi: 10.1186/1756-0500-7-39.
44. Greenbaum LA. Renal dysplasia and MRI: a clinician's perspective. *Pediatr Radiol*. 2008 Jan;38 Suppl 1:S70-5. doi: 10.1007/s00247-007-0586-y.
45. Alkhamis K, Alsasi O, Alzahrani M. The Modified Bosniak Classification for Intermediate and High-Risk Renal Cysts. *Cureus*. 2023 Apr 9;15(4):e37331. doi: 10.7759/cureus.37331.
46. Herms E, Weirich G, Maurer T, et al. Ultrasound-based "CEUS-Bosniak" classification for cystic renal lesions: an 8-year clinical experience. *World J Urol*. 2023 Mar;41(3):679-685. doi: 10.1007/s00345-022-04094-0.
47. Chandrasekar T, Clark CB, Gomella A, et al. Volumetric Quantitative Contrast-enhanced Ultrasonography Evaluation of Complex Renal Cysts: An Adjunctive Metric to the Bosniak Classification System to Predict Malignancy. *Eur Urol Focus*. 2023 Mar;9(2):336-344. doi: 10.1016/j.euf.2022.10.004.
48. Nate T, Hatano K, Kato T, et al. Mucinous cystadenoma of the renal parenchyma presenting as a Bosniak IIF complex renal cyst. *IJU Case Rep*. 2023 Jan 18;6(2):150-153. doi: 10.1002/iju.5.12576.
49. Soleimani M. Not all kidney cysts are created equal: a distinct renal cystogenic mechanism in tuberous sclerosis complex (TSC). *Front Physiol*. 2023 Nov 8;14:1289388. doi: 10.3389/fphys.2023.1289388.
50. Goksu SY, Leslie SW, Khattar D. Renal Cystic Disease. 2023 Oct 23. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
51. Bakaj I, Poci A. Metabolism-based approaches for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Front Mol Biosci*. 2023 Feb 16;10:1126055. doi: 10.3389/fmolb.2023.1126055.
52. van Leeuwen RS, Ahmad S, van Nesselrooij B, Zandee W, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17 [updated 2024 Feb 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
53. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2023 Jan 30. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
54. Mahboob M, Rout P, Bokhari SRA. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. 2023 Oct 18. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
55. Di Pietro S, Torcitto AG, Marcantoni C, et al. Calculation of Kidney Volumes with Magnetic Resonance in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Comparison between Methods. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Nov 30;13(23):3573. doi: 10.3390/diagnostics13233573.
56. Barone S, Brooks M, Zahedi K, et al. Identification of an Electrogenic 2Cl⁻/H⁺ Exchanger, CIC5, as a Chloride-Secreting

Transporter Candidate in Kidney Cyst Epithelium in Tuberous Sclerosis. Am J Pathol. 2023 Feb;193(2):191-200. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.10.007.

57. Qiu ZW, Liu M, Zhou H, Yang BX. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor 3 promotes renal cyst development in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sheng Li Xue Bao. 2023 Jun 25;75(3):328-338. Chinese.*

58. Alamri N, Lanktree MB. Large Kidney Cysts in HNF1B Nephropathy Mimicking Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis. 2024 Feb 15;11:20543581241232470. doi: 10.1177/20543581241232470.*

59. Jin C, Wei L, Yong Z, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with glomerular filtration rate decline: a cross-

sectional study of Chinese population. *Eur J Med Res. 2024 Jan 3;29(1):11. doi: 10.1186/s40001-023-01552-2.*

60. Teuwafeu DG, Dongmo A, Fomekong SD, et al. Acquired cystic kidney disease in patients on maintenance hemodialysis, prevalence and associated factors: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J. 2023 Aug 21;45:175. doi: 10.11604/pamj.2023.45.175.31773.*

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

Information about authors

Irina V. Krasiuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Assistant at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Ukrainian Association of Nephrologists; ISN International Society of Nephrology; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>

Olena V. Karpenko, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

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

Information about funding. The 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), № 0119U101718.

Authors' contribution. I.V. Krasiuk — gathering and analyzing information, writing an article, searching and processing specialized literature on the topic, preparing the manuscript for publication; L.D. Denova — search and processing of specialized literature on the topic, preparing the manuscript for publication; O.V. Karpenko — gathering and analyzing information.

I.V. Krasiuk¹, L.D. Denova^{1,2}, O.V. Karpenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Modern paradigm in the diagnosis of cystic diseases of the kidneys

Abstract. Cystic diseases of the kidneys are a fairly common pathology, which has a negative impact on the course of underlying disease affecting the kidneys, or even being the primary renal pathology. The purpose of this review is to analyze the latest literature data on the etiology, pathogenesis, and diagnosis of cystic kidney diseases. This article highlights some aspects of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of cystic kidney diseases in order to deepen knowledge about this pathology. Important nuances of ul-

trasound diagnosis of cystic kidney diseases are discussed. Modern equipment allows diagnosing almost all variants of cystic kidney disease. Training in ultrasound examination or at least knowledge of sonographic interpretation should be part of training in nephrology.

Keywords: cystic kidney disease; ultrasound diagnosis; simple kidney cyst; complex kidney cyst; complicated kidney cyst; computed tomography; magnetic resonance imaging

O.V. Kravets , V.V. Yekhalov , V.V. Gorbuntsov , D.A. Krishtafor 
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review)

For citation: *Počki. 2024;13(1):80-88. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.445*

Abstract. Recently discovered specific markers open up new possibilities for the diagnosis of acute kidney injury (AKI) in burn disease in order to optimize the treatment of such patients. Early diagnosis with the involvement of biomarkers prevents the sudden death of burn patients and allows predicting the course of the pathological condition. There are several characteristics that an “ideal” AKI biomarker should conform to: being non-invasive, locally specific, highly sensitive, being a stable molecule at different temperatures and pH values, having the ability to rapidly increase in response to kidney injury (quantify it), remaining at high levels during the episode and decreasing during the recovery period. There is a difference between the biomarkers that can be freely filtered in the glomerulus, so any increase in their plasma concentration (due to damage to other renal tissues) can lead to a high concentration of indicators in the urine (loss of specificity), and high-molecular-weight markers that are not freely filtered and therefore are more specific when measured in urine. Renal function in burn patients is usually determined by blood and urine tests, as biopsy can cause iatrogenic damage and is not commonly used in this cohort. After the onset of AKI, the level of biomarkers remains elevated for a certain period. None of the described indicators is monospecific for AKI; this makes estimating the time of AKI quite difficult. It has been proven that the combination of three biomarkers at two different time points in adults and the combination of two indicators at two time intervals in children allows to increase the reliability of determining AKI up to 0.78.

Keywords: review; burn disease; acute kidney injury; chronic kidney disease; pathogenesis; biological markers

Severe burn injuries are associated with a high risk of acute kidney injury (AKI). When such pathological conditions coincide, the number of remote complications, the need for renal replacement therapy (RRT), the length of hospital stay, and material costs increase [1]. AKI has long been considered only a side effect of serious diseases; currently, this pathology is recognized as a serious factor of short- and long-term negative prognosis. Recently discovered specific markers open up new possibilities for the diagnosis of AKI in order to optimize the treatment of such patients [2, 3]. Early diagnosis with the involvement of biomarkers prevents the sudden death of burn patients and allows predicting the course of the pathological condition [4].

Over the past thirty years, despite the reported effectiveness of various biomarkers, their potential has not been

fully realized in comparison with the insufficiently effective indicator of plasma creatinine (Crp). There are limitations to the use of indicators obtained in animal models of AKI, which are significantly different from human ones. In order to determine new biomarkers of the AKI syndrome, it is advisable to divide it into ischemic, nephrotoxic, septic, acute cardiorenal syndromes, etc. To confirm the effectiveness of the markers, it is expedient to obtain and evaluate kidney biopsy samples in human AKI populations. Research in this direction should be conducted within the framework of a general social approach, and not only by a few medical institutions. The first step to overcome severe AKI will be to find biomarkers that will have excellent performance in early diagnosis, risk assessment, response to the treatment and prediction of the course of AKI [3].

© 2024. 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: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Yekhalov Vasyl Vitaliyovych, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

There are several characteristics that an “ideal” AKI biomarker should meet [1, 4, 5]:

- being non-invasive, locally specific, highly sensitive;
- being a stable molecule at different temperatures and pH;
- having the ability to rapidly increase in response to kidney damage (quantify it);
- remaining at high levels for the entire episode;
- decreasing during the recovery period.

Urine is an ideal body fluid for assessing AKI biomarkers because it can be obtained non-invasively and repeatedly. However, there is a difference between biomarkers that can be freely filtered in the glomerulus; so, any increase in their plasma level (due to damaging other renal tissues) may cause high concentrations of indicators in urine (loss of specificity), and high-molecular-weight markers that are not filtered freely and therefore are more specific when measured in urine [3]. Renal function in burn patients is usually determined by blood and urine tests, as biopsy can cause iatrogenic damage and is not commonly used in this cohort [6, 7].

The volume of urine 0.8–1.0 ml/kg/h reflects adequate perfusion pressure [1, 8]. However, in oliguria it is necessary to determine whether a decrease in urine volume is a consequence of functional (prerenal) oliguria or organic (renal) insufficiency. Prolonged renal dysfunction is often observed before the development of organic damage. Under nonoliguric renal pathology, the volume of urine does not have a paramount significance for the diagnosis [8]. The rate of diuresis is a relative indicator of kidney injury, but while anuria indicates the presence of kidney injury, sufficient diuresis, on the other hand, is not a complete guarantee of safety [9]. Nevertheless, in patients with severe burn injuries, it is not easy to make a diagnosis of AKI, given that:

- clinically, the hourly urine output (UO) can be relatively normal, and due to massive fluid therapy in many cases even underestimated;
- the Crp level, despite the presence of renal injury, does not rise quickly.

Hourly UO is one of the criteria for determining AKI. UO often decreases before serum creatinine increases, making itself an urgently sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR). However, a decrease in UO is not necessarily a sign of AKI (prerenal oligoanuria, certain variants of tubulopathies, etc.). Using the common urine chemical markers can help diagnose, evaluate, and determine the underlying cause of AKI. Therefore, in case of so-called subclinical AKI, in the absence of signs and symptoms new biomarkers are of primary importance [1, 3].

Since creatinine is excreted from the body by the kidneys, its level can be recognized as a marker of their excretory function. Plasma creatinine level is related to muscle mass, and for this reason, it is usually higher in men than in women. Crp can be freely filtered in the Malpighian cells and secreted in the proximal convoluted tubules (10 % of the clearance, that is, the number of milliliters of blood plasma cleared from creatinine by the kidneys in 1 min) with a half-life of about 4 h. Age, sex, ethnicity, body weight, catabolic state, and the use of certain drugs can affect fluctuations in its blood serum concentration. In burn patients, the situa-

tion is much more complicated [1, 8]. In the patients with thermal burns whose serum creatinine level increased more than 132.6 $\mu\text{mol/L}$ above the baseline in the absence of shock, the mortality was 72.7 %, much higher than in the people without renal dysfunction (16.6 %) [2, 8, 10]. Crp is a delayed and insensitive biomarker of renal function changes in intensive care unit patients. Creatinine levels can be affected by its initial concentration, fluid overload, malnutrition, and muscle exhaustion [3]. Burns cause changes in Crp, but in post-burn AKI, the result can be difficult to predict. Burns are sometimes complicated by muscle wasting, liver failure, iatrogenic hyperhydration, and sepsis, which lower Crp levels. On the contrary, its values can increase as a result of dyshydria after trauma, during fever and immobilization [6, 7, 11].

It is well known that a significant decrease in the functional state of the kidneys may not be accompanied by a corresponding increase in creatinine level, sometimes even for several days. All of the above makes us look for more accurate markers of kidney damage. The results of individual studies proved that the concentration of creatinine in blood serum and the rate of urine output cannot be universal means for assessing the risk of kidney damage in burn patients [1, 2, 12, 13] and the patients' ability to recover from severe burn disease [9].

The Crp level to a certain extent reflects GFR and is useful for assessing the prognosis in renal dysfunction, but it does not accurately reflect acute changes, since its values in the plasma increase only when the GFR decreases by 30–40 % [1, 8].

Estimated glomerular filtration rate (eGFR) is an integral indicator of the functional state of the kidneys. According to the classical definition, eGFR is determined by the clearance of a substance that is not reabsorbed in the renal tubules (inulin). Therefore, creatinine clearance always exceeds eGFR, and the use of calculation results according to the Cockcroft-Gault formula can lead to hypodiagnosis of AKI [2]:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{body weight (kg)}}{[\text{Crp } (\mu\text{mol/l)} \times 0.8] \times 0.85 \text{ (for women)}}$$

where eGFR is the estimated GFR; Crp is blood plasma creatinine.

The advantage of the Modification of Diet in Renal Disease equation is that it was derived on the basis of a multicenter study of I125-iothalamat clearance in white and black patients with a wide range of renal pathology [2]:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Crp} \times \text{IDMS} / 88.4) - 1.154 \times \text{age (years)} - 0.203 \times 0.742 \text{ (for women)} \times 1.212 \text{ (for African Americans)},$$

where IDMS = 0.95, if the isotope dilution mass spectrometry (IDMS) method is used, if not, then IDMS = 1.00.

The most reliable is the calculation of eGFR with the involvement of the urine creatinine concentration according to the formula of P. Reberg and E.M. Tareev:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{Cr_u}{Cr_p} \times V,$$

where Cr_u is creatinine content in urine; V is the volume of urine released in one minute (minute diuresis).

Body surface area (BSA) can be calculated using D. Du-bois formula:

$$BSA = 0.007184 \times [\text{height (cm)}]^{0.725} \times [\text{weight (kg)}]^{0.425}.$$

With a non-standard surface area of the patient's body (obesity, gigantism, etc.), the formula can be used to determine the GFR more accurately:

$$GFR = \frac{eGFR}{1.73} \times BSA.$$

The level of $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ indicates a loss of 50 % of the filtration function of the kidneys. GFR values less than $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ indicate the danger of rapid progression of both renal and related cardiovascular pathology [13]. At admission, 15.1 % of patients with thermal burns had estimated $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. AKI occurred in 38.5 % of the patients.

The development of AKI was associated with:

- older age ($p < 0.001$);
- female gender ($p = 0.017$);
- obesity ($p = 0.055$);
- area and depth of burns, hypoxia, hypoproteinemia ($p < 0.001$);
- hypotension ($p = 0.014$);
- leukocytosis ($p = 0.010$).

Mortality was [14] 100 % with initial $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and early deterioration of renal function; 80 % with initial $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and late deterioration; 60 % with initial $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ without deterioration of renal status.

In chronic kidney disease (CKD), $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ is observed for more than three months [10]. An increase in the concentration of the tumor marker β_2 -microglobulin in blood serum correlates with a decrease in GFR [1, 8].

AKI as defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) is a clinical syndrome characterized by [11, 16–18]:

- an increase in serum creatinine concentration of 26.5 mmol/l within 48 h;
- or a 1.5-fold increase in serum creatinine concentration in the last 7 days;
- or $UO < 0.5 \text{ ml/kg/h}$ lasting at least 6 h.

Acute Kidney Injury Network (AKIN) guidelines rely only on Crp and not on GFR changes. The initial Crp level is not mandatory in the AKIN classification, but the method requires at least two Crp values obtained within 48 h. AKI is defined by a sudden decrease (after 48 h) in renal function with an increase in Crp of at least $26.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ or by no less than 50 %, or a decrease in UO less than 0.5 ml/kg/h for more than 6 h. AKIN classification indicates three stages of kidney injury [19]:

- stage 1 corresponds to the risk class with an increase in Crp at least $26.5 \text{ } \mu\text{mol/l}$;

- stages 2 and 3 correspond to classes of injury and failure;

- stage 3 also considers patients who require RRT.

Loss of functions and end-stage renal disease were removed from the classification [19].

The RIFLE criteria indicate three stages of kidney injury based on serum creatinine and/or diuresis, reflecting a decrease in eGFR with subsequent duration and severity of diuresis decrease [20]. Recently, the RIFLE criteria have been adapted to the burn population to correlate early AKI, late AKI, and worst RIFLE scores with hospitalization outcomes [19, 21].

The RIFLE criteria define [1]:

- risk (R) — an increase in the serum creatinine level by 1.5–1.9 times above baseline or a decrease in $GFR > 25 \%$, or UO less than 0.5 ml/kg/h within 6–12 h;
- injury (I) — an increase in the serum creatinine level by 2–2.9 times above baseline or a decrease in eGFR more than 50 %, or UO less than 0.5 ml/kg/h within 12 h;
- failure (F) — an increase in the serum creatinine level by 3 times or by more than $353.6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ compared to the baseline or a decrease in GFR more than 75 %, or UO less than 0.5 ml/kg/h within 24 h, or anuria lasting more than 24 h;
- loss (L) — loss of kidney function for over 4 weeks;
- end stage (E) — kidney failure for over 3 months.

Early AKI was defined as the worst RIFLE outcome within the first 48 h (17.7 %). Progressive AKI (7.3 %) developed in patients with early AKI in whom the RIFLE score either remained unchanged or subsequently worsened [21]. An increased risk of mortality was determined in burn patients as RIFLE-I (injury) and RIFLE-F (failure) [1].

Cystatin C (cyst-C) is a polypeptide with a molecular weight of 13.4 kDa, which is an inhibitor of cysteine proteases with a half-life of 90–120 min [22]. Reference values are 0.4–1.2 mg/l. It is filtered by the glomeruli, almost completely reabsorbed and catabolized (but not secreted) in the proximal tubule, and can serve as a marker of glomerular function in the absence of serum creatinine increase. Its concentration in blood plasma is affected by [2, 3, 23]:

- age, gender, height, body weight;
- smoking;
- serum level of C-reactive protein;
- steroid therapy;
- rheumatoid arthritis;
- level of triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol.

Only a small portion of cyst-C is excreted in the urine. Thus, serum cyst-C changes appear before creatinine modification, 3–6 h after the onset of renal dysfunction, with a peak at 48 h [5, 22]. The life cycle of cyst-C is only half of that of Crp (1.5–2 vs. 4 h), that is, when kidney function suffers, cyst-C level changes much earlier than Crp [24]. In the equilibrium state, there is an inverse relationship between the creatinine/cyst-C ratio and eGFR [11, 13].

Reference values of cyst-C in blood serum are:

- 0.75 mg/l in 4–19-year-olds;
- 0.74 mg/l in men and 0.65 mg/l in women aged 20–59 years;
- 0.83 mg/l for people over 60 years old.

The benefits of using cyst-C to assess GFR have not been conclusively proven. Cyst-C content in biological fluids is determined using immunoenzymatic, immunoturbidimetric, or immunonephelometric methods [2]. Measurement of cyst-C levels in blood serum reflects glomerular function, its dynamics in the entire range of eGFR, from hyperfiltration to the early stages of hypofiltration. With a normal level of creatinine, an elevated level of serum cyst-C indicates preclinical kidney disease. Measurement of the cyst-C concentration in urine reflects tubular dysfunction, which very often precedes the development of glomerular injury and microalbuminuria [25, 26]. The study of the functional cyst-C biomarker allows predicting transient forms of AKI [1, 27]. Cyst-C has a higher accuracy and sensitivity for identifying AKI after critical burns, especially in older patients [28]. Its levels may be affected by systemic inflammation, especially in burn patients who are at risk for rapid infection [1]. Cyst-C is a stronger predictor of the risk of death and cardiovascular events in the elderly than creatinine [3]. Cyst-C is a valid marker not only for diagnosing CKD, but also for predicting AKI [24, 26]. A one-time measurement of cyst-C allows to calculate GFR according to specially developed formulas, the most used of which is Hoek's formula [29]:

$$eGFR (ml/min/1.73 m^2) = \frac{80.35}{cyst-C (mg/l)} - 4.32.$$

It has been proven that the determination of GFR in patients with CKD using the cyst-C equation is more correct if gender, race and body mass index are taken into account [11, 13].

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), or renal troponin, is a protein with a molecular weight of 25 kDa. It is a component of lipocalin, which is produced by immune cells, renal epithelium and hepatocytes under stress conditions. NGAL is freely filtered from the blood plasma through the Malpighian glomeruli and further is largely reabsorbed in the proximal tubule and break up. The renal source of NGAL is found in the distal nephron, while the proximal convoluted tubule is responsible for its reabsorption [1, 26, 30]. Excretion of plasma NGAL in the urine occurs only when the proximal convoluted tubule is damaged, which limits the reabsorption of lipocalin. When the renal endothelium is damaged, during the first hours, NGAL in increased amounts enters the lumen of the renal tubules and is excreted in the urine (the concentration of NGAL in the urine increases 25–1000 times) [31]. Quantitative determination of NGAL is carried out by the method of immunoenzyme analysis, and its level in the blood correlates with the duration and severity of AKI. Usually, blood content is low, 40–100 ng/ml, due to free filtration and a short half-life (about 10 min). An increase in the serum level of NGAL greater than 170 ng/ml is an indicator of the development of manifest cardiorenal syndrome with a sensitivity of 100 % and a specificity of 86.7 %. The content of NGAL in blood serum above 258 ng/ml in the combination with an APACHE II score over 13 points is the most powerful predictor of postoperative AKI in combustiology. Determination of the urinary NGAL level reflects tubular dysfunction, its increase with a normal level of Crp indicates subclinical

AKI [2, 25, 30]. Urinary NGAL has high accuracy and sensitivity in diagnosing early AKI approximately 24–48 h before serum creatinine increases, as well as the ability to predict the need for RRT and identify prerenal azotemia. Whole blood NGAL is an independent predictor of AKI in the first four hours after severe burn compared with changes in serum creatinine or UO, which showed no significant variation and had no prognostic value in patients who developed AKI within the first week after burn. NGAL is used as an early marker of AKI and as a predictor of AKI outcome in burn patients, and at the same time helps predict morbidity and mortality in these patients, that is, plasma NGAL is recognized as a valid predictor of severe burn injury. High levels of NGAL in plasma and urine are prognostic markers of early burn AKI and mortality in patients who develop burn shock, but it is not recognized as a useful indicator of late AKI [3, 23, 24, 27].

An increase in the urinary NGAL on the first day is the main marker of AKI development; NGAL urinary concentration increases within 3 h after an injury, with a peak in 6 h [1, 32, 33]. Urinary NGAL shows good results in predicting the occurrence of kidney damage starting from the fourth week of burn disease [1, 22, 24].

In a cohort of patients with critical burns, despite the fact that cyst-C level increased in the first 12 h after burn injury and was independently associated with the occurrence of AKI, it did not show superiority over NGAL [1]. In patients with massive burns, plasma and urinary NGAL levels increased rapidly during early AKI, followed by serum cyst-C and creatinine. Elevated NGAL in plasma and urine within 48 h in the early postburn period has been associated with early mortality from AKI and burn shock [26, 27]. Serum NGAL increases within 7 days before the development of burn-induced AKI, significantly correlating with burn surface area, AKI and mortality [1]. NGAL is also a reflection of the inflammatory state in burn patients. Therefore, it should not be used as a single marker to predict AKI in this population. The level of NGAL can increase in conditions of sepsis and CKD [1, 3].

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) is a transmembrane protein with immunoglobulin and mucin segments with a molecular weight of 38.7 kDa. It is not detected in normal kidney tissues, but is expressed at a very high level on the surface of epithelial cells of the proximal tubules after their ischemic or toxic damage; can be localized in the proliferating undifferentiated epithelial cells of the proximal tubule 48 h after the alteration, while an increase in the serum concentration of KIM-1 precedes an elevation in the levels of urea and creatinine [25]. It is determined by immunoenzymatic analysis. In case of normal kidney function, it is usually not detected in plasma. The concentration in the urine of healthy people is less than 1 ng/ml. However, after ischemic kidney damage, its level can be increased to 3–7 ng/ml. With ischemia, the level of KIM-1 in the plasma begins to increase after 6 h and remains elevated for 48 h after its termination. An elevation of the KIM-1 level in urine is associated with an increased risk of AKI. A correlation between the KIM-1 level and the APACHE II score, in-hospital mortality and the need for RRT was determined. High

levels of KIM-1 were associated with worse survival after kidney transplantation. Renal dysfunction most closely correlated with KIM-1 and to a lesser extent with NGAL and interleukin-18 (IL-18) [2]. Elevated KIM-1 levels are associated with a more than 12-fold increased risk of AKI [3]. In patients with severe burn injuries, urinary KIM-1 is high that is detected earlier compared to serum creatinine. It also demonstrates the ability and sensitivity to predict the development of AKI after hospitalization, correlating with the burn area and the presence of rhabdomyolysis. In addition, KIM-1 and IL-18 can be used to predict the development of AKI in the post-burn period. Further research in this area is needed to show the utility of KIM-1 in patients with severe burns. It is a marker of both renal injury and repair, which begins to increase 6 h after injury, with a peak value at approximately 48 h [1]. KIM-1 can be increased in conditions of chronic proteinuria and inflammatory diseases [3].

A burn injury, which leads to AKI, as a preliminary undergoes the earliest stage of increased risk or acute renal stress that can actually be detected before kidney damage occurs [3]. Over the past decade, a number of new biomarkers of damage have been evaluated for their ability to detect “sub-clinical” AKI before renal function begins to decline. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7), which are expressed and secreted in tubular cells, are markers of cell cycle arrest, and play an important role during the early phase serving as such markers at the early stage of cellular stress. The first one has a molecular weight of 24 kDa, and the second one of 29 kDa [3, 34]. TIMP-2 and IGFBP7 are considered biomarkers of the pre-alterative phase because they are filtered by the glomeruli. These biomarkers can predict the development of moderate to severe AKI in high-risk patients within 12 h. In addition, there is evidence that TIMP-2 and IGFBP7 may better predict the development of moderate and severe stages of AKI. A meta-analysis on the same issue demonstrated that these urinary biomarkers are particularly useful in ruling out the diagnosis of AKI. They also predict the need for RRT [34]. The combined urinary biomarker [TIMP-2] $\times$ [IGFBP7] is already FDA approved and commercially available in the US. But it should not be used in outpatient practice, it does not benefit patients with KDIGO stage 2 or 3 of AKI. The level of [TIMP-2] $\times$ [IGFBP7] may be increased in diabetes [3]. Most researchers have concluded that NGAL (tubular biomarker) is predictive for early detection of AKI. The combination of stress biomarkers and tubular NGAL may serve as the best tool for predicting moderate and severe stages of AKI [1]. Research on the benefit of urinary TIMP-2 and IGFBP7 in burn patients is limited. A recent report showed that these markers are superior in the early prediction and diagnosis of AKI in high-risk patients. The utility of NGAL in combination with IGFBP7 is the second best choice, with NGAL as a single biomarker being less predictive [1].

IL-18 is a 22-kDa proinflammatory cytokine that mediates ischemic renal injury, which increases after renal reperfusion. Patients with AKI had significantly higher mean urinary IL-18 concentrations than those with other diseases (prerenal azotemia, urinary tract infection, CKD, and ne-

phrotic syndrome). Mean urinary IL-18 concentrations measured in the first 24 h after kidney transplantation were higher in patients who received a cadaveric kidney than in patients who received a kidney from a living donor. However, urinary IL-18 levels measured one day before AKI were average. An increase in the content of IL-18 in the hypoxia zone and its elevated urinary levels were determined in the ischemic variant of AKI. A significant increase in the serum level of IL-18 was found in all patients with acute tubular necrosis. In kidney recipients, in cases of delayed transplant rejection, an increase in IL-18 content in urine was noted, compared to patients with acute rejection. An increase in the IL-18 level was also associated with a longer intensive care unit and total hospital stay, with high risks of RRT and death [2, 3, 23, 24]. The level of IL-18 increases within 24–48 h before the development of AKI (especially ischemia-reperfusion injury), on average about 2 days before the changes in serum creatinine or urea nitrogen. Urinary IL-18 level increases during the first 6 h after kidney injury, with a peak at 12–18 h, and has a high sensitivity and specificity (more than 90 %) for the diagnosis of AKI. It should be emphasized that several studies have concluded that IL-18 may be a useful biomarker for the detection of subacute tubular necrosis rather than prerenal AKI, but since it can also be elevated in patients with sepsis, interpretation of this increase should be done with caution. Compared to NGAL levels, IL-18 shows a slower rise [1] and has a low to moderate ability to predict AKI, RRT, or 90-day mortality in this large cohort of critically ill patients. Thus, it should be used with caution in critically ill patients for diagnostic or prognostic purposes [35].

As a rule, after kidney injury, IL-18 causes additional kidney damage during the inflammatory phase. NGAL, due to its antiapoptotic properties, limits this dangerous reaction, and TIMP-2 and IGFBP7 limit kidney injury even more. KIM-1 and TIMP-2 appear to support renal tissue repair and remodeling, with NGAL stimulating tubular cell proliferation. In addition, it has been documented that the combined assessment of several biomarkers provides opportunities to better predict the development and evolution of AKI [1].

Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) is a 14-kDa protein localized primarily in the proximal tubule. An increase in the level of L-FABP in urine is observed 1 h after ischemia onset. A meta-analysis revealed an estimated sensitivity of urinary L-FABP level for the diagnosis of AKI, which was 74.5 %, and specificity of 77.6 %. Although urinary L-FABP may be a promising biomarker for early detection of AKI, prediction of dialysis requirement and in-hospital mortality, it is suggested that the potential value of L-FABP needs to be confirmed in larger studies and in a wider range of clinical observations [2, 3]. Elevation of L-FABP may be associated with anemia in non-diabetic patients [3].

MicroRNAs (mRNAs) are endogenous single-stranded non-coding mRNAs of approximately 19–23 nucleotides. Several mRNAs have been investigated for their potential as novel biomarkers for the early detection or prediction of AKI. Given the complex pathophysiology and dynamic nature of AKI, a mRNA panel may be more appropriate as a predictor than a single mRNA. Further validation studies are needed to assess the clinical utility of such a panel [3].

Wnt/ β -catenin signaling is relatively suppressed in the adult kidney, although it plays an important role in kidney development. Over the past few years, studies have shown that Wnt/ β -catenin signaling may play a key role in promoting tubular repair and regeneration after AKI. The Dickkopf protein family (DKK1–4) is expressed in the developing kidney but is turned off in adulthood. The DKK3 protein (Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 3) is induced by stress, is secreted exclusively by the epithelium of the proximal tubules, inhibits the activation of the Wnt/ β -catenin pathway. So, its concentration in urine can serve as a biomarker of the stress phase before kidney damage, but it is not effective for the diagnosis of late stages of AKI. Further multicenter studies are needed to assess the clinical utility of such AKI markers [3].

Hemojuvelin (HJV) is a glycosphosphatidylinositol-linked membrane protein highly expressed in liver and skeletal muscle. The molecular weight of HJV is 42 kDa for the soluble form, so HJV may be filtered by the Malpighian glomeruli and reabsorbed by the renal tubules. Increased iron content in the kidneys and urine is observed in animal models and in burn patients with AKI, and increased iron load can cause damage to renal tubular cells. Elevated expression of the hemojuvelin-hepcidin-ferroportin pathway is an internal response to conditions of iron overload in AKI. Thus, urinary HJV may be an early biomarker of AKI in response to disturbances in iron homeostasis, which explains the temporal relationship between urinary HJV and its prognostic ability [3].

Osteopontin (OPN) is an extracellular matrix protein that participates in the inflammatory response, binds integrin, modulates the activation, migration and differentiation of leukocytes, as well as the secretion of cytokines in both acute and chronic inflammation. Circulating levels of OPN are not only elevated in burn sepsis, but they also increase progressively throughout the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock; they are associated with a higher mortality rate in both animal models and patients with sepsis. OPN plasma concentration is an independent predictor of sepsis and is positively correlated with plasma creatinine. However, this association does not explain the development of AKI, as no difference in OPN concentration was found between patients with and without AKI. Therefore, further studies are needed to clarify the role of OPN in septic AKI [3].

Among all marker variables, blood urea nitrogen (BUN) was independently associated with the development of AKI. A direct correlation between BUN and burn AKI has been found [1, 4, 8].

Lactate dehydrogenase (LDH) is an intracellular cytoplasmic enzyme that catalyzes the conversion of pyruvate to lactate via the glycolytic pathway. LDH increases in the extracellular environment when cells are lysed or their integrity is disrupted. LDH over 380 U/l is the leading risk factor for AKI [36]. Early elevation of LDH after hospitalization is an independent risk factor for early AKI in patients with severe burns, increasing by 45.2 % for each 100 U/l increase in LDH. It also serves as an indicator of mortality risk [37].

Under significant thermal damage, up to 50 % of circulating erythrocytes are destroyed within the first 48 h. An

increase in the concentration of free hemoglobin in blood serum of more than 1 g/l indicates hemolysis. With burns of 21–50 % of the body surface, hemoglobinuria occurs in 33 % of victims already on the first day. Absorbed by the tubular epithelium, free hemoglobin decomposes into globin and heme; the latter can cause tubule damage through the formation of oxygen free radicals via iron ions. These proteins can be etiological factors in the development of hemoglobinuria and hemoglobinuric nephrosis on the first or second day after a burn injury [8].

The feature of burns is a significant systemic tissue destruction [36]. Rhabdomyolysis is a key feature for the development and progression of AKI caused by burns [38]. Rapid release of myoglobin due to rhabdomyolysis causes the development of myoglobinuric nephrosis resulting from tubular obstruction due to the formation of myoglobin casts and direct nephrotoxicity. Normally, the blood contains from 7 to 85 ng/ml of myoglobin. Myoglobin has a half-life of 3 h only. The renal threshold of serum myoglobin is 150–170 μ g/l [39, 40]. When its content in blood serum exceeds 250 ng/ml, macromyoglobinuria develops with urine acquiring a dark brown color (“tea color” or “cola color”) later, and anuria develops rather quickly [41]. It has been proven that free myoglobin has a significant prognostic value for AKI with pronounced sensitivity and specificity [42].

Platelet distribution width (PDW) after hospitalization is an early independent biomarker of the risk of severe AKI and the need for RRT in large burns; the risk of AKI increases by 30.9 % for every 1 % increase in PDW. There is a higher predictive value of PDW in combination with BUN for the development of AKI. If PDW exceeds 17.7 %, burn patients always have a higher risk of AKI with a greater degree of severity. Due to the low cost and wide availability, it can be predicted that PDW may be an indicator of AKI development in burn patients [15].

Functional azotemia can occur against the background of prerenal oligoanuria (PRO) as a result of inappropriate fluid resuscitation with dehydration and hypovolemia, or at a late stage of the pathological process. In septic shock, the creatinine synthesis may be reduced or have false negative values in case of fluid overload [1].

Free water clearance (CH_2O) is a useful parameter for early diagnosis of renal failure. The calculation is carried out according to the formula:

$$CH_2O = UO - UO \times \frac{\text{urine osmolarity}}{\text{plasma osmolarity}}.$$

The reference value of CH_2O is [+15] ml/h, which drops to almost zero before renal failure develops [1, 8].

Traditional urinary biomarkers such as low- and high-molecular-weight proteins (α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin, retinol-binding proteins, etc.), tubular brush-border antigens (Na^+/H^+ exchange isoform-3), urinary enzymes (α -glutathione-S-transferase, γ -glutamyl transpeptidase, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, etc.), Tamm-Horsfall protein were not included in the diagnostic algorithm for AKI due to the lack of standardized tests and the specificity of urine markers [3].

Proteinuria is an indicator of the risk of developing kidney injury and the severity of burn disease [9], and it is a fairly common clinical finding in patients with severe burns and AKI associated with septic shock [6, 8]. Sepsis, burn area above 30 % of the body surface, and old age are the main independent risk factors for proteinuria whose duration and nature directly correlate with the severity of the burn and septic process [6]. Glomerular dysfunction is associated with increased renal excretion of high-molecular-weight proteins, and tubular dysfunction is associated with increased secretion of low-molecular-weight proteins (less than 60 kDa) due to impaired tubular reabsorption and/or degradation of these proteins (selective proteinuria). In some patients with burns, transient damage to the glomeruli may be accompanied by albuminuria immediately after the burn, with a subsequent increase in the excretion of high-molecular-weight proteins (non-selective proteinuria) up to 5 days after the burn. However, a direct correlation between proteinuria and the development of renal dysfunction was not found [8]. The severity of proteinuria positively correlated with the peak creatinine at continuous RRT. Plasma from patients with severe burn sepsis is able to induce apoptosis of podocytes and renal tubular cells, thereby increasing their permeability to albumin. Urinary albumin was detected in significant amounts after burn injury, then decreased markedly during the first year, disappeared after 2–4 years, and was not detected during the follow-up endpoint [3, 6, 7].

Epithelial cells of renal tubules have a high proliferative capacity, so damaged tubules can repair themselves, but the loss of podocytes is usually permanent. Therefore, the disappearance of proteinuria in burn patients does not necessarily mean that the kidney has fully recovered [7]. Categories of persistent albuminuria (KDIGO, 2023) are: A1 < 30 mg/g; A2 = 30–300 mg/g; A3 > 300 mg/g [11]. According to the National Institute for Health and Care Excellence classification (2019) [43], the urine albumin-to-creatinine ratio is used and three its categories are defined [6, 7, 11, 18]: A1 < 3, A2 = 3–30, A3 > 30.

The other values used for AKI assessment are:

1. FENa (fractional excretion of sodium):

$$FENa = \frac{NaU \times Crp}{NaP \times Cru} \times 100 \%,$$

where NaU is Na concentration in urine; NaP is Na concentration in blood serum (PRO < 1.0 %; AKI > 2.0 %).

2. FEurea (fractional excretion of urea):

$$FEurea = \frac{UUN \times Crp}{BUN \times Cru} \times 100 \%,$$

where UUN is urine urea nitrogen (PRO < 20–30; AKI > 40–70 %).

3. Plasma urea/creatinine concentration index (normal > 40; AKI < 20).

4. Reduction of concentration indices (concentration in urine/concentration in plasma) of:

- creatinine (PRO > 40; AKI < 20);
- urea (PRO > 20; AKI < 20);

— sodium (PRO < 20; AKI > 40) [15–17];

— osmolarity (PRO > 1.8; AKI < 1.1);

— medium mass molecules (PRO > 1.6; AKI < 1.2).

A decrease in the effective circulating blood volume stimulates the release of antidiuretic hormone, which leads to increased distal reabsorption of water and urea. Therefore, a low FEurea (< 35 %) is more sensitive and specific than FENa for differentiating between prerenal and renal causes of AKI, especially when diuretics are used. FEurea and FENa have a low diagnostic sensitivity for differentiating azotemia associated with renal vasoconstriction and intact tubular function from AKI with tubular dysfunction [3].

Routine test strips and microscopic examinations of urine often help determine the cause of AKI:

— when the glomeruli are affected, protein and erythrocyte cylinders are found in the urine sediment; in case of tubulopathy, cellular detritus and tubular cylinders;

— acute tubulointerstitial nephritis is characterized by the presence of polymorphonuclear leukocytes, eosinophils;

— acute tubular obstruction is accompanied by abundant crystalluria, the presence of hemoglobin or myoglobin casts.

Although granular or epithelial casts in the urine are quantitatively increased in acute tubular necrosis, they lack sufficient sensitivity, specificity, and prognostic value for routine clinical use [3].

After the onset of AKI, the level of biomarkers remains elevated for a certain period. None of the described indicators is monospecific for AKI; this makes evaluation of the time of AKI course quite difficult [3, 44]. It has been proven that the combination of three biomarkers at two different time points in adults and the combination of two indicators at two time intervals in children can increase the specificity of AKI detection up to 0.78 [3].

NGAL, TIMP-2, IGFBP7, KIM-1, HJV, OPN, a decrease in initial GFR and hypoalbuminemia are recognized as risk factors [1, 3, 6].

Early diagnosis of kidney failure is very important [8]; recently, cyst-C and NGAL levels in blood plasma and urine have been proposed as early biomarkers of AKI, as their levels may increase 24–48 h before Crp elevation [27, 45, 46].

Biomarkers such as IL-18, NGAL, L-FABP, KIM-1 are used to evaluate glomerular and tubular functions, persistent proteinuria, and urinary tubule enzymes, in addition to determination of UO, BUN, and Crp [1, 3, 8].

The combination of Crp, NGAL and KIM-1 predicts the need for RRT and the risk of mortality within 7 days of the onset of acute renal failure.

NGAL and cyst-C emphasize the risk of developing severe forms of AKI.

Crp and NGAL make it possible to predict mortality, length of hospital stay, and the need for intensive care with RRT [1].

Urinary NGAL and L-FABP provide a 6-month prognosis for the kidney recipient [3].

The osmolality of urine and serum, as well as the concentration of electrolytes, are useful for the differential diagnosis of PRO and AKI [8]. An important sign of late AKI was the lowest 24-hour glucose level not exceeding 4.2 mmol/L; in this group, 68.8 % of patients experienced late AKI [21]. Conventional biomarkers, including white blood cell count, lactate

level, total bilirubin, and prothrombin time, have been serially evaluated to predict AKI progression and mortality ($p = 0.01$) [4, 36]. The degree of hyperkalemia severity depends on the area and depth of damage to tissue arrays [39, 40].

The reasons for the long road to the validation of candidates for new AKI biomarkers are as follows [3]:

- candidates for new biomarkers have been identified and studied in animal models of AKI, but they are not homologous to human AKI conditions;

- large multicenter prospective studies take a lot of time, require long-term expensive standardization, clinical and methodological resources.

The use of biomarkers without proper stratification of clinical risk can lead to their vain use. Despite their utility, there are not many healthcare facilities where biomarkers can be easily and quickly measured on site, and cost-effectiveness must be considered. For these reasons, most biomarkers have not yet been included in the panel of classical laboratory parameters used in clinical settings [3, 44].

References

1. Niculae A, Peride I, Tiglis M, et al. Burn-Induced Acute Kidney Injury-Two-Lane Road: From Molecular to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 5;23(15):8712. doi: 10.3390/ijms23158712.
2. Bezrodnyi AB. New markers of acute kidney damage in patients with acute decompensated heart failure. *Liki Ukraini*. 2015;(25):52-56. Ukrainian.
3. Oh DJ. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):154-165. doi: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
4. Zhang H, Qu W, Nazzari M, Ortiz J. Burn patients with history of kidney transplant experience increased incidence of wound infection. *Burns*. 2020 May;46(3):609-615. doi: 10.1016/j.burns.2019.09.001.
5. Emami A, Javanmardi F, Rajaei M, et al. Predictive Biomarkers for Acute Kidney Injury in Burn Patients. *J Burn Care Res*. 2019 Aug 14;40(5):601-605. doi: 10.1093/jbcr/irz065.
6. Mariano F, De Biase C, Hollo Z, et al. Long-Term Preservation of Renal Function in Septic Shock Burn Patients Requiring Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *J Clin Med*. 2021 Dec 9;10(24):5760. doi: 10.3390/jcm10245760.
7. Yang G, Tan L, Yao H, Xiong Z, Wu J, Huang X. Long-Term Effects of Severe Burns on the Kidneys: Research Advances and Potential Therapeutic Approaches. *J Inflamm Res*. 2023 May 1;16:1905-1921. doi: 10.2147/JIR.S404983.
8. Emara SS, Alzaylai AA. Renal failure in burn patients: a review. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013 Mar 31;26(1):12-15.
9. Koval MG, Sorokina OYu, Tatsuk SV. Impaired renal function in the acute period of burn disease and its prognostic value. *Medicina neotlo nyh sosto nij*. 2019;(102):52-55. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.7.102.2019.180358.
10. Kryshchal MV, Gozhenko MV, Sirman VM. Kidney pathophysiology: a study guide. Odesa: Fenix; 2020. 144 p. Ukrainian.
11. Eknoyan G, Lameire N, Winkelmayer WC, et al.; Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):1-138.
12. Gozhenko AI, Kravchuk AV, Nykytenko OP, Moskolenko OM, Sirman VM, authors; Gozhenko AI, editor. Functional renal reserve: a monograph. Odesa: Fenix; 2015. 182 p. Ukrainian.
13. Chernyaeva AO, Mykytyuk MR. Cystatin C as a marker of kidney function in patients with diabetes mellitus and purine metabolism disorders. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2021;21.2(74):87-92. Ukrainian. doi:10.31718/2077-1096.21.2.87.
14. Witkowski W, Kawecki M, Surowiecka-Pastewka A, Klimm W, Szamotulska K, Niemczyk S. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 17;22:3755-3763. doi: 10.12659/msm.895875.
15. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al.; Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.2.
16. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):170-179. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
17. Ronco C. Italian AKI Guidelines: The Best of the KDIGO and ADQI Results. *Blood Purif*. 2015;40(2):I-III. doi: 10.1159/000439261.
18. Myhajlovska NS, Lisova OO. Basic principles of diagnosis and treatment of diseases of the urinary and endocrine systems in the clinic of internal medicine: a study guide. Zaporizhzhia: ZDMU; 2020. 232 p. Ukrainian.
19. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160.
20. Kim HY, Kong YG, Park JH, Kim YK. Acute kidney injury after burn surgery: Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as a predictive factor. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Feb;63(2):240-247. doi: 10.1111/aas.13255.
21. Momot NV, Tumanska NV, Petrenko YuM, Vorotyntsev SI. Early diagnosis and prevention of acute kidney injury in elderly patients after urgent abdominal surgery. *Medicina neotlo nyh sosto nij*. 2021;17(5):46-55. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.17.5.2021.240707.
22. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41012. doi: 10.1038/srep41012.
23. Artyomenko VV, Berlinska LI. Relevance of the modern renal biomarkers use for the screening of early development of pre-eclampsia. *Po ki*. 2018;7(2):132-137. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127400.
24. Conroy AL, Hawkes MT, Elphinstone R, et al. Chitinase-3-like 1 is a biomarker of acute kidney injury and mortality in paediatric severe malaria. *Malar J*. 2018 Feb 15;17(1):82. doi: 10.1186/s12936-018-2225-5.
25. Duan Z, Cai G, Li J, Chen F, Chen X. Meta-Analysis of Renal Replacement Therapy for Burn Patients: Incidence Rate, Mortality, and Renal Outcome. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 9;8:708533. doi: 10.3389/fmed.2021.708533.
26. Srisawat N, Praditpornsilpa K, Patarakul K, et al.; Thai Lep-to-AKI study group. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in Leptospirosis Acute Kidney Injury: A Multicenter Study in Thailand. *PLoS One*. 2015 Dec 2;10(12):e0143367. doi: 10.1371/journal.pone.0143367.
27. Bilovol OM, Knyazkova II. A marker of tubular dysfunction is lipocalin associated with gelatinase of neutrophils. *Liki Ukraini*. 2023;(267):14-18. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2023.1(267).281396.
28. Obolonska OJu. Urinary renal marker NGAL and regional renal oxygenation in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus in the diagnosis of acute kidney injury. *International*

Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2021;14(1):94. Ukrainian.

29. Bachurin GV, Kolomoets YuS. Diagnostic-prognostic role of cytokines, interleukins, and biomarkers of early kidney injury in patients with ulcerous disease. *Urologia.* 2019;23(3):237-242. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-5279.23.3.2019.178772.

30. Su K, Xue FS, Xue ZJ, Wan L. Clinical characteristics and risk factors of early acute kidney injury in severely burned patients. *Burns.* 2021 Mar;47(2):498-499. doi: 10.1016/j.burns.2020.08.018.

31. Nisula S, Yang R, Poukkanen M, et al.; FINNAKI Study Group. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *Br J Anaesth.* 2015 Mar;114(3):460-468. doi: 10.1093/bja/aeu382.

32. Yoon J, Kym D, Won JH, et al. Trajectories of longitudinal biomarkers for mortality in severely burned patients. *Sci Rep.* 2020 Oct 1;10(1):16193. doi: 10.1038/s41598-020-73286-8.

33. Jiang M, Zhang Q, Zhang C, et al. Evaluation of Platelet Distribution Width as an Early Predictor of Acute Kidney Injury in Extensive Burn Patients. *Emerg Med Int.* 2023 Sep 7;2023:6694313. doi: 10.1155/2023/6694313.

34. Clark AT, Li X, Kulangara R, et al. Acute Kidney Injury After Burn: A Cohort Study From the Parkland Burn Intensive Care Unit. *J Burn Care Res.* 2019 Jan 1;40(1):72-78. doi: 10.1093/jbcr/iry046.

35. Krishtafor DA, Klygunenko OM, Kravets OV, Yekhalov VV, Stanin DM. Dynamics of biochemical markers of rhabdomyolysis in multiple trauma. *Medicina neotlo nyh sosto nij.* 2022;18(5):12-17. Ukrainian. doi:10.22141/2224-0586.18.5.2022.1506.

36. Kravets OV, Klygunenko OM, Yekhalov VV, et al. Syndrome of prolonged compression: teaching aid. Lviv: Novyj Svit - 2000; 2021. 194 p. Ukrainian.

37. Syplyvyj VO, Docenko VV, Petrenko GD, et al. Burn disease. Burn treatment in a hospital depending on the period of the burn disease. Types of surgical operations used in burn treatment: methodological guidelines: guidelines. Kharkiv: KhNMU; 2020. 16 p. Ukrainian.

38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute kidney injury: prevention, detection and management: NG148. Manchester, UK: NICE; 2019. 28 p.

39. Lavrentieva A, Depetris N, Moiemien N, Joannidis M, Palmieri TL. Renal replacement therapy for acute kidney injury in burn patients, an international survey and a qualitative review of current controversies. *Burns.* 2022 Aug;48(5):1079-1091. doi: 10.1016/j.burns.2021.08.013.

40. El-Sayed B, El-Araby H, Adawy N, et al. Elevated cystatin C: is it a reflection for kidney or liver impairment in hepatic children? *Clin Exp Hepatol.* 2017 Sep;3(3):159-163. doi: 10.5114/ceh.2017.68399.

41. Taha MM, Mahdy-Abdallah H, Shahy EM, Helmy MA, El-Laithy LS. Diagnostic efficacy of cystatin-c in association with different ACE genes predicting renal insufficiency in T2DM. *Sci Rep.* 2023 Mar 31;13(1):5288. doi: 10.1038/s41598-023-32012-w.

Received 19.11.2023

Revised 27.12.2023

Accepted 05.01.2024 ■

Information about authors

Olha Kravets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Viacheslav Gorbuntsov, MD, PhD, DSc, Professor, Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases, International Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gorbuntsovv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7752-0993>

Daria Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Authors' contributions. O.V. Kravets — conceptualization, methodology, review and editing; V.V. Yekhalov — conceptualization, methodology, original draft; V.V. Gorbuntsov — review and editing, translation; D.A. Krishtafor — review and editing.

Кравець О.В., Єхалов В.В., Горбунцов В.В., Кріштафор Д.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Пошкодження нирок при опіковій хворобі. Частина 2. Біохімічні маркери (огляд літератури)

Резюме. Нещодавно виявлені специфічні маркери відкривають нові можливості для діагностики гострого пошкодження нирок (ГПН) при опіковій хворобі з метою оптимізації лікування таких хворих. Рання діагностика із залученням біомаркерів запобігає раптовій смерті опікових пацієнтів і дозволяє прогнозувати перебіг патологічного стану. Існує кілька характеристик, яким повинен відповідати «ідеальний» біомаркер ГПН: бути неінвазивним, локально специфічним, високочутливим, бути стабільною молекулою при різних температурах і рН, мати здатність швидко підвищуватися у відповідь на ураження нирок (кількісно його відображати), залишатися на високих рівнях протягом усього епізоду та знижуватися в період відновлення. Існує різниця між біомаркерами, що можуть вільно фільтруватися в клубочках, тому будь-яке збільшення їх концентрації в плазмі (внаслідок пошкодження інших ниркових тканин) може призвести до високої концентрації

індикаторів у сечі (втрачається специфічність), і високомолекулярними маркерами, які не фільтруються вільно і тому є більш специфічними при вимірюванні в сечі. Функцію нирок у пацієнтів з опіками, як правило, визначають за показниками крові та сечі, оскільки біопсія може спричинити ятрогенне пошкодження та зазвичай у цій когорті не використовується. Після виникнення ГПН рівень біомаркерів залишається підвищеним протягом певного часу. Жоден з описаних індикаторів не є моноспецифічним для ГПН. Це робить оцінку часу перебігу ГПН досить складною. Доведено, що комбінації трьох біомаркерів у двох різних часових точках у дорослих та поєднання двох індикаторів у двох часових проміжках у дітей здатні збільшити достовірність визначення ГПН до 0,78.

Ключові слова: огляд; опікова хвороба; гостре пошкодження нирок; хронічна хвороба нирок; патогенез; біологічні маркери

Вибрані тези до конференції «Всесвітній день нирки» 11 березня 2024 року

Денова Л.Д.

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

Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну в пацієнтів з додіалізною ХХН з урахуванням індексу коморбідності

Метою роботи було дослідити екскрецію уромодуліну сечі (uUMOD), реактивність вегетативної нервової системи й порушення ниркового кровообігу в пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок (ХХН), вплив антиоксидантної терапії на ці показники. **Матеріали та методи.** У дослідженні ROLUNT (UROmoduLin UbiquinoNe GlutaThione) взяли участь пацієнти з ХХН 1–5-ї ст. ($n = 91$), середній вік яких становив $47,00 \pm 12,12$ року. Тридцять (32,97 %) чоловіків і 61 (67,03 %) жінка були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим і гендерним складом: 1-ша група ($n = 46$) – пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≤ 2 ; 2-га група ($n = 45$) – пацієнти з ХХН 1–5-ї ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≥ 3 . Перша і друга групи поділялись на підгрупи А і Б. Підгрупи А включали пацієнтів з порушенням вегетативного статусу, підгрупи Б – без порушення вегетативного статусу. Перша А і друга Б підгрупи приймали глутатіон по 100 мг 2 рази на добу під час їди протягом 3 місяців, перша Б і друга А підгрупи приймали убіхінон по 100 мг 1 раз на добу під час їди протягом 3 місяців. **Результати.** Результати парного t-тесту показали, що існує значна велика різниця між показниками на початку і в кінці дослідження. Результати кореляції Пірсона показали, що в підгрупі А першої групи існує значний середній позитивний зв'язок між показниками uUmod і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ($r(21) = 0,418$; $p = 0,047$); у підгрупі Б першої групи існує значний великий позитивний зв'язок між показ-

никами uUmod і гемоглобіну ($r(21) = 0,513$; $p = 0,012$); значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і співвідношенням альбуміну/креатиніну ($r(21) = 0,441$; $p = 0,035$); у підгрупі А другої групи існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod та індексом Кердо ($r(20) = 0,427$; $p = 0,048$); у підгрупі Б другої групи існує значущий дуже малий негативний зв'язок між показниками uUmod і даними анкети Ю.М. Чернова ($r(21) = 0,421$; $p = 0,045$). **Висновки.** Антиоксидантна терапія глутатіоном і убіхіноном суттєво впливає на показники обстеження пацієнтів із ХХН. Враховуючи безпеку й ефективність антиоксидантної терапії, ми пропонуємо включити антиоксидантну терапію в протоколи лікування пацієнтів із ХХН. Для встановлення стандартного протоколу рекомендовано подальші дослідження.

References

1. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну. *Нирки*. 2023. 12(1). doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.389>.
2. Денова Л.Д. Принципи біоетики в лікуванні та реабілітації пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Нирки*. 2022. 11(4). doi: [10.22141/2307-1257.11.4.2022.382](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.4.2022.382).
3. Денова Л.Д. Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН. *Нирки*. 2022. 11(2). doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>.
4. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. *Нирки*. 2021. 10(4). doi: [10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898](https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898).
5. Денова Л.Д., Іванов Д.Д., Андрунович Р.Р., Корж О.М., Красюк Е.К. Нефрологічна допомога в умовах воєнного стану в Україні. *Нирки*. 2022. 11(3). doi: [10.22141/2307-1257.11.3.2022.372](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.3.2022.372).
6. Denova L.D., Ivanov D.D. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review). *J. Kidneys*. 2022. 11(1). doi: [10.22141/2307-1257.11.1.2022.360](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.360).

ІВАНОВ Д.Д.

Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

«Роздинки» призначення петльових діуретиків при ХХН

У доповіді «Роздинки» призначення петльових діуретиків при ХХН» розглянуті механізми дії всіх класів діуретиків з урахуванням їхнього впливу на різні сегменти петлі Генле, а також деякі побічні дії з акцентом на можливий негативний вплив на електроліти в сироватці крові й кислотно-лужний баланс. Петльові діуретики є найбільш потужними препаратами в цій групі. Так, прийнято вважати, що тіазиди можуть спричинити лише 25 % виділення сечі, очікуваного від петльового діуретика. Калійзберігаючі діуретики при монотерапії мають усього 3 % діуретичного ефекту від петльових (Anisman S.D., Erickson S.B., Morden N.E. How to prescribe loop diuretics in oedema. BMJ. 2019 Feb 21. 364. I359).

Діуретична терапія при захворюваннях нирок в основному використовується для полегшення контролю об'єму позаклітинної рідини, зменшення схильності до розвитку гіперкаліємії та зниження артеріального тиску. Петльові діуретики зазвичай є діуретиками вибору в пацієнтів з нирковою недостатністю. Торасемід сьогодні вважається більш безпечним діуретиком для тривалої терапії набрякового синдрому. Він має високу біодоступність 90 % і відносно тривалий період напіввиведення з плазми крові — 3–5 годин, який залишається незмінним при хронічній нирковій недостатності. Навіть у пацієнтів з розвинутою нирковою недостатністю внутрішньовенне й пероральне введення високих доз торасеміду виявляється ефективним щодо збільшення екскреції рідини та натрію залежно від дози.

Співвідношення діуретичної активності торасеміду і фуросеміду становить 1 : 2–2,5 після перорального прийому і 1 : 1 після внутрішньовенного введення. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які мають певну залишкову функцію нирок, лікування торасемідом може бути корисною допоміжною терапією для зменшення інтердіалітичної затримки рідини. Два контрольованих багатоцентрових

клінічних дослідження, у яких порівнювали високі пероральні дози фуросеміду й торасеміду в пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які потребували підтримуючого гемодіалізу, продемонстрували значне збільшення об'єму сечі й виділення електролітів у пацієнтів, які отримували 100 або 200 мг торасеміду перорально один раз на день.

У доповіді були озвучені результати відносно нового дослідження, у якому торасемід продемонстрував ефективність і безпеку в пацієнтів із хронічною хворобою нирок 3b стадії та неконтрольованою гіпертензією. Дані цього європейського дослідження ще раз підтверджують поточні рекомендації щодо доцільності заміни тіазидних і тіазидоподібних діуретиків петльовими в пацієнтів з артеріальною гіпертензією при швидкості клубочкової фільтрації < 45 мл/хв. Крім того, зазначено, що торасемід у дозі до 10 мг на добу на відміну від тіазидів практично не збільшує концентрацію сечової кислоти в крові, що важливо для пацієнтів з гіперурикемією.

У доповіді розглянуто причини резистентності до діуретиків, а саме:

- неправильний діагноз (наприклад, венозний або лімфатичний набряк);
- недотримання рекомендованого обмеження натрію і/або рідини;
- препарат не потрапляє в нирки;
- занадто низька доза або недостатня частота прийому;
- погана абсорбція;
- знижена каналцева секреція діуретиків;
- тубулярне поглинання діуретиків, порушене уремичними токсинами;
- зниження ниркового кровотоку;
- зменшення функціональної маси нирок;
- недостатня реакція нирок на препарат;
- низька швидкість клубочкової фільтрації;
- зменшення ефективного внутрішньосудинного об'єму, незважаючи на підвищений загальний об'єм позаклітинної рідини;
- активація ренін-ангіотензинової системи;
- адаптація нефрона;
- застосування нестероїдних протизапальних засобів.

Індивідуалізація призначення петльових діуретиків значно покращує якість життя пацієнтів і перебіг ХХН. ■



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.447>

ПРОГРАМА КУРСУ

**«Всесвітній день нирки в Україні: розширення справедливого доступу до нефрологічної допомоги та оптимальної практики лікування»
(як обмеження воєнного стану допомагають впроваджувати зелену нефрологію)**

Гібридний БПР-курс (прямий і синхронний онлайн-доступ)

Україна, Київ, 14–15 березня 2024 р.

Організатори: УАН, УАДН

<https://www.worldkidneyday.org/get-involved/>

14.03.2024. Здоров'я нирок для всіх

Локація: Нefрологічна клініка (Київ, В. Васильківська, 29б)

8.45. Церемонія відкриття

9.00–10.30. Наш внесок у Всесвітній день нирки

9.00–9.30. **Найкраща медична практика та зелена нефрологія: за і проти.** Дмитро Іванов, д.м.н., проф., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

9.30–10.00. **Застосування штучного інтелекту в нефрології.** Іонут Ністор, д.м.н., асс. проф., Григоре Т. Попа, Університет медицини та фармації, Ясси, Румунія, керівник відділення діалізу, лікарня Parhon, Ясси, Румунія

10.00–10.30. **Нефрологічна допомога у воєнний час в Україні.** Ірина Дудар, д.м.н., проф., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

10.30–12.00. Формування практичних навичок

10.30–11.00. **Лікування фосфат-діабету: що нового?** Людмила Вакуленко, д.м.н., проф., завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна

11.00–11.30. **Стратегії зменшення застосування стероїдів при ускладненому перебігу дитячого нефротичного синдрому.** Лутц Вебер, д.м.н., проф., Німецьке товариство дитячої нефрології, Берлін, Німеччина

11.30–12.00. **Терапія ритуксимабом у дітей зі стероїдорезистентним нефротичним синдромом: аналіз останніх міжнародних багатоцентрових досліджень для практики.** Дмитро Іванов, д.м.н., проф., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

12.00–12.30. **Стандартизація надання медичної допомоги дітям: локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гломерулонефритами на рівні госпітального округу.** Володимир Безрук¹,

д.м.н., проф., Тетяна П. Андрійчук², Дмитро Іванов³, д.м.н., проф., Світлана Фоміна⁴, д.м.н., ст.н.с., Ігор Шкробанець⁵, д.м.н., проф., Ольга Первозванська², Тетяна Р. Андрійчук²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, ²КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», Чернівці, ³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, ⁴ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», Київ, ⁵Національна академія медичних наук України, Київ, Україна

12.30–13.30. Галуzeвий симпозиум

Клінічні переваги автоматизованого перитонеального діалізу. Анна Петрова, к.м.н., завідувачка нефрологічного відділення МЦ «Діавіта Інститут», асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, позаштатний експерт НСЗУ, Київ, Україна

13.30–15.00. Як обмеження воєнного стану допомагають впроваджувати зелену нефрологію

13.30–14.00. Патологія нирок при автоімунній ревматологічній патології: місце імуносупресантної терапії. Ірина Головач, д.м.н., проф., керівник центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, Київ, Україна

14.00–14.30. Ведення дітей після трансплантації нирки. Юлія Кислова, к.м.н., Дмитро Шевчук, к.м.н., Лілія Грицьків, урологічне відділення ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», відділення амбулаторного діалізу урологічного відділення ВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», Львів, Україна

14.30–15.00. Сучасний підхід до трансплантації нирки в Україні. Рубен Зограб'ян, д.м.н., проф., Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, Київ, Україна

15.00–16.00. Промисловий симпозиум

16.00–16.45. Актова лекція. Олена Левченко, MD (доповідач IPNA), prof. Kindernefrologie, Амстердам, Нідерланди

16.45–17.15. Цифровий підхід у біопсії нирки. Марія Іванова, MD, PhD, Instituto Europeo di Oncologia-IEO, Мілан, Італія

17.15–18.00. Майстер-клас «Біопсія нирки: офлайн у клініці»

18.00–19.00. Підсумки дня. Тести СМЕ. Обговорення, підсумкові коментарі

15.03.2024. Здоров'я нирок для всіх: родзинки для післядипломної освіти

9.00–9.30. Фізіологічна адаптація нирок до вагітності. Єлізавета Лагодич, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра нефрології та урології, Київ, Україна

9.30–10.00. Тромбофілія у пацієнтів з ХХН. Олена Карпенко, к.м.н., Ігор Палієнко, д.м.н., Максим Мала-саєв, Юлія Миколаєнко, Надія Савіна, кафедра нефрології і урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна, Київський міський центр нефрології та діалізу, Київ, Україна

10.00–10.30. Індивідуалізація діалізу. Олег Нежурин, президент Асоціації пацієнтів гемодіалізу

10.30–11.00. Сучасні погляди на діагностику кістозних хвороб нирок. Ірина Красюк, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра нефрології та урології, Київ, Україна

11.00–13.00. Фармакологічний симпозиум

Нефропротекторний потенціал ІНЗКТГ-2 у хворих на ХХН. Ірина Дудар

Родзинки призначення діуретиків при ХХН. Дмитро Іванов

Чоловіче здоров'я. Юрій Гурженко ■



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.447>

COURSE PROGRAM

“WKD in Ukraine: Advancing equitable access to pediatric nephrology care and optimal medication practice”

(How war-limited options help to implement Green Nephrology)

CME hybrid (live and synchronous online access) CME Course and social event

Ukraine, Kyiv, March 14–15, 2024

Managed by UAN, UAPN

14.03.2024. Kidney health for all

Location: Nephrology clinic (Kyiv, V. Vasilkivska, 29b)

8.45. Opening ceremony

9.00–11.30. Our contribution to World Kidney Day

9.00–9.30. **Optimal medical practice and Green Pediatric Nephrology: pros and cons.** Dmytro Ivanov, MD, Prof., Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

9.30–10.00. **Artificial Intelligence in Nephrology.** Ionut Nistor, MD, Ass. Prof., Grigore T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, Head of Dialysis Unit, Parhon Hospital, Iasi, Romania

10.00–10.30. **Nephrological care in wartime in Ukraine.** Iryna Dudar, MD, Prof., Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

10.30–12.00. The formation of practical skills

10.30–11.00. **Phosphate diabetes treatment: what's new?** Liudmyla Vakulenko, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

11.00–11.30. **Strategies to reduce steroid exposure in complicated courses of childhood nephrotic syndrome.** Lutz Weber, MD, Prof., German Society for Pediatric Nephrology, Berlin, Germany

11.30–12.00. **Rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome: the recent international, multi-centre study analysis for practice.** Dmytro Ivanov, MD, Prof., Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

12.00–12.30. **Standardization of provision of medical care for children: local clinical protocol of medical care for children with glomerulonephritis at the level of the hospital district.** Volodimir Bezruk¹, MD, Prof., Tetyana P. Andriychuk², MD, Dmytro Ivanov³, MD, Prof., Svitlana P. Fomina⁴, MD, Prof., Igor Shkrobanets⁵, MD, Prof., Olga Pervozvanska², MD, Tetyana R. Andriychuk², MD

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, ²Municipal Non-Profit Enterprise “City children's clinical hospital”, Chernivtsi, ³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, ⁴SI “Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation to NAMS of Ukraine”, Kyiv, ⁵National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

12.30–13.30. Industry Symposium

Clinical advantages of automated peritoneal dialysis. Anna Petrova, PhD, Head of the nephrology department of Diavita Institute Medical Center, Ass. Prof., internal medicine propaedeutics department No. 2, Bogomolets National Medical University, expert of the NSHU

13.30–15.00. **How war-limited options help to implement Green Nephrology**

13.30–14.00. **Kidney pathology in autoimmune rheumatological pathology: the place of immunosuppressant therapy.** Iryna Golovach, MD, Prof., Head of the Center for Rheumatology, Osteoporosis and Immunobiological Therapy of Feofania Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

14.00–14.30. **Management of children after kidney transplantation.** Iuliia Kyslova, MD, PhD, Dmytro Shevchuk, MD, PhD, Liliia Hrytskiv, MD, Urological department of the VP “St. Nicholas Hospital” KNP “1st territorial medical unit of the city of Lvov”, outpatient dialysis unit of the urological department of the Saint Nicholas Hospital, Municipal non-profit enterprise “Lviv Territorial Medical Union”, Lviv, Ukraine

14.30–15.00. **Modern kidney transplant approach in Ukraine.** Ruben A. Zograbjan, MD, Prof., National scientific center surgery and transplantology named after O.O. Shalimov, Kyiv, Ukraine

15.00–16.00. Industrial Symposium

16.00–16.45. **State of art lecture.** Elena Levchenko, MD (IPNA speaker), Prof. Kindernefrologie, Amsterdam

16.45–17.15. **Digital approach in kidney biopsy.** Mariia D. Ivanova, MD, PhD, Instituto Europeo di Oncologia-IEO, Milan, Italy

17.15–18.00. Master-class “Kidney biopsy: offline in the clinic”

18.00–19.00. Take home message. CME Tests. Discussion, final comments

15.03.2024. Kidney health for all: highlights for postgraduate education

9.00–9.30. **Physiological changes of the kidneys to pregnancy.** Yelizaveta Lagodych, MD, Bogomolets National medical university, department nephrology and urology, Kyiv, Ukraine

9.30–10.00. **Thrombophilia in patients with CKD.** Olena Karpenko, MD, PhD, Igor Paliienko, MD, Maxim Malasayev, Yuliia Mykolaienko, Nadiya Savina, Department of Nephrology and Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis, Kyiv Ukraine

10.00–10.30. **Individualization of HD.** Oleg Nezhurin, President of the Association of Hemodialysis Patients

10.30–11.00. **Modern views on the diagnosis of cystic kidney diseases.** Irina Krasnyuk, MD, PhD, Bogomolets National medical university, department nephrology and urology, Kyiv, Ukraine

11.00–13.00. Pharmacological Symposium

Nephroprotective potential of INZKTG-2 in patients with CKD. Iryna Dudar

Tricks in prescribing diuretics for CKD. Dmytro Ivanov

Men's health. Yurii Gurzhenko ■