
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, № 3, 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, № 3, 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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
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 11.09.2024 р., протокол № 9

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 24960-14900ПР. Видано Міністер-
ством юстиції України 13.08.2021 р.

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,41.
Зам. 2024-kidneys-49. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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



Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 13, № 3, 2024

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University
of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director
Managing Editor

Zaslavsky O.Yu.
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

The journal is entered into the list of specific scientific publishings
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
11.09.2024, Protocol № 9

Registration certificate KB № 24960-14900П. Issued by State
Registration Service of Ukraine 13.08.2021.

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,41.
Order 2024-kidneys-49. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Subject: Kidneys Journal)
Tel.: +38 (067) 325-10-26
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
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

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	175	Appeal of Editor-in-Chief	175
-------------------------------------	-----	---------------------------------	-----

Оригінальні статті

Original Articles

Чуб О.І., Більченко О.В., Решетняк С.О. Вплив війни на розвиток і прогресування хронічної хвороби нирок у людей, які проживають у прифронтових регіонах (Харків): перші результати дослідження Save Kidneys в рамках проекту Clinical Research Program ISN	176	O.I. Chub, O.V. Bilchenko, S.O. Reshetniak Impact of war on the development and progression of chronic kidney disease among residents of frontline regions (Kharkiv): first results of Save Kidneys Study as part of the ISN Clinical Research Program	176
Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Вплив ожиріння на перебіг і розвиток ускладнень хронічної хвороби нирок за даними дослідження уромодуліну крові і сечі.....	181	L.D. Denova, D.D. Ivanov The influence of obesity on the course and development of complications of chronic kidney disease according to the study of the blood and urine uromodulin ...	181
Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Стан NO-ергічного гомеостазу при експериментальному автоімунному гломерулонефриті на тлі застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів	203	F.V. Hladkykh, T.I. Liadova The state of NOergic homeostasis in experimental autoimmune glomerulonephritis against the background of the use of cell-free cryopreserved biological agents	203
Kirolos Eskandar Штучний інтелект у нефрології: революція в діагностиці, лікуванні та догляді за пацієнтами.....	213	Kirolos Eskandar Artificial intelligence in nephrology: revolutionizing diagnosis, treatment, and patient care	213
Вакуленко Л.І. Розгляд сімейного випадку Х-зчепленої гіпофосфатемії через призму сучасних методів діагностики й лікування.....	220	L.I. Vakulenko Consideration of a family case of X-linked hypophosphatemia through the prism of modern diagnostic and treatment methods.....	220
Колісник О.С., Бібік Т.А., Антонюк О.Я. Вплив супутньої патології на перебіг пієлонефриту у військовослужбовців — учасників бойових дій	228	O.S. Kolisnyk, T.A. Bibik, O.Ya. Antonyuk The influence of concomitant pathology on the course of pyelonephritis in combatants	228

Клінічне спостереження

U.E. Onwuasoanya, R.K. Agrawal, H.O. Ekwuazi, A. Adetunbi, P. Olorunfemi, O. Ozoh, W. Rex-ogbuku, I. Odunfa
Тазова ектопія нирки, пов'язана з обструкцією мисково-сечовідного сегмента: опис випадку 233

Завальна І.М., Лагодич Є.К.
Ефективність використання ритуксимабу при мембранозній нефропатії: клінічний випадок 236

Radika Naufal Hadi Surya, Reza Gautama, I Gede Yogi Prema, Danial Habri Arsyi
Множинні гігантські камені в сечовому міхурі в пацієнта з травмою спинного мозку, який мешкає в сільській місцевості Індонезії: рідкісний випадок ... 243

Матеріали конференції

Тези курсової програми «Дотримуйтесь найкращих порад для підтримки здоров'я нирок». Безперервна гібридна медична освіта (прямий і синхронний онлайн-доступ) 246

Clinical Observation

U.E. Onwuasoanya, R.K. Agrawal, H.O. Ekwuazi, A. Adetunbi, P. Olorunfemi, O. Ozoh, W. Rex-ogbuku, I. Odunfa
Ectopic pelvic kidney associated with uretero-pelvic junction obstruction: a case report 233

I.M. Zavalna, Ye.K. Lagodych
Effectiveness of using rituximab in membranous nephropathy: a clinical case 236

Radika Naufal Hadi Surya, Reza Gautama, I Gede Yogi Prema, Danial Habri Arsyi
Multiple giant bladder stones in spinal cord injury patient from rural Indonesia: a rare case report 243

Proceedings of the Conference

Theses Course program stick to top tips in order to maintain kidney health. CME hybrid (live and synchronous online access) course 246

Шановні колеги!

«Чотири речі затемнюють душу: ненависть до ближнього, приниження інших, заздрість і ревності. Але чотири чесноти захищають душу і відганяють ворогів: милосердя, безгнівність, довготерпіння і забуття образ» (преподобний Авва Ісая).

Притча до цього номеру така.

У давні часи, коли світ був ще молодим, він вирішив роздарувати свої скарби. Він покликав чотирьох мудреців і сказав: «Ви отримаєте по одній цінності, але ви повинні обрати, яку саме».

Перший мудрець обрав милосердя. Він зрозумів, що великі діла можна зробити, коли серце відкрите для інших.

Другий обрав безгнівність. Він знав, що гнів руйнує, а терпимість будує.

Третій обрав довготерпіння. Він зрозумів, що час і терпіння можуть вилікувати навіть найглибші рани.

Четвертий обрав забуття образ. Він знав, що, лише забувши образи минулого, можна вільно рухатися вперед.

Світ усміхнувся і сказав: «Ви всі правильно вибрали. Ці чесноти захистять вас від зла та збентеження».

Слоган дня:

«Милосердя, терпимість і забуття — ключі до спокою душі».

З повагою, Дмитро Іванов ■



Чуб О.І.¹ , Більченко О.В.¹ , Решетняк С.О.² ¹ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²ННМЦ «Університетська клініка», Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вплив війни на розвиток і прогресування хронічної хвороби нирок у людей, які проживають у прифронтових регіонах (Харків): перші результати дослідження Save Kidneys в рамках проєкту Clinical Research Program ISN

For citation: *Počki. 2024;13(3):176-180. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.463*

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) вражає до 10 % дорослих у всьому світі. З 24 лютого 2022 року щонайменше 12 мільйонів людей, що еквівалентно 27 % від 44,1 мільйона населення України, залишили свої домівки. Однак, згідно з аналізом реєстрів у восьми європейських країнах, серед 14 436 мігрантів, які відвідували клініки, лише 1,5 % мали діагноз ХХН. Така низька поширеність може означати, що здорові люди, як правило, залишають зони ураження, тоді як більші хворі та старші залишаються. Порівняно з наявними даними про вплив стихійних лих відомості про наслідки збройних конфліктів для пацієнтів із ХХН дуже обмежені. Тому метою дослідження є оцінка впливу війни на розвиток і прогресування ХХН в осіб, які проживають у регіонах, що постраждали від війни (Харків, Україна).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; виявлення; війна; протеїнурія; Save Kidneys Study

У даний час приблизно 850 мільйонів людей страждають від різних варіантів захворювань нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) вражає до 10 % дорослих у всьому світі та є найбільш поширеною маскованою епідемією ХХІ сторіччя. Очікується, що до 2040 року ХХН посідає 5-те місце за рівнем смертності [1, 2]. За даними Реєстру ERA за 2019 рік, в Україні було 31 523 хворих на ХХН III–V стадії, з них 10 250 пацієнтів отримували замісну ниркову терапію: 7869 осіб перебували на гемодіалізі чи гемодіалізації; 922 особи отримували лікування перитонеальним діалізом і 1459 людей — реципієнти ниркового трансплантата (майже всі від живого донора) [3, 4].

Масштабні лиха, включно з війною, справляють руйнівний вплив на життя людей, які вже хворіють, оскільки можуть пошкодити основну інфраструктуру і створити перешкоди щодо доступу до життєво необхідного лікування, створюючи ще більший ризик для вразливих осіб, тим самим додатково підвищуючи рівень захворюваності та смертності. На особливу увагу заслуговує лікування пацієнтів з гострою або хронічною хворобою нирок і нирковою недостатністю [5, 7].

24 лютого 2022 року російські війська увійшли на територію України. З того дня щонайменше 12 мільйонів людей, що еквівалентно 27 % від 44,1 мільйона населення України, покинули свої домівки. Однак, згідно з аналізом реєстрів у восьми європейських країнах, серед 14 436 мігрантів, які відвідували клініки, лише 1,5 % мали діагноз ХХН. Така низька поширеність може означати, що здорові люди, як правило, залишають зони ураження, тоді як більші хворі та старші залишаються [4, 6].

Порівняно з наявними даними про вплив стихійних лих відомості про наслідки збройних конфліктів щодо ниркових результатів дуже обмежені.

© 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: Чуб Ольга Ігорівна, кандидат медичних наук, лікар-нефролог, доцент, кафедра терапії, кардіології та нефрології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: o.chub.post@gmail.com; тел.: +380 (95) 354-57-59

For correspondence: Olga Chub, PhD in Medicine, Nephrologist, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Nephrology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com; phone: +380 (95) 354-57-59

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

Отже, **метою** нашого дослідження було оцінити вплив війни на розвиток і прогресування ХХН в осіб, які проживають у прикордонних регіонах (Харків).

Дослідження Save Kidneys проводиться і фінансується в рамках грантової програми Clinical Research Program від Міжнародної асоціації нефрологів ISN.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження

Save Kidneys Study розраховано на 3 роки. З моменту рандомізації першого пацієнта в дослідження (26 грудня 2023 р.) ми обстежили 165 пацієнтів, серед яких у дослідження були включені 150 (90,9 %). Середній вік пацієнтів становить 39,8 року (IQR 19–80). Усі включені в дослідження пацієнти мають додіалізну ХХН 1–4-ї стадій. Детальний дизайн дослідження подано на рис. 1.

Критерії включення в дослідження

Учасниками вважаються ті, хто відповідає таким критеріям:

- 1. Надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.
- 2. На момент підписання інформованої згоди учасник повинен досягти 18 років.
- 3. Мають встановлений діагноз ХХН, який визнається як:
 - аномалії структури або функції нирок, наявні > 3 місяці (KDIGO 2024);

— розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) (СКД-EPI) > 20 мл/хв/1,73 м².

- 4. На момент початку збройного конфлікту (24.02.2022) пацієнти проживали в зоні війни.

Критерії виключення

Учасники виключаються з дослідження, якщо має місце один із наведених нижче критеріїв:

- 1. Перенесли анурію, діаліз або гостре ураження нирок/гостру ниркову недостатність протягом 3 місяців до скринінгового візиту.
- 2. Запланований початок замісної ниркової терапії (діаліз або трансплантація) протягом 3 місяців після періоду скринінгу.
- 3. Перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку протягом 6 місяців до скринінгового візиту.
- 4. Протягом 3 місяців до скринінгового візиту перенесли серцеву подію, включно з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, коронарним шунтуванням, черешкірним коронарним втручанням, протезуванням клапанів, стаціонарним або амбулаторним лікуванням гострої декомпенсованої серцевої недостатності.
- 5. Мали активний рак протягом 1 року до скринінгового візиту або рак, який зараз лікується або буде лікуватися під час дослідження.
- 6. Нездатні дотримуватись процедур дослідження.

Процедури дослідження

Усім пацієнтам проводиться стандартне клінічне обстеження, що включає:

- 1. Загальноклінічні методи:
 - збір скарг пацієнта;
 - аналіз anamnesis vitae, anamnesis morbi;
 - оцінка супутньої терапії, побічних явищ, кінцевих точок (кожні 6 місяців);
 - фізикальний огляд, включно з оцінкою антропометричних даних, індексу маси тіла, показників життєдіяльності (вимірювання артеріального тиску і розрахунок його середнього значення, пульсу, частоти дихальних рухів);
 - оцінка побічних явищ;
 - збір кінцевих точок.
- 2. Лабораторні обстеження:
 - сеча: загальний аналіз сечі, альбумінурія, співвідношення альбуміну/креатиніну сечі;
 - кров: креатинін, цистатин С, розрахунок ШКФ, сечовина, сечова кислота, загальний білок.
- 3. Визначення додаткових біомаркерів: urinary Dickkopf-3, growth differentiation factor 15 (GDF-15), NT-proBNP.
- 4. Інструментальні методи: ультразвукове дослідження нирок, електрокардіограма.

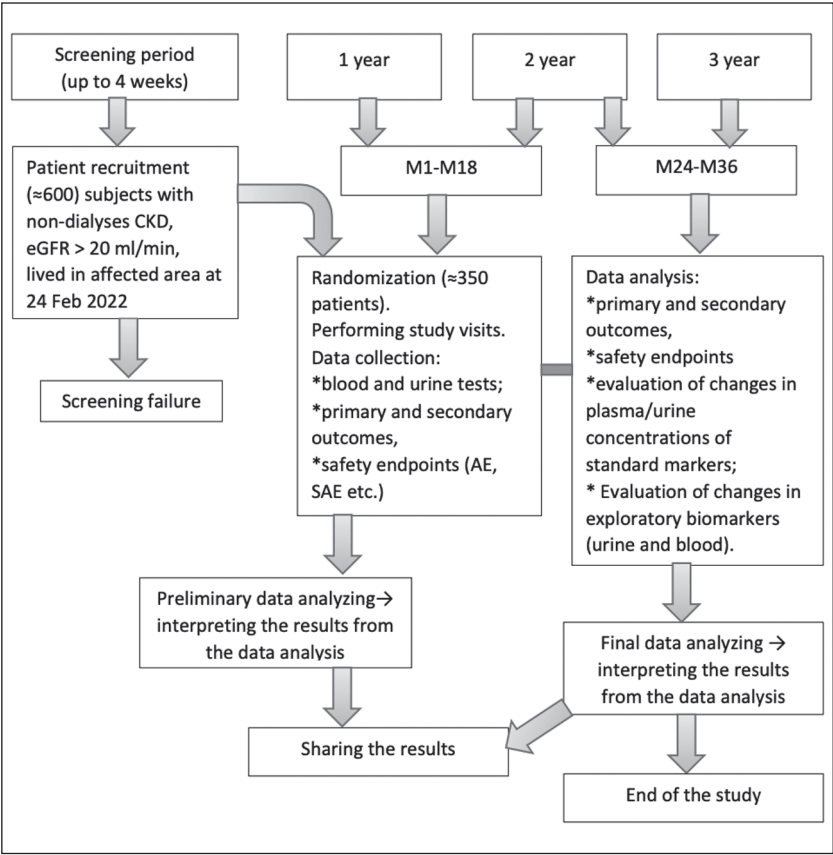


Рисунок 1. Дизайн дослідження Save Kidneys

Study Activity	Period	Screening	Year 1			Year 2		Year 3 (follow-up)	
	Visit name	SI	Month 1	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24	Month 30	Month 36
	Timing	4 weeks	±2 weeks	±2 weeks	±2 weeks	±2 weeks	±2 weeks	±2 weeks	±2 weeks
Informed Consent		X							
Subject ID Number		X							
Inclusion and Exclusion Criteria		X							
Demographics and Medical History		X							
Prior/Concomitant Medications		X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Collection		X	X	X	X	X	X	X	X
Assess for Occurrence of Endpoint Outcomes				X	X	X	X	X	X
Vital Signs		X	X	X	X	X	X	X	X
Body Weight and Height		X			X		X		
Physical Exam		X		X	X	X	X	X	X
ECG		X			X		X		X
Kidney ultrasound		X			X		X		X
Serum Chemistry*		X			X		X		X
Biomarkers (Blood and Urine)**					X		X		
UACR		X			X		X		X
KDQOL Physical Functioning Survey (SF-36)		X		X	X	X	X	X	X

*Serum Chemistry: Creatinine, GFR (CKD-EPI), urea, uric acid, total protein.
** Blood biomarkers: growth differentiation factor 15 GDF-15.
** Urine biomarker: urinary Dickkopf-3.
** Assessments will be done by enzyme-linked immune-sorbent assay technology method using Human GDF15 ELISA Kit. uDKK3 levels will be measured using the Human DKK3 ELISA kit.

Рисунок 2. Процедури дослідження

Усі процедури дослідження зображені на рис. 2. Дослідження Save Kidneys було схвалено локальним комітетом з етичних питань. Усі учасники обізнані про етапи й процедури дослідження, збір даних тощо і надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичні методи

Статистичний аналіз проводили з використанням статистичного пакета статистичних досліджень для соціальних наук (SPSS), версія 20. Категоріальні дані (стать, стан і чутливість до антибіотиків) були наведені у вигляді кількості й відсотка. Відсотки в різних категоріях порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат. Ста-

тистичний аналіз проводили з використанням пропорцій чутливих, стійких і проміжних продуктів. Різниця вважалася значущою, якщо ймовірність того, що

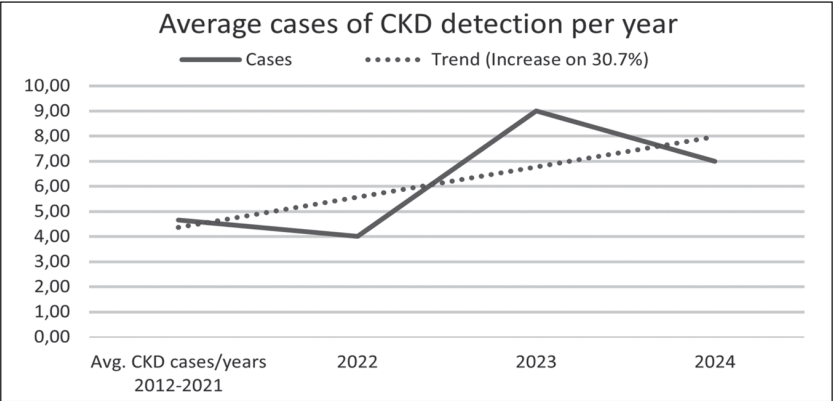


Рисунок 3. Частота виявлення ХХН після 24.02.2022

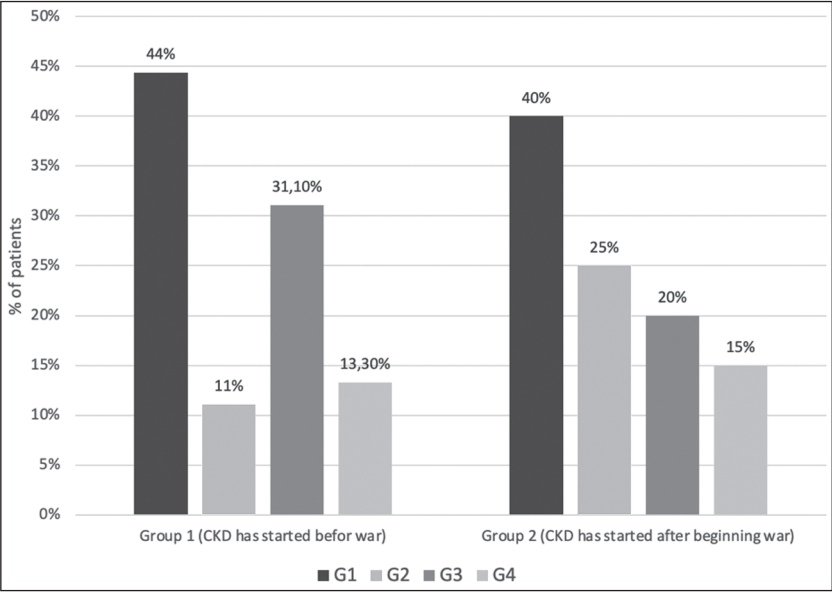


Рисунок 4. Розподіл пацієнтів за стадіями ХХН

випадковість пояснює результати, була зменшена до < 5 % ($p \leq 0,05$). Для кожного потенційного фактора ризику коефіцієнти шансів і 95% довірчі інтервали були розраховані за допомогою багатфакторного аналізу.

Результати

Згідно з даними мультіваріативного аналізу, частота виявлення ХХН з моменту повномасштабного вторгнення (24.02.2022) становить 30,7 % (рис. 3).

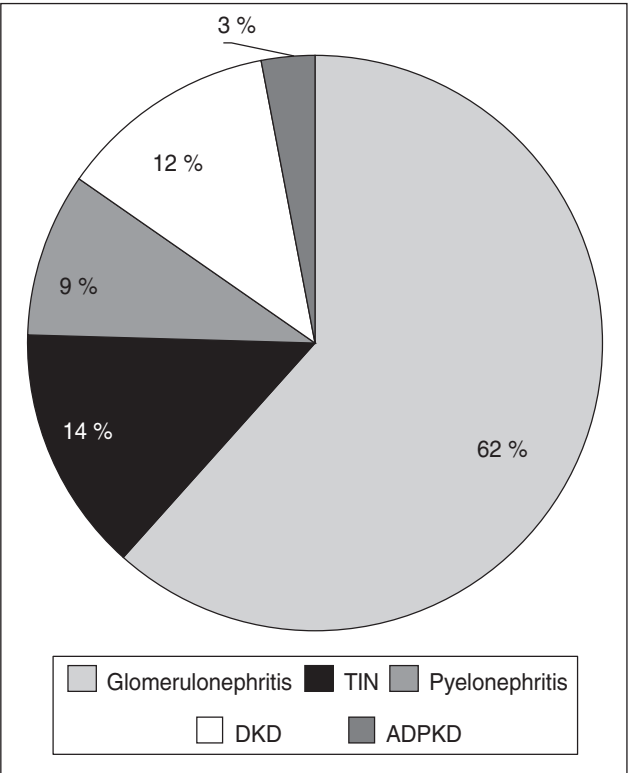


Рисунок 5. Етіологічні причини ХХН серед обстежених пацієнтів

На початковому етапі дослідження, М1-М6, медіана креатиніну крові становила 118,8 мкмоль/л (IQR 44–366) у першій групі та 118,5 мкмоль/л (IQR 51–239) у другій групі. Медіана рШКФ у першій групі — 72,5 мл/хв/1,73 м², у другій групі — 73,67 мл/хв/1,73 м². Розподіл пацієнтів за стадіями ХХН подано на діаграмі (рис. 4). Як можна побачити на діаграмі, ХХН І стадії (G1) була найпоширенішою в обох групах з частотою виявлення 44 % для першої групи і 40 % для другої групи.

Серед обстежених пацієнтів етіологічними причинами ХХН були такі: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, діабетична нефропатія, полікістоз нирок дорослого типу з поширеністю 61,5; 13,8; 9,2; 12,3 і 3 % відповідно (рис. 5).

Обговорення та висновки

У статті подані перші результати нашого дослідження Save Kidneys за підтримки Clinical Research Program ISN, основною метою якого є визначення впливу збройного конфлікту на розвиток і прогресування ХХН в осіб, які проживають на постраждалих територіях. Збройний конфлікт в Україні триває третій рік. Порівняно з наявними даними про вплив стихійних лих відомості про наслідки збройних конфліктів для людей з патологією нирок дуже обмежені.

За оцінками, приблизно 700 мільйонів людей у всьому світі мають ХХН. Згідно з дослідженням Global Burden of Disease (GBD), глобальна поширеність ХХН зросла на 33 % між 1990 і 2017 роками [8, 10]. Наші результати демонструють збільшення поширеності ХХН серед людей, які проживають у регіонах, що постраждали від війни, на 30,7 % протягом 2 років.

Ураховуючи всі ці результати, за допомогою проєкту ми зможемо розробити ефективні превентивні заходи для збереження функції нирок під час збройного конфлікту.

Зрештою, це дослідження дасть цінну інформацію про взаємозв'язок між війною та прогресуванням ХХН з потенціалом для поліпшення здоров'я осіб, які прямо чи опосередковано постраждали від збройного конфлікту.

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

Інформація про фінансування. Дослідження Save Kidneys підтримується грантом від Clinical Research Program Міжнародної асоціації нефрологів ISN.

References

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol*

Dial Transplant. 2019 Nov 1;34(11):1803-1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174.

2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

3. Kolesnyk M, Stepanova N, Kozliuk N. Specialized medical care for chronic kidney disease patients during the war in Ukraine. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2020;(74):3-5. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.01.

4. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2019. Amsterdam, the Netherlands; 2021. 157 p.

5. Sever MS, Vanholder R, Luyckx V, et al. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jan 23;38(1):56-65. doi: 10.1093/ndt/gfac247.

6. Barbara PG, Gaetano M. The disasters of war. On kidney patients in the Ukrainian-Russian war. *J Nephrol.* 2022 Mar;35(2):375-376. doi: 10.1007/s40620-022-01300-5.

7. Vanholder R, Gallego D, Sever MS. Wars and kidney patients: a statement by the European Kidney Health Alliance related to the Russian-Ukrainian conflict. *J Nephrol.* 2022 Mar;35(2):377-380. doi: 10.1007/s40620-022-01301-4.

8. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al.; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024 Jul;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

10. World Health Organization (WHO). SDG Target 3.4. Non-communicable diseases and mental health: By 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment and promote mental health and well-being. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/sdg-target-3.4-non-communicable-diseases-and-mental-health>.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2024 ■

Information about authors

Olga Chub, PhD in Medicine, Nephrologist, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Nephrology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: o.chub.post@gmail.com; phone: +380 (95) 354-57-59; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>

Oleksandr Bilchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Nephrology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bilchenko.post@gmail.com, ov.bilchenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

Sergii Reshetniak, PhD in Medicine, Urologist, Surgeon-Oncologist, Head of the Department of Urology, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: rewetnyak2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6760-4309>

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 Save Kidneys Study is supported by a grant from the Clinical Research Program of the International Association of Nephrologists ISN.

O.I. Chub¹, O.V. Bilchenko¹, S.O. Reshetniak²

¹Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Impact of war on the development and progression of chronic kidney disease among residents of frontline regions (Kharkiv): first results of Save Kidneys Study as part of the ISN Clinical Research Program

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) affects up to 10 % of adults worldwide. Since February 24, 2022, at least 12 million people that is equivalent to 27 % of the Ukrainian population of 44.1 million have fled their homes. However, according to the registry analysis across eight European countries, among 14,436 migrants who visited health clinics, only 1.5 % had CKD. Such low prevalence may mean that healthy people tend to leave the affected zones while the sicker and older individuals stay be-

hind. Compared to the available data on the impact of natural disasters, information about the effects of armed conflict on patients with CKD is very limited. Therefore, the aim of the study is to evaluate the impact of war on CKD development and progression among people living in frontline regions (Kharkiv, Ukraine).

Keywords: chronic kidney disease; estimated glomerular filtration rate; detection; war; proteinuria; Save Kidneys Study

УДК 616.61-036.12:616-056.52-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.464>Денова Л.Д.¹ , Іванов Д.Д.² ¹Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²м. Київ, Україна

Вплив ожиріння на перебіг і розвиток ускладнень хронічної хвороби нирок за даними дослідження уромодуліну крові і сечі

For citation: *Роски. 2024;13(3):181-202. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.464*

Резюме. Актуальність. Ожиріння має вагомий вплив на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН), оскільки сприяє виникненню оксидантного стресу, запалення та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Механізми впливу ожиріння на ХХН до кінця не вивчені. Потрібний новий підхід до оцінки статусу ожиріння у пацієнтів з ХХН. **Мета** дослідження: дослідити зв'язок між надмірною масою тіла або ожирінням у пацієнтів з ХХН I–III стадії та перебігом і розвитком ускладнень ХХН за даними профілю уромодуліну. **Матеріали та методи.** Проспективне рандомізоване когортне дослідження ROLUNT (uROModuLin, UbiquinoNe, glutaThione), у якому взяли участь 123 пацієнти у 2021–2023 рр. Дослідження ROLUNT проводилося у ТОВ «BETA-ПЛЮС», ТОВ «Нефрологічна клініка професора Дмитра Іванова» та КДЦ Броварської багатoproфільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (n = 21) — пацієнти з ХХН I–III ст. та індексом маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м², 2-га група (n = 58) — пацієнти з ХХН I–III ст. та ІМТ 25–29,9 кг/м² і 3-тя група (n = 44) — пацієнти з ХХН I–III ст. та ІМТ > 30 кг/м². **Результати.** Середній вік пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, — 49–50 р., чоловіків 44 (35,77 %), жінок 79 (64,23 %). За віком і статтю всі групи не мали статистично значимих відмінностей. У структурі ХХН переважну більшість становив тубулоінтерстиціальний нефрит невідомої етіології — 27 пацієнтів (29,67 %). При УЗД нирок значну частку мав сечосольовий діатез — у 55 пацієнтів (44,72 %). Медіани значень ІМТ 1, 2, 3-ї груп були 22,1; 27,6 і 32,9 кг/м² відповідно. Середні значення уромодуліну сечі (uUmod), добової екскреції уромодуліну (uUmod24), альбуміну сечі (uAlb), сироваткового уромодуліну (sUmod) для 1-ї групи становлять 25,06; 56,18; 17,95; 47,22 відповідно, медіани значень цих показників для 2-ї і 3-ї груп — відповідно 26,2 та 26,15; 57 та 53,75; 26,7 та 28,55; 47,65 та 49,4. Кореляційний аналіз в 1-й групі (n = 21) виявив статистично значимі сильні прямі кореляційні зв'язки між uUmod і uUmod24, uUmod/sUmod, між uUmod24 і uUmod, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ, між sUmod та uUmod/pШКФ. Кореляційний аналіз в 2-й групі (n = 58) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний зв'язок між uUmod24 і uUmod/pШКФ, між uUmod і sUmod, pШКФ. Кореляційний аналіз в 3-й групі (n = 44) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний зв'язок між uUmod і uUmod/sUmod, між uUmod24 і uUmod/pШКФ. **Висновки.** Статистичний аналіз показав, що в усіх 3 групах uUmod має значну пряму сильну кореляцію з індексом концентрації uUmod/sUmod. В усіх 3 групах uUmod24 має значну пряму сильну кореляцію з індексом uUmod/pШКФ. Але лише в 2-й групі спостерігається значима сильна пряма кореляція між uUmod та pШКФ та значима сильна обернена кореляція між uUmod та uAlb/креатинін сечі, фракційною екскрецією уромодуліну, сечовиною сироватки, азотом сечовини, сироватковим креатиніном.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; ультразвукове дослідження нирок; індекс маси тіла; надмірна маса тіла; ожиріння; уромодулін

© 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: Денова Лідія Данилівна, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com; Українська асоціація нефрологів; Міжнародне товариство нефрології (ISN)

For correspondence: Lidiya D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; Ukrainian Association of Nephrologists; International Society of Nephrology (ISN)

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

Вступ

Як показали останні дослідження, цитокини, простагландини, дисліпідемія чинять пряму дію на ендотелію судин нирки та на саму нирку. Вищезгадані медіатори, як відомо, виробляються адипоцитами [1–5]. Доведено, що поєднання високого рівня лептину в крові з порушенням ліпідного профілю має зв'язок з порушенням функції нирок [1]. Отже, можна стверджувати, що ожиріння — це модифікований чинник ризику ініціації і/або прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) до термінальної стадії, незалежно від етіологічного чинника виникнення ХХН [4, 6, 7]. Ожиріння може прямо впливати на нирки через запалення, окислювальний стрес, збільшення об'ємів жиру в ниркових синусах та паранефрального жирового депо, клубочкову гіперфільтрацію (КГ) тощо та опосередковано — через високий ризик розвитку цукрового діабету, метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії [3, 4, 6, 8–17].

Механізм КГ при ожирінні включає гіперінсулінемію, тривалу активацію реабсорбції натрію, олігонекрофілію тощо. Підвищення реабсорбції натрію в каналцях (у висхідній частині петлі Генле) через зворотний каналцево-клубочковий зв'язок з опосередкованою дилатацією аферентних артеріол (гіперінсулінемія індукує зменшення опору аферентної артеріоли клубочка) сприяє підвищенню внутрішньоклубочкового тиску та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) [1, 18].

Пішкодження нирок при ожирінні здійснюється переважно шляхом ендотеліальної дисфункції, тривалої КГ нирок, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, каскаду прозапальних цитокінів тощо [1]. Як правило, зміни нирок при ожирінні характеризуються вираженою гіперплазією і/або гіпертрофією функціонуючих нефронів з КГ і, як наслідок, розвитком гломерулосклерозу з хронічною нирковою недостатністю. Але механізми впливу ожиріння на ХХН ще мало вивчені [5, 6].

Згідно з проведеним дослідженням, існує U-подібна залежність між показником індексу маси тіла (ІМТ) та показниками серцево-судинної і загальної смертності — так званий парадокс ожиріння [19, 20]. Під «парадоксом ожиріння» мається на увазі, що пацієнти з ІМТ від 25 до 34,9 кг/м² мають менший показник частоти розвитку серцево-судинних ускладнень та кращі показники виживання порівняно з пацієнтами, які мають ІМТ < 18,5 кг/м² або > 35 кг/м². Причина виникнення цього парадоксу і досі невідома [19].

Кількість жирової тканини (ЖТ) у пацієнтів з ХХН найчастіше оцінюють за допомогою ІМТ, який, хоч простий і зручний у використанні, але не зовсім точний, оскільки не враховує м'язову масу і затримку рідини в ЖТ. Більш точно оцінити об'єм ЖТ допомагає додаткове вимірювання окружності талії, співвідношення талії та стегон і товщина шкірної складки трицепса [21, 22].

Пацієнти з ХХН у поєднанні з вісцеральним ожирінням, як правило, мають атерогенний ліпідний про-

філь, який характеризується підвищенням рівнів загального холестерину (sChol) (за рахунок підвищення концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (VLDL)), тригліцеридів (sTrig) та зниженням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (HDL) у поєднанні з підвищеним рівнем лептину, порушенням толерантності до глюкози, низькою активністю лецитин-холестерин-ацилтрансферази та порушенням периферичної рециркуляції ліпопротеїнів низької щільності (LDL) [1, 22, 23]. На низьку активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази вказує зниження рівня аполіпопротеїну А2 та збільшення кількості аполіпопротеїну А3 [1].

Також італійськими вченими (Amato M.C. et al., 2010) був запропонований новий гендерно-специфічний показник (маркер дисфункції вісцеральної ЖТ) — індекс вісцерального ожиріння (ІВО) (Visceral Adiposity Index — VAI), який вираховується за формулами М. Amato et al. [15, 22, 24–29].

Процентний вміст ЖТ (%ЖТ) можна також оцінювати за допомогою рівняння Deurenberg.

Мета дослідження: дослідити зв'язок між надмірною масою тіла або ожирінням пацієнтів з ХХН I–III стадії та перебігом і розвитком ускладнень ХХН за даними профілю уромодуліну.

Дизайн дослідження. У період з листопада 2021 року по лютий 2023 року у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС», ТОВ «Нефрологічна клініка професора Дмитра Іванова» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, було проведено проспективне рандомізоване когортне дослідження ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), у якому взяли участь 123 пацієнти.

Матеріали та методи

Критеріями включення хворих у дослідження ROLUNT були: наявність результатів лабораторно-інструментальних обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження ROLUNT були відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, тяжкі захворювання печінки, онкологія.

Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, усі дані дослідження були знеособлені.

Пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (n = 21) — пацієнти з ХХН I–III ст. та ІМТ < 25 кг/м², 2-га група (n = 58) — пацієнти з ХХН I–III ст. та ІМТ 25–29,9 кг/м² і 3-тя група (n = 44) — пацієнти з ХХН I–III ст. та ІМТ > 30 кг/м².

Усі пацієнти обстежені лабораторно. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження виконувалися в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) за стандартною методикою, на

підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015 р.

Забір крові для дослідження проводився натщесерце о 09:00 годині ранку, збирання сечі і доставка в лабораторію здійснювалися пацієнтами самостійно, згідно із загальноприйнятими вимогами.

У пацієнтів досліджувались наступні показники: стать, вік, маса тіла, зріст, окружність талії (Окр. талії), уромодулін сечі (uUmod), добова екскреція уромодуліну (uUmod24), альбумін сечі (uAlb), креатинін сечі (uCrea), сироватковий уромодулін (sUmod), сироватковий креатинін (sCrea), сечовина сироватки (sUrea), азот сечовини (BUN), гемоглобін (Hb), sChol, HDL, LDL, VLDL, sTrig, систолічний артеріальний тиск (CAT), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), пульс (PS), довжина (Довж), товщина (Товщ), ширина (Шир) нирок, довжина (Довж н.с.), товщина (Товщ н.с.), ширина ниркового синуса (Шир н.с.) нирок, індекс резистентності (IR) а. renalis.

Також розраховувалися похідні показники, як-от: IMT, uAlb/uUmod [30], uAlb/uCrea, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ_{CKD}, фракційна екскреція уромодуліну (FeUmod), BUN/sCrea, sUrea/sCrea, pШКФ_{CKD}, індекс атерогенності плазми (AIP), загальний об'єм (Об'єм заг.), об'єм ниркового синуса (Об'єм н.с.) і об'єм паренхіми нирок (Об'єм пар.).

У всіх пацієнтів визначено IMT за формулою Кетле: $IMT = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м)}^2$. У нормі цей індекс визначається в межах 18,5–24,9 кг/м². Якщо менше за 18,5 кг/м², вважається, що у пацієнта дефіцит маси тіла. Якщо більше за 24,9, але менше за 30 кг/м² — надмірна маса, більше за 30 кг/м² — ожиріння.

Окр. талії вимірювали в вертикальному положенні пацієнта, у ділянці між нижнім ребром і crista iliaca. Окр. талії > 90 см у чоловіків та > 80 см у жінок вказує на підвищений ризик серцево-судинних захворювань, а Окр. талії > 90 см у жінок та > 100 см у чоловіків — на високий ризик серцево-судинних захворювань.

ІВО розраховується за наступною формулою:

для чоловіків:

$$IBO = \text{Окр. талії}/(39,68 + (1,88 \times IMT)) \times (sTrig/1,03) \times (1,31/HDL);$$

для жінок:

$$IBO = \text{Окр. талії}/(36,58 + (1,89 \times IMT)) \times (sTrig/0,81) \times (1,52/HDL).$$

У людей з нормальним IMT, ліпідограмою та розподілом ЖТ ІВО дорівнює 1.

%ЖТ оцінювали за допомогою рівняння Deurenberg:

$$\%ЖТ = 1,2 \times IMT + 0,23 \times \text{Вік} - 10,8 \times \text{Стать} - 5,4,$$

де Стать — коефіцієнт, який дорівнює 1 для чоловіків і 0 — для жінок. У нормі у чоловіків %ЖТ в організмі становить близько 15–20 %, у жінок — 25–30 %. При ожирінні ці показники будуть перевищувати 25 % у чоловіків та 33 % — у жінок.

У всіх пацієнтів було визначено індекс коморбідності. Індекс Charlson запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбідних хворих у 1987 році вченим М.Е. Charlson. Цей індекс оцінює в балах (від 0 до 40) наявні супутні захворювання, а також додається

один бал на кожні десять років життя у пацієнта старше від 40 років (тобто 50 років — 1 бал, 60 років — 2 бали і т.д.). За індексом Charlson можна визначити летальність пацієнтів, яка за відсутності коморбідності становить 12 %, при 1–2 балах — 26 %, при 3–4 балах — 52 %, а при сумі понад 5 балів — 85 % [31, 32].

АТ вимірювали на правій руці сидячи або в горизонтальному положенні після 5 хвилин у спокої за допомогою автоматичного монітора для вимірювання АТ (PANACARE, Німеччина). АТ вимірювався за допомогою манжети відповідного розміру з інтервалом 60–90 с три рази. Артеріальна гіпертензія встановлювалася на підставі раніше діагностованої гіпертензії і/або виявлення середнього САТ ≥ 140 мм рт.ст. і/або середнього ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. або при прийомі пацієнтом антигіпертензивних ліків [32].

Ступені артеріальної гіпертензії відповідно до критеріїв Міжнародної асоціації гіпертензії та ВООЗ (1999):

— I ступінь — САТ 140–159 мм рт.ст., ДАТ 90–99 мм рт.ст.;

— II ступінь — САТ 160–179 мм рт.ст., ДАТ 100–109 мм рт.ст.;

— III ступінь — САТ > 180 мм рт.ст., ДАТ > 110 мм рт.ст.

pШКФ у нормі становить 95 ± 20 мл/хв/1,73 м² у жінок і 125 мл/хв/1,73 м² у чоловіків (до 30 років). Щорічно після 30 років pШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м² (Levey et al., 2011). pШКФ оцінювали за допомогою формули конвертації рівня sCrea Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) [32].

Наявність анемії визначалася за критеріями European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association (EDTA-ERA) (1999):

— для жінок у пременопаузі та пацієнтів у препубертаті — Hb < 110 г/л;

— для чоловіків і жінок у постменопаузі — Hb < 120 г/л [31, 32].

Протеїн Umod (90 кДа) утворюється виключно епітеліальними нирковими клітинами, які вистилають товстий висхідний відділ петлі Генле і дистальні каналіци. При нормальній функції нирок Umod виводиться із сечею зі швидкістю 30–60 мг/добу, у сироватці діапазон Umod менш вивчений і становить 30–500 нг/мл [33, 34].

Методика визначення рівня uUmod така. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Усі зразки сечі зберігалися при температурі -20 °C. uUmod вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва — високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення Umod людини (Human Uromodulin/umod ELISA Kit); 96 лунок зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; при 4 °C — зберігання протягом 6 місяців, при -20 °C — протягом 12 місяців.

Рівень uUmod вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилось на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону і нормам виробника даного реактиву та наведеному ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву: Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492). Приклад стандартної кривої подано на рис. 1.

Найвищий О.Д. значення може бути вищим або нижчим, ніж у прикладі. Результат експерименту є статистично значущим, якщо найвищий О.Д. значення не менше за 1,0. Концентрація 0/312/625/1250/2500/5000/10 000/20 000 (пг/мл), О.Д. 0,124/0,166/0,196/0,291/0,436/0,676/1,158/2,017. На підставі цих даних можна стверджувати, що реактив робочий і якість дослідження висока [31].

Дослідження проводилось в ТОВ «BETA-ПЛЮС», яке є клінічною базою НУОЗУ імені П.Л. Шупика, на стаціонарному УЗ-апараті Toshiba (Canon) Aplio 300 (Японія), з конвексним датчиком Toshiba PVT-375BT (3,75 МГц).

УЗД нирок проводилось одним лікарем для всіх пацієнтів згідно зі стандартним протоколом. На сонограмах (з максимальною довжиною осі) вимірювалися в горизонтальному положенні пацієнта, на спині: Довж, Шир, Товщ кожної нирки. ІR а. renalis вимірювався в горизонтальному положенні пацієнта, на спині, в межах центрального ехокомплексу [35, 36].

У пацієнтів досліджувались наступні показники: Довж правої нирки (ПН), Товщ ПН, Шир ПН, Об'єм заг. ПН, Довж н.с. ПН, Товщ н.с. ПН, Шир н.с. ПН, Об'єм н.с. ПН, Об'єм пар. ПН, ІR а. renalis ПН, Довж лівої нирки (ЛН), Товщ ЛН, Шир ЛН, Об'єм заг. ЛН, Довж н.с. ЛН, Товщ н.с. ЛН, Шир н.с. ЛН, Об'єм н.с. ЛН, Об'єм пар. ЛН, ІR а. renalis ЛН.

Об'єм нирок розраховувався за формулою: Об'єм заг. нирки (см³) = Довж (см) × Шир (см) × Товщ (см) × 0,523.

Артеріальний ІR розраховувався наступним чином: $IR = (V_{max} - V_{min}) / V_{mid}$, де V_{max} — систолічна швидкість кровотоку в а. renalis, V_{min} — діастолічна швид-

кість кровотоку в а. renalis, V_{mid} — середня швидкість кровотоку в нирковій а. renalis; значення ~ 0,6 (0,5–0,7) вважається нормальним (для ниркових алотрансплантатів верхня межа 0,8–0,9).

Об'єм заг. нирок розраховувався за формулою: Об'єм заг. нирки (см³) = Довж (см) × Шир (см) × Товщ (см) × 0,523.

Об'єм н.с. нирок розраховувався за формулою: Об'єм н.с. нирки (см³) = Довж н.с. (см) × Шир н.с. (см) × Товщ н.с. (см) × 0,523.

Об'єм пар. нирок розраховувався за формулою: Об'єм пар. нирки (см³) = Об'єм заг. нирки (см³) – Об'єм н.с. нирки (см³).

Як правило, довжина нирки дорослої людини в нормі знаходиться в межах 10–12 см, але допускається і більш широкий діапазон від 7 до 14 см, якщо функція нирок у нормі. Товщина нирки зазвичай не більше 3,5–4,5 см. Ширина нирки у нормі трохи більша за 4,5.

Усі пацієнти заповнювали анкету Голландського опитувальника харчової поведінки (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) на прийомі у лікаря в ТОВ «BETA-ПЛЮС».

Харчову поведінку пацієнтів оцінювали за допомогою DEBQ, що має 33 пункти, які об'єднані у 3 шкали: перші 10 запитань — обмежувальна харчова поведінка (DEBQ обм.); з 11-го по 23-тє запитання — емоційна лінія поведінки (DEBQ емоц.); з 24-го по 33-тє запитання — екстернальна харчова поведінка (DEBQ екс.). Кожне питання має 5 варіантів відповіді, за кожен пункт нараховується від 1 до 5 балів. За відповідь «ніколи» — 1 бал, «рідко» — 2 бали, «іноді» — 3 бали, «часто» — 4 бали, «дуже часто» — 5 балів, за виключенням 31-го пункту, де за відповідь «ніколи» — 5 балів, «рідко» — 4 бали, «іноді» — 3 бали, «часто» — 2 бали, «дуже часто» — 1 бал [37]. Див. табл. 1.

Для оцінки розподілу даних для вибірки ($n > 50$) використовувався критерій Колмогорова — Смирнова (тест Лілліфорса), для вибірки ($n < 50$) — критерій Шапіро — Уїлка. Дані з нормальним розподілом були наведені як середнє ± стандартне відхилення (дані наведені як $M \pm SD$), а дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, — як медіана (нижній кuartиль, верхній кuartиль) (дані наведені як $Me (Q2) (Q1, Q3)$). Викривлені дані перед аналізом були логарифмічно перетворені. Категорійні дані подані у відсотках. 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 програми SPSS Statistica 29.0.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

При проведенні дослідження ROLUNT дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією

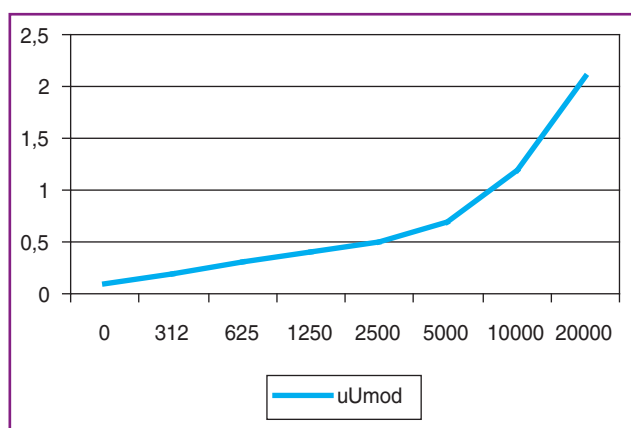


Рисунок 1. Стандартна крива uUmod

Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Етичного кодексу вченого України (2009) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

Результати

Середній вік пацієнтів 49–50 р., чоловіків 44 (35,77 %), жінок 79 (64,23 %). За віком і статтю всі групи не мали статистично значимих відмінностей. Див. табл. 2.

У структурі ХХН переважну більшість становив тубулоінтерстиціальний нефрит невідомої етіології — 27 пацієнтів (29,67 %), гіпертензивна не-

Таблиця 1. DEBQ

№	Запитання	Відповіді	Бали
1	2	3	4
1	Якщо ви набрали вагу, ви їсте менше, ніж зазвичай?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
2	Чи намагаєтесь ви їсти менше, ніж вам хотілося б, під час звичайного прийому їжі?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
3	Чи часто ви відмовляєтесь від запропонованої їжі чи напоїв через те, що турбуєтесь про свою вагу?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
4	Чи стежите ви за тим, що саме їсте?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
5	Ви навмисно вживаєте продукти, які сприяють схудненню?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
6	Якщо ви з'їли занадто багато, чи їсте ви менше, ніж зазвичай, у наступні дні?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
7	Чи намагаєтесь ви їсти менше, щоб не погладшати?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5

Продовження табл. 1

1	2	3	4
8	Як часто ви намагаєтеся не їсти між прийомами їжі, тому що стежите за своєю вагою?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
9	Як часто ввечері ви намагаєтеся не їсти, тому що стежите за своєю вагою?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
10	Чи має значення ваша маса, коли ви їсте?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
11	Чи є у вас бажання їсти, коли ви роздратовані?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
12	Чи є у вас бажання їсти, коли вам нічого робити?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
13	Чи є у вас бажання їсти, коли ви пригнічені чи збентежені?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
14	Чи є у вас бажання поїсти, коли вам самотньо?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
15	Чи є у вас бажання їсти, коли вас хтось підводить?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
16	Чи виникає у вас бажання їсти, коли вам щось перешкоджає, встає на вашому шляху?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		Часто	4
		Дуже часто	5
17	Чи виникає у вас бажання їсти, коли наближається щось неприємне?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
18	Чи виникає у вас бажання їсти, коли ви хвилюєтесь чи напружені?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
19	Чи є у вас бажання їсти, коли справи йдуть проти вас?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
20	Чи є у вас бажання їсти, коли ви налякані?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
21	Чи виникає у вас бажання їсти, коли ви розчаровані?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
22	Чи виникає у вас бажання їсти, коли ви схвильовані чи засмучені?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
23	Чи є у вас бажання їсти, коли вам нудно?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
24	Якщо їжа вам смакує, ви їсте більше, ніж зазвичай?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
25	Якщо їжа добре пахне і виглядає, ви їсте більше, ніж зазвичай?	Ніколи	1

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
26	Якщо ви бачите або відчуваєте запах смачної їжі, чи є у вас бажання це з'їсти?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
27	Якщо у вас є щось смачне, ви їсте це відразу?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
28	Якщо ви проходите повз пекарню, у вас виникає бажання купити щось смачне?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
29	Якщо ви проходите повз закусочну або кафе, у вас є бажання купити щось смачне?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
30	Якщо ви бачите, як їдять інші, чи виникає у вас бажання їсти?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
31	Чи можете ви встояти перед смачною їжею?	Дуже часто	1
		Часто	2
		Іноді	3
		Рідко	4
		Ніколи	5
32	Ви їсте більше, ніж зазвичай, коли бачите, як інші їдять?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5
33	Готуючи їжу, ви схильні щось з'їсти?	Ніколи	1
		Рідко	2
		Іноді	3
		Часто	4
		Дуже часто	5

фрозопатія — 22 пацієнти (24,17 %), діабетична нефрозопатія була у 16 пацієнтів (17,58 %), 12 пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ) (13,19 %), пацієнти з хронічною інфекцією сечовивідних шляхів (ІСВШ) — 10 осіб (10,99 %), подагрична нефрозопатія — 2 (2,2 %), 1 пацієнт з полікістозом нирок (1,1 %), з хронічним гломерулонефритом — 1 (1,1 %). Див. рис. 2.

При УЗД нирок значну частку мав сечосольовий діатез — у 55 пацієнтів (44,72 %), нефролітіаз — у 12 (9,76 %), кісти нирок були у 38 пацієнтів (30,89 %), ангіоліптома — у 18 (14,63 %), дрібні гіперехогенні вклю-

чення (кальцифікати, склероз паренхіми та ін.) — у 23 (18,7 %). Див. рис. 3.

Медіани значень ІМТ 1, 2, 3-ї груп — 22,1; 27,6 і 32,9 відповідно. Середні значення uUmod, uUmod24, uAlb, sUmod для 1-ї групи становлять 25,06; 56,18; 17,95; 47,22 відповідно, медіани значень цих показників для 2-ї і 3-ї груп відповідно — 26,2 та 26,15; 57 та 53,75; 26,7 та 28,55; 47,65 та 49,4. Див. табл. 2.

Медіани значень ІР правої і лівої нирок були наступні: 0,61 для 1-ї групи, 0,66 і 0,65 — для 2-ї групи, 0,67 та 0,66 — для 3-ї групи. Див. табл. 3.

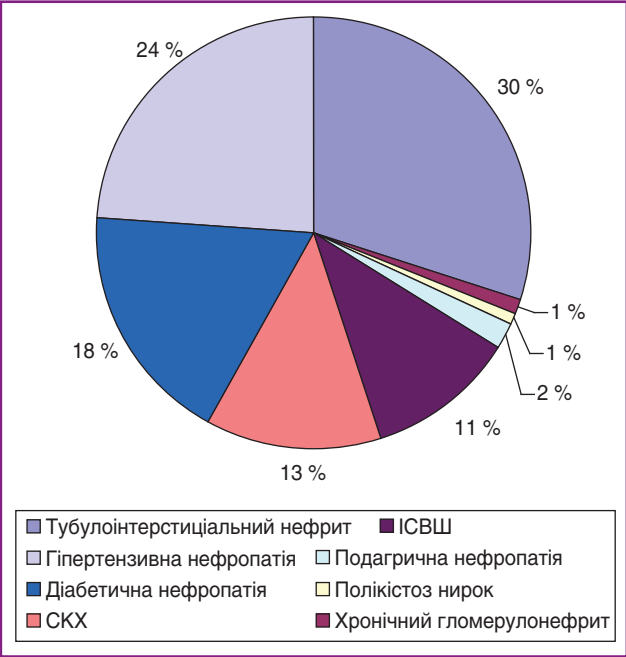


Рисунок 2. Питова вага пацієнтів залежно від діагнозу ХХН



Рисунок 3. Розподіл УЗД-знахідок у пацієнтів (n = 123)

Таблиця 2. Результати лабораторно-інструментального дослідження пацієнтів з ХХН І–ІІІ ст. (n = 123)							
Показник	1-ша група (n = 21)	2-га група (n = 58)	3-тя група (n = 44)	Показник	1-ша група (n = 21)	2-га група (n = 58)	3-тя група (n = 44)
1	2	3	4	5	6	7	8
Стать, Ж/Ч [n (%)]/[n (%)]	17 (80,95)/4 (19,05)	31 (53,45)/27 (46,55)	31 (70,45)/13 (29,55)	sUrea	5,55 ± 1,33	6,69 (5,34, 7,37)	6,20 ± 1,63
Вік	37,43 ± 13,04	51 (39, 55)	54 (44, 59)	BUN	15,55 ± 3,74	18,33 ± 4,73	17,35 ± 4,56
Зріст	169,50 ± 7,27	168 (162, 178)	165,5 (162, 174,5)	BUN/sC	19,00 ± 4,09	20,05 (17,59, 21,5)	19,44 (16,6, 21,16)
ІМТ	22,1 (21,6, 22,4)	27,6 (25,9, 29,1)	32,9 (30,85, 35,3)	sUrea/sC	76,75 ± 16,55	80,97 (71,07, 86,87)	78,5 (67,06, 85,51)
Маса	62,69 ± 7,41	79,93 ± 9,47	90 (84,5, 103)	pШКФ	100,40 ± 18,87	86,61 ± 19,52	83,57 ± 18,47
Окр. талії	66,14 ± 4,6	80,85 ± 6,90	88,5 (85, 97)	Hb	125,00 ± 12,26	133,10 ± 16,47	135,39 ± 13,21
uUmod	25,06 ± 6,23	26,2 (21,4, 29,8)	26,15 (20,55, 29,35)	sChol	4,27 (3,94, 4,48)	5,93 ± 1,03	6,19 ± 1,01

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
uUmo24	56,18 ± 8,68	57 (52, 64)	53,75 (50,6, 60,45)	HDL	1,18 (0,86, 1,22)	1,08 ± 0,17	1,06 (0,88, 1,17)
uAlb	17,95 ± 8	26,7 (19, 31,7)	28,55 (20,05, 33,2)	LDL	2,52 (2,2, 2,79)	3,62 (3,08, 4,19)	3,80 ± 0,76
uCrea	5,8 (5,2, 7)	6,72 (4,2, 9,1)	5,35 (4, 7,88)	VLDL	0,73 (0,55, 0,88)	1,21 ± 0,38	1,36 ± 0,37
sUmod	47,22 ± 4,35	47,65 (46,2, 51,1)	49,4 (47,5, 54,15)	sTrig	1,55 ± 0,30	1,73 (1,65, 1,83)	1,81 (1,75, 1,9)
uAl/uU	0,6 (0,51, 0,94)	1,04 (0,72, 1,56)	1,15 (0,79, 1,43)	AIP	2,88 (2,36, 3,98)	4,66 ± 1,38	4,86 (3,98, 6,39)
uAl/uCre	2,7 (1,94, 3,35)	4,37 (2,1, 7,14)	4,21 (2,78, 8,02)	CAT	134,95 ± 13,38	141,09 ± 15,91	142,98 ± 14,23
uUm/uC	4,52 ± 1,87	3,65 (2,34, 5,15)	4,81 (2,53, 6,07)	ДАТ	78,67 ± 7,79	84,28 ± 10,52	87,5 (80, 92)
uUm/sU	572,1 (469,1, 616,5)	548,2 (452,1, 613,1)	487,8 (388,25, 583,95)	PS	78 (75, 83)	79,36 ± 9,83	79,5 (74, 88,5)
uU/ШК	0,58 (0,46, 0,63)	0,65 (0,58, 0,79)	0,67 (0,56, 0,88)	DEBQ обм.	23 (22, 24)	33,83 ± 7,41	33,7 ± 8,21
FeUmod	1,14 (1,02, 1,39)	1,21 (0,87, 1,89)	1,41 (0,93, 1,94)	DEBQ емоц.	24,71 ± 2,43	35 (31, 43)	37,5 (32,5, 41)
sCrea	71 (65, 78,3)	79,07 (72,54, 91)	81,1 (71,78, 88,55)	DEBQ екс.	25,33 ± 2,67	35,02 ± 6,17	31,59 ± 7,21
IBO	2,16 ± 0,66	2,14 (1,85, 2,75)	2,82 ± 0,86	%ЖТ	27,27 ± 5,15	35,04 (28,18, 38,99)	45,2 (39,11, 48,2)

Примітки: дані наведені як $Me (Q_2) (Q_1, Q_3)$, де $Me (Q_2)$ — медіана, Q_1 — нижній кuartиль, Q_3 — верхній кuartиль, або як $M \pm SD$, де M — середнє, а SD — стандартне відхилення.

Таблиця 3. Результати УЗД нирок пацієнтів з ХХН I–III ст. (n = 123)

Показник	1-ша група (n = 21)		2-га група (n = 58)		3-тя група (n = 44)	
	ПН	ЛН	ПН	ЛН	ПН	ЛН
Довж	106 (103,5, 108)	107,83 ± 4,22	112,25 (108, 117)	113,88 ± 4,39	115,5 (113, 120)	118 (114, 124)
Товщ	42,95 ± 1,32	43,21 ± 2,12	44 (43, 46)	45 (44, 46)	45,5 (45, 48)	46,75 (45, 49,75)
Шир	53,29 ± 1,81	53,69 ± 2,03	55 (54, 57)	56 (54,5, 57,5)	56,75 (55, 59)	58 (56, 61)
Довж н.с.	54,90 ± 1,81	55,52 ± 2,08	57,75 (56, 60,5)	58,25 (57, 60)	59,5 (58, 62)	61 (58,75, 63,75)
Товщ н.с.	10,86 ± 2,71	11,17 ± 3,31	14,75 (13, 16)	15 (13, 17)	16,5 (14,75, 18,75)	17,5 (15,5, 20)
Шир н.с.	37,48 ± 2,17	37,86 ± 2,48	40 (38,5, 42)	41 (39, 43)	42,25 (40,25, 44)	43 (42, 45,75)
IR	0,61 (0,6, 0,65)	0,61 (0,6, 0,65)	0,66 (0,63, 0,67)	0,65 (0,63, 0,67)	0,67 (0,65, 0,68)	0,66 (0,64, 0,68)
Об'єм заг.	128,04 ± 11,76	131,37 ± 15,23	142,85 (132,37, 160,44)	147,94 (138,53, 158,29)	153,13 (147,26, 180,32)	166,63 (151,2, 197,84)
Об'єм н.с.	11,87 ± 3,75	12,59 ± 4,98	17,77 (14,47, 20,56)	17,54 (14,66, 22,22)	22,26 (18,47, 26,14)	23,77 (20,29, 29,82)
Об'єм пар.	116,04 (108,89, 117,68)	118,78 ± 11,53	125,32 (116,32, 137,28)	131,26 (122,83, 137,8)	132,62 (126,39, 153,66)	143,14 (130,6, 169,8)

Примітки: дані наведені як $Me (Q_2) (Q_1, Q_3)$, де $Me (Q_2)$ — медіана, Q_1 — нижній кuartиль, Q_3 — верхній кuartиль, або як $M \pm SD$, де M — середнє, а SD — стандартне відхилення.

Н-критерій Крускала — Уолліса показав, що в переважній більшості існує значна різниця в залежній змінній між різними групами, за винятком наступних залежних змінних (незначна різниця в залежній змінній між різними групами): uUmod, uUmod24, uCrea, uAlb/uCrea, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, PS, зріст, CAT, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, sUrea, BUN, HDL, FeUmod. Див. табл. 4.

Кореляційний аналіз в 1-й групі (n = 21) виявив статистично значимі сильні прямі кореляційні зв'язки між uUmod і uUmod24, uUmod/sUmod, статистично значимий середній прямий кореляційний зв'язок між uUmod і sUmod, статистично значимі середні обернені кореляційні зв'язки між uUmod і sChol, sTrig, LDL. Див. рис. 4–9, табл. 5.

Кореляційний аналіз в 1-й групі (n = 21) виявив статистично значимі сильні прямі кореляційні зв'язки між uUmod24 і uUmod, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ, статистично значимі середні прямі кореляційні зв'язки між uUmod і sUmod, uAlb. Див. рис. 10–14, табл. 6.

Кореляційний аналіз в 1-й групі (n = 21) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний зв'язок між sUmod та uUmod/pШКФ, статистично значимі середні прямі кореляційні зв'язки між sUmod і uUmod, uUmod24. Див. рис. 15–17, табл. 7.

Кореляційний аналіз в 2-й групі (n = 58) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний зв'язок між uUmod24 і uUmod/pШКФ, статистично значимі середні прямі кореляційні зв'язки між uUmod24 і uUmod, uUmod/sUmod, DEBQ емоц., статистично значимий малий обернений кореляційний зв'язок між uUmod24 і FeUmod. Див. рис. 18–22, табл. 8.

Кореляційний аналіз в 2-й групі (n = 58) виявив статистично значимий середній обернений кореляційний зв'язок між sUmod і uUmod/sUmod, статистично значимий малий обернений кореляційний зв'язок між sUmod і DEBQ екс. Див. рис. 23, 24, табл. 9.

Кореляційний аналіз в 2-й групі (n = 58) виявив статистично значимі сильні прямі кореляційні зв'язки між uUmod і sUmod, pШКФ, статистично значимі середні прямі кореляційні зв'язки між uUmod і uUmod24, uUmod/uCrea, uCrea, статистично значимі сильні обернені кореляційні зв'язки між uUmod і uAlb/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, статистично значимі середні обернені кореляційні зв'язки між uUmod та uAlb/uUmod, VLDL, статистично значимий малий обернений кореляційний зв'язок між uUmod та IR ПН. Див. рис. 25–37, табл. 10.

Кореляційний аналіз в 3-й групі (n = 44) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний

Таблиця 4. Порівняння 1, 2, 3-ї груп одна з одною (Н-критерій Крускала — Уолліса)

Показник	p	N	η^2	$\chi^2(2)$	Сер. бал рангу 1-ї групи (n = 21)	Сер. бал рангу 2-ї групи (n = 58)	Сер. бал рангу 3-ї групи (n = 44)
1	2	3	4	5	6	7	8
Стать	0,045*	6,1817	0,035	6,18	51,71	68,63	58,17
Вік	< 0,001**	16,2868	0,12	16,29	34,98	63,53	72,88
Зріст	0,495	1,4074	-0,0049	1,41	66,19	64,29	56,98
ІМТ	< 0,001***	14,7788	0,055	103,05	11	50,5	101,5
Маса	< 0,001***	66,9535	0,54	66,95	15,12	56,87	91,14
Окр. талії	< 0,001***	69,8688	0,57	69,87	12,98	57,71	91,06
uUmod	0,833	0,3652	-0,014	0,37	63,52	63,42	59,4
uUmo24	0,667	0,8112	-0,0099	0,81	60,5	65	58,76
uAlb	< 0,001**	13,9973	0,1	14	35,88	65,42	69,95
uCrea	0,626	0,9368	-0,0089	0,94	60,83	65,17	58,38
sUmod	0,023****	7,572	0,046	7,57	49,79	57,92	73,2
uAlb/uUmod	0,002**	12,7004	0,089	12,7	37,81	63,84	71,11
uAlb/uCrea	0,099	6,264	0,036	4,62	76,14	56,63	62,33
uUmod/uCrea	0,394	1,8622	-0,0011	1,86	66,57	57,36	65,93
uUmod/sUmod	0,117	4,29	0,019	4,29	70,33	65,53	53,38
uUmod/pШКФ	0,020**	7,8094	0,048	7,81	42,36	65	67,42
FeUmod	0,5	1,3865	-0,0051	1,39	55,69	60,93	66,42
sCrea	0,008**	9,7357	0,064	9,74	40,19	68,04	64,44
sUrea	0,052	5,9271	0,033	5,93	46,12	68,19	61,42
BUN	0,052	5,9271	0,033	5,93	46,12	68,19	61,42

Закінчення табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8
BUN/sCrea	0,942	0,1185	−0,016	0,12	61,21	63,16	60,84
sUrea/sCrea	0,943	0,1164	−0,016	0,12	61,19	63,16	60,86
pШКФ	0,004**	11,1307	0,076	11,13	84,24	60,9	52,84
Hb	0,014****	8,5506	0,055	8,55	42,36	63,2	69,8
sChol	< 0,001**	26,2629	0,2	26,26	26,5	66,01	73,66
HDL	0,404	1,8126	−0,0016	1,81	69,02	63,35	56,86
LDL	< 0,001**	25,6451	0,2	25,65	26,6	66,78	72,6
VLDL	< 0,001**	24,1414	0,18	24,14	29,83	62,85	76,23
sTrig	0,003****	11,5707	0,08	11,57	43,67	58,99	74,72
AIP	< 0,001**	22,7151	0,17	22,72	29,43	64,84	73,8
CAT	0,097	4,6585	0,022	4,66	48,19	62	68,59
ДАТ	0,033****	6,8156	0,04	6,82	44,24	63,45	68,57
PS	0,709	0,6875	−0,011	0,69	59,6	60,17	65,56
Довж ПН	< 0,001***	44,6795	0,36	44,68	22,21	59,09	84,83
Товщ ПН	< 0,001***	32,8631	0,26	32,86	29,14	58,63	82,13
Шир ПН	< 0,001***	37,5655	0,3	37,57	26,6	58,55	83,44
Довж н.с. ПН	< 0,001***	45,8401	0,37	45,84	21,52	59,23	84,97
Товщ н.с. ПН	< 0,001***	38,7802	0,31	38,78	23,57	60,6	82,18
Шир н.с. ПН	< 0,001***	42,208	0,34	42,21	23,98	58,65	84,57
IR ПН	0,001**	1,6012	−0,0016	13,16	37,29	64,26	70,82
Об'єм заг. ПН	< 0,001***	41,0141	0,33	41,01	24,17	58,92	84,11
Об'єм пар. ПН	< 0,001***	33,1569	0,26	33,16	28,14	59,09	81,99
Довж ЛН	< 0,001***	42,9564	0,34	42,96	23,64	58,57	84,83
Товщ ЛН	< 0,001***	27,3646	0,21	27,36	33,95	57,41	81,43
Шир ЛН	< 0,001***	35,1691	0,28	35,17	28,17	58,27	83,07
Довж н.с. ЛН	< 0,001***	9,6437	0,041	44,42	22,98	58,56	85,16
Товщ н.с. ЛН	< 0,001***	24,2972	0,17	41,82	24,67	58,28	84,73
Шир н.с. ЛН	< 0,001***	26,5413	0,15	44,17	24	57,83	85,64
IR ЛН	0,002**	1,954	−0,00019	12,58	38,4	63,28	71,57
Об'єм заг. ЛН	< 0,001***	3,6115	0,0067	38,15	26,62	58,11	84,01
Об'єм пар. ЛН	< 0,001***	2,8987	0,0037	30,89	30,21	58,46	81,84
Об'єм н.с. ПН	< 0,001***	44,5467	0,35	44,55	21,62	59,64	84,39
Об'єм н.с. ЛН	< 0,001***	16,7336	0,061	45,38	23,02	58,75	86,36
DEBQ обм.	< 0,001**	25,9866	0,2	25,99	25,93	69,72	69,05
DEBQ емоц.	< 0,001**	33,4014	0,26	33,4	21,17	69,33	71,83
DEBQ екс.	< 0,001***	32,7539	0,26	32,75	25,9	77,4	58,93
IBO	< 0,001*****	14,2711	0,1	14,27	47,93	55,02	77,92
%ЖТ	< 0,001***	59,1669	0,48	59,17	24,57	52,52	92,36

Примітки: *p* — значення ймовірності (асимптотична значимість), *N* — непараметричний *H*-критерій Краскела — Уолліса, η^2 — розмір спостережуваного ефекту, $\chi^2(2)$ — критерій хі-квадрат при порівнянні 3 груп, * — існує значна різниця в залежній змінній між різними групами; ** — тест *post-hoc* Данна (скоригованого Бонферроні альфа 0,017) показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються: *x*1-*x*2, *x*1-*x*3; *** — тест *post-hoc* Данна (скоригованого Бонферроні альфа 0,017) показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються: *x*1-*x*2, *x*1-*x*3, *x*2-*x*3; **** — тест *post-hoc* Данна (скоригованого Бонферроні альфа 0,017) показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються: *x*1-*x*3; ***** — тест *post-hoc* Данна (скоригованого Бонферроні альфа 0,017) показав, що середні ранги наступних пар значно відрізняються: *x*1-*x*3, *x*2-*x*3.

зв'язок між $uUmod$ і $uUmod/sUmod$, статистично значимі середні прямі кореляційні зв'язки між $uUmod$ і $uUmod24$, $uUmod/uCrea$, $uUmod/pШКФ$, статистично значимий середній обернений кореляційний зв'язок між $uUmod$ та $uAlb/uUmod$. Див. рис. 38–42, табл. 11.

Кореляційний аналіз в 3-й групі ($n = 44$) виявив статистично значимий сильний прямий кореляційний зв'язок між $uUmod24$ і $uUmod/pШКФ$, статистично значимий середній прямий кореляційний зв'язок між $uUmod24$ і $uUmod$. Див. рис. 43, 44, табл. 12.

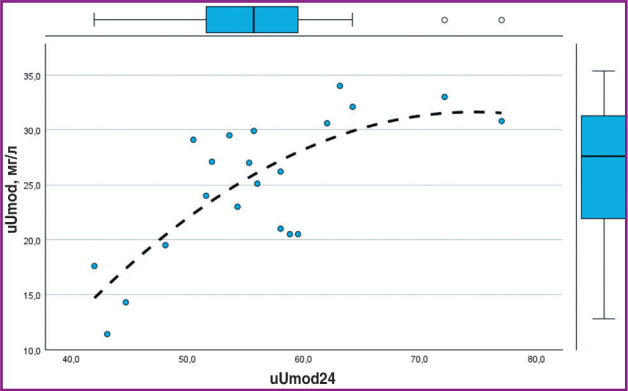


Рисунок 4. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod24$ (1-ша група)

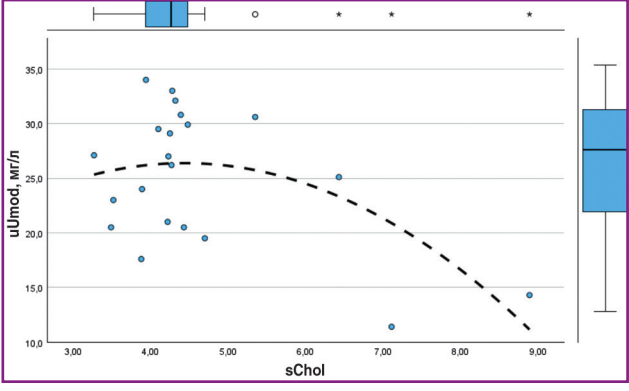


Рисунок 7. Графік регресії між $uUmod$ і $sChol$ (1-ша група)

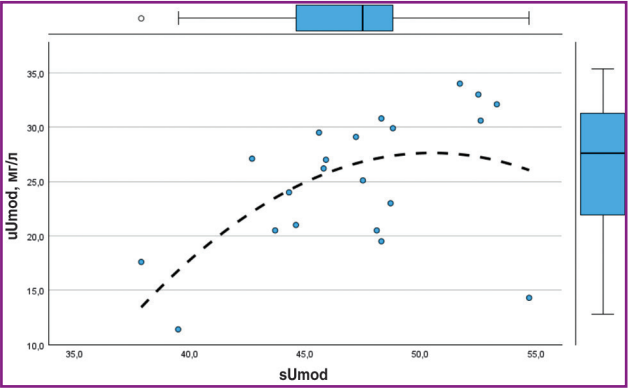


Рисунок 5. Графік регресії між $uUmod$ і $sUmod$ (1-ша група)

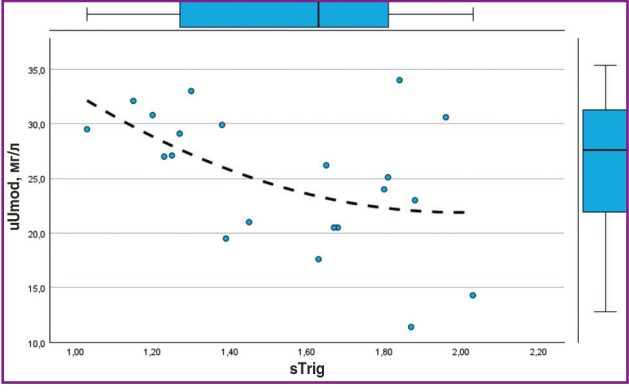


Рисунок 8. Графік регресії між $uUmod$ і $sTrig$ (1-ша група)

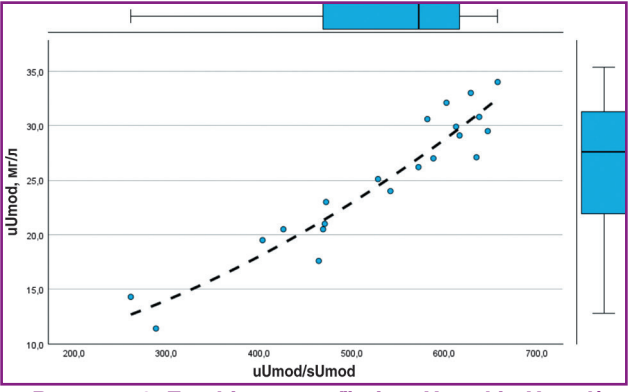


Рисунок 6. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/sUmod$ (1-ша група)

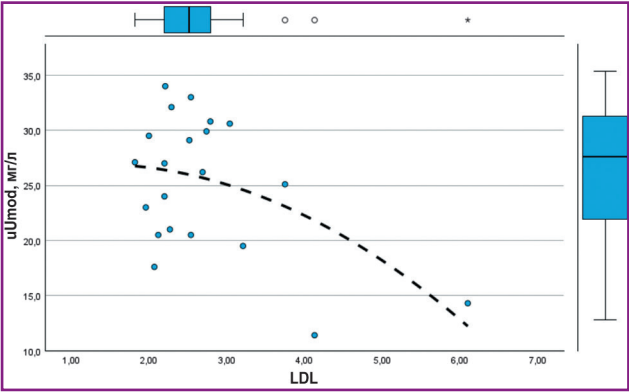


Рисунок 9. Графік регресії між $uUmod$ і LDL (1-ша група)

Таблиця 5. Кореляційна матриця $uUmod$ (1-ша група)

Показник	$uUmod24$	$sUmod$	$uUmod/sUmod$	$sChol$	$sTrig$	LdL
p	$< 0,001$	0,029	$< 0,001$	0,025	0,026	0,023
r	0,72	0,477	0,944	-0,487	-0,485	-0,493

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

Кореляційний аналіз в 3-й групі ($n = 44$) виявив статистично значимий малий обернений кореляційний зв'язок між sU_{mod} і uU_{mod}/sU_{mod} . Див. рис. 45, табл. 13.

Обговорення

Статистичний аналіз показав, що для 1-ї групи існує значима сильна пряма кореляція uU_{mod} з індексом концентрації uU_{mod}/sU_{mod} та $uU_{mod}24$; між $uU_{mod}24$ та uU_{mod}/sU_{mod} , $uU_{mod}/pШКФ$; між sU_{mod} та $uU_{mod}/pШКФ$. Для 2-ї групи існує значима сильна пряма кореляція між uU_{mod} та індексом концентрації uU_{mod}/sU_{mod} ; між $uU_{mod}24$ та $uU_{mod}/pШКФ$.

У доступній літературі ми не знайшли подібних досліджень, але описано багато цікавих фактів про вплив ІМТ та ожиріння на перебіг ХХН.

Найцікавіший факт, безперечно, це U-подібний зв'язок ІМТ із смертністю у пацієнтів з ХХН [6],

Таблиця 6. Кореляційна матриця $uU_{mod}24$ (1-ша група)

Показник	uU_{mod}	sU_{mod}	uU_{mod}/sU_{mod}	$uU_{mod}/pШКФ$	$uAlb$
p	< 0,001	0,023	0,004	0,016	0,044
r	0,72	0,494	0,604	0,521	0,444

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

Таблиця 7. Кореляційна матриця sU_{mod} (1-ша група)

Показник	$uU_{mod}24$	uU_{mod}	$uU_{mod}/pШКФ$
p	0,023	0,029	0,001
r	0,494	0,477	0,654

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

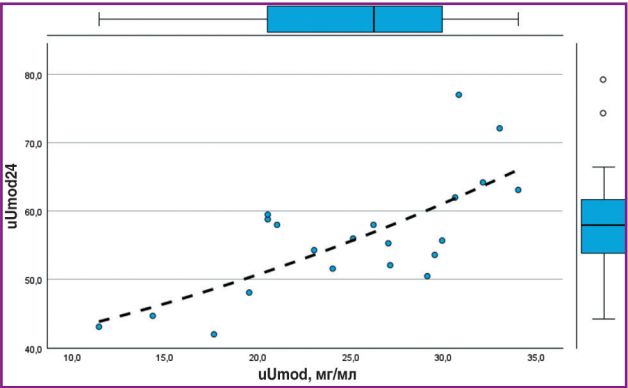


Рисунок 10. Графік регресії між $uU_{mod}24$ і uU_{mod} (1-ша група)

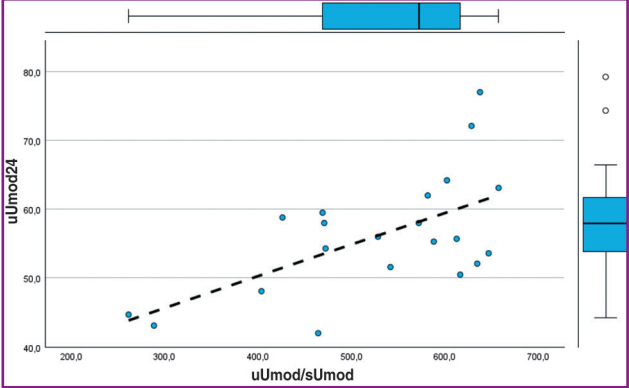


Рисунок 12. Графік регресії між $uU_{mod}24$ і uU_{mod}/sU_{mod} (1-ша група)

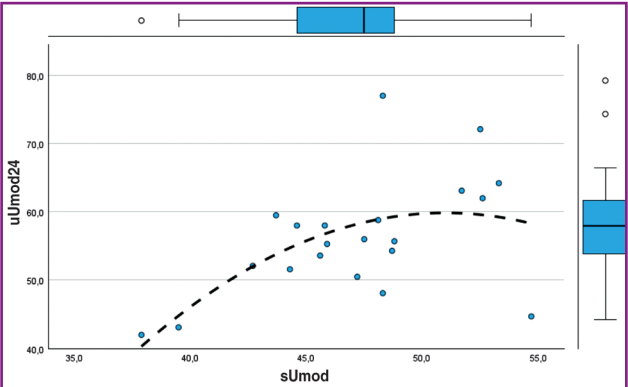


Рисунок 11. Графік регресії між $uU_{mod}24$ і sU_{mod} (1-ша група)

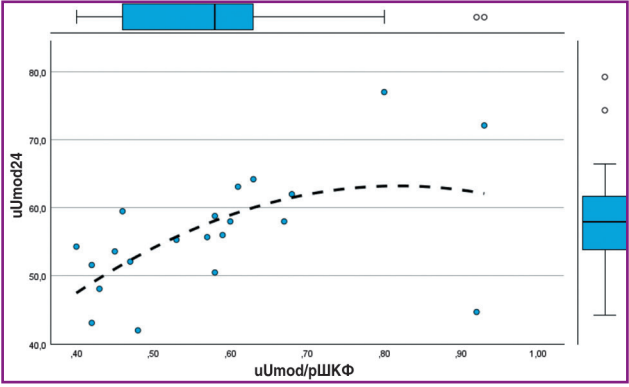


Рисунок 13. Графік регресії між $uU_{mod}24$ і $uU_{mod}/pШКФ$ (1-ша група)

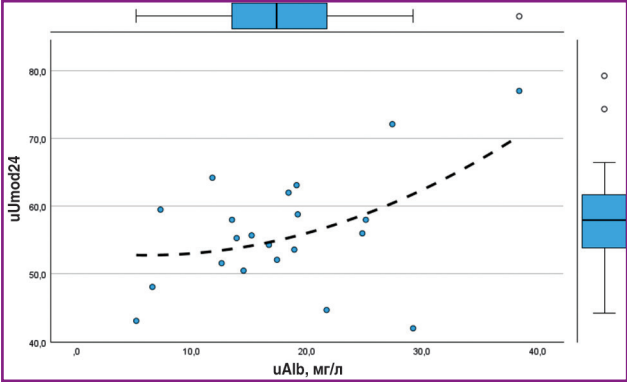


Рисунок 14. Графік регресії між uUmod24 і uAlb (1-ша група)

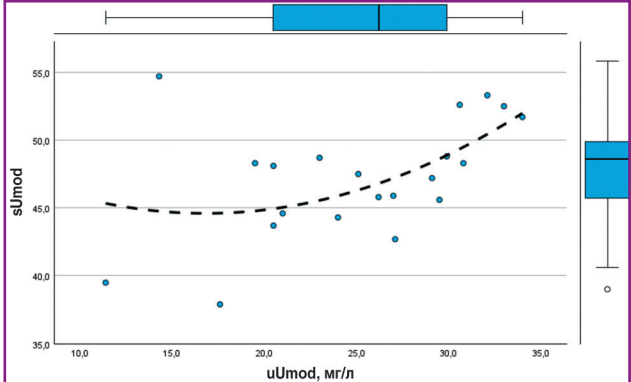


Рисунок 16. Графік регресії між sUmod і uUmod (1-ша група)

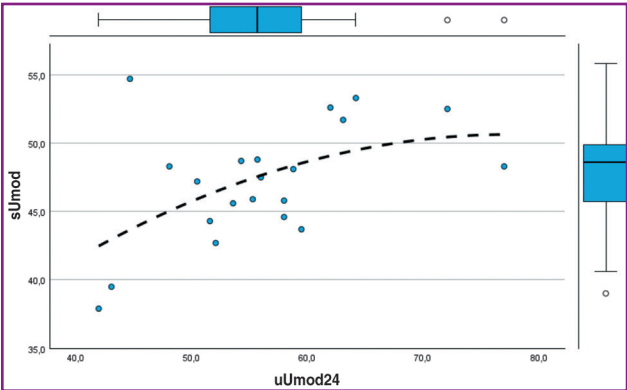


Рисунок 15. Графік регресії між sUmod і uUmod24 (1-ша група)

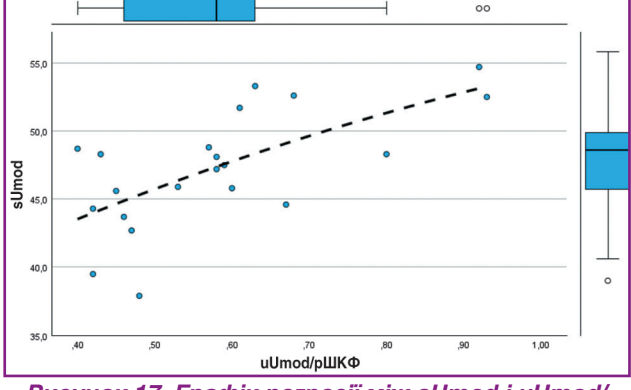


Рисунок 17. Графік регресії між sUmod і uUmod/рШКФ (1-ша група)

Таблиця 8. Кореляційна матриця uUmod24 (2-га група)

Показник	uUmod	FeUmod	uUmod/sUmod	uUmod/pШКФ	DEBQ емоц.
p	0,007	0,05	< 0,001	< 0,001	0,015
r	0,37	−0,273	0,445	0,961	0,336

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

Таблиця 9. Кореляційна матриця sUmod (2-га група)

Показник	uUmod/sUmod	DEBQ екс.
p	0,007	0,041
r	−0,369	−0,284

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

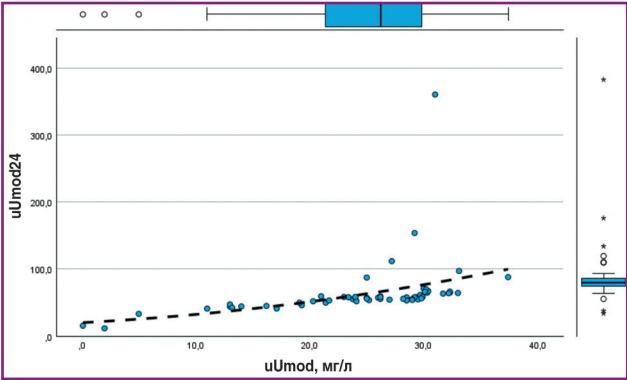


Рисунок 18. Графік регресії між uUmod24 і uUmod (2-га група)

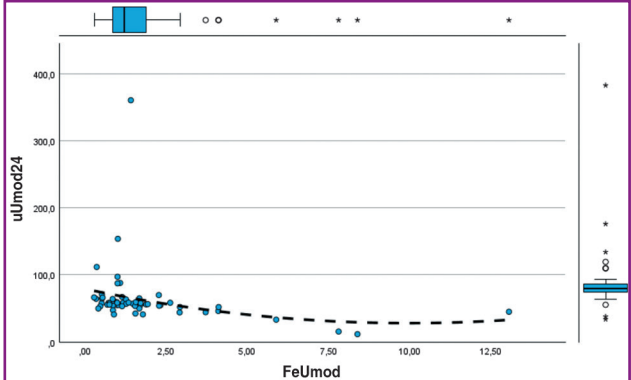


Рисунок 19. Графік регресії між uUmod24 і FeUmod (2-га група)

Таблиця 10. Кореляційна матриця uUmod (2-га група)

Показник	uUmod24	uAlb/uCrea	uAlb/uUmod	FeUmod	uUmod/sUmod	uUmod/uCrea	uCrea
p	0,007	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,024	0,005
r	0,37	−0,626	−0,495	−0,754	0,946	0,313	0,383
Показник	VLDL	sUrea	BUN	sCrea	pШКФ	IR ПН	
p	0,015	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,033	
r	−0,336	−0,512	−0,512	−0,603	0,51	−0,297	

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

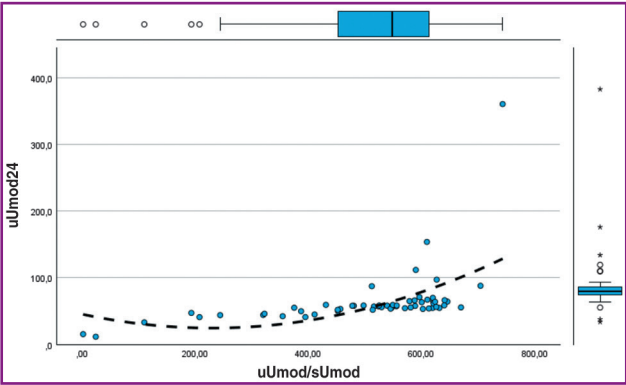


Рисунок 20. Графік регресії між uUmod24 і uUmod/sUmod (2-га група)

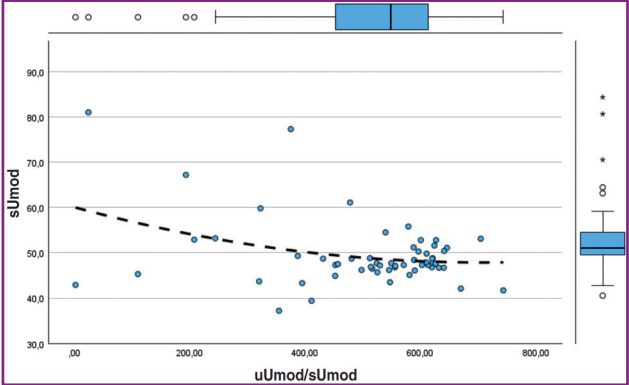


Рисунок 23. Графік регресії між sUmod і uUmod/sUmod (2-га група)

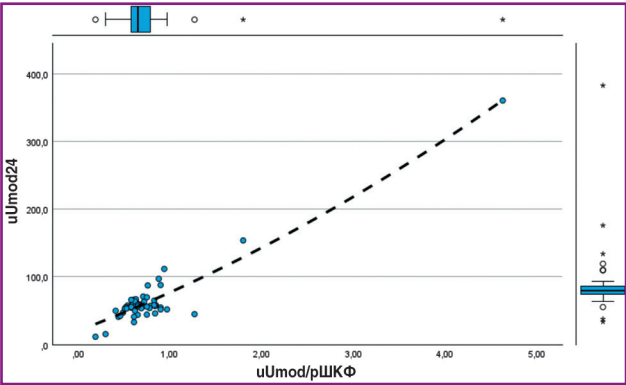


Рисунок 21. Графік регресії між uUmod24 і uUmod/pШКФ (2-га група)

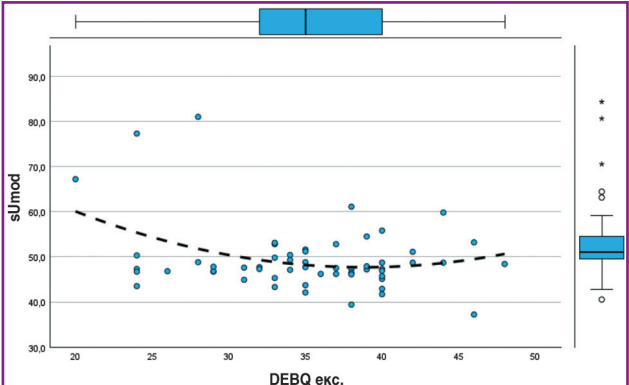


Рисунок 24. Графік регресії між sUmod і DEBQ екс. (2-га група)

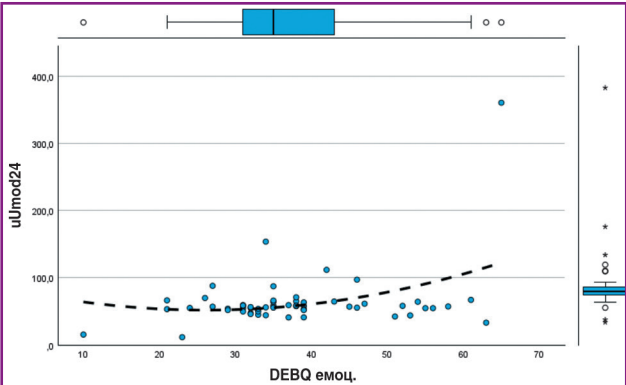


Рисунок 22. Графік регресії між uUmod24 і DEBQ емоц. (2-га група)

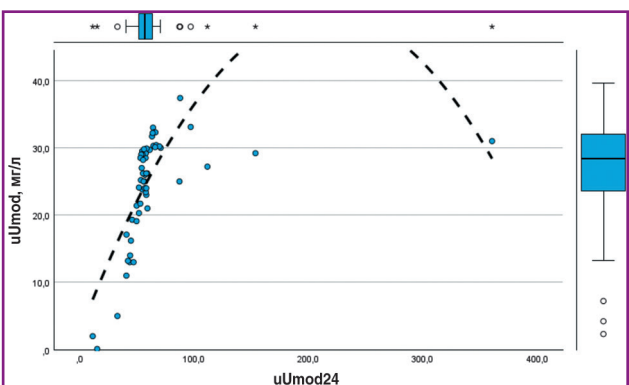


Рисунок 25. Графік регресії між uUmod і uUmod24 (2-га група)

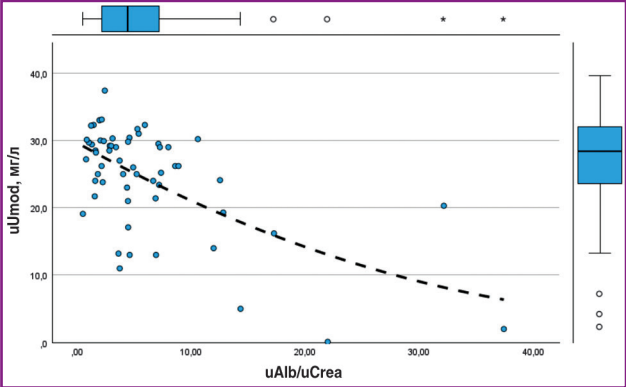


Рисунок 26. Графік регресії між uUmod і uAlb/uCrea (2-га група)

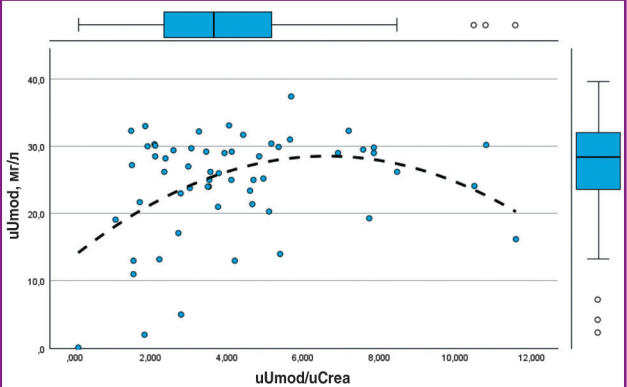


Рисунок 30. Графік регресії між uUmod і uUmod/uCrea (2-га група)

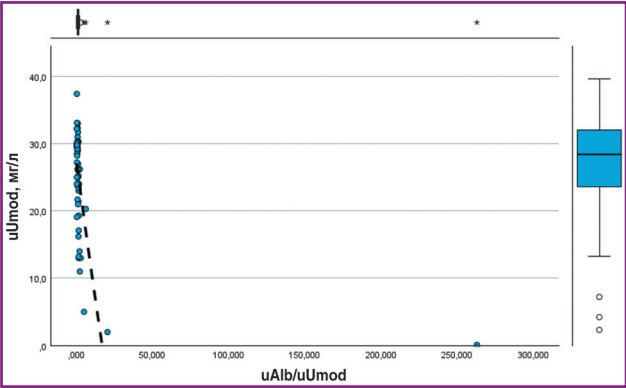


Рисунок 27. Графік регресії між uUmod і uAlb/uUmod (2-га група)

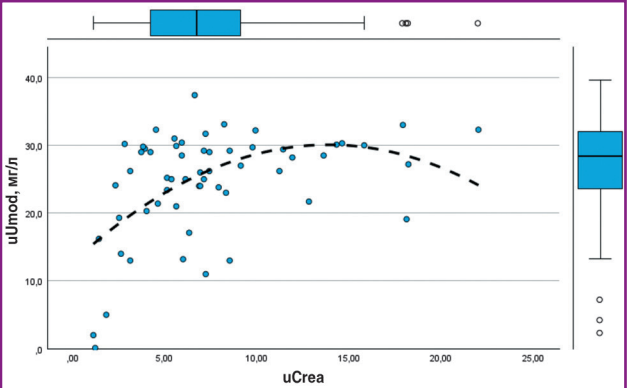


Рисунок 31. Графік регресії між uUmod і uCrea (2-га група)

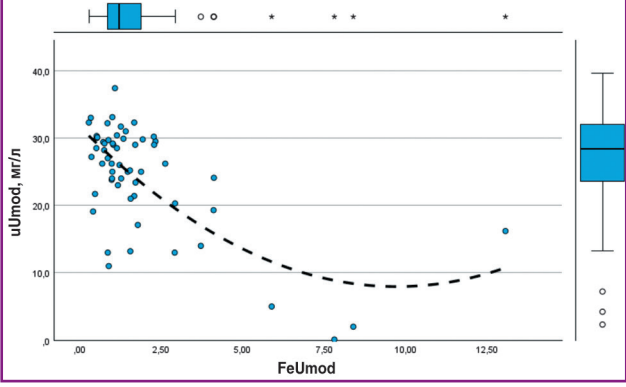


Рисунок 28. Графік регресії між uUmod і FeUmod (2-га група)

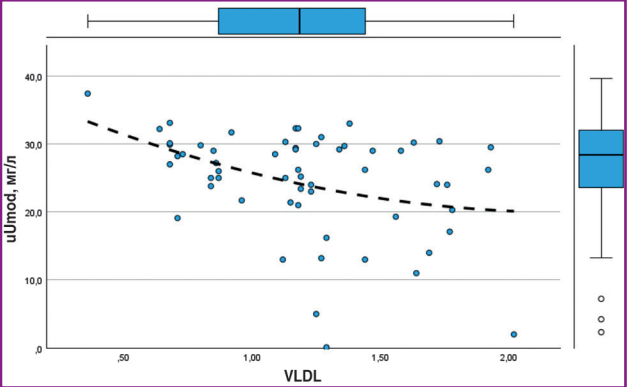


Рисунок 32. Графік регресії між uUmod і VLDL (2-га група)

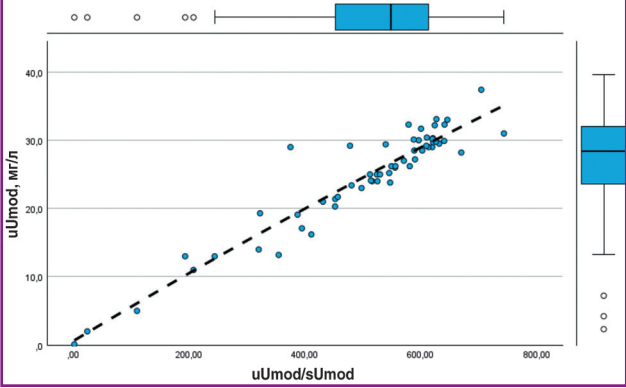


Рисунок 29. Графік регресії між uUmod і uUmod/sUmod (2-га група)

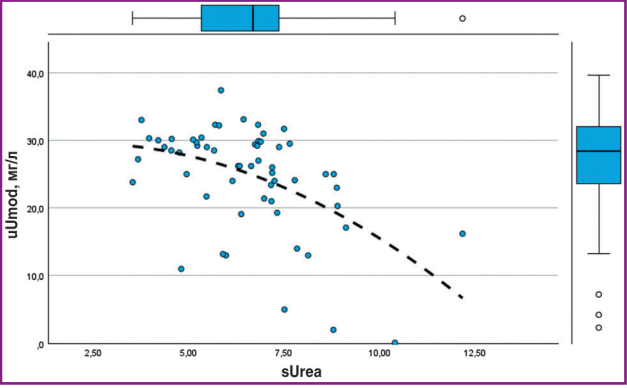


Рисунок 33. Графік регресії між uUmod і sUrea (2-га група)

про який вже згадувалося в цій статті вище. Велике дослідження, у якому брали участь пацієнти з додіалізною ХХН, виявило U-подібний зв'язок ІМТ із ризиком смерті [6]. А дослідження, у якому брали участь пацієнти з ХХН 1–3-ї стадії, показало U-подібний

зв'язок між ІМТ та серцево-судинною смертністю [6]. Інші дослідження показали зв'язок між низьким ІМТ та смертністю, а ожиріння 3-го ступеня у пацієнтів з ХХН 1–4-ї стадії асоціювалося з більш високим показником смертності [6].

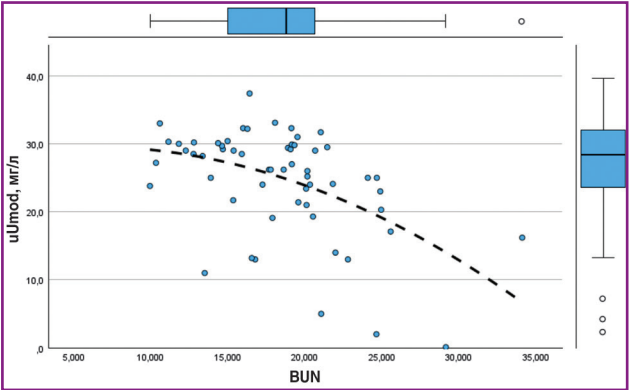


Рисунок 34. Графік регресії між uUmod і BUN (2-га група)

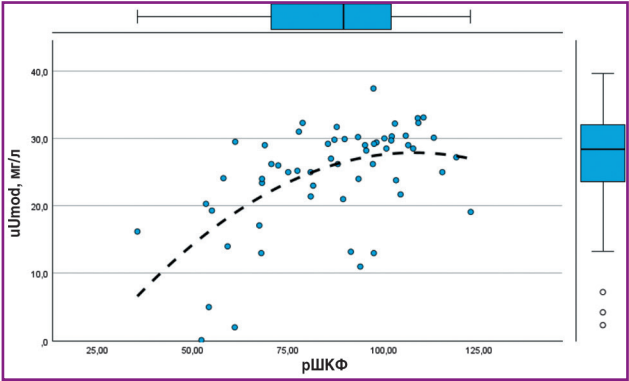


Рисунок 36. Графік регресії між uUmod і рШКФ (2-га група)

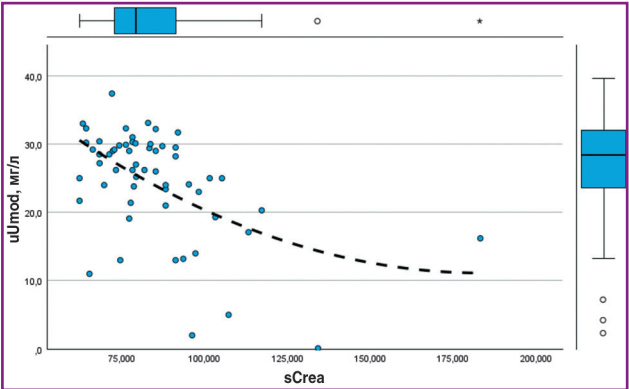


Рисунок 35. Графік регресії між uUmod і sCrea (2-га група)

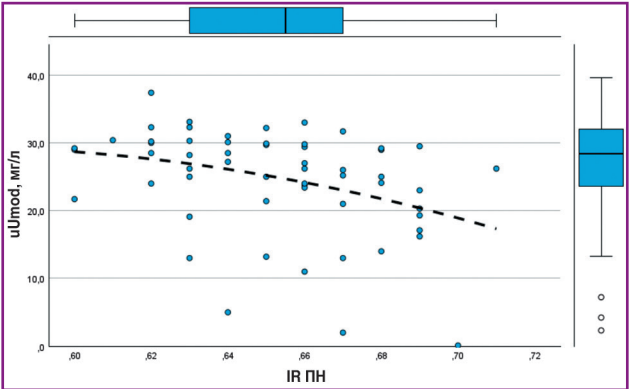


Рисунок 37. Графік регресії між uUmod і ІР ПН (2-га група)

Таблиця 11. Кореляційна матриця uUmod (3-тя група)

Показник	uUmod24	uAlb/uUmod	uUmod/uCrea	uUmod/sUmod	uUmod/рШКФ
p	0,024	0,003	0,037	< 0,001	0,011
r	0,34	–0,437	0,316	0,877	0,38

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

Таблиця 12. Кореляційна матриця uUmod24 (3-тя група)

Показник	uUmod	uUmod/рШКФ
p	0,024	< 0,001
r	0,34	0,829

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

Таблиця 13. Кореляційна матриця sUmod (3-тя група)

Показник	uUmod/sUmod
p	0,049
r	–0,298

Примітки: p — значення ймовірності (асимптотична значимість), r — коефіцієнт множинної кореляції.

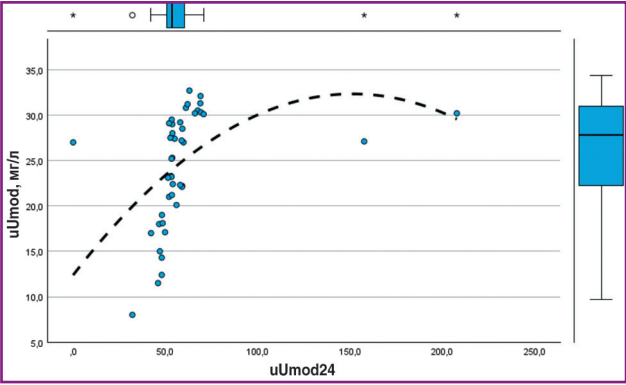


Рисунок 38. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod24$ (3-тя група)

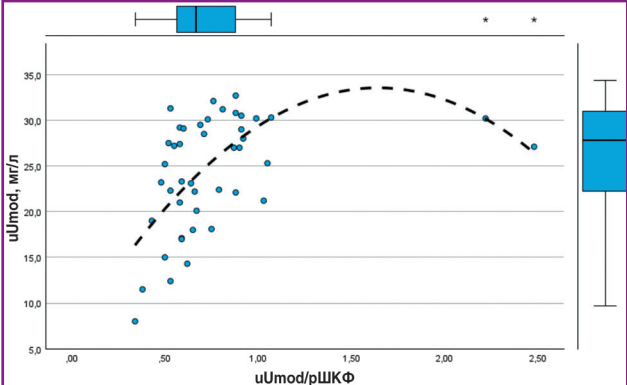


Рисунок 42. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/pШКФ$ (3-тя група)

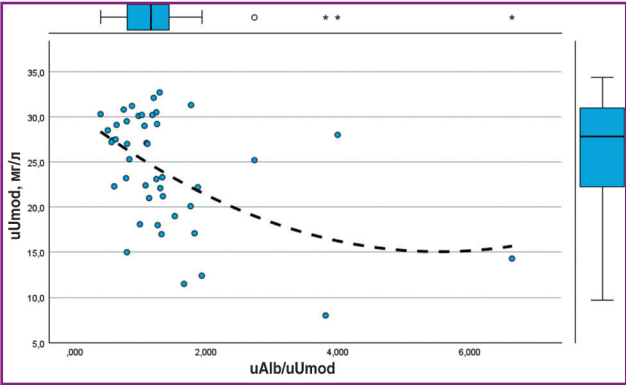


Рисунок 39. Графік регресії між $uUmod$ і $uAlb/uUmod$ (3-тя група)

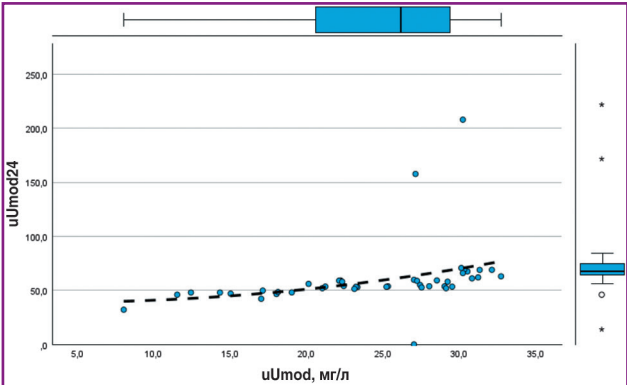


Рисунок 43. Графік регресії між $uUmod24$ і $uUmod$ (3-тя група)

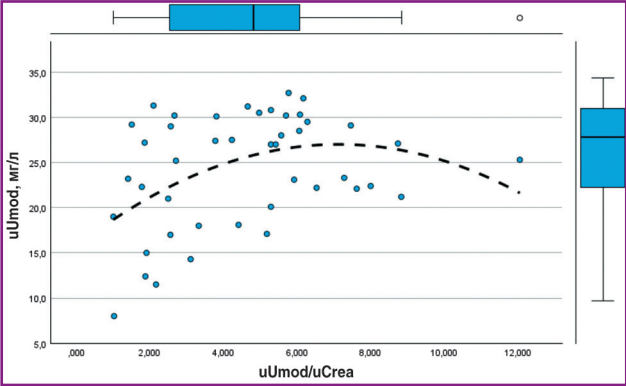


Рисунок 40. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/uCrea$ (3-тя група)

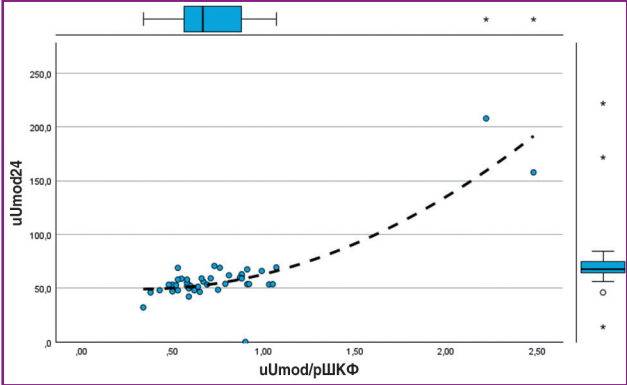


Рисунок 44. Графік регресії між $uUmod24$ і $uUmod/pШКФ$ (3-тя група)

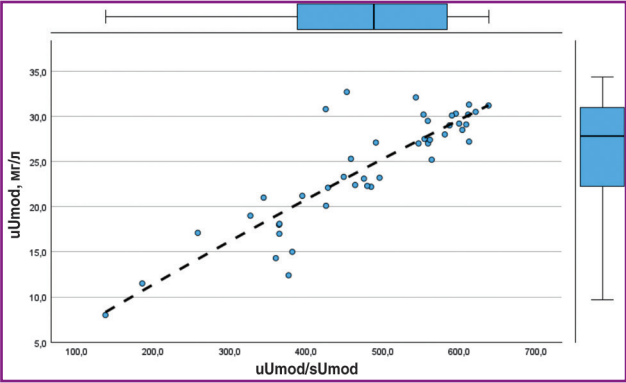


Рисунок 41. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/sUmod$ (3-тя група)

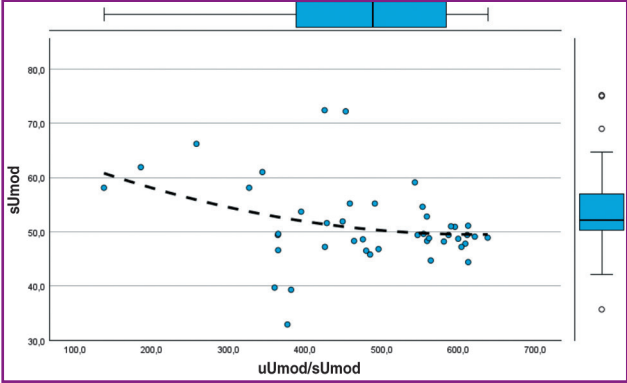


Рисунок 45. Графік регресії між $sUmod$ і $uUmod/sUmod$ (3-тя група)

Ще один цікавий факт про зміну маси/ІМТ у пацієнтів з термінальною стадією ХХН, які отримують діалізну терапію: втрата або збільшення маси/ІМТ має сильний зв'язок з вищими показниками смертності або виживання [6]. Втрата маси більше ніж 5 % за рік у пацієнтів з ХХН та рШКФ нижче за 35 мл/хв/1,73 м² мала зв'язок з вищим ризиком смерті (на 54 %) на початку діалізної терапії порівняно з тими пацієнтами, у яких річне коливання маси становило менше ніж 5 % (Е. Ку та ін., 2018) [6].

Але слід зазначити також, що має значення, як показали деякі дослідження, чи є втрата маси «нависною» або «ненависною». «Ненависна» втрата маси більше ніж 10 % мала значний зв'язок з вищим ризиком смертності порівняно з «нависною» втраченою маси, при якій подібний зв'язок не спостерігався (Bansal S. та ін., 2018) [6].

Підсумовуючи вищесказане, ми також згодні з іншими науковцями, що ІМТ не ідеальний маркер для пацієнтів з ХХН та супутнім ожирінням. Але з огляду на значний вплив жирової тканини на розвиток, перебіг і смертність пацієнтів з ХХН потрібно продовжувати дослідження в цьому напрямку для пошуку нових маркерів для поліпшення інструментів превентивної нефрології.

Висновки

Статистичний аналіз показав, що в усіх 3 групах uUmod має значну пряму сильну кореляцію з індексом концентрації uUmod/sUmod. В усіх 3 групах uUmod24 має значну пряму сильну кореляцію з індексом uUmod/рШКФ. Але лише в 2-й групі спостерігається значима сильна пряма кореляція між uUmod та рШКФ та значима сильна обернена кореляція між uUmod та uAlb/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea. Потрібні подальші дослідження щодо формування остаточних знань з цієї проблеми.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та 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 та гіперурикемією» (2021–2022 рр.), номер державної реєстрації 0121U100446, та «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.

References

1. Chernyshov VA, Nesen AA. Obesity as a risk factor for chronic kidney disease: a contemporary view on the problem. Review. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2023;(3):62–70. doi: 10.30978/UTJ2023-3-62.
2. Miyamoto S, Sharma K. Adipokines protecting CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(Suppl 4):iv15–22. doi: 10.1093/ndt/gft261.
3. Navaneethan SD, Kirwan JP, Remer EM, et al. Adiposity, Physical Function, and Their Associations With Insulin Resistance, Inflammation, and Adipokines in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021 Jan;77(1):44–55. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.028.
4. Arabi T, Shafqat A, Sabbah BN, et al. Obesity-related kidney disease: Beyond hypertension and insulin-resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 16;13:1095211. doi: 10.3389/fendo.2022.1095211.
5. Serrano E, Shenoy P, Martinez Cantarin MP. Adipose tissue metabolic changes in chronic kidney disease. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023 Apr 27;5(2):e00023. doi: 10.1097/IN9.000000000000023.
6. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660–664. doi: 10.1159/000531379.
7. Lockhart Pastor P, Amin A, Galvan D, Negrete Vasquez O, Almandoz JP, Lingvay I. Approach to weight management in patients with advanced chronic kidney disease in a real-life clinical setting. *Obes Sci Pract*. 2024 May 5;10(3):e755. doi: 10.1002/osp4.755.
8. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019 Mar 28;11(4):722. doi: 10.3390/nu11040722.
9. Stasi A, Cosola C, Caggiano G, et al. Obesity-Related Chronic Kidney Disease: Principal Mechanisms and New Approaches in Nutritional Management. *Front Nutr*. 2022 Jun 24;9:925619. doi: 10.3389/fnut.2022.925619.
10. Kono T, Maimaituxun G, Tanabe H, et al. Role of perirenal adiposity in renal dysfunction among CKD individuals with or without diabetes: a Japanese cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024 Mar 11;12(2):e003832. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003832.
11. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, et al. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obes Sci Pract*. 2022 Jul 19;9(2):61–74. doi: 10.1002/osp4.629.
12. Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Modrego-Pardo I, López-Martínez M, Soler MJ. Are we ready for an adipocentric approach in people living with type 2 diabetes and chronic kidney disease? *Clin Kidney J*. 2024 Feb 21;17(4):sfae039. doi: 10.1093/ckj/sfae039.
13. Sarzani R, Landolfo M, Di Pentima C, et al. Adipocentric origin of the common cardiometabolic complications of obesity in the young up to the very old: pathophysiology and new therapeutic opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Apr 8;11:1365183. doi: 10.3389/fmed.2024.1365183.
14. Inokuchi Y, Takashina T, Hayashi Y, Sakihara J, Uematsu M, Kurosaki H. An Evaluation of Renal Sinus Fat Accumulation Using the Anteroposterior Diameter of the Renal Sinus on a Computed Tomography Axial Image. *Cureus*. 2024 Apr 10;16(4):e58006. doi: 10.7759/cureus.58006.
15. Fahmy AM, El Shall N, Kabbash I, El Ahwal L, Selim A. Lipid accumulation product and visceral adiposity index: two indices

to predict metabolic syndrome and insulin resistance in chronic kidney disease patients. *Endocr Regul.* 2023 May 15;57(1):99-105. doi: 10.2478/enr-2023-0012.

16. Kuma A, Kato A. Lifestyle-Related Risk Factors for the Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease in the Healthy Young and Middle-Aged Population. *Nutrients.* 2022 Sep 14;14(18):3787. doi: 10.3390/nu14183787.

17. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of CKD. *Počki.* 2022; 11(1):57-65. doi: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.

18. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2023 Jan 1;324(1):E24-E41. doi: 10.1152/ajpendo.00179.2022.

19. Zimmermann S, Mathew A, Schöppe R, et al. Fat tissue quantity, waist circumference or waist-to-hip ratio in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2024 Mar-Apr;18(2):81-87. doi: 10.1016/j.orcp.2024.03.007.

20. Moriconi D, D'Alessandro C, Giannese D, Panichi V, Cupisti A. Diagnosis, Prevalence and Significance of Obesity in a Cohort of CKD Patients. *Metabolites.* 2023 Jan 28;13(2):196. doi: 10.3390/metabo13020196.

21. Zhu P, Herrington WG, Haynes R, et al. Conventional and Genetic Evidence on the Association between Adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):127-137. doi: 10.1681/ASN.2020050679.

22. Yu P, Meng X, Kan R, Wang Z, Yu X. Association between metabolic scores for visceral fat and chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 5;13:1052736. doi: 10.3389/fendo.2022.1052736.

23. Chen HF, Xiao BJ, Chen LY, et al. Lipid parameters, adipose tissue distribution and prognosis prediction in chronic kidney Disease patients. *Lipids Health Dis.* 2024 Jan 8;23(1):5. doi: 10.1186/s12944-024-02004-4.

24. Fang T, Zhang Q, Wang Y, Zha H. Diagnostic value of visceral adiposity index in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2023 Jun;60(6):739-748. doi: 10.1007/s00592-023-02048-5.

25. Qin Z, Chen X, Sun J, Jiang L. The association between visceral adiposity index and decreased renal function: A population-based study. *Front Nutr.* 2023 Mar 10;10:1076301. doi: 10.3389/fnut.2023.1076301.

26. Xiao H, Xiong C, Shao X, et al. Visceral Adiposity Index and Chronic Kidney Disease in a Non-Diabetic Population: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Feb 4;13:257-265. doi: 10.2147/DMSO.S231656.

27. Peng W, Han M, Xu G. The association between visceral adiposity index and chronic kidney disease in the elderly: A cross-sectional analysis of NHANES 2011-2018. *Prev Med Rep.* 2023 Jun 28;35:102306. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102306.

28. Bullen AL, Katz R, Kumar U, et al. Lipid accumulation product, visceral adiposity index and risk of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 15;23(1):401. doi: 10.1186/s12882-022-03026-9.

29. Xu Y, Wang XY, Liu H, et al. A novel clinical diagnostic marker predicting the relationship between visceral adiposity and renal function evaluated by estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the Chinese physical examination population. *Lipids Health Dis.* 2023 Mar 4;22(1):32. doi: 10.1186/s12944-023-01783-6.

30. Denova LD, Ivanov DD. Method for assessing the risk of rapid progression of chronic kidney disease in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. Patent UA № 155375 U, 2024. Ukrainian.

31. Denova LD, Ivanov DD. Quality of life of patients with pre-dialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion. *Počki.* 2023;12(1):12-20. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.389.

32. Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. *Počki.* 2023;12(2):26-41. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.2.2023.403.

33. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of CKD. *Počki.* 2021;10(4):71-77. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898.

34. Denova LD. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: mechanisms, biomarkers, and clinical implications. *Ukr J Nephrol Dial.* 2023;(79):54-67. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.

35. Krasniuk IV, Denova LD, Karpenko OV. Modern paradigm in the diagnosis of cystic diseases of the kidneys. *Počki.* 2024;13(1):77-84. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.444.

36. Denova LD, Ivanov DD, Shukht OY. Retrospective renal sonographic study: assessment of renal volume and resistance index. *Počki.* 2024;13(2):27-38. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.453.

37. Denova LD. The effect of antioxidant therapy on the course of predialysis CKD in a patient with comorbidity. *Počki.* 2023;12(3):45-51. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.3.2023.420.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 12.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2024 ■

Information about authors

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

Dmytro D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, International Society of Nephrology (ISN); <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 National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyk 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 No. 0121U100446 and "Study of the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (2019-2023), No. 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.

L.D. Denova¹, D.D. Ivanov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv, Ukraine

The influence of obesity on the course and development of complications of chronic kidney disease according to the study of the blood and urine uromodulin

Abstract. Background. Obesity has a significant impact on the course of chronic kidney disease (CKD), as it contributes to the occurrence of oxidative stress, inflammation and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. The mechanisms of obesity influence on CKD are not fully understood. A new approach is needed to assess obesity status in patients with CKD. The purpose of the study: to investigate the relationship between overweight or obesity in patients with CKD stage I–III and the course and development of CKD complications depending on uromodulin levels. **Materials and methods.** A prospective randomized cohort study ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), in which 123 patients participated in 2021–2023. It was conducted at VETA-PLUS LLC, Professor Dmytro Ivanov Nephrology Clinic LLC and CDC of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which are the clinical bases of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Participants were divided into 3 groups: group 1 (n = 21) — patients with CKD stage I–III and body mass index (BMI) < 25 kg/m², group 2 (n = 58) — those with CKD stage I–III and BMI of 25–29.9 kg/m², and group 3 (n = 44) — patients with CKD I–III stage and BMI > 30 kg/m². **Results.** The average age of participants is 49–50 years, there were 44 men (35.77 %), 79 women (64.23 %). All groups had no statistically significant differences in age and gender. In the structure of CKD, the most common pathology was tubulointerstitial nephritis of unknown etiology — 27 patients (29.67 %). During kidney ultrasound, a significant share belonged to urinary salt diathesis —

in 55 patients (44.72 %). The median BMI in groups 1, 2, and 3 were 22.1, 27.6, and 32.9 kg/m², respectively. The average values of urinary uromodulin (uUmod), daily excretion of uromodulin (uUmod24), urinary albumin (uAlb), serum uromodulin (sUmod) for group 1 are 25.06, 56.18, 17.95, 47.22, respectively, the median values of these indicators for groups 2 and 3 are 26.2 and 26.15; 57 and 53.75; 26.7 and 28.55; 47.65 and 49.4, respectively. Correlation analysis in group 1 revealed statistically significant strong direct relationship between uUmod and uUmod24, uUmod/sUmod, uUmod24 and uUmod, uUmod/sUmod, uUmod/estimated glomerular filtration rate (eGFR), sUmod and uUmod/eGFR. Correlation analysis in group 2 demonstrated a statistically significant strong direct relationship between uUmod24 and uUmod/eGFR, uUmod and sUmod, eGFR. Correlation analysis in group 3 revealed a statistically significant strong direct relationship between uUmod and uUmod/sUmod, uUmod24 and uUmod/eGFR. **Conclusions.** Statistical analysis showed that in all 3 groups, uUmod has a significant direct strong correlation with the uUmod/sUmod concentration index. In all 3 groups, uUmod24 has a significant direct strong correlation with the uUmod/eGFR index. But only in group 2, there is a significant strong direct correlation between uUmod and eGFR and a significant strong inverse correlation between uUmod and uAlb/urinary creatinine, fractional excretion of uromodulin, serum urea, urea nitrogen, serum creatinine.

Keywords: chronic kidney disease; kidney ultrasound; body mass index; overweight; obesity; uromodulin

УДК 632.938+616.61-002+615.324+615.451.16

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.465>Гладких Ф.В.^{1,2} , Лядова Т.І.¹ ¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна²ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

Стан NO-ергічного гомеостазу при експериментальному автоімунному гломерулонефриті на тлі застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів

For citation: *Роски. 2024;13(3):203-212. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.465*

Резюме. Актуальність. Разом із гідроген сульфідом (H_2S) та монооксидом вуглецю (CO) нітрогену монооксид (NO) заслужив репутацію потужного вазодилатора. NO синтезується з L-аргініну групою ферментів, які називаються NO-синтазами (NOS). NOS каталізують перетворення L-аргініну в L-цитрулін та NO. Існує три ізоформи NOS, які часто описуються на основі їх експресії в тканинах: 1) нейрональна NOS (nNOS), 2) індукцйбельна NOS (iNOS) та 3) епітеліальна NOS (eNOS). NO є життєво важливою молекулою, яка бере участь у низці сигнальних функцій у нирках та може вивільнятися різними клітинами нирок, включно з ендотеліальними та мезангіальними клітинами, а також подоцитами. Пошкодження подоцитів, опосередковане антитілами проти антигенів подоцитів, що депонуються під гломерулярними вісцеральними епітеліальними клітинами, отримало назву «мембранозна нефропатія» (МН). Як потенційні засоби для лікування хворих на МН нашу увагу привернули безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ), зокрема кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондіціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). **Мета:** оцінити вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондіціонованого середовища МСК на стан NO-ергічної системи нирок щурів при автоімунній мембранозній нефропатії. **Матеріали та методи.** Дослідження ефективності БКБЗ при автоімунному нефриті (АІН) проведені на 42 щурах-самцях. АІН моделювали за методикою W.R. Neumann та співавт. Досліджувані препарати вводили щурам з 60-ї доби експерименту. БКБЗ вводили внутрішньом'язово, з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту. Активність NO-синтаз визначали спектрофотометричним методом за кількістю НАДФН₂, що окиснюється. Уміст стабільних метаболітів NO визначали спектрофотометричним методом за реакцією P. Griess у модифікації. **Результати.** Встановлено, що розвиток АІН у щурів супроводжувався розбалансуванням активності NOS у тканинах нирок. Показано, що активність iNOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) зросла на 83,3 %. Концентрація стабільних метаболітів NO у крові щурів з АІН статистично вірогідно ($p = 0,008$) підвищилась на 68,2 %, що у 4,5 рази перевищувало зростання активності сумарної NOS. На тлі застосування досліджуваних БКБЗ відмічено зниження активності iNOS. Проведене нами дослідження продемонструвало найвираженіше зростання активності конституційних Ca^{2+} -залежних ізоформ NOS (nNOS та eNOS) на тлі введення КС-МСК. **Висновки.** За здатністю нормалізувати гіперактивність iNOS (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (54,5 %; $p < 0,001$) > КЕС (36,4 %; $p = 0,008$) > КЕП (31,8 %; $p = 0,04$). За здатністю нівелювати пригнічення активності cNOS у тканинах нирок (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК

© 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: Гладких Федір Володимирович, доктор філософії з медицини, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; тел.: +380 (99) 782-78-72; старший науковий співробітник, відділення променевої патології та паліативної медицини, відділ радіології, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», вул. Григорія Сковороди, 82, м. Харків, 61024, Україна
For correspondence: Fedir Hladkykh, PhD in Medicine, Doctoral Student at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Maidan Svobody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72; Senior Research Fellow at the Department Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Hryhoriya Skovorody st., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine

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

(57,9 %; $p = 0,05$) > КЕП (42,4 %; $p = 0,015$) > КЕС (21,2 %; $p = 0,02$). За здатністю нормалізувати вміст стабільних метаболітів NO у крові (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (41,3 %; $p = 0,018$) > КЕС (25,2 %; $p = 0,1$) > КЕП (4,9 %; $p = 0,7$).

Ключові слова: автоімунний гломерулонефрит; нефрит Хеймана; мембранозна нефропатія; нітрогену монооксид; кріоекстракт плаценти; кріоекстракт селезінки; кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин

Вступ

Газотрансмітери — це сімейство газоподібних сигнальних молекул, які виробляються ендегенним шляхом і діють на специфічні рецептори, відіграючи важливу роль у фізіологічних та патофізіологічних процесах. Разом із гідроген сульфідом (H_2S) та монооксидом вуглецю (CO) **нітрогену монооксид (NO)** заслужив репутацію потужного вазодилатора, також відомого як ендотеліальний вазорелаксуючий фактор (*endothelium-derived relaxing factor* — *EDRF*) [1].

Газотрансмітери є невеликими молекулами, що дозволяє їм легко дифундувати через біологічні мембрани, а їх висока реактивність дозволяє їм взаємодіяти з широким спектром молекулярних мішеней [2]. H_2S у високих концентраціях індукуює синтез прозапальних медіаторів (інтерлейкіни (ІЛ) 1 β та ІЛ-6, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), простагландин E_2 та власне NO), а в низьких концентраціях проявляє цитопротекторні властивості, діючи як антиоксидант [3]. NO, який вважається одним із найбільш вивчених газотрансмітерів, на протипагу H_2S , регулює окиснювальний стрес та перекисне окиснення ліпідів у нирковій тканині та запальний процес шляхом пригнічення активності ІЛ-1 β , ІЛ-18, ІЛ-6 та ФНП- α [4]. Незважаючи на відомий токсичний ефект CO при високих рівнях, його низькі концентрації можуть мати цитопротекторний ефект. CO проявляє протизапальну дію шляхом блокування активності ФНП- α та потенціювання експресії протизапального цитокіну ІЛ-10 [5]. Встановлено, що CO бере участь в апоптотичній сигналізації; однак, як і NO, він відіграє подвійну роль у цьому складному процесі (рис. 1) [2].

Відомо, що NO синтезується з L-аргініну групою ферментів, які називаються NO-синтазами (NOS) [6, 7]. NOS каталізують перетворення L-аргініну в L-цитрулін та NO. Існує три ізоформи NOS, які часто описуються на основі їх експресії в тканинах: 1) нейрональна NOS (nNOS), 2) індукційна NOS (iNOS) та 3) епітеліальна NOS (eNOS) [7, 8].

Ізоформи nNOS і eNOS часто експресуються конститутивно, і їх діяльність регулюється доступністю кальцію (Ca_2^{+}). iNOS не залежить від внутрішньоклітинної концентрації Ca_2^{+} [9]. На сьогодні є загальноприйнятою концепція поділу NOS на дві групи: **конститутивні ізоформи (cNOS)**, до яких належать nNOS, eNOS та виокремлення Ca_2^{+} -незалежної **індуційної ізоформи** — iNOS, що вважається біологічно виправданим [8].

Активність NOS залежить від кисню і потребує L-аргініну та кількох кофакторів (кальмодулін, ні-

котинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH — β -Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate), тетрагідробіотерин (BH_4 — tetrahydrobioterin), флавінаденіндинуклеотид (FAD — flavin adenine dinucleotide) та флавінмононуклеотид (FMN — flavin adenine

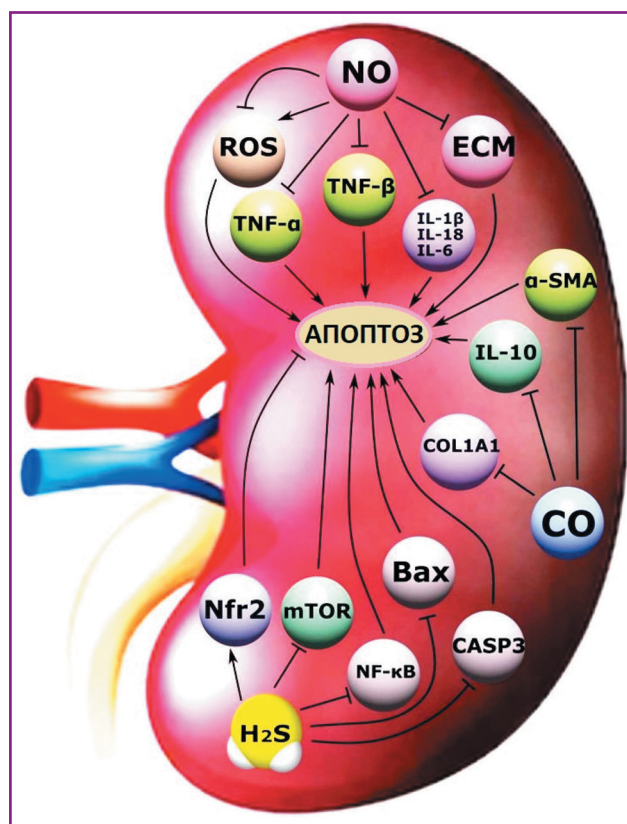


Рисунок 1. Можливі NO-, CO- та H_2S -залежні сигнальні механізми, що регулюють апоптоз у нирках (адаптовано за [2])

Примітки: стрілки з гострим кінцем — позитивна регуляція; стрілки з тупим кінцем — негативна регуляція; ROS — активні форми кисню (reactive oxygen species); TNF- α та TNF- β — фактори некрозу пухлини (tumor necrosis factor); ECM — позаклітинний матрикс (extracellular matrix); IL-1 β , IL-18, IL-10 та IL-6 — інтерлейкіни; α -SMA — гладком'язовий альфа-актин (alpha smooth muscle actin); COL1A1 — колаген 1-го типу (collagen type I alpha 1 chain); Bax — bcl-2-подібний білок 4 (BCL2 associated X, apoptosis regulator); Nfr2 — ядерний фактор, еритроїдний 2-споріджений фактор 2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2); mTOR — мішень рапаміцину для ссавців (mammalian target of rapamycin); CASP3 — каспаза 3 (caspase 3); NF- κ B — ядерний фактор κ B активованих В-клітин (nuclear factor κ B).

mononucleotide)). NO зв'язується з відновленим гемовим сайтом (Fe_2^+) розчинної гуанілілциклази (sGC — *soluble guanylyl cyclase*), яка активує цей фермент, що призводить до утворення другого циклічного гуанозинмонофосфату (*cyclic guanosine monophosphate* — cGMP, цГМФ) з гуанозинтрифосфату (GTP — *guanosine triphosphate*) (рис. 2).

NO — це короткоживуча молекула, яка окиснюється у крові та тканинах з утворенням нітриту (NO_2^-), нітрату (NO_3^-) та інших біологічно активних форм нітрогену. Біологічна активність NO пов'язана з численними ефектами на серцево-судинну систему, нирки та процеси метаболізму, головним чином через цГМФ-залежні механізми, хоча також повідомлялося про цГМФ-незалежні механізми. Ці механізми є багатфакторними та включають модуляцію функції білка та імунних клітин, зниження сигналізації ангіотензину II типу, окисного стресу та модуляцію функції мітохондрій [10].

Ca_2^+ -залежні nNOS та eNOS зазвичай асоціюються з низькими рівнями вироблення NO, які опосередковують внутрішньоклітинні сигнальні процеси (nNOS) і судинний гомеостаз (eNOS). Вказані ізоформи (nNOS та eNOS) найчастіше зустрічаються в неімунологічних клітинах (нейронах, міоцитах, ендотеліальних клітинах тощо), і, оскільки їх продукування NO є відносно низьким, ці ізоформи вважаються менш важливими з імунологічної точки зору, ніж iNOS [8].

Високий рівень NO, що виробляється активованими макрофагами (і, ймовірно, нейтрофілами та іншими клітинами), може бути не тільки токсичним для патогенних мікроорганізмів, паразитів або пухлинних клітин, але може також завдати шкоди здоровим клітинам. *In vivo* пошкодження клітин і тканин може бути пов'язане з власне радикалом NO або взаємодією NO з O_2^- , що призводить до утворення пероксинітриту (ONOO^-). Переважна більшість запальних та аутоімунних захворювань характеризується великою

кількістю активованих макрофагів та нейтрофілів. Ці клітини можуть виділяти значну кількість NO, що призводить до пошкодження навколишньої тканини [7].

NO є життєво важливою молекулою, яка бере участь у низці сигнальних функцій у нирках та може вивільнятися різними клітинами нирок, включно з ендотеліальними та мезангіальними клітинами, а також подоцитами [6, 10, 11]. Таким чином, виділення NO має потенціал безпосередньо впливати на функцію клубочків та регулювати ультрафільтрацію [12]. Крім того, NO має важливе значення для ниркової гемодинаміки та регуляції артеріального тиску та відіграє важливу роль у моду-

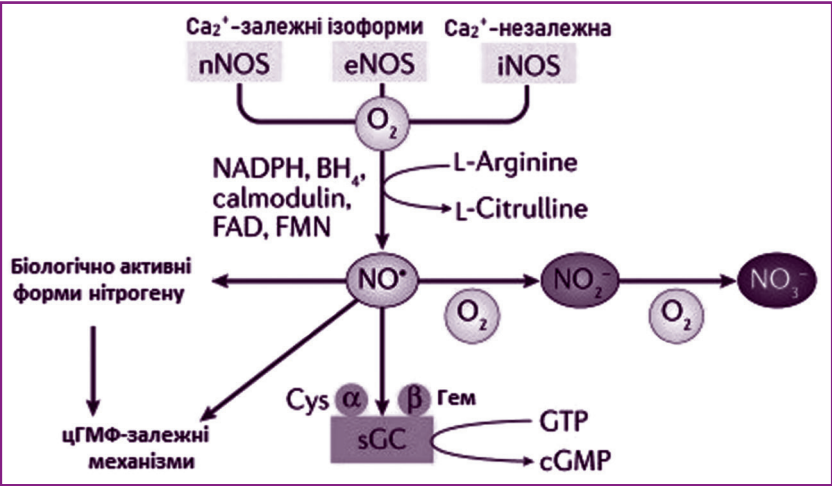


Рисунок 2. Шляхи синтезу ендогенного NO (адаптовано за [10])

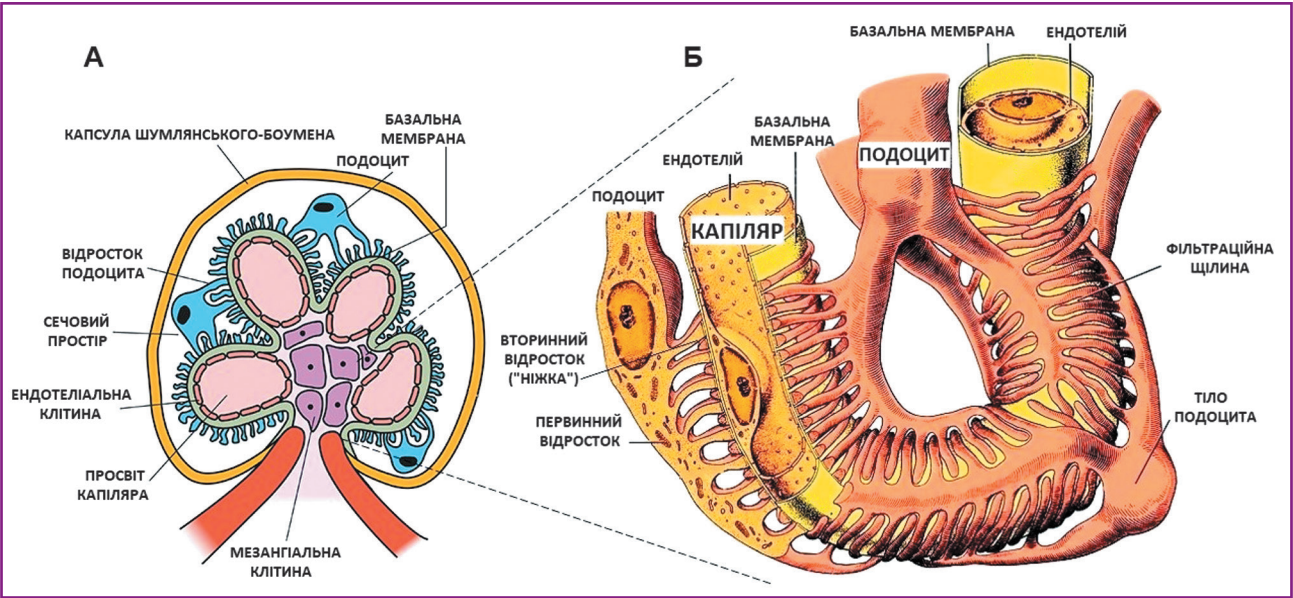


Рисунок 3. Схема будови нефрона: поперечний зріз (А) та просторова модель синтопії подоцита (Б).
Адаптовано за: <https://sites.manchester.ac.uk/alport-hub/about-alport-syndrome/>

ляції діурезу, тубулогломерулярного зворотного зв'язку та реабсорбції натрію [13].

Подоцити — високоспеціалізовані клітини клубочка, що контролюють проникність бар'єра клубочкової фільтрації. Завдяки структурному складу щільної діафрагми подоцити взаємодіють з ендотеліальними та мезангіальними клітинами для координації сигналів, що модулюють клітинну адгезію та взаємодію з матриксом для підтримки та контролю клубочкової проникності. Точна регуляція та організація цитоскелетної архітектури подоцитів є важливими для підтримки фільтраційного бар'єра нирок [6].

Прямий зв'язок організації цитоскелета зі змінами у виробленні NO був раніше показаний для ендотеліальних клітин і може відігравати важливу фізіологічну та патофізіологічну роль у функції подоцитів [14]. Було встановлено, що подоцити можуть вивільняти NO у відповідь на різні опосередковані рецепторами стимули, включно з ангіотензином II типу [15], що може включати паракринну та аутокринну регуляцію подоцитів та оточуючих клубочкових клітин [6].

Подоцити вистилають зовнішню поверхню базальної мембрани клубочка. Кожен подоцит пов'язаний з більш ніж однією артеріолою, і кожна артеріола покрита більш ніж одним подоцитом. Подоцити складаються з клітинного тіла, первинних відростків і «ніжок» (рис. 3).

Відростки подоцитів містять скоротливий апарат, що включає актин, міозин, актинін, талін, вінкулін та віментин, який протидіє гемодинамічним силам клубочкових капілярів [16].

Подоцити, будучи високоспеціалізованими епітеліальними клітинами клубочка, мають важливе значення для селективної проникності бар'єра клубочкової фільтрації, допомагаючи гарантувати, що цінні молекули, як-от білки, залишаються в крові [17]. Участь у клубочковій фільтрації є основним завданням подоцитів. Клубочковий фільтрат протікає через ендотеліальний просвіт, базальну мембрану та щільні діафрагми в проміжках між відростками подоцитів. Щільні діафрагми є найважливішими функціональними елементами

тришарової фільтраційної мембрани. Відростки подоцитів складаються з багатьох білків, які утворюють взаємодіючий комплекс. Пошкодження одного з його елементів порушує функцію щільних діафрагм [16].

Ушкодження подоцитів, опосередковане антитілами проти антигенів подоцитів, що депонуються під гломерулярними вісцеральними епітеліальними клітинами, отримало назву **«мембранозна нефропатія» (МН)** [18, 19]. МН є органоспецифічним аутоімунним захворюванням, яке характеризується розширенням базальної мембрани клубочка та дифузним пошкодженням відростків подоцитів (рис. 4) [20].

Незважаючи на те, що МН може спонтанно регресувати без лікування, у третини пацієнтів спостерігається прогресуюча втрата фільтраційної функції нирок, що може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності у середньому через 5 років після встановлення діагнозу [21].

Як потенційні засоби для лікування хворих на МН нашу увагу привернули безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ), зокрема кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). За даними цілої низки досліджень [23–26], БКБЗ притаманний цілий комплекс цінних фармакологічних властивостей, які можуть чинити органопротективну дію при аутоімунних захворюваннях.

Мета дослідження: оцінити вплив кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища МСК на стан NO-ергічної системи нирок щурів при аутоімунній мембранозній нефропатії (нефриті Хеймана).

Матеріали та методи

Аутоімунний нефрит Хеймана (АІН) відтворювали за методикою W.R. Heymann та співавт. [27–29] у модифікації, шляхом введення щурам нефротропної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ, Thermo Fisher Scientific, США) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенної тка-

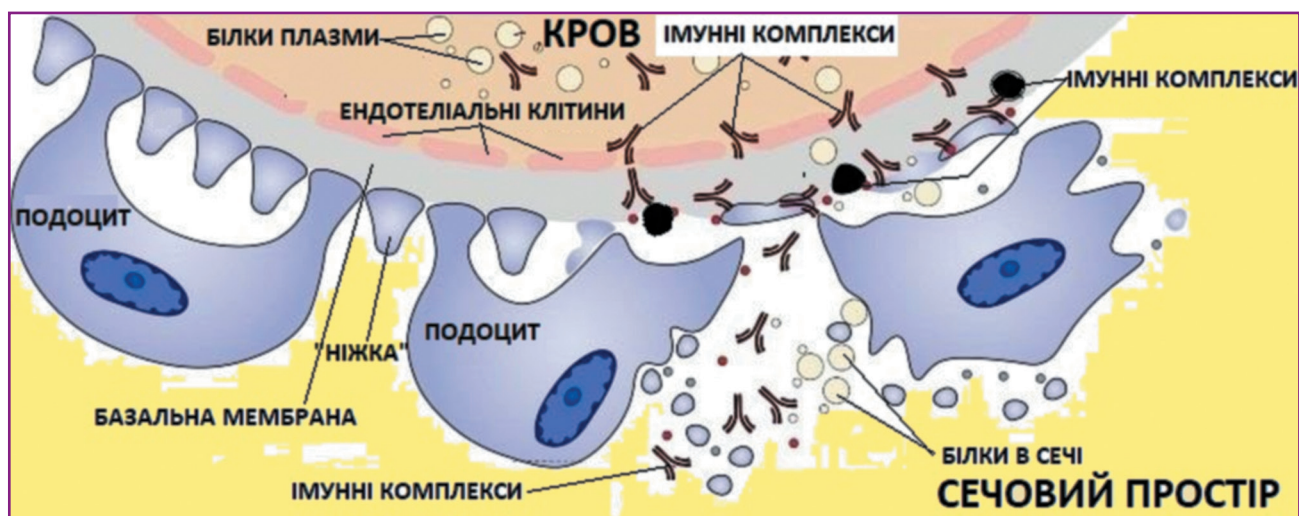


Рисунок 4. Пошкодження подоцитів при мембранозній нефропатії (адаптовано за [18])

нини нирок, у співвідношенні 1 : 1 [27, 30, 31, 39]. Нирковий антиген виготовляли з коркового шару нирок у вигляді 20,0% гомогенату, до якого додавали антибіотик амікацин у дозі 2000 ОД/мл з метою запобігання розвитку інфекції. ПАФ та нирковий антиген змішували безпосередньо перед використанням. Отриману суміш вводили тваринам у дозі 7,4 мл/кг в рівній кількості у п'ять ділянок тіла — підшкірно (п/ш) в пахові та пахові ділянки, а також внутрішньоочеревинно (в/о). Через 4 тижні з метою потенціювання автоімунного процесу введення нефротропної антигенної суміші повторювали в/о [27, 32, 33].

Досліджувані препарати вводили щурам з 60-ї доби експерименту [27]. БКБЗ вводили внутрішньом'язово (в/м), з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту. Як референс-препарат обрано комбінований рослинний лікарський засіб з нефропротекторною активністю — канефрон («Канефрон® Н», Біонорика СЕ, Німеччина), що містить стандартизований екстракт ВНО-1040 з трави золототисячника (*Herbae Centaurii*), кореня любистку (*Radix Levistici*) та листя розмарину (*Folium Rosmarini*) [34, 37]. Канефрон вводили внутрішньошлунково (в/шл) на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в дозі 27 мг/кг [35, 36], розрахований методом Ю.Р. Риболовлева [38].

Експериментальні дослідження проведені відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (м. Страсбург, 1986 р.), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» (м. Брюссель, 2010 р.), наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р., наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» № 944 від 14.12.2009 р., загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (м. Київ, 2001 р.).

Дослідження ефективності БКБЗ при АІН проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

I (негативний контроль) — інтактні щури ($n = 7$), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II — щури зі змодельованим АІН ($n = 7$) без лікування (контрольна група), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl в дозі 1,0 мл/кг;

III — щури зі змодельованим АІН ($n = 7$), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/шл вводили референс-препарат канефрон в дозі 27 мг/кг [36];

IV — щури зі змодельованим АІН ($n = 7$), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [40, 41];

V — щури зі змодельованим АІН ($n = 7$), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [42];

VI — щури зі змодельованим АІН ($n = 7$), яким на 60, 62, 64, 66 та 68-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [43, 44].

На 70-й день експерименту щурів виводили з експерименту. Зразки змішаної крові після декапітації тварин відбирали у центрифужні пробірки. Сироватку відділяли центрифугуванням впродовж 15 хв при 3000 об/хв.

Для отримання гомогенату тканини промивали промивали холодним (+4 °C) буферним розчином (250 ммоль сахарози, 5 ммоль Na₂EDTA, 5 ммоль трис-HCl буферу (pH = 7,4)) та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину [45].

Активність NO-синтаз визначали спектрофотометричним методом за кількістю НАДФН₂, що окиснюється. Гомогенат інкубували 20 хв при температурі 40 °C з 1 мл реакційної суміші (при визначенні сумарної активності NOS (iNOS та cNOS): CaCl₂, трис-HCl, MgCl₂, НАДФН⁺H⁺, L-Arg; при визначенні активності iNOS: EDTA, трис-HCl, MgCl₂, НАДФН⁺H⁺, L-Arg). Реакцію зупиняли додаванням 0,3 мл HClO₄ та центрифугували (3000 об/хв), в надосадовій рідині визначали концентрацію НАДФН⁺H⁺, яку реєстрували за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 340$ нм. Активність cNOS визначали як різницю NOS та iNOS. Об'єкт дослідження та одиниці вимірювання: гомогенат біологічної тканини — ммоль НАДФН₂/хв × г білка [46, 47].

Уміст стабільних метаболітів NO визначали спектрофотометричним методом за реакцією P. Griess у модифікації, що полягає у відновленні нітратів у нітрити хлоридом ванадію (III) та діазотуванням. Концентрацію NO визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Об'єкт дослідження та одиниці вимірювання: сироватка крові — мкмоль/л [48].

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel. Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро — Уїлка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Стьюдента. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M — середнє арифметичне значення, m (SE) — стандартна похибка середнього арифметичного, або M (95% ДІ), де 95% ДІ — 95% довірчий інтервал. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна — Уїтні (Mann-Whitney). При ненормальному розподілі отриманих величин дані наведено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me — медіана, [LQ; UQ] — верхня межа нижнього квантиля (lower quartile — LQ) та нижня межа верхнього квантиля

(upper quartile — UQ). Для графічного подання даних обрано діаграми розмаху (box-and-whiskers diagram — «боксові» діаграми з «вусами») [49].

Результати та обговорення

Встановлено, що розвиток АІН у щурів супроводжувався розбалансуванням активності NOS у тканинах нирок. Рівень сумарної активності NOS (рис. 5) незначно знизився порівняно з показниками інтактних тварин (15,3 %; $p = 0,1$), проте співвідношення ізоформ вказаного ферменту зазнало значних зрушень. Активність iNOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) зросла на 83,3 % та становила 2,2 [2,1; 2,9] нмоль НАДФН₂/хв × г білка, тоді як активність cNOS статистично вірогідно

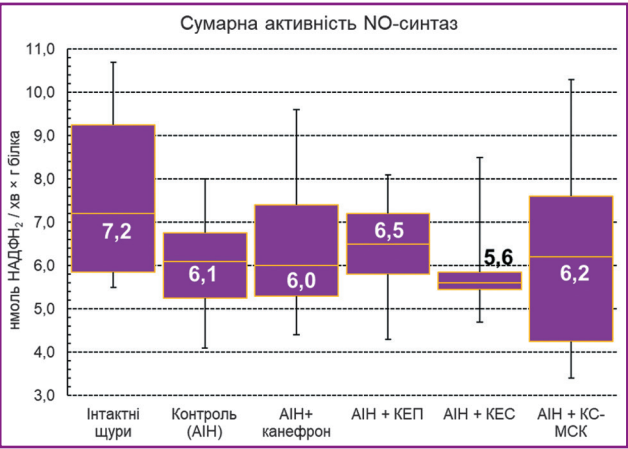


Рисунок 5. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на сумарну активність NO-синтаз у гомогенаті нирок щурів з АІН

Примітки: розподіл величин ненормальний; бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилу, вертикальні лінії за межами боксів — мінімальне та максимальне значення; горизонтальна лінія всередині боксу — медіана.

Таблиця 1. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на активність індукційної (iNOS) та конститутивної (cNOS) NO-синтаз у тканинах нирок щурів з АІН на 70-й день експерименту, пг/мг білка (Ме [LQ; UQ], $n = 42$)

Досліджува-ний показник, одиниці ви-мірювання	Умови експерименту					
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група
	Інтактні щури	Контроль (АІН без лікув.)	АІН + канефрон	АІН + КЕП	АІН + КЕС	АІН + КС-МСК
n	7	7	7	7	7	7
Активність iNOS, нмоль НАДФН ₂ / хв × г білка	1,2 [0,8; 1,5]	2,2 [2,1; 2,9] $p_1 < 0,001$ [83,3 %]	1,8 [1,3; 2,1] $p_2 = 0,03$ [18,2 %]	1,5 [1,0; 2,3] $p_2 = 0,04$ [31,8 %] $p_3 = 0,3$ [16,7 %]	1,4 [0,8; 1,7] $p_2 = 0,008$ [36,4 %] $p_3 = 0,1$ [22,2 %]	1,0 [0,8; 1,2] $p_2 < 0,001$ [54,5 %] $p_3 = 0,015$ [44,4 %]
Активність cNOS, нмоль НАДФН ₂ / хв × г білка	6,1 [5,0; 7,7]	3,3 [2,9; 3,7] $p_1 = 0,002$ [45,9 %]	4,3 [3,7; 5,7] $p_2 = 0,02$ [30,3 %]	4,7 [4,2; 5,2] $p_2 = 0,015$ [42,4 %] $p_3 = 0,4$ [9,3 %]	4,0 [4,0; 4,5] $p_2 = 0,02$ [21,2 %] $p_3 = 0,4$ [7,0 %]	5,2 [3,4; 6,8] $p_2 = 0,05$ [57,9 %] $p_3 = 0,4$ [10,6 %]

Примітки: p_1 — рівень статистичної вірогідності розбіжності показників; [%] — значення розбіжностей показників у відсотках; індексами _{1,2,3} вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

($p = 0,002$) знизилась на 45,9 % відносно показників інтактних щурів (табл. 1).

Зростання активності iNOS на тлі розвитку АІН відбувається як частина швидкої початкової відповіді на імунне пошкодження при гломерулонефриті. Дослідження на моделях у гризунів показують, що це пов'язано з активацією факторів транскрипції активними формами кисню, що утворюються у відповідь на залучення Fc γ -рецептора. iNOS діє в складному середовищі серед багатьох інших медіаторів запалення, змінюючи експресію cNOS, критичного регулятора функції клубочків, і саморегулюючи його власну експресію. Поки що немає консенсусу щодо ролі високого рівня вироблення NO, створеного iNOS у клубочку, хоча багато досліджень показали, що інгібування NO може змінити рівень протеїнуриї та лейкоцитарної інфільтрації, а також інші прояви пошкодження, як-от тромбоз та проліферація [50]. За даними імуністохімічних досліджень А. Furusu та співавт. [51], iNOS локалізується в мезангіальних клітинах, клубочкових епітеліальних клітинах та інфільтруючих клітинах у клубочках хворих на гломерулонефрит, тоді як імунне забарвлення iNOS майже не проявлялось у нирках здорових добровольців.

Оцінка концентрації метаболітів NO у крові щурів з АІН продемонструвала значно більше статистично вірогідне ($p = 0,008$) підвищення вмісту NO на 68,2 % (рис. 6), що у 4,5 раза перевищувало зростання активності сумарної NOS, а це, очевидно, вказує на надходження NO з інших, ніж власне NOS-синтазної системи клітин нирок, джерел.

Зміни функції нирок, які відображаються змінами концентрації креатиніну, супроводжуватимуться змінами NO в сироватці крові [52]. Оскільки відомо, що сам сироватковий NO виводиться нирками, в основному за рахунок процесу клубочкової фільтрації зі швидкістю 20 мл/хв у людей, підвищений сироватковий NO можна сприймати як показник зниження функції нирок [52]. Великі кількості NO, отриманого з iNOS,

також можуть інгібувати конститутивно виражену активність NOS (eNOS та nNOS), що призводить до змін ниркової мікроциркуляції з порушенням мікросудинного гомеостазу та функцій нирок [53, 54].

Дослідження показало, що застосування референс-препарату канефрону, як і досліджуваних БКБЗ, не призвело до статистично вірогідних змін з боку активності сумарної NOS у тканинах нирок щурів з АІН (рис. 5), яка залишалась нижчою за показники інтактних тварин. Однак оцінка співвідношення ізоформ NOS на тлі введення терапевтичних агентів показала статистично вірогідні зміни. Так, на тлі введення канефрону рівень iNOS у тканинах нирок щурів з АІН знизився на 18,2 % ($p = 0,03$) щодо показників інтактних тварин (табл. 1). На тлі застосування досліджуваних БКБЗ відмічено ще більше зниження активності iNOS. За вираженості пригнічення активності iNOS (відсоток щодо показників нелікованих тварин) досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (54,5 %; $p < 0,001$) > КЕС (36,4 %; $p = 0,008$) > КЕП (31,8 %; $p = 0,04$). Таким чином, показано, що введення КС-МСК супроводжувалося найвираженішим пригніченням гіперекспресії iNOS у щурів з АІН. Це узгоджується з встановленими нами раніше нефропротекторними властивостями КС-МСК. Механізм імуномодуляції на основі похідних МСК може базуватись на їх здатності зменшувати кількість дендритних клітин, що продукують прозапальний ФНП- α , інтерферон γ та ІЛ-17-продукуючі Т-клітини, а також шляхом збільшення кількості імуносупресивних ІЛ-10-продукуючих та регуляторних Т-клітин в пошкоджених нирках [55].

Крім встановленого зниження активності iNOS у тканинах нирок щурів з АІН, наше дослідження по-

казало здатність застосування БКБЗ призводити до відновлення активності cNOS. Встановлено, що досліджувані безклітинні засоби за здатністю підвищувати активність cNOS у тканинах нирок (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (57,9 %; $p = 0,05$) > КЕП (42,4 %; $p = 0,015$) > КЕС (21,2 %; $p = 0,02$).

Таким чином, проведене нами дослідження продемонструвало найвираженіше зростання активності Ca_2^+ -залежних ізоформ NOS (nNOS на eNOS) на тлі введення КС-МСК (табл. 1).

Варто зазначити, що оцінка вмісту стабільних метаболітів NO у крові показала, що статистично вірогідно ($p = 0,018$) найбільше зниження вмісту досліджуваних похідних вказаного газотрансмітера у щурів з АІН відмічалось на тлі введення КС-МСК — у тварин цієї групи рівень метаболітів NO становив $12,0 \pm 2,3$ (95% ДІ: 7,4–16,6) мкмоль/л (рис. 6).

Висновки

1. За здатністю нормалізувати гіперактивність iNOS (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (54,5 %; $p < 0,001$) > КЕС (36,4 %; $p = 0,008$) > КЕП (31,8 %; $p = 0,04$).

2. За здатністю нівелювати пригнічення активності cNOS у тканинах нирок (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (57,9 %; $p = 0,05$) > КЕП (42,4 %; $p = 0,015$) > КЕС (21,2 %; $p = 0,02$).

3. За здатністю нормалізувати вміст стабільних метаболітів NO у крові (відсоток щодо показників нелікованих щурів з АІН) досліджувані БКБЗ доцільно розташувати у наступній послідовності: КС-МСК (41,3 %; $p = 0,018$) > КЕС (25,2 %; $p = 0,1$) > КЕП (4,9 %; $p = 0,7$).

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо за-свідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник — завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к.м.н., доцент О.В. Волобуєва).

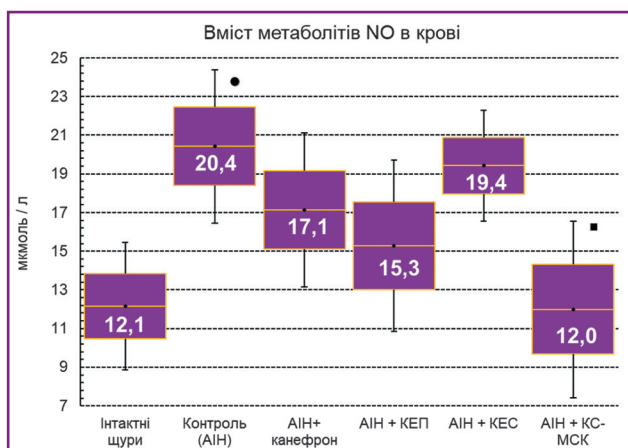


Рисунок 6. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на вміст метаболітів NO в крові щурів з АІН

Примітки: розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний; бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів — 95% довірчий інтервал; горизонтальна лінія всередині боксу — середнє арифметичне значення; • — $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів; ■ — $p < 0,05$ відносно показників щурів з АІН без лікування.

Інформація про фінансування. Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження вказують на доцільність подальшого вивчення механізмів, зокрема імуніоопосередкованих, нефропротекторної активності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів.

Внесок авторів. Гладких Ф.В. — ідея роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення даних, написання тексту рукопису; Лядова Т.І. — участь в обговоренні отриманих результатів, корегування рукопису статті.

References

- Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 3;19(9):2605. doi: 10.3390/ijms19092605.
- Rodkin S, Nwosu C, Sannikov A, et al. The Role of Gasotransmitter-Dependent Signaling Mechanisms in Apoptotic Cell Death in Cardiovascular, Rheumatic, Kidney, and Neurodegenerative Diseases and Mental Disorders. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 23;24(7):6014. doi: 10.3390/ijms24076014.
- Whiteman M, Li L, Rose P, Tan CH, Parkinson DB, Moore PK. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal*. 2010 May 15;12(10):1147-1154. doi: 10.1089/ars.2009.2899.
- Chiazza F, Chegaev K, Rogazzo M, et al. A nitric oxide-donor furoxan moiety improves the efficacy of edaravone against early renal dysfunction and injury evoked by ischemia/reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:804659. doi: 10.1155/2015/804659.
- Haschemi A, Chin BY, Jeitler M, et al. Carbon monoxide induced PPAR γ SUMOylation and UCP2 block inflammatory gene expression in macrophages. *PLoS One*. 2011;6(10):e26376. doi: 10.1371/journal.pone.0026376.
- Semenikhina M, Stefanenko M, Spires DR, Ilatovskaya DV, Palygin O. Nitric-Oxide-Mediated Signaling in Podocyte Pathophysiology. *Biomolecules*. 2022 May 25;12(6):745. doi: 10.3390/biom12060745.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-837, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front Immunol*. 2014 Oct 9;5:478. doi: 10.3389/fimmu.2014.00478.
- Abán CE, Accialini PL, Etcheverry T, Leguizamón GF, Martínez NA, Farina MG. Crosstalk Between Nitric Oxide and Endocannabinoid Signaling Pathways in Normal and Pathological Placentation. *Front Physiol*. 2018 Dec 4;9:1699. doi: 10.3389/fphys.2018.01699.
- Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Sep;17(9):575-590. doi: 10.1038/s41581-021-00429-z.
- Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Jul 20;25(3):119-146. doi: 10.1089/ars.2016.6665.
- Lee J. Nitric oxide in the kidney: its physiological role and pathophysiological implications. *Electrolyte Blood Press*. 2008 Jun;6(1):27-34. doi: 10.5049/EBP.2008.6.1.27.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep*. 2002 Apr;4(2):152-159. doi: 10.1007/s11906-002-0040-3.
- Searles CD, Ide L, Davis ME, Cai H, Weber M. Actin cytoskeleton organization and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase during cell growth. *Circ Res*. 2004 Sep 3;95(5):488-495. doi: 10.1161/01.RES.0000138953.21377.80.
- Palygin O, Ilatovskaya DV, Levchenko V, Endres BT, Geurts AM, Staruschenko A. Nitric oxide production by glomerular podocytes. *Nitric Oxide*. 2018 Jan 30;72:24-31. doi: 10.1016/j.niox.2017.11.005.
- Kwiatkowska E, Stefańska K, Zieliński M, et al. Podocytes-The Most Vulnerable Renal Cells in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 17;21(14):5051. doi: 10.3390/ijms21145051.
- Issa W, Njeim R, Carrazco A, Burke GW, Mitrofanova A. Role of the Innate Immune Response in Glomerular Disease Pathogenesis: Focus on Podocytes. *Cells*. 2024 Jul 6;13(13):1157. doi: 10.3390/cells13131157.
- Lv X, Wang J, Zhang L, et al. Canagliflozin reverses Th1/Th2 imbalance and promotes podocyte autophagy in rats with membranous nephropathy. *Front Immunol*. 2022 Dec 1;13:993869. doi: 10.3389/fimmu.2022.993869.
- Dantas M, Silva LBB, Pontes BTM, Dos Reis MA, de Lima PSN, Moysés Neto M. Membranous nephropathy. *J Bras Nefrol*. 2023 Apr-Jun;45(2):229-243. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0046n.
- Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Oct;289(4):F660-671. doi: 10.1152/ajprenal.00437.2004.
- Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2013 Nov;33(6):531-542. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004.
- Liu W, Huang G, Rui H, et al. Course monitoring of membranous nephropathy: Both autoantibodies and podocytes require multidimensional attention. *Autoimmun Rev*. 2022 Feb;21(2):102976. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102976.
- Hladkykh FV. Evaluation of tentative and research activity in rats with experimental allergic encephalomyelitis against the administration of cell-free cryopreserved biological agents. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2024;11(2):124-137. doi: 10.26565/2312-5675-2024-24-02.
- Hladkykh FV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: ways to optimize therapeutic and side effects. *Vinnitsia: TVORY*; 2022. 216 p. Ukrainian. doi: 10.46879/2022.1.
- Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Assessment of antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract on the model of alcohol-prednisolone damage of the stomach. *Medical science of Ukraine*. 2022;18(2):3-9. Ukrainian. doi: 10.32345/2664-4738.2.2022.01.
- Hladkykh FV. Prospects for the use of immunomodulators in the treatment of patients with autoimmune diseases: focus on extracts of biological tissues (cryoextract of the placenta and cryoextract of the spleen). *Immunology and allergology: science and practice*. 2023;4(4):29-46. Ukrainian. doi: 10.37321/immunology.2023.4-04.
- Shebeko SK. The experimental substantiation of combined application of amino sugar derivatives and flavonoids in the treatment

of chronic kidney disease. *Dr. pharm. sci. diss. Kharkiv*; 2017. 516 p. Ukrainian.

28. Deepthi R, Suhasin G. A review on animal models of chronic kidney disease – an update. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2023;16(3):1319–1327. doi: 10.13005/bpj/2711.

29. Mohammed-Ali Z, Carlisle RE, Nademi S, Dickhout JG. Chapter 16 - Animal Models of Kidney Disease. In: Conn MP, editor. *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2nd ed. Oxford, UK: Academic Press; 2017. 379–417 pp. doi: 10.1016/B978-0-12-809468-6.00016-4.

30. Jefferson JA, Pippin JW, Shankland SJ. Experimental Models of Membranous Nephropathy. *Drug Discov Today Dis Models*. 2010 Spring;7(1-2):27–33. doi: 10.1016/j.ddmod.2010.11.001.

31. Becker GJ, Hewitson TD. Animal models of chronic kidney disease: useful but not perfect. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct;28(10):2432–2438. doi: 10.1093/ndt/gft071.

32. Wang YM, Lee VWS, Wu H, Harris DCH, Alexander SI. Heymann nephritis in Lewis rats. *Curr Protoc Immunol*. 2015 Apr 1;109:15.29.1–15.29.6. doi: 10.1002/0471142735.im1529s109.

33. Shtryghol SYu, Lisovyi VM, Zupanets IA, et al. Methods of experimental modeling of kidney damage for pharmacological research: methodical recommendations. *Kharkiv*; 2009. 48 p. Ukrainian.

34. Podpletnyaia OA, Khomiak NV, Sokolova EV, Kaydash SP, Khomiak EV. Phytotherapeutic drugs with nephroprotective activity (review). *Med perspekt*. 2017Apr;22(1):10–19. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2017.1.100866.

35. Shebeko SK, Chernykh VV, Zupanets KO. Nephroprotective effect of the herbal composition BNO 2103 in rats with renal failure. *Health of Man*. 2021;(4):48–56. Ukrainian. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252396.

36. Monatko KV. Experimental study of the nephroprotective effect of freeze-dried watermelon powder. *PhD diss. Kharkiv*; 2014. 217 p. Ukrainian.

37. Borisov SO, Kolosov OM, Kostev FI, Borisov OV. Study of the functional state of the kidneys of rats with acute pyelonephritis on the background of diabetes under the conditions of drug exposure in the experiment. *Health of Man*. 2020;(1):80–83. Ukrainian. doi: 10.30841/2307-5090.1.2020.205494.

38. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RC. Dosing of substances for mammals by biological activity constants. *Reports of Academy of Sciences of the USSR*. 1979;247(6):1513–1516. Russian.

39. Freund J. Some aspects of active immunization. *Annual Review of Microbiology*. 1947;1:291–308. doi: 10.1146/annurev.mi.01.100147.001451.

40. Shepitko VI. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs. *Dr. med. sci. diss. Kharkiv*; 2004. 326 p. Ukrainian.

41. Prokopyuk OS. Placenta cryopreservation and determination of the mechanisms of its influence on the body of recipients of late ontogenesis (experimental study). *Dr. med. sci. diss. Kharkiv*; 2011. 351 p. Ukrainian.

42. Bespalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin. *PhD diss. Kharkiv*; 2016. 162 p. Ukrainian.

43. Golubinskaya PA, Sarycheva MV, Dolzhikov AA, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in ani-

mal models. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6):416–425. doi: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425.

44. Globa VYu. Application of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. *PhD diss. Kharkiv*; 2021. 156 p. Ukrainian.

45. Stefanov OV, editor. *Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations*. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p. Ukrainian.

46. Hula NM, Kosiakova HV, Berdyshev AH. The effects of n-stearoylethanolamine on the NO-synthase pathway of NO generation in the aorta and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2007 Sep-Oct;79(5):153–158. Ukrainian.

47. Sumbaev VV, Yasinskaya IM. The effect of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lungs, and brain. *Contemporary problems of toxicology*. 2000;(3):3–7. Ukrainian.

48. Griess P. Remarks on the treatise by HH Weselsky and Benedikt “On some azo compounds”. *Chemische Berichte*. 1879;12(1):426–428. German. doi: 10.1002/cber.187901201117.

49. Zar JH. *Biostatistical analysis*. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014. 944 p.

50. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2002 Mar;61(3):816–821. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00226.x.

51. Furusu A, Miyazaki M, Abe K, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in human glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1998 Jun;53(6):1760–1768. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00907.x.

52. Meenakshi SR, Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jul;7(7):1288–1290. doi: 10.7860/JCDR/2013/5972.3119.

53. Oliveira FRMB, Assreuy J, Sordi R. The role of nitric oxide in sepsis-associated kidney injury. *Biosci Rep*. 2022 Jul 29;42(7):BSR20220093. doi: 10.1042/BSR20220093.

54. Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FG, Pickkers P. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Nov;5(11):629–640. doi: 10.1038/nrneph.2009.155.

55. Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, et al. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in iNOS-Dependent Manner. *Stem Cells Int*. 2017;2017:1315378. doi: 10.1155/2017/1315378.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 11.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2024 ■

Information about authors

Fedir Hladkykh, PhD in Medicine, Doctoral Student at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com; phone: +380 (99) 782-78-72; Senior Research Fellow at the Department Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Tetyana Liadova, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: t.lyadova@karazin.ua; phone: +380 (50) 692-56-41; <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Conflicts of interests. The author of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Connection of work with scientific programs, plans and topics. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Kharkiv National University. Karazin of the Ministry of Health of Ukraine "Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics" (state registration number 0123U105022, deadline: 2023–2028, head — head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Doctor of Medicine, Associate Professor O.V. Volobueva).

Information about funding. The work was not financed by the State Budget of Ukraine.

Prospects for further research. The results of the conducted research indicate the expediency of further study of mechanisms, including immune-mediated, nephroprotective activity of cell-free cryopreserved biological agents.

Authors' contribution. Hladkykh F.V. — idea of the work, development of the research concept, formulation of the purpose of the work, conducting experimental research, analysis and summarization of data, writing the text of the manuscript; Liadova T.I. — participation in the discussion of the obtained results, correction of the manuscript of the article.

F.V. Hladkykh^{1,2}, T.I. Liadova¹

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²State Institution "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The state of NOergic homeostasis in experimental autoimmune glomerulonephritis against the background of the use of cell-free cryopreserved biological agents

Abstract. Background. Along with hydrogen sulfide and carbon monoxide, nitrogen monoxide (NO) has earned a reputation as a powerful vasodilator. NO is synthesized from L-arginine by a group of enzymes called NO synthases (NOS). NOS catalyzes the conversion of L-arginine into L-citrulline and NO. There are three isoforms of NOS that are often described based on their expression in tissues: 1) neuronal NOS (nNOS), 2) inducible NOS (iNOS), and 3) epithelial NOS (eNOS). NO is a vital molecule involved in a number of signaling functions in the kidney and can be released by a variety of kidney cells, including endothelial and mesangial cells as well as podocytes. Podocyte damage mediated by antibodies against podocyte antigens deposited under glomerular visceral epithelial cells is called membranous nephropathy. Cell-free cryopreserved biological agents (CfBA) have attracted our attention as potential means for the treatment of patients with membranous nephropathy, in particular, cryoextract of human placenta, cryoextract of porcine spleen and mesenchymal stem cell-conditioned medium (MSC-CM). The purpose of the study was to assess the effect of cryoextracts of placenta (CEP) and spleen (CES), as well as MSC-CM on the state of NO-ergic system of the kidneys of rats with autoimmune membranous nephropathy. **Materials and methods.** Research on the effectiveness of CfBA in autoimmune nephritis (AIN) was conducted on 42 male rats. AIN was reproduced according to the method of W.R. Heymann et al. The studied drugs were administered to rats from the day 60 of the experiment. CfBA were injected intramuscularly with an interval of 2 days (total of 5 injections) on the day 60, 62, 64, 66 and 68 of the experiment, respectively. NOS activity was evaluated by the spectrophotometric method based on the amount of oxidizable NADPH₂. The content of stable NO metabolites was determined by

the spectrophotometric method according to the modified Griess test. **Results.** It was found that the development of AIN in rats was accompanied by an imbalance of NOS activity in renal tissues. The activity of iNOS was increased statistically significantly ($p < 0.001$) by 83.3 %. The concentration of stable NO metabolites in the blood of rats with AIN increased statistically significantly ($p = 0.008$) by 68.2 %, which was 4.5 times higher than an increase in total NOS activity. A decrease in the activity of iNOS was noted against the background of using the investigated CfBA. Our study demonstrated the most pronounced increase in the activity of constitutional Ca²⁺-dependent NOS isoforms (nNOS on eNOS) against the background of MSC-CM administration. **Conclusions.** Depending on the ability to normalize iNOS hyperactivity (percentage compared to the indicators of untreated rats with AIN), it is advisable to place the studied CfBA in the following sequence: MSC-CM (54.5 %; $p < 0.001$) > CES (36.4 %; $p = 0.008$) > CEP (31.8 %; $p = 0.04$). According to the ability to eliminate inhibition of constitutive NOS activity in renal tissues (percentage compared to the indicators of untreated rats with AIN), it is advisable to place them in the following sequence: MSC-CM (57.9 %; $p = 0.05$) > CEP (42.4 %; $p = 0.015$) > CES (21.2 %; $p = 0.02$). By the ability to normalize the content of stable NO metabolites in the blood (percentage compared to the indicators of untreated rats with AIN), it is advisable to place the studied CfBA in the following sequence: MSC-CM (41.3 %; $p = 0.018$) > CES (25.2 %; $p = 0.1$) > CEP (4.9 %; $p = 0.7$).

Keywords: autoimmune glomerulonephritis; Heymann nephritis; membranous nephropathy; nitrogen monoxide; placental cryoextract; spleen cryoextract; mesenchymal stem cell-conditioned medium

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.466>Kirolos Eskandar 

Diakonie Klinik, Mosbach, Germany

Artificial intelligence in nephrology: revolutionizing diagnosis, treatment, and patient care

For citation: *Počki. 2024;13(3):213-219. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.466*

Abstract. Artificial intelligence (AI) is rapidly transforming the landscape of nephrology, offering innovative solutions that enhance diagnosis, treatment, and patient care. This literature review explores the current and potential applications of AI across various domains within nephrology. We discuss AI-driven advancements in early diagnosis, personalized treatment planning, renal replacement therapy, and transplant nephrology. Furthermore, we examine how AI enhances patient care through remote monitoring, telehealth, and virtual assistants. While the promise of AI is immense, this review also addresses the ethical, regulatory, and technical challenges that accompany its integration into clinical practice. By highlighting the transformative potential of AI in nephrology, we underscore the need for continued research and collaboration to fully realize its benefits in improving kidney health outcomes.

Keywords: artificial intelligence; nephrology; chronic kidney disease; machine learning; personalized medicine

Introduction

Artificial intelligence (AI) has seen a significant rise in its application across various medical specialties, including nephrology. The integration of AI into medicine marks a transformative shift, enabling healthcare providers to enhance diagnosis, treatment, and patient care. AI encompasses a range of technologies, including machine learning (ML), natural language processing (NLP), and computer vision, which are being leveraged to analyze vast amounts of medical data. These technologies facilitate the early detection of diseases, optimize treatment protocols, and personalize patient care [1, 2].

In healthcare, AI technologies are used in several innovative ways. Machine learning algorithms, for instance, are adept at analyzing complex datasets, which can include patient histories, imaging studies, and genetic information. This capability allows for more accurate predictive analytics, leading to early disease detection and tailored treatment plans. In nephrology, AI is being applied to predict the progression of chronic kidney disease (CKD) and to identify patients at high risk for acute kidney injury (AKI). These applications highlight AI's growing role in improving patient outcomes and reducing healthcare costs [1, 2].

The adoption of AI in medicine also brings about a shift toward what is termed as “augmented medicine”, where AI technologies support and enhance the decision-making capabilities of healthcare professionals. This shift is crucial in specialties like nephrology, where complex decisions are made daily regarding patient management. AI systems can assist nephrologists by providing evidence-based recommendations, thus improving the accuracy of diagnoses and the effectiveness of treatments [1].

Despite these advancements, the integration of AI into healthcare faces challenges, including resistance from healthcare providers who may be unprepared for the rapid technological changes. Moreover, ethical concerns, such as data privacy and the potential for AI to replace human judgment, continue to be debated. Nonetheless, the consensus in the medical community is that AI will not replace physicians but will instead augment their capabilities, allowing for more efficient and effective patient care [1, 2].

Methodology

This literature review was conducted using a systematic approach to ensure comprehensive and unbiased coverage of the relevant literature. The review adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

© 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: Kirolos Eskandar, Diakonie Klinik Mosbach, Germany; e-mail: kirolos.eskandar@gmail.com

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

Analyses (PRISMA) guidelines, which facilitated a structured and transparent process for study selection and data extraction.

Search strategy

A thorough literature search was performed across several reputable databases to identify relevant studies and articles on the application of AI in nephrology. The databases used included PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science.

The search was conducted using a combination of specific keywords and Medical Subject Headings (MeSH) terms related to the study's focus. The key search terms included "artificial intelligence", "nephrology", "chronic kidney disease", "machine learning", "personalized medicine", "renal replacement therapy" and "transplant nephrology." Boolean operators (AND, OR) were used to combine these terms effectively, and filters were applied to limit results to peer-reviewed articles published in English.

Inclusion and exclusion criteria

The studies were selected based on the following inclusion criteria:

- language: only articles published in English were considered;
- focus: the study must focus specifically on the application of AI in nephrology, including diagnosis, treatment, renal replacement therapy, transplant nephrology, and patient care;
- publication date: preference was given to studies published within the last 10 years to ensure the review reflects the most current research trends;
- study type: original research articles, reviews, meta-analyses, and clinical trials were included.

Exclusion criteria involved:

- non-English publications: articles not published in English were excluded;
- irrelevant focus: studies that did not specifically focus on AI applications in nephrology were excluded;
- duplicate studies: duplicate records across databases were removed.

Study selection process

Initially, 131 articles were retrieved from the databases. After removing duplicates, 105 unique articles remained. These articles underwent a rigorous screening process, which included:

- 1) title and abstract screening: the titles and abstracts of all identified articles were screened to assess their relevance to the topic. Studies that did not meet the inclusion criteria were excluded at this stage;
- 2) full-text review: the full texts of the remaining 45 articles were then reviewed to confirm their relevance and adherence to the inclusion criteria. This resulted in 28 studies being included in the final review.

A PRISMA flow diagram (Fig. 1) illustrates the study selection process, showing the number of records identified, screened, and included, along with reasons for exclusion at each stage.

Data extraction and analysis

Data were extracted from the selected studies using a standardized form. The extracted data included:

- study characteristics: authors, year of publication, study design, and population;
- AI application: specific AI techniques used (e.g., machine learning, natural language processing), area of nephrology addressed, and outcomes measured;
- key findings: major results and conclusions of each study, focusing on the effectiveness of AI in improving diagnosis, treatment planning, patient outcomes, and overall nephrology practice.

The extracted data were synthesized to provide a comprehensive overview of the current landscape of AI applications in nephrology, highlighting key trends, challenges, and potential future directions.

Quality assessment

The quality of the included studies was assessed using criteria such as study design, sample size, and methodological rigor. Studies were categorized based on their risk of bias, and only those deemed to have a low to moderate risk of bias were included in the final analysis.

AI in early diagnosis of kidney diseases

The application of AI in the early diagnosis of kidney diseases, particularly CKD, is revolutionizing nephrology by offering unprecedented accuracy and predictive capabilities. ML algorithms are at the forefront of this transformation, providing tools that can predict the onset and progression of CKD with remarkable precision. These algorithms analyze vast amounts of data, including patient demographics, comorbidities, and laboratory results, to identify patterns that may not be immediately apparent to human clinicians [3]. The accuracy of these ML models has been validated in several studies, showing strong potential to improve early detection and intervention strategies, which are critical for preventing the progression of CKD to more severe stages [4].

AI-driven imaging techniques are also making significant strides in the early detection of kidney abnormalities. These techniques utilize advanced image recognition algorithms to analyze radiological images, such as ultrasounds and CT scans, to detect subtle changes in kidney structure that may indicate the early stages of disease [5]. By automating the analysis process, AI reduces the likelihood of human error and enhances the consistency and speed of diagnoses, allowing for earlier intervention and potentially better patient outcomes.

Furthermore, AI is being employed to identify high-risk patients through predictive analytics. By integrating data from various sources, including electronic health records and wearable devices, AI systems can continuously monitor patients and alert healthcare providers to those at greatest risk of developing CKD or experiencing disease progression [6]. This proactive approach enables clinicians to tailor interventions more precisely, potentially reducing the burden of CKD on both patients and healthcare systems.

AI in personalized treatment planning

AI is revolutionizing personalized treatment planning in nephrology by utilizing vast amounts of patient data and genomic information to tailor individualized treatment strategies. These AI-driven approaches involve advanced machine learning algorithms that analyze complex datasets, including electronic health records (EHRs), genetic profiles, and real-time patient data, to predict how patients will respond to specific treatments. This ability to personalize care is particularly crucial in nephrology, where patients often have complex and chronic conditions like CKD that require long-term management.

AI models in nephrology are designed to optimize dialysis treatment by adjusting parameters based on real-time patient data. These predictive models use historical patient data and ongoing monitoring to fine-tune dialysis prescriptions, such as the timing, duration, and intensity of treatments, to improve patient outcomes and reduce complications. For example, AI can predict which patients are at higher risk for complications like intradialytic hypotension, allowing for adjustments to be made in the treatment plan before issues arise [7].

In addition to optimizing dialysis, AI plays a significant role in medication management by analyzing patient histories, genetic data, and current medications to predict and prevent adverse drug reactions (ADRs). This is particularly important in nephrology, where polypharmacy is common due to the complex nature of kidney disease management. AI algorithms can identify potential drug interactions or contraindications that might not be immediately apparent to clinicians, thereby reducing the risk of ADRs and improving patient safety. These systems can also suggest alternative medications or dosages tailored to the patient’s unique genetic makeup and disease state [8].

AI’s ability to process and analyze large datasets also extends to genomics, where it can identify genetic markers associated with different responses to treatments. This information can then be used to design highly personalized treatment plans that are more effective and have fewer side effects. For instance, AI-driven genomic analysis can help

identify patients who are likely to benefit from specific nephroprotective drugs, or who may be at higher risk for certain complications, enabling more targeted and proactive care [9].

Furthermore, AI is instrumental in reducing the burden on healthcare systems by streamlining treatment planning and reducing unnecessary interventions. By accurately predicting patient outcomes and optimizing treatment plans, AI helps in resource allocation, ensuring that patients receive the most appropriate and effective care without the need for trial-and-error approaches. This not only improves patient outcomes but also enhances the efficiency of healthcare delivery in nephrology [9].

AI in renal replacement therapy

AI has become a pivotal force in enhancing renal replacement therapy (RRT), driving significant advancements in both hemodialysis and peritoneal dialysis. AI’s role in these therapies is multifaceted, encompassing improvements in the efficiency and personalization of treatment, as well as aiding in the development of next-generation artificial kidneys.

AI-driven innovations in hemodialysis machines are transforming the delivery of this essential treatment. Modern hemodialysis systems equipped with AI algorithms can continuously monitor and adjust dialysis parameters in real-time. These systems analyze vast amounts of patient data, including blood pressure, electrolyte levels, and fluid balance, to optimize the treatment process. By doing so, they help reduce complications such as hypotension and ensure that the dialysis session is tailored to the patient’s immediate needs. This level of precision is unattainable through traditional methods, where adjustments are often based on intermittent monitoring and clinical judgment alone [10].

In peritoneal dialysis (PD), AI is playing an equally transformative role. AI systems integrated into PD management are particularly useful for remote patient monitoring. For instance, in Japan, AI-enabled automated peritoneal dialysis (APD) devices allow healthcare providers to monitor patients in real-time, adjusting treatment protocols as

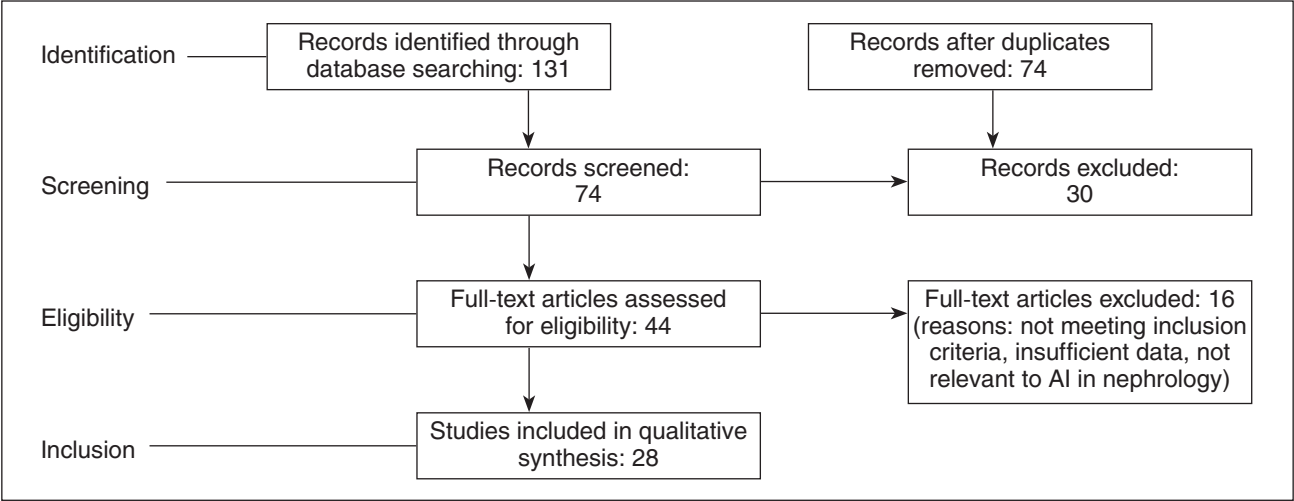


Figure 1. The PRISMA flow diagram

necessary based on data collected from the patient's home. This approach not only enhances the safety and effectiveness of PD but also improves patient compliance by reducing the need for frequent hospital visits [11]. The use of AI in PD is particularly beneficial for elderly or chronically ill patients who may find frequent travel to healthcare facilities burdensome.

Moreover, AI is at the forefront of efforts to develop artificial kidneys. These next-generation devices aim to replicate the functions of a natural kidney, offering a potential lifeline to patients with end-stage renal disease (ESRD) who are not candidates for traditional dialysis. AI's contribution to this field includes the design and optimization of biocompatible materials, the development of sensors for real-time monitoring of kidney function, and the creation of algorithms that can predict and respond to changes in the patient's condition. These innovations are crucial for the eventual realization of fully functional, implantable artificial kidneys, which could drastically improve the quality of life for patients with ESRD [12].

AI in monitoring and managing CKD progression

AI has significantly advanced the monitoring and management of CKD progression, providing tools that enhance patient care and outcomes. Remote monitoring of kidney function using AI-powered tools is one of the most impactful developments in nephrology. These tools integrate with EHRs and wearable devices, offering continuous, real-time monitoring of patients' health data. AI algorithms analyze this data to track important biomarkers and detect early signs of deterioration, allowing timely interventions. For example, AI systems can monitor estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine levels, providing alerts when these indicators suggest worsening kidney function. This continuous monitoring can significantly reduce the need for frequent hospital visits, enabling more proactive management of CKD [13].

Predictive analytics play a crucial role in assessing CKD progression and patient outcomes. Machine learning models, such as neural networks and random forests, are employed to predict the risk of disease progression based on a variety of clinical factors, including patient demographics, comorbidities, and previous treatment responses. These models can forecast the likelihood of reaching ESRD and the need for renal replacement therapy, guiding clinicians in making informed decisions about treatment adjustments [14]. By identifying high-risk patients early, healthcare providers can implement more aggressive therapeutic strategies or lifestyle modifications to slow disease progression.

AI also enhances patient adherence to treatment plans, which is critical in managing CKD. AI-driven tools provide personalized reminders, educational content, and real-time feedback to patients, promoting adherence to prescribed medications and lifestyle changes. These systems can identify patterns of non-adherence and predict potential challenges, enabling healthcare providers to intervene before these issues lead to significant complications. Improved

adherence not only enhances patient outcomes but also reduces healthcare costs associated with disease progression and hospitalizations [13].

AI in transplant nephrology

The integration of AI into transplant nephrology is transforming the landscape of kidney transplantation, with significant implications for donor-recipient matching, predicting graft outcomes, and post-transplant monitoring.

AI technologies, particularly machine learning algorithms, are revolutionizing how donor-recipient matching is performed. Traditional matching methods, which heavily relied on human leukocyte antigen (HLA) compatibility and a limited set of clinical parameters, are now being enhanced by AI. Machine learning models can analyze vast datasets, including genomic data, electronic health records, and previous cross-matching outcomes, to identify patterns and optimize compatibility. These AI-driven systems can dynamically adjust their algorithms in real-time as new data becomes available, ensuring that the matching process remains current and tailored to individual patient needs [14, 15].

Once a transplant is performed, predicting graft survival and identifying potential rejection early is critical for patient outcomes. AI models excel in this area by processing complex variables, such as the donor's eGFR, kidney donor profile index (KDPI), recipient and donor body mass index (BMI), and immunological factors. These models can predict the likelihood of delayed graft function (DGF) and other complications, offering clinicians a powerful tool for risk stratification and personalized patient management [15, 16].

In post-transplant care, AI is increasingly used for continuous monitoring and management. AI-powered systems can integrate data from wearable devices and remote monitoring tools, providing real-time insights into the patient's health status. These systems can detect early signs of rejection or other complications, allowing for timely interventions. Moreover, AI's ability to personalize immunosuppressive therapy based on individual patient responses further enhances the long-term success of kidney transplants [16, 17].

AI in enhancing patient care and experience

AI is increasingly transforming patient care and experience, particularly in nephrology, where the use of AI-driven tools has led to significant improvements in patient engagement, remote monitoring, and overall care management. One of the most notable applications of AI in enhancing patient care is through AI-driven virtual assistants. These virtual assistants are designed to provide patients with real-time support and education about their conditions, treatment options, and medication management. By leveraging NLP algorithms, these tools can engage with patients in a conversational manner, offering personalized responses and ensuring that patients receive timely and accurate information [18].

AI-powered telehealth platforms are also playing a crucial role in managing kidney disease remotely. These platforms enable continuous remote monitoring of kidney func-

tion, allowing healthcare providers to track patients' health parameters in real time. This not only facilitates early detection of potential issues but also enables timely interventions, thereby reducing the risk of disease progression and hospital readmissions. The integration of AI in telehealth systems has proven particularly beneficial in managing CKD, where ongoing monitoring is critical for patient outcomes [19, 20].

Moreover, AI has enhanced patient-provider communication, a critical aspect of patient care that directly impacts patient satisfaction and adherence to treatment plans. AI-driven communication tools, such as chatbots and automated messaging systems, allow for seamless and continuous interaction between patients and healthcare providers. These tools can handle routine inquiries, schedule appointments, and provide medication reminders, thereby freeing up healthcare professionals to focus on more complex patient needs. Additionally, these systems can analyze patient data to identify potential health risks and recommend personalized interventions, further enhancing the quality of care provided [21].

Another significant application of AI in patient care is in the area of telemedicine, where AI-driven technologies facilitate virtual consultations and remote patient management. These technologies have become particularly important in the post-pandemic era, where the need for remote healthcare delivery has surged. AI-powered telemedicine platforms not only provide convenience for patients but also ensure that care is accessible to those in remote or underserved areas, thereby reducing health disparities [20, 22].

Ethical and regulatory considerations

The integration of AI in nephrology introduces significant ethical and regulatory challenges that must be addressed to ensure patient safety, data integrity, and equitable access to care. Ethical concerns primarily revolve around the potential biases embedded in AI algorithms, which may arise from non-representative training data. Such biases can lead to disparities in care, particularly affecting marginalized populations, thus exacerbating existing healthcare inequalities [23]. Moreover, the decision-making processes of AI systems, often termed "black box" models, lack transparency, making it difficult for healthcare providers and patients to understand or challenge AI-driven clinical recommendations [24].

Data privacy and security represent another crucial area of concern, especially given the sensitive nature of medical data used by AI systems. Ensuring compliance with regulations like the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) is essential, but the global nature of AI technology complicates the alignment with varying international standards [25]. The use of large datasets to train AI models raises questions about consent and data ownership, as patients may be unaware of how their data is being utilized beyond their immediate care. Additionally, the potential for cyberattacks on AI systems necessitates robust cybersecurity measures to protect patient information and maintain trust in AI applications [26].

Regulatory frameworks for AI in healthcare are still evolving. Bodies such as the U.S. Food and Drug Admini-

stration (FDA) are developing guidelines for the approval and monitoring of AI-driven medical devices, emphasizing the need for continuous learning systems that can adapt to new data while maintaining safety and efficacy [23]. The International Organization for Standardization (ISO) and the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) have also begun to establish standards for AI ethics and system design, which aim to guide the responsible development and implementation of AI technologies in healthcare [24].

The intersection of AI and nephrology thus requires a multi-faceted approach to regulation that encompasses ethical considerations, data protection, and international collaboration. Establishing clear guidelines will be essential to harness the benefits of AI while mitigating its risks, ensuring that advances in nephrology contribute to improved patient outcomes without compromising ethical standards or patient trust.

Challenges and limitations of AI in nephrology

AI has the potential to revolutionize patient care and experience in nephrology, offering new ways to enhance interactions and improve outcomes. One significant development is the use of AI-driven virtual assistants, which have been increasingly adopted in healthcare to provide patient education and support. These virtual assistants can answer questions, provide reminders about medication and appointments, and deliver personalized educational content, all of which empower patients to better manage their conditions. Such tools are especially valuable in nephrology, where patients often need to navigate complex treatment regimens [27].

Telehealth, augmented by AI, has further transformed kidney disease management by enabling remote monitoring and consultations. AI algorithms can analyze data from wearable devices or home monitoring systems, allowing healthcare providers to track vital signs and kidney function in real-time. This approach not only reduces the need for frequent hospital visits but also enables timely interventions, which can prevent complications and improve long-term outcomes for patients with CKD [27].

Another critical area where AI enhances patient care is through improved communication between patients and providers. AI-powered tools, such as chatbots or patient portals integrated with AI, facilitate more efficient communication, ensuring that patients receive timely responses to their concerns and that their data is seamlessly shared with healthcare providers. This enhanced communication is crucial in nephrology, where close monitoring and swift adjustments to treatment plans can significantly impact patient health [28].

Future directions and innovations

The future of nephrology is poised to be significantly shaped by emerging AI technologies. These advancements are expected to not only enhance current practices but also pave the way for entirely new approaches to kidney care. One of the most promising areas of innovation lies in the

development of AI-driven predictive models. These models can analyze vast datasets from EHRs, genomics, and wearable devices to predict disease onset, progression, and response to treatment with remarkable accuracy [28]. Such capabilities are crucial in a field like nephrology, where early intervention can greatly improve patient outcomes.

Moreover, AI is expected to play a crucial role in advancing personalized medicine within nephrology. By integrating genetic, environmental, and lifestyle data, AI can help tailor treatment plans to the unique needs of each patient, potentially improving the efficacy of interventions and reducing adverse effects [23]. For example, AI can optimize drug dosing by considering a patient's specific metabolic profile, which is particularly important in managing conditions like CKD, where medication management is complex and critical.

The potential impact of AI on the future of kidney care extends beyond individual patient management to broader healthcare systems. AI technologies are likely to contribute to more efficient resource allocation, reducing healthcare costs while improving care quality. For instance, AI could streamline dialysis scheduling, predict patient no-shows, and optimize the use of dialysis centers, thus enhancing both patient care and operational efficiency [27].

Collaborative efforts between AI developers and nephrologists will be essential in realizing these future innovations. The development of AI tools tailored to nephrology requires a deep understanding of the clinical nuances of kidney diseases, which can only be provided by nephrology experts. Conversely, nephrologists need to be educated about AI technologies to effectively integrate them into clinical practice. This collaboration will ensure that AI applications are not only technically robust but also clinically relevant and ethically sound [28].

Conclusions

In conclusion, the integration of AI into nephrology is transforming the field by enhancing early diagnosis, personalizing treatment, improving patient monitoring, and revolutionizing renal replacement therapies. Despite the significant benefits, challenges such as technical limitations, ethical concerns, and the need for robust regulatory frameworks persist. However, with ongoing innovations and collaborative efforts between AI developers and nephrologists, AI has the potential to greatly improve patient outcomes and the overall quality of kidney care. The future of nephrology will likely see AI as an indispensable tool, driving precision medicine and optimizing patient care at every stage of kidney disease management.

References

1. Briganti G, Le Moine O. *Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow*. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Feb 5;7:27. doi: 10.3389/fmed.2020.00027.
2. Bekbolatova M, Mayer J, Ong CW, Toma M. *Transformative Potential of AI in Healthcare: Definitions, Applications, and Navigating the Ethical Landscape and Public Perspectives*. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jan 5;12(2):125. doi: 10.3390/healthcare12020125.
3. Umme HS, Tasnim S, Chowdhury MSH, et al. *Early Prediction of Chronic Kidney Disease Using Machine Learning Algorithms with Feature Selection Techniques*. In: Mahmud M, Ben-Abdallah H, Kaiser MS, Ahmed MR, Zhong N, editors. *Applied Intelligence and Informatics: Revised Selected Papers of the III International Conference AII 2023*. 2023, October 29-31; Dubai, United Arab Emirates. *Communications in Computer and Information Science Series*. Vol 2065. Cham: Springer; 2023. 224-242 pp. doi: 10.1007/978-3-031-68639-9_14.
4. Chiu YL, Jhou MJ, Lee TS, Lu CJ, Chen MS. *Health Data-Driven Machine Learning Algorithms Applied to Risk Indicators Assessment for Chronic Kidney Disease*. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Oct 27;14:4401-4412. doi: 10.2147/RMHP.S319405.
5. Deepa B, Murugappan M, Sumithra MG, Mahmud M, Al-Rakhami MS. *Pattern descriptors orientation and map firefly algorithm based brain pathology classification using hybridized machine learning algorithm*. *IEEE Access*. 2021;10:3848-3863. doi: 10.1109/access.2021.3100549.
6. Fabietti M, Mahmud M, Lotfi A. *Machine Learning in Analysing Invasively Recorded Neuronal Signals: Available Open Access Data Sources*. In: Mahmud M, Vassanelli S, Kaiser MS, Zhong N, editors. *Brain Informatics: Proceeding of the XIII International Conference BI 2020*. 2020, September 19; Padua, Italy. *Lecture Notes in Computer Science Series*. Vol 12241. Cham: Springer; 2020. 151-162 pp. doi: 10.1007/978-3-030-59277-6_14.
7. Topol EJ. *High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence*. *Nat Med*. 2019 Jan;25(1):44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7.
8. Shickel B, Tighe PJ, Bihorac A, Rashidi P. *Deep EHR: A Survey of Recent Advances in Deep Learning Techniques for Electronic Health Record (EHR) Analysis*. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018 Sep;22(5):1589-1604. doi: 10.1109/JBHI.2017.2767063.
9. Parekh AE, Shaikh OA, Simran, Manan S, Hasibuzza-man MA. *Artificial intelligence (AI) in personalized medicine: AI-generated personalized therapy regimens based on genetic and medical history: short communication*. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Sep 13;85(11):5831-5833. doi: 10.1097/MS9.0000000000001320.
10. Fayos De Arizón L, Viera ER, Pilco M, et al. *Artificial intelligence: a new field of knowledge for nephrologists?* *Clin Kidney J*. 2023 Jul 29;16(12):2314-2326. doi: 10.1093/ckj/sfad182.
11. Nakamoto H, Aoyagi R, Kusano T, Ryuzaki M. *Peritoneal dialysis care by using artificial intelligence (AI) and information technology (IT) In Japan and expectations for the future*. *Ren Replace Ther*. 2023;9:31. doi: 10.1186/s41100-023-00479-y.
12. Zamanzadeh D, Feng J, Petousis P, et al. *Data-driven prediction of continuous renal replacement therapy survival*. *Nat Commun*. 2024 Jun 27;15(1):5440. doi: 10.1038/s41467-024-49763-3.
13. *AI in remote patient monitoring: the top 4 use cases in 2024*. Available from: <https://healthsnap.io/ai-in-remote-patient-monitoring-the-top-4-use-cases-in-2024/>. Accessed: March 11, 2024.
14. Isaza-Ruget MA, Yomayusa N, González CA, et al. *Predicting chronic kidney disease progression with artificial intelligence*. *BMC Nephrol*. 2024 Apr 26;25(1):148. doi: 10.1186/s12882-024-03545-7.
15. Seyahi N, Ozcan SG. *Artificial intelligence and kidney transplantation*. *World J Transplant*. 2021 Jul 18;11(7):277-289. doi: 10.5500/wjt.v11.i7.277.
16. Ramalheite L, Almeida P, Ferreira R, Abade O, Teixeira C, Araújo R. *Revolutionizing Kidney Transplantation: Connecting*

Machine Learning and Artificial Intelligence with Next-Generation Healthcare - From Algorithms to Allografts. BioMedInformatics. 2024;4(1):673-689. doi: 10.3390/biomedinformatics4010037.

17. Peloso A, Naesens M, Thauan O. The Dawn of a New Era in Kidney Transplantation: Promises and Limitations of Artificial Intelligence for Precision Diagnostics. *Transpl Int.* 2023 Dec 14;36:12010. doi: 10.3389/ti.2023.12010.

18. Bokhari SFH. Artificial Intelligence and Robotics in Transplant Surgery: Advancements and Future Directions. *Cureus.* 2023 Aug 23;15(8):e43975. doi: 10.7759/cureus.43975.

19. Badrouchi S, Bacha MM, Ahmed A, Ben Abdallah T, Abderrahim E. Predicting long-term outcomes of kidney transplantation in the era of artificial intelligence. *Sci Rep.* 2023 Dec 2;13(1):21273. doi: 10.1038/s41598-023-48645-w.

20. Burrell DN. Dynamic Evaluation Approaches to Telehealth Technologies and Artificial Intelligence (AI) Telemedicine Applications in Healthcare and Biotechnology Organizations. *Merits.* 2023;3(4):700-721. doi: 10.3390/merits3040042.

21. Milne-Ives M, de Cock C, Lim E, et al. The Effectiveness of Artificial Intelligence Conversational Agents in Health Care: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020 Oct 22;22(10):e20346. doi: 10.2196/20346.

22. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1;183(6):589-596. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.1838.

23. Brady AP, Allen B, Chong J, et al. Developing, purchasing, implementing and monitoring AI tools in radiology: Practical consid-

erations. A multi-society statement from the ACR, CAR, ESR, RANZCR & RSNA. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2024 Feb;68(1):7-26. doi: 10.1111/1754-9485.13612.

24. Spiekermann S. IEEE P7000 - The First Global Standard Process for Addressing Ethical Concerns in System Design. *Proceedings.* 2017;1(3):159. doi: 10.3390/IS4SI-2017-04084.

25. Gupta DS, Mazumdar N, Nag A, Singh JP. Secure data authentication and access control protocol for industrial healthcare system. *J Ambient Intell Humaniz Comput.* 2023;14(5):4853-4864. doi: 10.1007/s12652-022-04370-2.

26. Eichelberg M, Kleber K, Kämmerer M. Cybersecurity in PACS and Medical Imaging: an Overview. *J Digit Imaging.* 2020 Dec;33(6):1527-1542. doi: 10.1007/s10278-020-00393-3.

27. Savoia M, Tripepi G, Goethel-Paal B, et al. European Nephrologists' Attitudes toward the Application of Artificial Intelligence in Clinical Practice: A Comprehensive Survey. *Blood Purif.* 2024;53(2):80-87. doi: 10.1159/000534604.

28. Badrouchi S, Bacha MM, Hedri H, Ben Abdallah T, Abderrahim E. Toward generalizing the use of artificial intelligence in nephrology and kidney transplantation. *J Nephrol.* 2023 May;36(4):1087-1100. doi: 10.1007/s40620-022-01529-0.

Received 04.07.2024

Revised 15.08.2024

Accepted 26.08.2024 ■

Information about author

Kirolos Eskandar, Diakonie Klinik Mosbach, Germany; e-mail: kirolos.eskandar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0085-3284>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.
Information about funding. Not applicable.

Kirolos Eskandar

Diakonie Klinik, Mosbach, Germany

Штучний інтелект у нефрології: революція в діагностиці, лікуванні та догляді за пацієнтами

Резюме. Штучний інтелект (ШІ) швидко змінює галузь нефрології, пропонуючи інноваційні рішення, які покращують діагностику, лікування й догляд за пацієнтами. У цьому огляді літератури досліджуються існуючі та потенційні варіанти застосування штучного інтелекту в різних сферах нефрології. Обговорюється прогрес у ранній діагностиці, персоналізованому плануванні лікування, замісній терапії нирок і трансплантаційній нефрології, що став можливим завдяки ШІ. Крім того, вивчається, як штучний інтелект покращує догляд за пацієнтами завдяки дистанційному моніторингу, телемеди-

цині та віртуальним помічникам. Незважаючи на величезні перспективи ШІ, у цьому огляді також обговорюються етичні, нормативні й технічні проблеми, що супроводжують його інтеграцію в клінічну практику. Підкреслюючи перетворювальний потенціал ШІ в нефрології, ми акцентуємо увагу на необхідності подальших досліджень та співпраці для повної реалізації його переваг у покращенні результатів лікування нирок.

Ключові слова: штучний інтелект; нефрологія; хронічна хвороба нирок; машинне навчання; персоналізована медицина

Вакуленко Л.І. 

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Розгляд сімейного випадку Х-зчепленої гіпофосфатемії через призму сучасних методів діагностики й лікування

For citation: *Počki. 2024;13(3):220-227. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.467*

Резюме. Актуальність. Х-зчеплена гіпофосфатемія є найпоширенішою формою спадкового вітамін-D-резистентного рахіту. На сьогодні має місце пізня діагностика, пізній початок лікування і пов'язане з цим значне погіршення якості життя пацієнтів з Х-зчепленою гіпофосфатемією. **Мета:** на прикладі клінічного випадку привернути увагу до проблеми Х-зчепленої гіпофосфатемії, розглянути традиційні й новітні підходи до діагностики та терапії. **Матеріали та методи.** Проаналізований сімейний випадок Х-зчепленої гіпофосфатемії у хлопчика 4 років. **Результати.** У зв'язку з аналізом сімейного випадку розглянуті сучасні підходи до клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики, рекомендовані міжнародними клінічними настановами з діагностики й лікування Х-зчепленої гіпофосфатемії. Проаналізовано причини пізньої діагностики, переваги й недоліки традиційної терапії. Проведено корекцію лікування, що включає препарати фосфату й активного вітаміну D з урахуванням рекомендацій міжнародних клінічних настанов. Наведені новітні дані про лікування Х-зчепленої гіпофосфатемії за допомогою біологічної терапії з використанням препарату буросумаб. Наведені результати короткострокових досліджень ефективності й безпеки буросумабу в дітей і дорослих. **Висновки.** Х-зчеплена гіпофосфатемія — складна спадкова тубулопатія, що вимагає своєчасної діагностики, лікування і ретельного ведення пацієнта мультидисциплінарною командою лікарів. У разі підозри на Х-зчеплену гіпофосфатемію слід якомога раніше провести клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження пацієнта згідно з міжнародними рекомендаціями. Незважаючи на те, що традиційне лікування має обмежену терапевтичну ефективність і побічні ефекти, раннє його призначення пов'язане з кращими результатами для пацієнтів. Значний прогрес у лікуванні гіпофосфатемічного вітамін-D-резистентного рахіту пов'язаний із спрямованою на його патофізіологічні механізми біологічною терапією буросумабом, профіль ефектів якого дозволяє розглядати цю терапію як рятівну.

Ключові слова: діти; гіпофосфатемічний вітамін-D-резистентний рахіт; Х-зчеплена гіпофосфатемія; фосфат-діабет; фактор росту фібробластів 23; біологічна терапія; буросумаб

Вступ

Х-зчеплена гіпофосфатемія (ХГФ) є найпоширенішою формою спадкового рахіту [1–4]. Захворюваність становить 3,9 на 100 000 живонароджених, поширеність — від 1,7 на 100 000 дітей до 4,8 на 100 000 осіб (дітей і дорослих). Приблизно вдвічі частіше реєструється в осіб жіночої статі [1, 2, 5].

Хоча патогенез ХГФ повністю не вивчений, на сьогодні відомо, що ХГФ — це Х-зчеплений домінуючий розлад, який виникає в результаті мутацій у гені гомо-

лога фосфат-регулюючої нейтральної ендопептидази (ФРНЕП), розташованому на Хр22.1 [6–8]. Мутації викликають надмірну продукцію фактора росту фібробластів 23 (ФРФ23) і, отже, надмірну його активність. Це, у свою чергу, зменшує ниркову каналцеву реабсорбцію та збільшує ниркову екскрецію фосфату (Р), що призводить до зниження рівня Р у сироватці крові та, зрештою, до порушення мінералізації кісток і їх патологічних змін [7–10]. Крім того, ФРФ23 знижує активність ниркової 1 α -гідроксилази, тим самим зни-

© 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: Вакуленко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; тел.: +380 (97) 158-88-88

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone: +380 (97) 158-88-88

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

жуючи рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) у сироватці крові, зменшує шлунково-кишкову абсорбцію P, що також знижує рівень P у сироватці крові й погіршує мінералізацію кісток [6, 9, 11, 12]. Ці ефекти пояснюють більшість характерних клінічних ознак ХГФ, включно з рахітом, остео- та одонтомаляцією, непропорційно низьким зростом, які зазвичай розвиваються в пацієнтів протягом першого-другого року життя [1–5].

Тонка регуляція P в організмі повністю залежить від нирок, керованих циркулюючими гормонами (зокрема, паратиреоїдним гормоном (ПТГ), ФРФ23 і дофаміном), інсуліноподібним фактором росту 1, фосфатним навантаженням та іншими агентами. Майже вся ниркова реабсорбція P відбувається в перших сегментах нефронів, коротких проксимальних звивистих каналцях [10]. Відомо, що P необхідний у першу чергу для синтезу й обміну кісткової тканини і забезпечення цілої низки клітинних процесів, включно із синтезом нуклеїнової кислоти, енергетичним метаболізмом (утворення АТФ) і механізмом фосфорилювання/дефосфорилювання сигнальних молекул. Крім того, він є частиною гідроксіапатиту, який є важливою неорганічною сполукою кістки [8–10]. Підтримка рівня P також важлива для забезпечення апоптозу хондроцитів у пластині росту з подальшою мінералізацією. Якщо P недостатньо, хондроцити не переходять у стан апоптозу й остеоїд накопичується без мінералізації, що призводить до затримки росту, рахіту й остеомаляції [13].

Порушення мінералізації кісток може призвести не тільки до деформації кінцівок, низького зросту, остеоартриту, але й до патологічних переломів та інших несприятливих результатів [6, 11].

Багато вчених дійшли висновку, що рання діагностика й адекватне лікування ХГФ мають вирішальне значення для досягнення оптимальних результатів [2, 4, 14, 15].

На сьогодні в Україні існує проблема: оскільки з усіх проявів ХГФ найбільш виражена патологія саме з боку опорно-рухового апарату, сімейні лікарі зазвичай скеровують таких пацієнтів до ортопедів-травматологів, які є першими, а часто і довготривало єдиними, хто лікує цих хворих за допомогою ортопедичних втручань. На жаль, консультування, і в першу чергу дитячого нефролога та суміжних спеціалістів, часто буває відстроченим, запізненим і в кінцевому підсумку впливає на прогноз ХГФ.

Мета дослідження: на прикладі клінічного випадку привернути увагу до проблеми ХГФ, розглянути традиційні й новітні підходи до діагностики та терапії.

Матеріали та методи

У статті розглядається сімейний випадок ХГФ у хлопчика К. 4 років.

На проведення клініко-лабораторно-інструментального дослідження отримано інформовану згоду пацієнта. При проведенні дослідження дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнта, морально-етичних норм і канонів людської

гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації, основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, етичного кодексу вченого України (2009) і наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012).

Результати

Клінічний випадок. Мати 4-річного хлопчика К. звернулась зі скаргами на відставання дитини в рості, затримку прорізування зубів, деформацію черепа, нижніх кінцівок і хребта, періодичні болі в кістках. При об'єктивному огляді одразу привернуло увагу, що дитина має затримку фізичного розвитку (зріст 85 см, вага 13 кг, ІМТ 18 кг/м², висновок — нанізм), психомоторного розвитку, затримку дентації відносно віку, помірну варусну деформацію нижніх кінцівок після вже проведеної ортопедичної корекції (остеосинтезу).

Згідно з анамнезом захворювання, перші зміни з боку опорно-рухового апарату в дитини у вигляді дисплазії лівого кульшового суглоба були діагностовані дитячим ортопедом у 2-місячному віці, а в 5 міс. після проведення рентгенологічного обстеження виявлений підвивих голівки лівої стегнової кістки за рахунок гіоплазії кульшового суглоба. Початок дентації зареєстрований у 8 місяців, у тому ж віці дитина почала сидіти з опорою. У 9-місячному віці на тлі прийому профілактичної дози вітаміну D сімейним лікарем виявлені перші ознаки рахіту — виражені лобні бугри. Хлопчик почав опиратись на ноги в 10 місяців, а впевнено ставати на ніжки — в 1 рік, ходити — в 1 рік 4 місяці. Саме в цьому віці, з початком ходи, і маніфестували основні порушення — варусна деформація нижніх кінцівок, значне відставання в рості, зміна постави, ходи, які в динаміці значно прогресували. У віці 2 роки хлопчик мав вагу 10 кг, ріст 77 см, з приводу чого був консультований ендокринологом, який встановив діагноз: нанізм неуточнений.

У 2-річному віці в дитини вперше зафіксовано зниження в сироватці крові рівня P — 0,77 ммоль/л (N 1,45–1,78) при нормальній концентрації іонізованого Ca — 1,28 ммоль/л (N 1,18–1,32) і $25(\text{OH})\text{D}$ — 41,59 нг/мл (N 30–100).

У 3-річному віці консультований нефрологом. При обстеженні виявлено зниження в сироватці крові рівня P — 0,66 ммоль/л (N 1,45–1,78) при нормальних концентраціях інших показників: загального Ca — 1,26 ммоль/л (N 1,2–1,38), іонізованого Ca — 2,37 ммоль/л (N 2,2–2,7), лужної фосфатази (ЛФ) — 326 Од/л (N 142–335), паратгормону — 7,19 пмоль/л (N 1,3–10,0), кальцитоніну — 7,01 пг/мл (N < 15), $25(\text{OH})\text{D}$ — 51,5 нг/мл (N 30–100). Показник креатиніну в сироватці крові — в межах норми (24,9 мкмоль/л), результати ультразвукового дослідження (УЗД) нирок — також. Встановлено попередній діагноз: фосфат-діабет (?)

У тому ж віці, в 3 роки, хлопчик консультований у КП «Міжобласний центр медичної генетики

і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР» (м. Кривий Ріг). Діагноз: гіпофосфатемічний рахіт (фосфат-діабет). E83.3. Тип успадкування — Х-зчеплений домінантний.

Ортопедична корекція нижніх кінцівок (остеосинтез) проведена у віці 3 роки 2 місяці. Функції опори й ходи поступово покращились. На даний час пацієнт готується до чергової ортопедичної корекції нижніх кінцівок.

На особливу увагу заслуговує сімейний анамнез, згідно з яким у мами хлопчика з 1-річного віку, з початком ходи, спостерігалась помірна варусна деформація нижніх кінцівок, а в 4-річному віці — вивих кульшового суглоба, що потребував іммобілізації. У 15 років жінці проведена ортопедична корекція: остеотомія стегнових і гомілкових кісток з іммобілізацією дистракційно-компресійним апаратом Ілізарова. З приводу патології опорно-рухового апарату мати в дитячому віці спостерігалась і лікувалась виключно дитячим ортопедом. Коли її сину був встановлений діагноз, стало зрозуміло, що захворювання у хлопчика та його матері має генетично обумовлений характер і являє собою сімейний випадок фосфат-діабету. На жаль, мати хлопчика дізналась про своє захворювання тільки в 41 рік, після встановлення діагнозу сину, якого народила в 38 років. На сьогодні мати хлопчика має низький зріст (145 см), варусну деформацію нижніх кінцівок у стегнах і гомілках, остеоартроз колінних суглобів 3-ї стадії, скарги на періодичні болі в колінних суглобах і пародонтоз. Терапія, яку періодично (1 раз на 3–6 міс.) отримує мати: хондроїтин, глюкозамін.

На момент консультації в 4-річному віці хлопчик мав такі результати обстеження: у сироватці крові зниження рівня Р — 0,77 ммоль/л (N 1,05–1,80) при нормальних значеннях іонізованого Са — 1,31 ммоль/л (N 1,16–1,32), підвищений рівень лужної фосфатази — 530 Од/л (N 142–335), нормальні значення паратгормону — 43,6 пг/мл (N 14,9–56,9) і 25-гідроксिवітаміну D — 41,4 нг/мл (N > 20), підвищений рівень соматотропного гормону — 8,43 нг/мл (N 0,8–7,7). Показники добової концентрації та екскреції Са, добової екскреції Р (12,67 ммоль/л) у сечі були в межах норми, а значення добової концентрації Р в сечі — підвищене — 57,6 ммоль/добу (N < 2,60), УЗД нирок — без патологічних змін.

На момент консультації хлопчик отримував терапію: Р активний по 500 мкг тричі на добу, альфакальцидол 1 мг 1 раз на день, вітамін D 2000 МО на добу.

Обговорення

ХГФ, що розглядається в даній статті, є найпоширенішим генетичним розладом гіпофосфатемії, опосередкованої ФРФ23 [8, 14, 15]. Крім цього варіанта, значно рідше реєструються: автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт, фіброзна дисплазія кісток, синдром Мак-К'юна — Олбрайта і синдром епідермального невиса, також відомий як синдром шкірно-скелетної гіпофосфатемії. Серед набутих форм опосередкованої ФРФ23 гіпофосфатемії основною є пухлинно-індукована остеомаляція [8, 9, 15].

У 2019 році були опубліковані вичерпні міжнародні клінічні практичні настанови з діагностики й лікування ХГФ, засновані на доказах: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia [1]. У подальшому з метою сприяння адекватному лікуванню захворювання в багатьох країнах Європи окремо була проведена адаптація клінічних настанов [2–6].

ХГФ зазвичай маніфестує в ранньому дитинстві проявами рахіту, хоча сімейний анамнез може стати причиною діагностики ще до появи видимих клінічних ознак [17]. На жаль, у даному випадку у зв'язку з тим, що патологія в матері хлопчика не була встановлена, сімейний анамнез хоча і був наявним, проте не сприяв ранній діагностиці. Тому, незважаючи на сімейний анамнез, у цьому випадку маємо справу із запізнілою діагностикою ХГФ.

Найбільш поширеними клінічними проявами ХГФ є затримка росту й порушення ходи, так звана перевальна хода, деформації колін, рахіт, біль у кістках, аномальний розвиток зубів і поява спонтанних зубних абсцесів, втрата слуху, ентезопатія та остеоартрит, пов'язані з нижніми деформаціями кінцівок і хребта.

Діагноз встановлюється на підставі фізичного огляду, лабораторних досліджень, візуалізаційних досліджень і сімейного анамнезу; генетичний аналіз може підтвердити діагноз, якщо мутація виявлена, але він не є суворо необхідним для встановлення діагнозу [2, 3, 15].

Нижче наводимо детальний опис змін, характерних для ХГФ, виявлених лікарем-ортопедом у хлопчика, клінічний випадок якого ми розглядаємо в даній статті: функція опорно-рухового апарату обмежена й різко порушена. Має місце порушення функції опори — дитина не утримує рівновагу. Хода нестійка, вимушена, на напівзгинутих кінцівках, рухи в кульшових суглобах обмежені, особливо відведення і ротація. Дитина швидко втомлюється під час ходи, шкутильгає. Варусна деформація нижніх кінцівок у стегнах і гомілках. S-подібна деформація хребта в грудному і поперековому відділах. Значне обмеження рухів у хребті.

У цілому захворювання на ХГФ пов'язане зі значним погіршенням якості життя як дітей, так і в дорослих, ключову роль у цьому відіграють структурні аномалії, пов'язані з болем і функціональними обмеженнями, які зберігаються, незважаючи на лікування [3].

Розглянемо рекомендації щодо клінічного, лабораторного й інструментального обстеження пацієнта в разі підозри на ХГФ залежно від віку.

Хочемо акцентувати увагу на декількох причинах гіподіагностики/пізньої діагностики ХГФ у дітей.

Згідно з даними дослідників, активність ЛФ у сироватці крові дітей, хворих на ХГФ, зазвичай підвищується не одразу, а з віком, у той час як у дорослих цей показник більш маніфестний [11]. На цей факт слід звертати особливу увагу під час встановлення діагнозу. Саме ця особливість ускладнила своєчасну діагностику у випадку, що розглядається в даній публікації. Так, значення ЛФ у 3-річному віці в дитини ще було нормальним, через що остаточний діагноз встановлений

не був, терапія не призначалась, а вже через 12 місяців, у 4 роки, значення ЛФ підвищилось.

На думку дослідників, до відтермінування своєчасної діагностики призводить і те, що, на жаль, клінічні лабораторії часто не вказують нормальні вікові діапазони Р для дітей і лікарі вимушені орієнтуватись на нормативні значення дорослих, у той час як нормальні значення Р у дорослих значно нижчі, ніж у дітей, особливо в немовлят [2, 11]. За даними різних дослідників, концентрація Р у сироватці змінюється залежно від віку, при цьому найвища реєструється саме в немовлят. Так, контрольний діапазон Р у дітей становить від 4,5 до 8,3 мг/дл (1,50–2,65 ммоль/л), коефіцієнт перерахунку — 0,322, порівняно з 2,5–4,5 мг/дл (0,8–1,5 ммоль/л) у дорослих [9, 13].

Рекомендації щодо лікування дітей. Розглянемо підходи щодо лікування згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями з діагностики й лікування ХГФ [1].

Традиційне лікування ХГФ. Початкове лікування ХГФ поєднує комбінацію перорального прийому препаратів фосфору (фосфатні солі) й активного вітаміну D як замісної терапії (кальцитріолу або альфакальцидолу) одразу після встановлення діагнозу [13]. Раннє традиційне лікування дітей із ХГФ пов'язане з кращими результатами для росту і скелета [19]. Є переконливі докази того, що принаймні результати росту покращуються, коли традиційне лікування починається у віці до одного року. Однак низький зріст залишається поширеним проявом ХГФ, досить часто пацієнти потребують корекції деформації кісток, лікування зубів або навіть введення гормону росту [3, 17].

Препарати фосфору. Лікувальні дози перорального фосфату, згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями, варіюють залежно від віку і тяжкості фенотипу. Консенсусу щодо оптимальної дози на сьогодні не існує. Рекомендована початкова доза препаратів Р ста-

Таблиця 1. Початкова клінічна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Клінічна оцінка	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Діаграма динаміки росту	✓	✓	✓
Ознаки рахіту і/або деформації ніг	✓	✓	✓
Вимірювання IMD та ICD ^a	✓	✓	✓
Окружність голови і форма черепа	✓		Н/в
Неврологічний огляд (наслідки краніосиностозу і стенозу хребта)	✓	✓	✓
Оцінка слуху	Н/в	✓	✓
Огляд зубів і порожнини рота ^b	✓	✓	✓
Функція опорно-рухового апарату (хода)	Н/в	✓	Н/в

Примітки: Н/в — не визначають; ^a — IMD — міжмалеолярна відстань — відстань між двома гомілковостопними суглобами; ICD — міжвиросткова відстань — відстань між двома виростками стегнової кістки; ^b — починаючи з 3 років.

Таблиця 2. Початкова лабораторна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Лабораторні дослідження	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Кров: кальцій, фосфат, креатинін	✓	✓	✓
Разова сеча: кальцій, фосфат і креатинін ^c	✓	✓	✓
TmP/GFR ^d — максимальна швидкість ниркової каналцевої реабсорбції фосфату/швидкість клубочкової фільтрації	✓	✓	✓
Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації	✓	✓	✓
25(OH)D	✓	✓	✓
1,25(OH) ₂ D	✓	✓	✓
Паратгормон	✓	✓	✓
ЛФ сироватки крові (діти); кісткова ЛФ (дорослі)	✓	✓	✓
Інтактний фактор росту фібробластів ФРФ23 (у разі негативного сімейного анамнезу)	✓	✓	✓

Примітки: ^c — верхній нормальний діапазон співвідношення кальцію/креатиніну (моль/моль): 2,2 (< 1 рік), 1,4 (1–3 роки), 1,1 (3–5 років), 0,8 (5–7 років) і 0,7 (> 7 років); ^d — нормальний діапазон у немовлят і дітей (від 6 місяців до 6 років): 1,2–2,6 ммоль/л; дорослі: 0,6–1,7 ммоль/л; ^e вебкалькулятор цього показника.

новить 20–60 мг/кг маси тіла на добу (0,7–2,0 ммоль/кг на добу) елементарного Р для немовлят і дітей дошкільного віку, яку слід коригувати відповідно до клінічних проявів рахіту, поліпшення динаміки росту, рівня ЛФ і ПТГ. Фосфатні добавки рекомендують приймати не менше за 4–6 разів на день пацієнтам з високим рівнем ЛФ, а після нормалізації її рівня в сироватці крові слід зменшити кратність прийому до 3–4 разів на день. У випадках недостатньої клінічної відповіді дози фосфатних добавок слід поступово збільшувати, але максимальна доза не повинна перевищувати 80 мг/кг/добу (на основі елементарного фосфору). Це запобігатиме шлунково-кишковим розладам і гіперпаратиреозу. У випадку появи побічних ефектів дозу слід відкоригувати, зменшивши разову дозу і/або кратність прийому препаратів Р [1, 3–6].

У пацієнтів з помірними фенотиповими проявами, наприклад у немовлят, у яких діагностовано сімейні випадки, рекомендовані низькі дози препаратів фосфору [1].

Препарати активного вітаміну D. Препарати Р завжди слід приймати з препаратами активного вітаміну D (кальцитріол або альфакальцидол) для протидії дефіциту кальцитріолу і нирковому виснаженню Р, запобігання вторинному гіперпаратиреозу і збільшенню всмоктування Р з кишечника [1–4].

Оптимальна доза варіює залежно від декількох факторів. По-перше, потреби в активному вітаміні D вищі в ранньому дитинстві та в період статевого дозрівання (у фази росту), по-друге, дозу потрібно коригувати відносно рівнів ЛФ і ПТГ у сироватці крові й екскреції кальцію із сечею. Не слід забувати, що великі дози активного вітаміну D сприяють росту і загоєнню кісток, але пов’язані з підвищеним ризиком гіперкальціурії та нефрокальцинозу. І навпаки, недостатні дози активного вітаміну D зазвичай пов’язані з низьким всмоктуванням кальцію в кишечнику, низьким виведенням кальцію із сечею, стійким рахітом і високим рівнем ЛФ і/або ПТГ.

Стосовно препаратів активного вітаміну D — кальцитріол можна давати один або два рази на день, тоді як альфакальцидол — один раз на день, що обумовле-

но довшим періодом напіввиведення останнього. А от біодоступність кальцитріолу при пероральному прийомі приблизно вдвічі вища, ніж альфакальцидолу. Тому еквівалентна доза альфакальцидолу в 1,5–2 рази перевищує дозу кальцитріолу. Отже, одна вечірня доза кальцитріолу може допомогти запобігти надмірному всмоктуванню кальцію після прийому їжі та, отже, гіперкальціурії.

Початкова доза кальцитріолу становить 20–30 нг/кг маси тіла, альфакальцидолу — 30–50 нг/кг маси тіла щодня. У пацієнтів, старших за 12 місяців, лікування можна починати емпірично з дозування 0,5 мкг кальцитріолу або 1 мкг альфакальцидолу на день і коригувати його на основі клінічної та біохімічної відповіді [1].

Якщо дитина не рухається протягом тривалого періоду, терапію активними препаратами вітаміну D слід зменшити або припинити і відновити, як тільки пацієнт відновить ходу.

Нативний вітамін D і кальцій. Як і в здорових дітей, дефіцит 25(OH)D у дітей із ХГФ слід коригувати в разі його дефіциту додаванням нативного вітаміну D (холекальциферолу або ергокальциферолу). Згідно з настановами, регулярні добавки кальцію не рекомендовані, достатньо щоденного дієтичного контролю за вживанням продуктів, які містять кальцій.

Лікування дорослих пацієнтів з ХГФ. Існує думка, що після досягнення пацієнтом повноліття обмін кісткової тканини зменшується, а закриття епіфізарних пластин визначає різну потребу в лікуванні. Деякі не лікуються зовсім, дехто потребує лише низької дози кальцитріолу, у поодиноких випадках потрібний і кальцитріол, і Р [13]. Мати пацієнта, клінічний випадок якого розглядається в цій статті, не отримує традиційного лікування ХГФ.

Недоліки й ускладнення традиційного лікування ХГФ. Традиційна терапія ХГФ є замісною, але вона не діє на патофізіологію гіпофосфатемії, спричиненої ФРФ23 [4]. Звичайна терапія намагається усунути наслідки надлишку ФРФ23 (низький вміст фосфату і 1,25(OH)₂D), але не блокує ефекти ФРФ23, навпаки, численні дослідження фактично продемонстрували збільшення рівня ФРФ23 під час терапії ХГФ [17, 20].

Таблиця 3. Початкова інструментальна оцінка згідно з міжнародними клінічними практичними настановами з діагностики та лікування ХГФ [1]

Інструментальні дослідження	Вік пацієнта		
	< 5 років	5–18 років	Дорослі
Рентгенографія зап’ястка, і/або коліна, і/або гомілковостопного суглоба (рахіт)	✓	✓	Н/в
Стандартизована передньозадня рентгенограма, виконана з вирівнюванням стоячих кінцівок (за можливості з використанням техніки низьких доз) ^е	✓	✓	✓
Стоматологічна ортопантомограма ^г	Н/в	✓	✓
MPT головного мозку ^з	✓	✓	✓
УЗД нирок (нефрокальциноз)	✓	✓	✓

Примітки: Н/в — не визначають; ^е — система з низьким рівнем опромінення (наприклад, EOS), перевірте наявність псевдопереломів у дорослих; ^г — за наявності клінічних потреб; ^з — за наявності морфології черепа на користь краніосиностозу або клінічних ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску (наприклад, постійний головний біль або блювання).

Пояснюється це тим, що у відповідь на підвищення концентрації позаклітинного Р при лікуванні фосфатними препаратами остеобласти синтезують гормон ФРФ23 [16]. Тобто традиційна терапія додатково підвищує рівень ФРФ23, а отже, ниркову втрату Р, що призводить до формування порочного кола, яке може обмежити її ефективність [1]. Звичайна терапія не покращує каналцеву реабсорбцію Р у пацієнтів з ХГФ. У результаті ниркові втрати фосфату зберігаються і навіть збільшуються, що може сприяти як деяким обмеженням традиційної терапії, так і її ускладненням, зокрема нефрокальцинозу [4, 9, 17]. Лікування кальцитріолом і фосфатними добавками може покращити мінералізацію кісток у пацієнтів із ХГФ, але їх використання не усуває основні недоліки реабсорбції Р у нирках і продукції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, спричинені надмірною активністю ФРФ23 [6]. Таке лікування покращує, але не нормалізує ріст кісток, тому деяким пацієнтам все одно потрібна операція для виправлення деформацій [13].

Крім того, прихильність до традиційної терапії обмежена, з одного боку, необхідністю частих щоденних прийомів фосфату, а з іншого боку, побічними ефектами, такими як шлунково-кишкові симптоми, вторинний/третинний гіперпаратиреоз і нефрокальциноз [4, 9, 17].

Саме розвиток шлунково-кишкового дистресу, гіперкальціємії, нефрокальцинозу і гіперпаратиреозу є причиною невдалого лікування в значній частини пацієнтів [1].

Кальциміметики, лікування якими слід розглянути в пацієнтів зі стійким вторинним гіперпаратиреозом, теж мають серйозні побічні ефекти: гіпокальціємію, подовження інтервалу QT. У кінцевому підсумку у випадку третинного гіперпаратиреозу (персистуючого гіперкальціємічного гіперпаратиреозу), незважаючи на оптимізовану активну терапію вітаміном D і цинакальцетом, слід розглянути питання про проведення паратиреоїдектомії.

Корекція лікування пацієнта. З урахуванням того, що рівень ЛФ сироватки крові на тлі отримуваної терапії в пацієнта, клінічний випадок якого ми розглядаємо, залишався підвищеним, була проведена корекція лікування. Перерахувавши добову дозу Р, виявили, що вона становила 600 мг (у таблетці 500 мкг міститься 200 мкг елементарного Р), що становило 46 мкг/кг/добу. Тому було прийняте рішення збільшити кратність прийому препарату Р до чотирьох разів, тоді добова доза становитиме 800 мкг з розрахунку 61,5 мкг/кг/добу. Вітамін D і альфакальцидол залишили в тому ж дозуванні з акцентом на більш оптимальний прийом останнього у вечірній час. Ефективність терапії рекомендовано контролювати за рівнем у сироватці крові Р, Са, ЛФ, паратгормону і визначенням у разовій порції сечі кальцію, фосфату, креатиніну, співвідношення Са/креатиніну, співвідношення максимальної швидкості ниркової каналцевої реабсорбції фосфату/ШКФ (показник TmP/GFR).

Новітні методи лікування ХГФ. Біологічна терапія. Буросумаб, повністю людське рекомбінантне моноклональне антитіло, був розроблений для патогене-

тичного усунення дефектів, які виникли в результаті мутацій у гені ФРНЕП. Безпосереднього зв'язуючись із ФРФ23, буросумаб пригнічує передачу сигналів ФРФ23, тим самим збільшує каналцеву реабсорбцію Р і зменшує його ниркову екскрецію, а також підвищує рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці крові та збільшує шлунково-кишкову абсорбцію фосфату. У результаті підвищується рівень Р у сироватці крові і, зрештою, покращується мінералізація кісток і знижуються ризики ускладнень захворювання [12–14, 17–20].

У 2018 році буросумаб затверджений для лікування ХГФ одразу трьома агентствами: ЕМА, FDA та NICE, як монотерапія для лікування як пацієнтів із ХГФ, які раніше не отримували традиційну терапію, так і тих, які вже лікувались починаючи з 1-го року життя [17, 18, 20]. За тиждень до початку лікування буросумабом традиційну терапію рекомендовано припинити. Схема лікування в дітей полягає у підшкірному введенні буросумабу в дозуванні 0,8 мг/кг кожні 2 тижні. У тому випадку, якщо нормальний рівень Р у сироватці крові не досягається, можливе збільшення дози на 0,4 мг/кг. Максимальна доза становить 2 мг/кг. Біодоступність буросумабу завдяки добрій підшкірній абсорбції становить майже 100 %. Максимальні рівні досягаються в інтервалі 7,0–8,5 дня, період напіврозпаду — 16,4 дня [18].

У даний час проводиться декілька неконтрольованих відкритих досліджень. Одне з них — відкрите дослідження 2-ї фази 52 дітей віком від 1 до 12 років. Мета дослідження: дослідити динаміку біохімічних показників на 40-й і 64-й тижні від початку лікування, дотримуючись шкали тяжкості рахіту (за шкалою Thacher) [18]. Результати короткострокових ефектів буросумабу в цьому дослідженні — стійке покращення рівня Р у сироватці крові всіх пацієнтів з позитивною динамікою в кінцевих точках ефективності: зменшення проявів рахіту, збільшення лінійного росту, поліпшення фізичної активності, зменшення болю. Отримані результати, які свідчать про терапевтичну користь у педіатричній популяції, порівняно з обмеженим клінічним поліпшенням на тлі звичайної терапії стали підґрунтям для початку 3-ї фази дослідження подальшої ефективності й безпеки буросумабу [18].

Обнадійливі результати, які можуть суттєво змінити лікування маленьких дітей із ХГФ, отримали у відкритому дослідженні фази 2, яке проводилось у трьох лікарнях США. Дослідники встановили, що буросумаб підвищував рівень Р у сироватці крові, зменшував клінічні прояви рахіту і запобігав ранньому зниженню росту в 13 дітей віком від 1 до 4 років з ХГФ і при цьому мав сприятливий профіль безпеки [12].

Нещодавно L.M. Ward зі співавт. подали результати 64-тижневого відкритого рандомізованого контрольованого дослідження фази 3, яке проводилось в 16 академічних центрах світу. Дослідники вивчали ефективність і безпеку буросумабу у двох вікових групах дітей із ХГФ: молодшій (< 5 років, n = 26) і старшій (5–12 років, n = 35). Із 61 дитини буросумаб отримували 29 (молодші, n = 14; старші, n = 15), а 32 продовжували індивідуальне традиційне лікування препаратами Р

і вітаміну D відповідно до рекомендацій (молодші, $n = 12$; старші, $n = 20$). Отримані дані дозволили зробити висновок про значно кращі результати в обох вікових групах, зокрема щодо проявів рахіту, деформації нижніх кінцівок, показника росту і ЛФ, у групі буросумабу порівняно з дітьми, які отримували традиційну терапію [19].

Дослідження ефективності буросумабу проводяться і в дорослій популяції. Повідомляється про дослідження 134 дорослих: рандомізоване 24-тижневе плацебо-контрольоване дослідження з подальшим відкритим періодом такої ж тривалості. Первинна кінцева точка — нормалізація рівня Р, вторинна кінцева точка — біль і показники функціональної здатності. Буросуаб призначався 1 раз на 4 тижні в дозуванні 1 мг/кг, максимум — 90 мг/ін'єкцію. Нормалізація Р у сироватці крові зареєстрована в 94 % пацієнтів, які отримували буросуаб, у той час як у групі плацебо — у 7 %. Загоєння переломів у пацієнтів з лікуванням буросуабом збільшилося в 16,7 раза порівняно з групою плацебо. Усі результати тестів на біль та інвалідність значно покращилися залежно від часу у хворих, які отримували буросуаб [20].

Недоліки біологічної терапії ХГФ. Суттєвим недоліком біологічної терапії буросуабом є її висока вартість. Якщо для дорослого пацієнта середня доза становить 50–90 мг/ін'єкцію, то вартість становить приблизно 180–290 тисяч євро/рік залежно від маси тіла [5]. Деякі країни вже мають державні програми, завдяки яким пацієнти можуть отримувати терапію безкоштовно. В Україні, на жаль, такої програми поки що немає.

Дослідження короткострокової ефективності буросумабу показали, що поліпшення має оборотний характер: пацієнти, які припинили попереднє лікування за 21 місяць до включення в наступне дослідження, мали початкові симптоми майже такої ж інтенсивності й частоти, як і пацієнти, які ніколи не отримували лікування. Отже, тривалість лікування має бути адаптована до наявності симптомів, оскільки мутація ФРНЕП постійно викликає біологічні розлади [5, 17].

Лабораторний контроль у тому випадку, коли пацієнт отримує буросуаб, повинен бути більш широким і ретельним порівняно з традиційною терапією [17].

Серед найчастіших побічних ефектів лікування буросуабом дослідники вказують почервоніння навколо місця ін'єкції, головний біль і біль у кістках кінцівок [17, 18].

Перспективи. Сьогодні вчені наголошують на необхідності подальших достатньо потужних клінічних досліджень, які б надали змогу конкретно визначити, чи має позитивний вплив початок лікування буросуабом у більш ранньому (а не в пізньому) віці на ріст, деформацію нижніх кінцівок і ризик зубних абсцесів. Заслугує на подальше вивчення також з'ясування зв'язку між генотипом ФРНЕП і результатами, отриманими при використанні різних схем лікування. Необхідна програма моніторингу, що забезпечить довгострокову (10 років) оцінку пацієнтів, які отримують лікування буросуабом або без нього [19].

Висновки

Гіпофосфатемічний вітамін-D-резистентний рахіт — складна спадкова тубулопатія, що вимагає своєчасної діагностики, медикаментозного і хірургічного лікування, ретельного ведення пацієнта мультидисциплінарною командою. У разі підозри на ХГФ якомога раніше слід провести клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження пацієнта згідно з міжнародними рекомендаціями.

Незважаючи на те, що традиційна терапія має обмежену терапевтичну ефективність і побічні ефекти, раннє її призначення пов'язане з кращими результатами для пацієнтів.

Значний прогрес у лікуванні гіпофосфатемічного вітамін-D-резистентного рахіту пов'язаний із спрямованою на його патофізіологічні механізми біологічною терапією буросуабом.

Профіль ефектів дозволяє розглядати терапію буросуабом як рятівну і продовжувати дослідження для оцінки його довгострокових переваг і ризиків.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Подяка. Автор висловлює подяку професору О. Левченко за консультативну допомогу пацієнту, клінічний випадок якого розглядається в даній статті, і готовність сприяти отриманню пацієнтом біологічної терапії в Нідерландах.

References

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul;15(7):435–455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
2. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 19;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543.
3. González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-Del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Med Clin (Barc)*. 2022 Aug 12;159(3):152.e1–152.e12. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.029.
4. Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(10):1051–1056. doi: 10.1530/EC-20-0291.
5. Lafage-Proust MH. What are the benefits of the anti-FGF23 antibody burosumab on the manifestations of X-linked hypophosphatemia in adults in comparison with conventional therapy? A review. *Ther Adv Rare Dis*. 2022 Feb 21;3:26330040221074702. doi: 10.1177/26330040221074702.
6. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34(11):497–506. doi: 10.1007/s40267-018-0560-9.

7. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 26;14(1):58. doi: 10.1186/s13023-019-1014-8.
8. Rausch S, Föller M. The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflugers Arch*. 2022 Mar;474(3):281-292. doi: 10.1007/s00424-022-02668-w.
9. Kritmetapak K, Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract*. 2023 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1016/j.eprac.2022.09.007.
10. Walker V. The Intricacies of Renal Phosphate Reabsorption-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4684. doi: 10.3390/ijms25094684.
11. Imel EA, White KE. Pharmacological management of X-linked hypophosphataemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun;85(6):1188-1198. doi: 10.1111/bcp.13763.
12. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3.
13. Marques JVO, Moreira CA, Borba VZC. New treatments for rare bone diseases: hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):658-665. doi: 10.20945/2359-3997000000555.
14. Bacchetta J, Rothenbuhler A, Gueorguieva I, et al. X-linked hypophosphatemia and burosumab: Practical clinical points from the French experience. *Joint Bone Spine*. 2021 Oct;88(5):105208. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105208.
15. Rush ET, Johnson B, Aradhya S, et al. Molecular diagnoses of X-linked and other genetic hypophosphatemias: results from a sponsored genetic testing program. *J Bone Miner Res*. 2022 Feb;37(2):202-214. doi: 10.1002/jbmr.4454.
16. Athonvarangkul D, Insogna KL. New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. *Calcif Tissue Int*. 2021 Jan;108(1):143-157. doi: 10.1007/s00223-020-00705-3.
17. Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Jun;19(3):271-277. doi: 10.1007/s11914-021-00669-9.
18. Jurca CM, Iuhas O, Kozma K, et al. Effects of Burosumab Treatment on Two Siblings with X-Linked Hypophosphatemia. Case Report and Literature Review. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 4;13(8):1392. doi: 10.3390/genes13081392.
19. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of Burosumab Compared with Conventional Therapy on Younger vs Older Children with X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253. doi: 10.1210/clinem/dgac296.
20. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period after a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int*. 2019 Sep;105(3):271-284. doi: 10.1007/s00223-019-00568-3.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024 ■

Information about author

Liudmyla Vakulenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net, phone: +380 (97) 158-88-88; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

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

Acknowledgments. The author expresses his gratitude to Professor O. Levchenko for consulting the patient, whose clinical case is considered in this article, and for his willingness to help the patient receive biological therapy in the Netherlands.

L.I. Vakulenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Consideration of a family case of X-linked hypophosphatemia through the prism of modern diagnostic and treatment methods

Abstract. Background. X-linked hypophosphatemia is the most common form of hereditary vitamin D-resistant rickets. Today, there is a late diagnosis, later treatment start and a significant deterioration in the quality of life of patients with X-linked hypophosphatemia. The aim of the study is to use a clinical case as an example in order to draw attention to the problem of X-linked hypophosphatemia and consider traditional and novel approaches to the diagnosis and therapy. **Materials and methods.** We analyzed a family case of X-linked hypophosphatemia in a 4-year-old boy. **Results.** Based on the analysis of a family case, modern approaches to clinical, laboratory and instrumental diagnosis recommended by international clinical guidelines for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia are considered. The causes for late diagnosis, advantages and disadvantages of traditional therapy are analyzed. Treatment was adjusted including phosphate and active vitamin D preparations, taking into account international clinical guidelines. The latest data are presented on the treatment of X-linked hypophosphatemia with

biological therapy using burosumab. The results of short-term studies on the efficacy and safety of burosumab in children and adults are described. **Conclusions.** X-linked hypophosphatemia is a complex hereditary tubulopathy requiring timely diagnosis, treatment and thorough patient management by a multidisciplinary team of doctors. Once X-linked hypophosphatemia is suspected, a clinical, laboratory and instrumental examination of a patient should be carried out in accordance with international recommendations. Although traditional therapy has limited therapeutic efficacy and side effects, its early initiation is associated with better outcomes. A significant progress in the treatment of hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets was achieved due to the biological therapy with burosumab aimed at its pathophysiological mechanisms. The profile of burosumab effects allows this therapy to be considered life-saving. **Keywords:** children; hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets; X-linked hypophosphatemia; phosphate diabetes; fibroblast growth factor 23; biological therapy; burosumab

Колісник О.С.¹, Бібік Т.А.², Антонюк О.Я.^{1,3} ¹Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вплив супутньої патології на перебіг пієлонефриту у військовослужбовців — учасників бойових дій

For citation: *Pochki*. 2024;13(3):228-232. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.468

Резюме. Актуальність. Пієлонефрит (ПН) — це інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію, викликане неспецифічною бактеріальною флорою. ПН призводить до формування вогнищезового нефросклерозу та характеризується високим ризиком рецидивування, спричиняючи в частині випадків хронічну хворобу нирок (ХХН). У 2017 р. у світі зареєстровано 697,5 млн випадків ХХН, що відповідає стандартизованому за віком рівню поширеності ХХН 8724 на 100 тис. населення, а 1,2 млн випадків смерті трапилося через ХХН. В Україні за цей період зареєстровано 7,8 млн випадків ХХН (стандартизована за віком поширеність ХХН становить 11 571 на 100 тис. населення). **Мета:** проаналізувати зв'язок між наявністю коморбідної патології та тривалістю стаціонарного лікування військовослужбовців — учасників бойових дій із ПН. **Матеріали та методи.** Дослідження перебігу ПН у військовослужбовців проведено в клініці нефрології НВМКЦ «ГВКГ» за період із 2021 по 2023 р. Основними джерелами інформації були: медична книжка військовослужбовця (форма 2), медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о), книга обліку хворих у клініці. Для оцінки коморбідності використовувався індекс Чарлсона. Захворювання військовослужбовців встановлювали відповідно до МКХ-10. Статистична обробка здійснювалася за допомогою програм Excel та Statistica 12. **Результати.** Середній вік військовослужбовців становив $44,23 \pm 10,12$ року. Коморбідна патологія спостерігалася у 102 пацієнтів із 118 (86,44 %). Встановлено, що найбільш поширеними коморбідними захворюваннями серед тих, що використовувалися для розрахунку індексу коморбідності Чарлсона, у військовослужбовців із ПН були хвороби системи кровообігу — 47,46 % ($2,31 \pm 0,65$ бала), хвороби органів травлення — 11,86 % ($1,83 \pm 0,69$ бала), хвороби ендокринної системи — 9,32 % ($2,41 \pm 0,67$ бала), респіраторні захворювання — 6,78 % ($1,16 \pm 0,39$ бала), хвороби кістково-м'язової системи — 4,2 % ($1,5 \pm 0,40$ бала), інші класи хвороб — 6,8 % ($1,40 \pm 0,51$ бала). Усього за основними класами хвороб середній індекс коморбідності Чарлсона становив $1,97 \pm 0,42$ бала ($n = 102$). Наведені результати дають змогу оцінити вплив супутньої патології на перебіг та тривалість лікування військовослужбовців із ПН у стаціонарних умовах за основними класами хвороб. **Висновки.** Встановлено, що найбільш поширеними коморбідними захворюваннями серед військовослужбовців із ПН були хвороби системи кровообігу — 47,46 %, хвороби органів травлення — 11,86 %, хвороби ендокринної системи — 9,32 % та хвороби системи дихання — 6,78 %. Доведено, що вік впливає на терміни перебування пацієнтів у стаціонарі ($\chi^2 = 34,93$; $df = 9$; $p < 0,001$). У свою чергу, з віком кількість супутніх захворювань зростає і відповідно зростає ліжко-день. За допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та Кендалла встановлено зв'язок між тривалістю лікування в стаціонарі та наявністю супутньої патології у пацієнтів, що свідчить про збільшення кількості днів перебування в стаціонарі у пацієнтів із мультиморбідністю ($r = 0,7344$; $p < 0,001$; $n = 118$). Враховуючи високі ризики ускладнень ПН, важливе значення має своєчасне спрямування пацієнтів на стаціонарне лікування в профільне відділення. Принципи лікування базуються на засадах доказової медицини і передбачають персоналізований підхід до оцінки ризиків для запобігання виникненню ускладнень.

Ключові слова: мультиморбідність; коморбідність; індекси коморбідності; тривалість лікування; персоналізований підхід

© 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: Колісник Олег Сергійович, полковник медичної служби, начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», вул. Госпітальна, 18, м. Київ, 01133, Україна; e-mail: oskolisnyk@ukr.net
For correspondence: Kolisnyk O.S., Colonel MS, Head of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Hospitalna st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine; e-mail: oskolisnyk@ukr.net

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

Вступ

Пієлонефрит (ПН) — це інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію, викликане неспецифічною бактеріальною флорою. ПН часто викликає нефросклероз із послідовною втратою функціонуючих нефронів, що в подальшому може спричинити прогресуюче порушення функції нирок, особливо при рецидивуючому перебігу, із розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН) [1–6].

Зберігаються негативні тенденції до зростання захворюваності населення на хвороби сечостатевої системи в Україні, зокрема серед військовослужбовців. Крім рецидиву ПН (у 20–30 %), можуть виникати інші тяжкі ускладнення, як-от гостре пошкодження нирок, сепсис, септичний шок зі зростанням ризику летальності при виникненні таких ускладнень. Також ПН може викликати абсцес нирки, паранефральний абсцес, емфізематозний пієлонефрит, особливо при імуносупресії, зокрема при цукровому діабеті, що актуалізує питання контролю коморбідної патології.

У 2017 р. у світі зареєстровано 697,5 млн випадків ХХН, що відповідає стандартизованому за віком рівню поширеності ХХН 8724 на 100 тис. населення, а 1,2 млн випадків смерті трапилося через ХХН. В Україні зареєстровано 7,8 млн випадків ХХН (стандартизована за віком поширеність ХХН становить 11 571 на 100 тис. населення). Це все призводить до зростання інвалідності, потреби в нирковозамісній терапії, смертності населення, економічного навантаження на суспільство, спричиняючи як прямі, так і непрямі економічні збитки [7–9].

Метою роботи було визначено аналіз зв'язку між наявністю коморбідної патології та тривалістю стаціонарного лікування військовослужбовців — учасників бойових дій із ПН.

Матеріали та методи

Нами проведено ретроспективне дослідження перебігу ПН у військовослужбовців, які знаходились на лікуванні в клініці нефрології НВМКЦ «ГВКГ» за період із 2021 по 2023 р. Основними джерелами інформації були: медична книжка військовослужбовця (форма 2), медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о), книга обліку хворих у клініці. Захворювання військовослужбовців та класи хвороб встановлювали відповідно до МКХ-10. Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакетів Excel та Statistica 12. Для стандартизації підходів щодо оцінки коморбідності було створено електронну таблицю, в якій відмічали наявність у одного пацієнта різних за етіологією та патогенезом захворювань. Для оцінки коморбідності вико-

ристовувався індекс коморбідності Чарлсона (Charlson Comorbidity Index (CCI) та CA-COI-Combined Age Charlson Comorbidity Index) [9]. Для розрахунку залежності показників від наявної супутньої патології автори керувались критеріями бальної оцінки індексу, сумуючи бали з урахуванням віку та соматичної патології для об'єктивізації, зважаючи на їх комбінацію.

Результати та обговорення

Інфекції сечовивідних шляхів, зокрема пієлонефрит, потребують своєчасної госпіталізації в стаціонар для дообстеження і проведення лікування (зокрема, антибактеріальної терапії), що визначає боездатність підрозділу і спричиняє санітарні втрати через небойову терапевтичну патологію. Гострі інфекції сечостатевої системи мають тенденцію до хронізації, є ризик виникнення хронічної хвороби нирок. Також вони погіршують перебіг основної нозології чи наслідків поранення/травмування, збільшуючи тривалість стаціонарного лікування, часом за рахунок ризику розвитку гострого ушкодження нирок, виникнення потреби в замісній нирковій терапії, оперативному лікуванні тощо.

Все це обумовлює особливості надання медичної допомоги контингенту військовослужбовців із патологією сечостатевої системи запального генезу, що особливо актуалізується в умовах збройної агресії РФ проти України. Тому завданням нашого дослідження було проаналізувати особливості впливу супутніх захворювань на перебіг пієлонефриту у військовослужбовців.

Коморбідна патологія спостерігалася у 102 пацієнтів із 118 (86,44 %). Середній вік військовослужбовців становив $44,23 \pm 10,12$ року.

Аналіз відповідності кількісних показників, які визначали тривалість лікування та коморбідність у військовослужбовців із пієлонефритом, здійснювався з використанням непараметричних методів оцінки, що показано в табл. 1.

Встановлено, що найбільш поширеними коморбідними захворюваннями серед тих, що використовувалися для розрахунку індексу коморбідності Чарлсона у військовослужбовців із ПН (табл. 2), були хвороби системи кровообігу — 47,46 % ($2,31 \pm 0,65$ бала), хвороби органів травлення — 11,86 % ($1,83 \pm 0,69$ бала), хвороби ендокринної системи — 9,32 % ($2,41 \pm 0,67$ бала), респіраторні захворювання — 6,78 % ($1,16 \pm 0,39$ бала), хвороби кістково-м'язової системи — 4,2 % ($1,50 \pm 0,40$ бала), інші класи хвороб — 6,8 % ($1,40 \pm 0,51$ бала). Усього ($n = 102$) за основними класами хвороб індекс коморбідності Чарлсона становив $1,97 \pm 0,42$ бала. За класами хвороб серед 102 пацієнтів коморбідність за нозологіями розподіляла-

Таблиця 1. Основні параметри вибірки для непараметричних методів оцінки

Показник	Кількість спостережень, n	Медіана, Me	Квартили, 25 %; 75 %
Тривалість лікування (ліжко-день), n	118	11,93	10; 19
Коморбідність, n	118	3,001	2; 3

ся таким чином: хвороби системи кровообігу (54,9 %), хвороби органів травлення (13,73 %), хвороби ендокринної системи (10,78 %), хвороби системи дихання (7,84 %), хвороби кістково-м’язової системи (4,9 %), інші класи хвороб (7,84 %).

За нашими даними, існує кореляційний зв’язок між наявною коморбідною патологією та частотою гострого ураження нирок, зокрема, при коронавірусній хворобі [10].

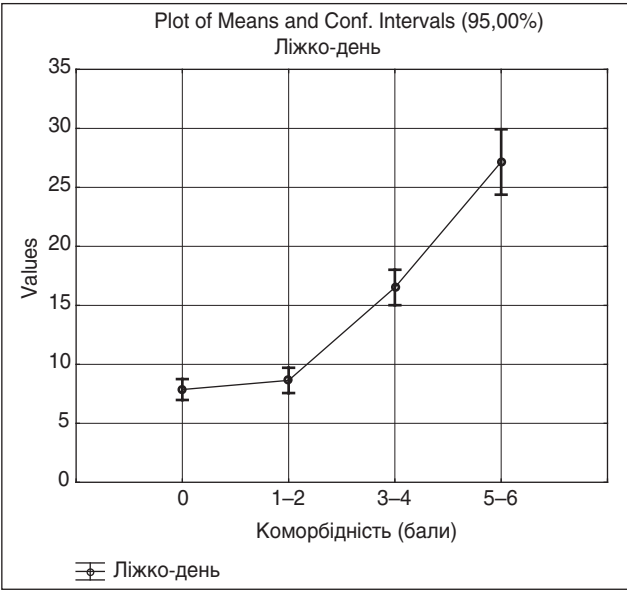


Рисунок 1. Середня тривалість лікування військовослужбовців залежно від супутньої патології (за балами ССІ)

Середня тривалість лікування хворих на пієлонефрит військовослужбовців залежно від індексу Чарлсона наведена в табл. 3.

Відповідно до табл. 3 можна дійти висновку, що за відсутності у військовослужбовців супутньої патології середня тривалість лікування становила 7,86 ± 0,41 ліжко-дня; за наявності коморбідної патології 1–2 бали за ССІ — 8,64 ± 0,52 ліжко-дня; при 3–4 балах — 16,51 ± 0,74; при 5 і більше балах — 27,15 ± 1,35.

На рис. 1 показано, що тривалість лікування залежить від індексу коморбідності, тобто пацієнти потребували тривалішого лікування в стаціонарі за наявності більшої кількості супутньої патології. Спостерігалася залежність між кількістю балів за ССІ та зростанням тривалості лікування.

Шляхом розрахунку критерію Пірсона χ^2 було виявлено статистично значимий вплив віку на терміни перебування пацієнтів у стаціонарі ($\chi^2 = 34,93$; $df = 9$; $p < 0,001$). Так, пацієнти у молодшій групі потребували меншого терміну лікування, ніж у старших вікових групах. З віком кількість супутніх захворювань зростає і відповідно зростає ліжко-день [10].

Середня тривалість лікування військовослужбовців, хворих на ПН, за основними класами хвороб показана в табл. 4.

Із табл. 4 видно, що за класами хвороб середня тривалість лікування становила: клас IV (хвороби ендокринної системи) — 18,91 ± 2,27 ліжко-дня, клас IX (хвороби системи кровообігу) — 18,12 ± 1,16, клас X (хвороби системи дихання) — 13,66 ± 1,68, клас XI (хвороби органів травлення) — 12,17 ± 2,10, клас XII (хвороби кістково-м’язової системи) — 10,00 ± 1,41,

Таблиця 2. Розподіл індексу Чарлсона залежно від супутньої патології у військовослужбовців за основними класами хвороб (n = 118)

Класи хвороб	Індекс коморбідності		Бали
	Абс. числа	На 100 в/с	
Клас IV. Хвороби ендокринної системи	11	9,32	2,41 ± 0,67
Клас IX. Хвороби системи кровообігу	56	47,46	2,31 ± 0,65
Клас X. Хвороби системи дихання	8	6,8	1,16 ± 0,39
Клас XI. Хвороби органів травлення	14	11,86	1,83 ± 0,69
Клас XII. Хвороби кістково-м’язової системи	5	4,2	1,50 ± 0,40
Інші класи хвороб	8	6,8	1,40 ± 0,51
Усього за класами хвороб	102	86,44	1,97 ± 0,42

Таблиця 3. Середня тривалість лікування хворих на пієлонефрит військовослужбовців залежно від індексу Чарлсона, M ± m

Коморбідність, бали	Тривалість лікування, ліжко-день (Means)	Кількість пацієнтів (N)	Ліжко-день (Std. Dey)	Ліжко-день (Std. Err)
0	7,86	16	1,66	0,41
1–2	8,64	39	3,30	0,52
3–4	16,51	37	4,51	0,74
≥ 5	27,15	26	6,86	1,35
Усі групи	15,08	118	8,61	0,79

Таблиця 4. Середня тривалість лікування військовослужбовців, хворих на пієлонефрит, за основними класами хвороб, $M \pm m$

Класи хвороб	N	Середня тривалість лікування, ліжко-день ($M \pm m$)
Клас IV. Хвороби ендокринної системи	12	18,91 $\pm$ 2,27
Клас IX. Хвороби системи кровообігу	56	18,12 $\pm$ 1,16
Клас X. Хвороби системи дихання	6	13,66 $\pm$ 1,68
Клас XI. Хвороби органів травлення	12	12,17 $\pm$ 2,10
Клас XII. Хвороби кістково-м'язової системи	2	10,00 $\pm$ 1,00
Інші класи хвороб	10	12,80 $\pm$ 1,73
Усього за класами хвороб	98	16,51 $\pm$ 0,82

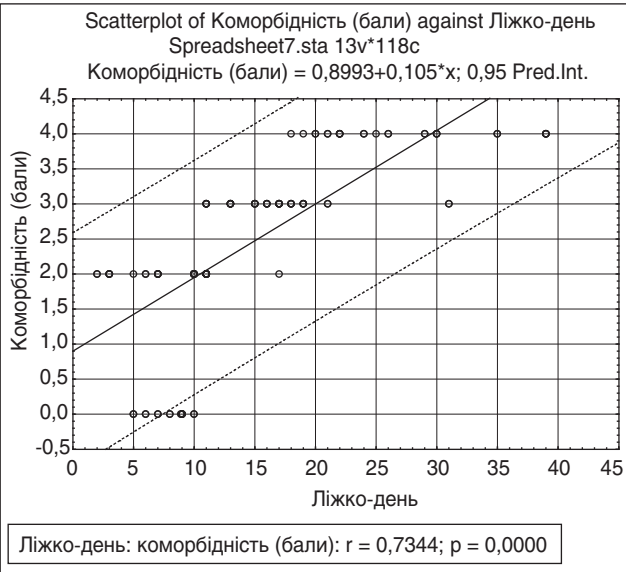


Рисунок 2. Залежність тривалості лікування в стаціонарі від коморбідності

інші класи хвороб — 12,80 $\pm$ 1,73. Усього за основними класами хвороб середня тривалість лікування становила 16,51 $\pm$ 0,82 ліжко-дня.

За допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та Кендалла встановлено (рис. 2), що між тривалістю лікування військовослужбовців у стаціонарі та коморбідністю за CCI (в балах) існує прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,7344$; $p < 0,001$; $n = 118$).

Таким чином, привертає увагу збільшення тривалості перебування в стаціонарі за наявності множинної супутньої патології, що актуалізує вторинну профілактику захворювань сечостатевої системи [11], необхідність компенсації наявних ендокринних захворювань, зокрема цукрового діабету, серцево-судинної та респіраторної патології. За нашими даними, вторинна профілактика ускладненого перебігу пієлонефриту або його хронізації є вкрай важливою для збереження боєздатності військовослужбовців і поліпшення довготривалого прогнозу у цієї категорії населення.

В умовах повномасштабної війни військовослужбовці перебувають у групі ризику розвитку патології нирок, що обумовлено множинними факторами (несприятливі метеорологічні умови, необхідність перебування на позиціях протягом року, стресові фактори,

порушення режиму харчування та пиття через особливості ведення бою, обмеженість якійсної питної води, позиційні травми, обумовлені тиском засобів захисту на поверхню тіла, перебування в окопах, укриттях, травми і необхідність переміщень на великі дистанції, евакуації у несприятливих погодних умовах тощо), що спричиняє виникнення нових захворювань, загострення хронічної патології або виникнення травм [12].

Висновки

1. Встановлено, що найбільш поширеними коморбідними захворюваннями серед військовослужбовців із ПН були хвороби системи кровообігу — 47,46 %, хвороби органів травлення — 11,86 %, хвороби ендокринної системи — 9,32 % та хвороби системи дихання — 6,78 %.
2. Доведено, що вік впливає на терміни перебування пацієнтів у стаціонарі ($\chi^2 = 34,93$; $df = 9$; $p < 0,001$). У свою чергу, з віком кількість супутніх захворювань зростає і відповідно зростає ліжко-день.
3. За допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та Кендалла встановлено зв'язок між тривалістю лікування в стаціонарі та наявністю супутньої патології у пацієнтів, що свідчить про збільшення кількості днів перебування в стаціонарі у пацієнтів із мультиморбідністю ($r = 0,7344$; $p < 0,001$; $n = 118$).
4. Враховуючи високі ризики ускладнень ПН, важливе значення має своєчасне спрямування пацієнтів на стаціонарне лікування в профільне відділення.
5. Принципи лікування базуються на засадах доказової медицини і передбачають персоналізований підхід до оцінки ризиків для запобігання виникненню ускладнень.

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

References

1. Pirog LV, Ivanov DD, Taran OI, et al., authors; Pirog LV, Ivanov DD, editors. Nephrology: a national textbook. Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu; 2014. 292 p. Ukrainian.

2. Ivanov DD, Korzh OM. Nephrology in the practice of a family doctor: an educational and methodological manual. 2nd ed. Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu; 2012. 400 p. Ukrainian.

3. Katerenchuk IP, Jarmola TI. *Chronic kidney disease: a study guide*. Kyiv; 2012. 148 p. Ukrainian.
4. Ministry of Health of Ukraine. Order on February 11, 2016 № 89. On Adoption and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care for Patients with Stage V Chronic Kidney Disease Using Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. Available from: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236. Ukrainian.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Chronic kidney disease: assessment and management (NICE Guideline 203)*. London: NICE; 2021 Nov 24.
6. Myhajlovska NS, Lisova OO, Minjajlenko LJ. Algorithm of the family doctor's activity in the main diseases of the urinary system: an educational and methodological manual. Zaporizhzhya: ZSMU; 2018. 148 p. Ukrainian.
7. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al.; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Jul;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
8. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
9. Dyachuk DD, Moroz GZ, Hydzynska IM, Lasitsya TS. Multimorbidity in clinical practice. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019;26(1):94-104. Ukrainian. doi: 10.31928/1608-635X-2019.1.94104.
10. Antonyuk OY. Patient-centered approach to the management of acute kidney injury in the Covid-19 outcomes. *Wiad Lek*. 2024;77(4):778-783. doi: 10.36740/WLek202404125.
11. Kolisnyk MO. Standards of nephrological care: clinical guidelines, medical standards and hemodialysis treatment protocols. In: Kolisnyk MO, editor. *Nephrologist's Handbook*. Kyiv: Doktor-Media; 2011. 180 p. Ukrainian.
12. Ivanov D. Nephrology Care in Ukraine: Almost 2 Years of War-time Experience. *Kidney360*. 2024 Feb 1;5(2):266-270. doi: 10.34067/KID.0000000000000363.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 30.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2024 ■

Information about authors

Kolisnyk O.S., Colonel MS, Head of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: oskolisnyk@ukr.net
 Bibik T.A., MD, DSc, PhD, Professor, Professor of the Department of Military General Practice and Family Medicine of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: polkovnikkad@ukr.net

Antonyuk O.Ya., Major MS, Acting chief of the Clinic of Nephrology with wards for endocrinological patients of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", assistant of the Department of Public Health of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3411-196X>

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.

O.S. Kolisnyk¹, T.A. Bibik², O.Ya. Antonyuk^{1,3}¹National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**The influence of concomitant pathology on the course of pyelonephritis in combatants**

Abstract. Background. Pyelonephritis (PN) is an infectious-inflammatory disease of the renal interstitium caused by nonspecific bacterial flora. PN leads to the formation of focal nephrosclerosis and is characterised by a high risk of recurrence, causing chronic kidney disease (CKD) in some cases. In 2017, 697.5 million cases of CKD were registered in the world, corresponding to an age-standardised prevalence of 8,724 per 100,000 population, and CKD caused 1.2 million deaths. During this period, 7.8 million cases of CKD were registered in Ukraine (the age-standardised prevalence was 11,571 per 100,000 population). The purpose was to analyse the relationship between the presence of comorbid pathology and the duration of inpatient treatment in combatants with PN. **Materials and methods.** We analysed PN course in military personnel treated in the Nephrology Clinic of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" from 2021 to 2023. The primary sources of information were the medical records of military personnel (form 2), the medical card of an inpatient (form 003/o), and the record book of patients in the clinic. We used the Charlson index to assess comorbidity. Diseases of service members were diagnosed following ICD-10. We used Excel and Statistica 12 programs for data processing. **Results.** The average age of participants was 44.23 ± 10.12 years. Comorbid pathology was observed in 102 (86.44 %) of 118 patients. It was found that the most common comorbidities among those used to calculate the Charlson comorbidity index in combatants with PN were diseases of the circulatory system — 47.46 % (2.31 ± 0.65 points), digestive organs — 11.86 %

(1.83 ± 0.69 points), endocrine system — 9.32 % (2.41 ± 0.67 points), respiratory organs — 6.78 % (1.16 ± 0.39 points), musculoskeletal system — 4.2 % (1.50 ± 0.40 points), other classes of diseases — 6.8 % (1.40 ± 0.51 points). In total, according to the main classes of diseases, the average Charlson comorbidity index was 1.97 ± 0.42 points ($n = 102$). The presented results make it possible to assess the influence of concomitant pathology on the course and duration of treatment in service members with PN in hospital conditions by main classes of diseases. **Conclusions.** We have found that the most common comorbidities among service members with PN were diseases of the circulatory system — 47.46 %, digestive organs — 11.86 %, endocrine system — 9.32 %, and diseases of the respiratory organs — 6.78 %. It has been proven that age affects the length of stay in the hospital ($\chi^2 = 34.93$; $df = 9$; $p < 0.001$). In turn, with age increase, comorbidities and bed-days increase. Using the Spearman and Kendall rank correlation coefficient, a relationship was found between the duration of treatment in a hospital and the presence of concomitant pathology in patients, which proves an increase in the number of days of hospital stay in patients with multimorbidity ($r = 0.7344$; $p < 0.001$; $n = 118$). Given the high risks of complications in PN, timely referral of patients to a specialised inpatient department is essential. Treatment should be based on the principles of evidence-based medicine and involve a personalised approach to risk assessment in order to prevent complications.

Keywords: multimorbidity; comorbidity; comorbidity indices; duration of treatment; personalised approach

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.469>

U.E. Onwuasoanya¹, R.K. Agrawal², H.O. Ekwuazi¹, A. Adetunbi¹, P. Olorunfemi¹, O. Ozoh¹, W. Rex-ogbuku¹, I. Odunfa¹

¹Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria

²National Kidney Hospital, SAS Nagar, Jalandhar, India

Ectopic pelvic kidney associated with uretero-pelvic junction obstruction: a case report

For citation: Počki. 2024;13(3):233-235. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.469

Abstract. Ectopic kidneys though uncommon can be associated with other anomalies of the genitourinary system such as uretero-pelvic junction obstruction, vesicoureteral reflux and upper urinary tract abnormalities. These associations present surgical challenges in an ectopic kidney. We report the surgical management of a right ectopic kidney associated with uretero-pelvic junction obstruction and severe hydronephrosis. A 27-year-old male presented to Zenith Medical and Kidney Center in Abuja with complaints of recurrent, dull right flank pain of 1 year duration. Physical examination revealed a non-tender cystic mass extending from the right iliac fossa to the right hypochondrium. Abdominopelvic computed tomography revealed huge intraperitoneal non-enhancing hypodense ovoid cystic mass difficult to differentiate from the right ureter with severe intraperitoneal mass effect. Retrograde pyelogram done revealed right ectopic pelvic kidney with uretero-pelvic junction obstruction. The patient subsequently had right open Anderson-Hynes pyeloplasty. Intraoperative findings were right ectopic pelvic kidney with uretero-pelvic junction obstruction secondary to intrinsic narrowing at the junction and severe hydronephrosis. Postoperative recovery was uneventful with complete resolution of the presenting symptom. Ectopic kidneys can be associated with uretero-pelvic junction obstruction which presents diagnostic and surgical treatment challenges. Retrograde pyelography is an important radiological armamentarium for the proper diagnosis and subsequent treatment of this condition.

Keywords: ectopic pelvic kidney; hydronephrosis; obstruction

Introduction

While being the most common ectopic renal location, pelvic kidney is a rare anatomical variation found in approximately 0.08 % of the general population [1]. Ectopic kidneys have a reported incidence between 1 in 2,200 and 1 in 3,000 with the pelvic kidney being the most common location [2]. It can manifest bilaterally in 10–40 % of cases [3]. The incidence of uretero-pelvic junction obstruction (UPJO) in pelvic kidneys is relatively high and estimated at 22–37 % [4]. Ectopic pelvic kidney positioning occurs when the kidney fails to ascend to its upper abdominal location [5]. Ectopic kidneys were described as early as the 16th century by anatomists and may be found in a variety of locations: pelvic, iliac, abdominal, thoracic, contra-lateral or crossed [6]. Left-sided ectopia is reported slightly more than the right [7]. The excretory phase of computed tomography (CT) urography serves as the corner stone for diagnosing

this anomaly [8]. Open pyeloplasty has been the gold standard of surgical treatment of UPJO, including pelvic kidney, and surgical incision depends on the location of the ectopic kidney [9, 10].

Case presentation

A 27-year-old male who presented to Zenith Medical and Kidney Center in Abuja, Nigeria with complaints of recurrent, dull right flank pain of 1 year duration. There were no associated lower urinary tract symptoms or hematuria, no family history of kidney diseases.

Physical examination revealed a non-tender cystic mass extending from the right iliac fossa to the right hypochondrium.

Abdominopelvic CT scan revealed huge intraperitoneal non-enhancing hypodense ovoid cystic mass difficult to differentiate from the right ureter with severe intraperitoneal

© 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: Dr Onwuasoanya U.E., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria; e-mail: ejike31@gmail.com

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

mass effect. Retrograde pyelogram done revealed right ectopic pelvic kidney with UPJO.

The patient subsequently had right open Anderson-Hynes pyeloplasty. Intraoperative findings were right ectopic pelvic kidney with UPJO secondary to intrinsic narrowing at the junction with severe hydronephrosis. Histopathology results revealed fibrosis at the ureteropelvic junction. Postoperative recovery was uneventful with complete resolution of the presenting symptoms.

Discussion

The age of our index patient was in contrast with reported similar case by Boughaba who reported it at the age of 8 years [11]. This is due to late diagnosis which is quite peculiar with our environment as most patients and their relatives have poor health seeking behavior coupled with paucity of specialists and well-equipped hospitals. Our patient had a right-sided ectopia which was in contrast with available studies in literature where left-sided ectopia was reported to be commoner than the right [7]. This index case was diagnosed following retrograde pyelogram as we could not make diagnosis after the conventional CT urography which was reported as the corner stone for the diagnosis of such anomaly [8]. Our patient had open pyeloplasty which was considered the gold standard for the surgical treatment of this condition [9, 10]. Endourological treatment has been reported for addressing shorter obstructions without a crossing polar vessel, particularly when one moiety is affected. It involves making an incision at the narrowed site using techniques such as laser, cold knife, or the Acucise balloon performed either through retrograde or antegrade percutaneous approaches [12]. This, however, has a high recurrence rate so pyeloplasty is still the preferred option and can be performed via open, laparoscopic or robot-assisted surgery even for ectopic pelvic kidneys [3, 13].

It is not possible to perform ureteric stenting as a treatment method in this case because the renal pelvis was located at the iliac fossa. Dynamic renal scintigraphy will tell about the split renal function of the kidney impaired due to UPJO. This guides subsequent surgical treatment as a split renal function of less than 10 % means the obstructed kidney is poorly functional so the patient will benefit from nephrectomy as the surgical treatment option. However, if the split renal function is greater than 10 %, the affected kidney is not poorly functional so the patient will benefit from pyeloplasty as the surgical treatment option.

Conclusions

Ectopic kidneys although rare has pelvic location as the most common one. They are mostly associated with uretero-pelvic junction obstruction which can present diagnostic and surgical treatment challenges. Retrograde pyelo-

gram is an important radiological armamentarium for the diagnosis of this condition. Pyeloplasty is the gold standard for the surgical treatment of ectopic pelvic kidneys with uretero-pelvic junction obstruction.

References

1. Fwu CW, Barthold JS, Mendley SR, et al. Epidemiology of Infantile Ureteropelvic Junction Obstruction in the US. *Urology*. 2024 Jan;183:185-191. doi: 10.1016/j.urology.2023.09.024.
2. Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney: associated diseases and treatment. *J Endourol*. 2007 Aug;21(8):836-842. doi: 10.1089/end.2007.9945.
3. Doizi S. Ureteropelvic junction syndrome. *EMC Urol*. 2017;10:1-13. French. doi: 10.1016/S1762-0953(16)50612-8.
4. Gleason PE, Kelalis PP, Husmann DA, Kramer SA. Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology and significance. *J Urol*. 1994 Jun;151(6):1660-1661. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35338-7.
5. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kulwer; 2019. 432 p.
6. Izmeth A, Al-Dujaily SS, Rahman F, Osborne DR. Right pelvic ectopic kidney with pelvi-ureteric obstruction causing contralateral obstruction to kidney and ureter: a novel presentation of a pelvic ectopic kidney. *BJU Int*. 1999 Nov;84(7):875-876. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00333.x.
7. Bauer SB, Perlmutter AD, Retik AB. Anomalies of the upper urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, editors. *Campbell's Urology*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1992. 1357-1442 pp.
8. Daoud MF, Chaachou A, Marrak M, Raboudi M, Dridi M, Ghozzi S. Bilateral ectopic pelvic kidney associated to left ureteropelvic junction syndrome: A case report. *Urol Case Rep*. 2022 Nov 23;45:102289. doi: 10.1016/j.eucr.2022.102289.
9. Hampton LJ, Borden TA. Ureteropelvic junction obstruction in a thoracic kidney treated by dismembered pyeloplasty. *Urology*. 2002 Jul;60(1):164. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01665-5.
10. Helmy TE, Sarhan OM, Sharaf DE, et al. Critical analysis of outcome after open dismembered pyeloplasty in ectopic pelvic kidneys in a pediatric cohort. *Urology*. 2012 Dec;80(6):1357-1360. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.057.
11. Boughaba N. Pelvic ectopic kidney with pelvi-ureteric obstruction: Case Report. *Archives of Medical Case Reports and Case Study*. 2021;4(6):088. doi: 10.31579/2692-9392/088.
12. Terai A, Terachi T, Machida S. Endopyelopyelotomy: percutaneous surgery for ureteropelvic junction obstruction in a bifid pelvis: further experience. *J Urol*. 1988 Apr;139(4):803-804. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42645-0.
13. Muller CO, Blanc T, Peycelon M, El Ghoneimi A. Laparoscopic treatment of ureteropelvic junction obstruction in five pediatric cases of pelvic kidneys. *J Pediatr Urol*. 2015 Dec;11(6):353.e1-5. doi: 10.1016/j.jpurol.2015.04.042.

Received 27.06.2024

Revised 02.08.2024

Accepted 10.08.2024 ■

Information about authors

Dr Onwuasoanya U.E., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria; e-mail: ejike31@gmail.com
 Agrawal R.K., Department of Surgery, National Kidney Hospital, SAS Nagar, Jalandhar, India
 Ekwuazi H.O., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria
 Adetunbi A., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria
 Olorunfemi P., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria
 Ozoh O., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria
 Rex-ogbuku W., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria
 Odunfa I., Department of Surgery, Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria

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. Not applicable.

Authors' contribution. Onwuasoanya U.E. — concept, design, writing; Agrawal R.K. — critical review, editing; Ekwuazi H.O. — editing, writing; Adetunbi A. — editing, collation of relevant materials; Olorunfemi P., Ozoh O., Rex-ogbuku W., Odunfa I. — editing, literature review.

U.E. Onwuasoanya¹, R.K. Agrawal², H.O. Ekwuazi¹, A. Adetunbi¹, P. Olorunfemi¹, O. Ozoh¹, W. Rex-ogbuku¹, I. Odunfa¹

¹Zenith Medical and Kidney Center, Abuja, Nigeria

²National Kidney Hospital, SAS Nagar, Jalandhar, India

Тазова ектопія нирки, пов'язана з обструкцією мисково-сечовідного сегмента: опис випадку

Резюме. Актуальність. Ектопія нирки, хоча й рідко, може бути пов'язана з іншою патологією сечостатевої системи, як-от обструкція мисково-сечовідного сегмента, міхурово-сечовідний рефлюкс і аномалії верхніх сечових шляхів. Ці асоціації становлять хірургічні проблеми при ектопії нирки. Ми повідомляємо про випадок хірургічного лікування ектопії правої нирки, пов'язаної з обструкцією мисково-сечовідного сегмента й тяжким гідронефрозом. Двадцятисемирічний чоловік звернувся до Медичного та ниркового центру «Зеніт» в Абуджі (Нігерія) зі скаргами на рецидивуючий тупий біль у правому боці протягом одного року. При фізичному обстеженні виявлено нечутливу кістозну пухлину, що поширюється від правої клубової ямки до правого підребер'я. За допомогою комп'ютерної томографії черевної порожнини й таза діагностовано величезне внутрішньоочеревинне яйцеподібне кістозне утворення з низькою щільністю, яке важко диферен-

ціювати від правого сечоводу, з вираженим внутрішньоочеревинним мас-ефектом. На ретроградній пієлограмі виявлено тазову ектопію правої нирки з обструкцією мисково-сечовідного сегмента. Згодом пацієнту зробили відкриту пієлопластику Андерсона-Хайнса справа. Інтраопераційними знахідками були тазова ектопія правої нирки з обструкцією мисково-сечовідного сегмента внаслідок внутрішнього звуження у місці з'єднання і тяжкий гідронефроз. Післяопераційне відновлення пройшло без ускладнень із повним зникненням симптомів. Ектопія нирки може бути пов'язана з обструкцією мисково-сечовідного сегмента, що створює труднощі для діагностики й хірургічного лікування. Ретроградна пієлографія є важливим рентгенологічним інструментом для вчасної діагностики та подальшого лікування цього стану.

Ключові слова: тазова ектопія нирки; гідронефроз; обструкція

Завальна І.М. , Лагодич Є.К. 

Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ефективність використання ритуксимабу при мембранозній нефропатії: клінічний випадок

For citation: *Pochki*. 2024;13(3):236-242. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.470

Резюме. Мембранозна нефропатія — це гломерулопатія, при якій основною мішенню є подоцит та ураження базальної мембрани клубочка. Захворювання частіше зустрічається у дорослих, здебільшого у віці понад 50 років. Клінічним проявом є нефротичний синдром, але часто розвивається безсимптомна протеїнурія. У механізмі ураження нирок має значення відкладання імунних комплексів у субепітеліальному просторі капілярної петлі клубочка з подальшою активацією системи комплементу. За останні двадцять років відбувся великий прогрес у ідентифікації потенційних антигенів-мішеней, основним з яких є білок — рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R) з циркулюючим антитілом проти PLA2R, що дає змогу оцінювати активність і прогноз мембранозної нефропатії. Цей шлях ураження відповідає приблизно 70–80 % випадків мембранозної нефропатії, яка характеризується як первинна.

Ключові слова: гломерулонефрит; мембранозний; автоантитіла; ритуксимаб; циклофосфамід; стероїди; інгібітори кальциневрину

Вступ

Мембранозна нефропатія (МН) — це гломерулопатія, що характеризується певними морфологічними ознаками, які включають субепітеліальні імунні відкладення в клубочкових капілярних петлях. Клінічна картина складається з нефротичного синдрому (НС) або безсимптомної протеїнурії. Вона може виникати в будь-якій віковій групі, частіше — у дорослих від 50 років, рідше — у дітей. В останні два десятиліття були виявлені потенційні цільові антигени. Основним антигеном є рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R), описаний 2009 року. Сироваткова доза анти-PLA2R антитіла має значно модифіковані критерії, як-от клінічна й імунологічна активність або ремісія. Також вона служить як прогностичний параметр і показання до імуносупресивної терапії. З 2014 року також були виявлені інші цільові антигени (THSD7A, EXT1/2, NELL1, Sema3B, NCAM1, PCDH7, HTRA1 і NTNG1). Деякі з цих антигенів мали свої особливості: наприклад, Sema3B переважно зустрічається у дітей, THSD7A — при деяких новоутвореннях, EXT1/2 — при системному червоному вовчаку й інших системних автоімунних захворюваннях.

Епідеміологія

МН є основною причиною нефротичного синдрому у дорослих білої раси без діабету (приблизно 30 %) [1, 2]. Проте показання до біопсії, генетика та характеристики середовища можуть впливати на епідеміологію гломерулопатій [3, 4]. У пацієнтів усіх вікових груп може розвинути МН, середній вік 50–60 років, більша поширеність — серед чоловіків (2 : 1) [2]. Близько 20 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу досягли віку понад 60 років. Захворювання у дітей зустрічається рідко. Первинна МН, пов'язана з антитілами до PLA2R, зазвичай вражає чоловіків (75 % випадків), середній вік 52 роки. А МН, пов'язана із системним автоімунним захворюванням, частіше зустрічається у жінок (81 % випадків) у молодому віці. МН, асоційована зі злоякісними новоутвореннями, вражає пацієнтів, середній вік яких становить 65 років [5].

Клінічні прояви МН неоднорідні. У більшості випадків (70–80 %) хвороба розвивається непомітно та з високою 24-годинною протеїнурією (> 3,5 г/24 год), пов'язаною з периферичним набряком або анасаркою, гіпоальбумінемією та гіперхолестеринемією. Рідше

© 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: Завальна Ірина Миколаївна, лікар-нефролог, асистент, кафедра нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

For correspondence: Iryna Zavalna, Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com

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

спостерігається протеїнурія (< 3,5 г/24 год). Але в цих випадках можна спостерігати підвищення протеїнурії до нефротичного рівня у 60 % випадків протягом першого року спостереження [6].

Частота клінічних проявів при виникненні МН наведена у табл. 1.

Інші ознаки: мікроскопічна гематурія, артеріальна гіпертензія та зміни функції нирок викликають підозру щодо вторинної МН або деяких ускладнень. Клінічна еволюція випадків МН є неоднорідною: спонтанна повна ремісія (20–30 % за 5 років), часткова ремісія (20–25 % за 5 років), поступова еволюція до термінальної стадії хронічної хвороби нирок (40–50 % за 10 років) або швидко прогресуюча гостра ниркова недостатність [7]. Для визначення повної ремісії необхідне спостереження протягом 5 років. Рецидиви МН зазвичай виникають у випадках часткової ремісії та при припиненні імуносупресивної терапії. Фактори, які впливають на прогноз захворювання: вік від 50 років, інтенсивність і розвиток протеїнурії, високий рівень креатиніну в сироватці крові, наявність гломерулярного склерозу й інтерстиціального фіброзу, атрофія каналців.

Згідно з рекомендаціями KDIGO 2021 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [9], у пацієнтів із нефротичним синдромом і стабільною ШКФ сироваткова доза антитіл проти PLA2R, визначена за допомогою ELISA та непрямого імунофлуоресцентного аналізу, може бути достатньою для встановлення діагнозу. Якщо тест на антитіла до PLA2R негативний або якщо ця оцінка неможлива, тоді слід виконати біопсію нирки [8].

У деяких випадках, навіть за наявності антитіл до PLA2R, показана біопсія нирки, оскільки вона надає додаткову та потенційно важливу інформацію для діагностики і прогностичної оцінки. А саме при атиповому клінічному перебігу, особливо якщо є швидке зниження клубочкової фільтрації; при лабораторних змінах, що не характерні для МН, але пов'язані з PLA2R, зокрема це автоімунні маркери, як-от позитивні антинуклеарні антитіла; при незадовільній відповіді на імуносупресивну терапію з прогресуючим погіршенням клубочкової фільтрації; при збереженні нефротичного синдрому після зникнення анти-PLA2R.

Ідентифікація цільових антигенів у людини

2009 року білок — рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R) був ідентифікований як цільовий антиген [12], PLA2R є трансмембранним глікопротеїном, який широко експресується у подоцитах людини — як

у відростках подоцитів, так і на апікальній поверхні з маловідомою функцією. Пусковий механізм для вироблення анти-PLA2R антитіл залишається невідомим. Анти-PLA2R антитіла були виявлені в сироватці крові 70–80 % пацієнтів із первинною МН. Слід зазначити, що антитіла до PLA2R асоціюються з первинною МН, але можуть визначатися і при вторинних формах МН [13]. Участь анти-PLA2R антитіла в патогенезі МН була підтверджена в експериментальному дослідженні зі штамом свиней, які експресують PLA2R в нирках. У цих тварин розвинулася протеїнурія після введення плазми або очищених антитіл від пацієнтів із PLA2R-асоційованою МН.

Через п'ять років був ідентифікований інший цільовий антиген подоцитів — тромбоспондин типу 1, що містить домен 7A (THSD7A) [14]. Цей антиген часто зустрічається в 1–3 % випадків PLA2R-негативної МН. Випадки МН, пов'язані з антитілами до THSD7A, стосувалися деяких новоутворень. Крім того, успішне протипухлинне лікування викликало ремісію нефротичного синдрому, і цей білок уже ідентифіковано в деяких типах неопластичних клітин [15].

Анти-EXT1/2 антитіла присутні в субепітеліальних відкладеннях і пов'язані з СЧВ (близько 30 %) та іншими автоімунними захворюваннями. Близько 80 % пацієнтів з антитілами до EXT1/2 у біоптатах були жінками (середній вік: 35 років); близько 70 % пацієнтів мали сироваткові зміни автоімунних захворювань. У більшості цих пацієнтів також проведена біопсія нирки з ознаками вторинної МН, як-от відкладення C1q [16].

Білок NELL-1 (нейральний епідермальний фактор росту 1) був описаний 2020 року й ідентифікований приблизно у 20 % PLA2R-негативних пацієнтів, а антитіло проти NELL-1 було ідентифіковано в сироватці крові пацієнтів [17]. Ці пацієнти також продемонстрували більший зв'язок із появою новоутворень [17, 18].

Семафорин 3В (Sema 3В), описаний 2020 року [19], переважав у педіатричних пацієнтів, хоча його також виявляли у дорослих. Антитіла до Sema3В були виявлені в сироватці крові пацієнтів, вони пов'язані з клінічними та гістопатологічними особливостями, що свідчать про вторинний МН і відсутність відкладення IgG4. На сьогодні цей цільовий антиген є піонером серед випадків дитячої ідіопатичної МН.

Підхід і лікування

Лікування хворих на МН має бути індивідуальним. Лікування з підтримуючими заходами має бути встановлено для всіх пацієнтів з діагнозом МН, з наголосом на таке: контроль артеріального тиску; адекватність

Таблиця 1. Частота клінічних проявів при МН

Мембранозна нефропатія	Протеїнурія > 3,5 г/д — 75 %
	Гематурія < 25 %
	Артеріальна гіпертензія < 20 %
	Зниження ШКФ < 10 %
	Тромбоемболічні події — 8 %

дієти зі зниженим споживанням натрію; зменшення протеїнурії шляхом блокування ренін-ангіотензинової системи; контроль дисліпідемії та оцінка ризику тромбоемболічних подій із прийняттям рішення про профілактичну антикоагулянтну терапію при нефротичному синдромі з тяжкою гіпоальбумінемією, особливо у пацієнтів із сироватковим альбуміном < 2,5 г/дл [9].

Лікування призначається з огляду на ризик прогресування МН. Виділяють низький, помірний, високий і дуже високий ризик.

Для стратифікації ризику прогресування, на додаток до протеїнурії та рШКФ, вимірювання сироваткових антитіл проти PLA2R було включено у клінічну практику [1, 2, 9]. За наявності вони надають прогностичну інформацію та корелює з активністю захворювання.

У близько 30 % пацієнтів з МН може спостерігатися спонтанна ремісія протеїнурії з хорошим довгостроковим прогнозом для нирок (низький ризик прогресування до термінальної стадії хронічної хвороби нирок). У цих випадках імуносупресія не потрібна, і лікуванням вибору є підтримуюча терапія.

Імуносупресивну терапію можна відкласти на 3–6 місяців у випадках з низьким або помірним ризиком, оскільки існує ймовірність спонтанної ремісії.

Імуносупресивну терапію слід розпочинати у таких випадках: зниження клубочкової фільтрації (eGFR < 60 мл/хв/1,73 м²), пов'язане з МН (без іншого відповідного обґрунтування зміни ШКФ); важкий нефротичний синдром (гостре ураження нирок, тромботична подія або інфекція), а також у пацієнтів, які не відповідають задовільно на консервативне лікування.

Вибір імуносупресивної схеми залежатиме від стратифікації ризику та характеристик пацієнта.

Важливо підкреслити, що монотерапія стероїдами неефективна і не показана при МН.

Циклофосфамід

Схема перорального прийому циклофосфаміду, асоційованого зі стероїдами, яка називається «модифікована схема Понтічеллі», використовується як терапія, якій надають перевагу у пацієнтів із дуже високим ризиком, тобто коли спостерігається швидке зниження функції нирок і тяжкий нефротичний синдром.

Основними побічними ефектами, пов'язаними з циклофосфамідом, є: безпліддя, підвищена сприйнятливості до інфекцій, підвищений ризик злоякісних новоутворень (особливо при кумулятивному рівні понад 36 грамів), рак сечового міхура та мієлодисплазія. Важливо регулярно оцінювати загальний аналіз крові через ризик розвитку анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Слід розглянути можливість використання триметоприму-сульфаметоксазолу для профілактики *Pneumocystis carinii* під час імуносупресії циклофосфамідом [21, 22].

Ліки та дозування (модифікована схема Понтічеллі):

— місяці 1, 3 і 5: метилпреднізолон 1 г (в/в) протягом 3 днів, потім преднізолон 0,5 мг/кг/день (перорально) протягом 27 днів;

— місяці 2, 4 і 6: циклофосфамід 2,0–2,5 мг/кг/день.

Інгібітори кальциневрину

Надійний варіант лікування у випадках помірного або високого ризику та для пацієнтів з супутнім цукровим діабетом. Також є терапією вибору для пацієнтів репродуктивного віку. Низькі дози преднізону слід поєднувати з інгібітором кальциневрину. Серед побічних явищ виділяється нефротоксичність циклоспорину і такролімусу. Крім того, циклоспорин може викликати гіпертрихоз і гіпертрофію ясен; такролімус може спричиняти судоми серед інших побічних явищ.

Препарати та дозування:

— циклоспорин: 3,5–5,0 мг/кг/добу у два прийоми; рекомендований рівень у сироватці крові (добова доза) 120–200 мкг/л; тривалість 12–18 місяців, *або*

— такролімус: 0,05–0,075 мг/кг/добу в два прийоми; бажаний рівень у сироватці: 3–5 мкг/л; тривалість: 12–18 місяців.

Ритуксимаб

Ритуксимаб — це моноклональне антитіло проти CD20, яке наразі вважається терапією вибору при рефрактерних захворюваннях, на додаток до варіанта початкової терапії у випадках середнього або високого ризику. У дослідженні Membranous Nephropathy Trial of Rituximab (MENTOR) порівнювали застосування циклоспорину в дозі 3,5–5 мг/кг/день протягом 6 місяців з ритуксимабом (1 г/дозу з додатковою дозою 1 г через 2 тижні). У цьому дослідженні не виявлено гіршої ефективності ритуксимабу порівняно з циклоспорином (відзначалася вища частота стійкої ремісії через 12 і 24 місяці) [23]. Слід відзначити, що у дітей також відмічається перспективність застосування ритуксимабу [24].

Дозування:

— 375 мг/м²/тиждень внутрішньовенно протягом 4 тижнів *або*

— 1 г внутрішньовенно, з додатковою дозою 1 г через 2 тижні.

Мета: на прикладі власного клінічного випадку оцінити ефективність використання ритуксимабу у пацієнта з мембранозною нефропатією.

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, етичного кодексу вченого України і наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012). На проведення всіх клініко-лабораторно-інструментальних досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнт Л., 46 р. **Діагноз:** ХХН 1-ї стадії (ШКФ за СКД-EPI 2021 — 99 мл/хв/м²). Первинний мембранозний гломерулонефрит (біопсія 18.05.2023), нефротичний синдром. Артеріальна гіпертензія II ст., 2-го ст., ризик 4.

Анамнез захворювання. Хворіє з літа 2022 року, коли з'явилися слабкість і набряки нижніх кінцівок, по медичну допомогу не звертався. У жовтні 2022 року перехворів на COVID-19, після чого збільшився набряковий синдром (анасарка), але до медзакладів не звертався, лікування не отримував. Вперше відвідав нефролога навесні 2023 року.

Обстеження. Загальноклінічний аналіз сечі (ЗАС) (27.04.2023): прозора, жовта, ПВ — 1025, реакція — кисла, білок — 5,33 г/л, цукор — 0,7 ммоль/л, ацетон — не виявлено, лейкоцити — 1–2 в п/з, еритроцити — 4–6 в п/з, циліндри — гіалінові та зернисті.

Добова протеїнурія (27.04.2023): кількість — 1800 мл, білок — 9,1 г/добу.

Загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) (27.04.2023): ер. — 5,3 Т/л, гемоглобін — 145 г/л, лейкоц. — 5,1 Г/л, тромбоц. — 273 Г/л, ШОЕ — 12 мм/год, креатинін — 74 мкмоль/л.

Біохімічний аналіз крові (27.04.2023): загальний білок — 39,7 г/л, альбумін — 19,5 г/л, холестерин — 6,9 ммоль/л, ЛПВЩ — 1,08 ммоль/л, ЛПНЩ — 4,63 ммоль/л, тригліцериди — 2,27 ммоль/л, сечовина — 7,49 ммоль/л, креатинін — 74,8 мкмоль/л, сечова кислота — 335 мкмоль/л, загальний білірубін — 2,8 мкмоль/л, АлАТ — 19 Од/л, АсАТ — 25 Од/л, лужна фосфатаза — 43 Од/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л.

Було рекомендовано проведення біопсії нирки.

Обстежений на гепатити, ВІЛ, СЧВ. Антитіла до СЧВ, ВІЛ, гепатиту В і С негативні.

УЗД нирок (05.05.23): права нирка розташована типово, звичайної форми, збільшена, розміри 137 × 76 мм, контур рівний, межі чіткі, збиральна система не розширена, додаткових включень не містить. Паренхіма товщиною 23 мм. Пірамідки зниженої ехогенності. Ліва нирка розташована типово, звичайної форми, збільшена, розміри 133 × 60 мм, контур рівний, межі чіткі, збиральна система не розширена, додаткових включень не містить. Паренхіма товщиною 21 мм. Пірамідки зниженої ехогенності.

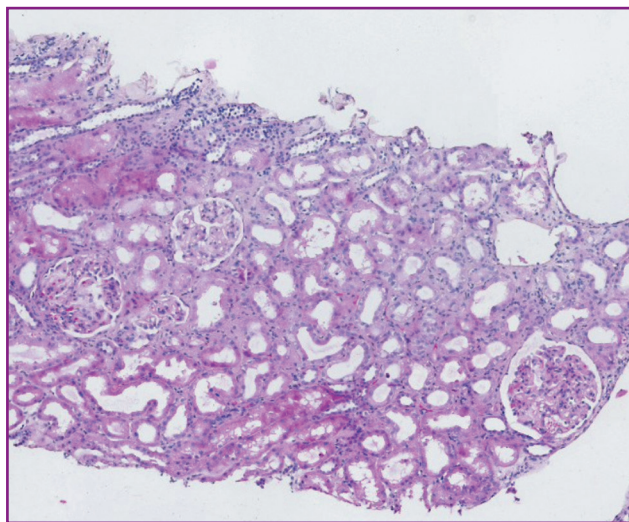


Рисунок 1. Гематоксилін-еозин

Проведено біопсію нирки (19.05.2023). У біопсії до 15 клубочків. Клубочки нормальних розмірів, спостерігається розширення мезангіального матриксу з проліферацією клітин мезангію, потовщення капілярних петель клубочків із подвоєнням контура гломерулярної базальної мембрани.

У просвітах капілярних петель деяких клубочків спостерігається скупчення еритроцитів. Частина клубочків містить фіброклітинні півмісяці до 1/3 діаметра капсули Боумена. Канальці частково у стані атрофії, просвіт деяких заповнений рясними білковими масами з ділянками десквамації епітелію.

Інтерстицій з ознаками помірного фіброзу, наявна помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Судини середнього та крупного калібру з помірним потовщенням стінки за рахунок проліферації медії (рис. 1–3).

Songo Red (амілоїд) — негативне забарвлення (0).

Amyloid A — негативне забарвлення (0).

IgG — слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+) та епітелії канальців (+).

IgA — негативне забарвлення (0).

IgM — слабе забарвлення у капілярних петлях клубочків (+) та епітелії канальців (+).

C3 — слабе забарвлення в капілярних петлях клубочка, мезангію й епітелії канальців (+).

C1q — негативне забарвлення (0).

PLA2R — помірне до вираженого забарвлення в капілярних петлях клубочка й епітелії частини канальців (++–+++) (рис. 4).

Легкі ланцюги Карра — негативне забарвлення (0).

Легкі ланцюги Lambda — негативне забарвлення (0).

З огляду на анамнез, дані морфологічного, гістохімічного й імуногістохімічного досліджень, картина відповідає первинному мембранозному гломеруло-нефриту.

Для контролю перебігу захворювання й ефективності лікування було призначено визначення рівня антитіл (АТ) до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R).

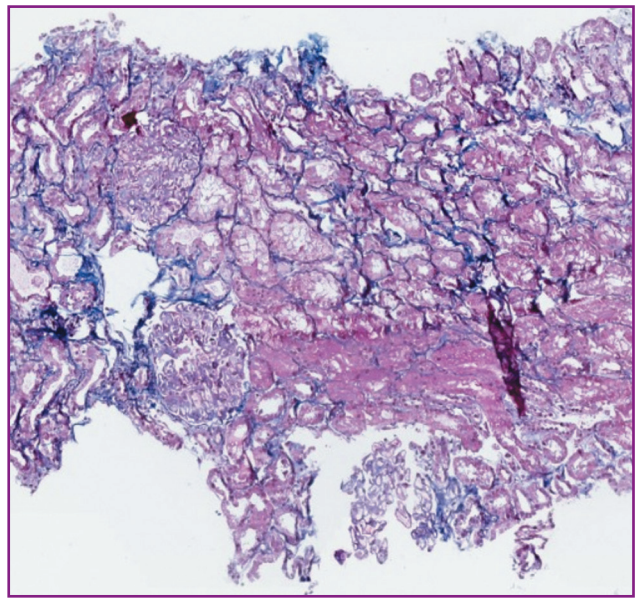


Рисунок 2. Массон трихром

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників

	18.10.22	27.04.23	16.11.23	11.01.24	13.03.24	24.05.24	07.08.24
Загальний білок	50,0	39,7	42,4	41,5	51,0	50,0	57,0
Альбумін	29,1	19,5	22,9	22,7	24,2	25,0	34,8
Сечовина	9,37	7,49	8,2	7,0	7,3	6,4	8,0
Креатинін	71,1	74,8	78	77,3	85,3	80,6	71,5
Сечова кислота	384	335	301	283	305	250	275
Холестерин	8,9	6,9	6,28	5,99	4,8	3,52	4,53
Тригліцериди	3,2	2,27	2,55	2,6	2,3	1,74	1,3

29.05.2023: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 482 RE/мл (< 14 RE/мл — негативне значення, 14–20 RE/мл — межове значення, > 20 RE/мл — позитивне значення).

Призначене лікування:

- 1. Ритуксимаб 1 г в/в крапельно, повторна інфузія через 14 днів.
 - 2. Олмесартан 10 мг 2 рази на день, під контролем артеріального тиску.
 - 3. Дапагліфлозин 10 мг зранку 1 раз на день.
 - 4. Розувастатин 20 мг/добу, 1 раз на день ввечері після їжі.
 - 5. Торасемід 20 мг зранку.
- Контроль АТ до рецептора фосфоліпази А2 1 раз на 3 місяці.
- На фоні лікування зменшилися набряки, стабілізувався артеріальний тиск, знижується титр АТ до рецептора фосфоліпази А2.

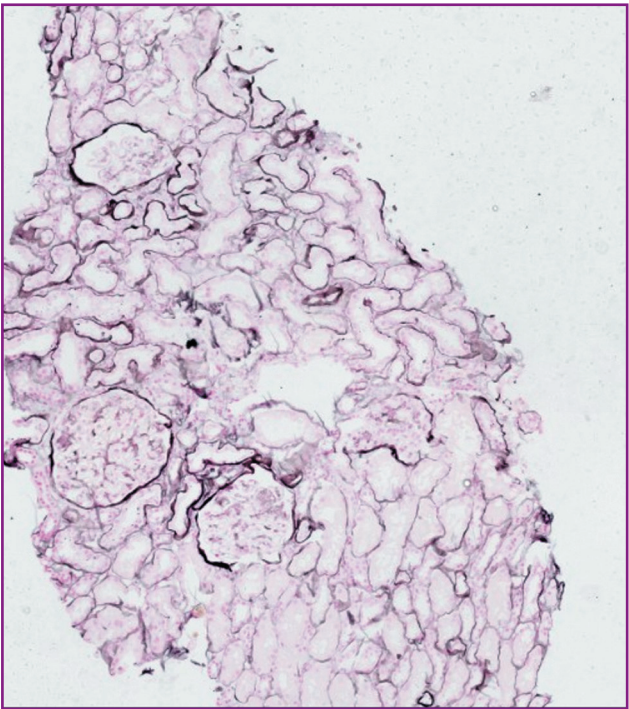


Рисунок 3. Сріблення за Джонсом

Артеріальний тиск у межах 120/70–110/70 мм рт.ст.

16.09.2023: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 153 RE/мл.

THSD7A-Ak (Thrombospondin-Ak) — < 1 : 10 (норма < 1 : 10).

08.12.2023 була проведена повторна інфузія ритуксимабу в дозі 1 г.

17.03.2024: АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R) — 134 RE/мл.

25.06.2024 була проведена інфузія ритуксимабу в дозі 1 г.

07.08.24: альбумін сечі — 2154 мг/л, креатинін сечі — 10928 мкмоль/л, альбумін-креатинінове співвідношення — 197,2.

Продовжується подальше лікування та спостереження за пацієнтом.

У табл. 2 наведена динаміка біохімічних показників крові пацієнта.

Висновки

- 1. Відмічається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників на фоні проведення терапії ритуксимабом.
- 2. Для контролю перебігу захворювання й ефективності лікування бажано проводити визначення титру АТ до рецептора фосфоліпази А2 (PLA2R).

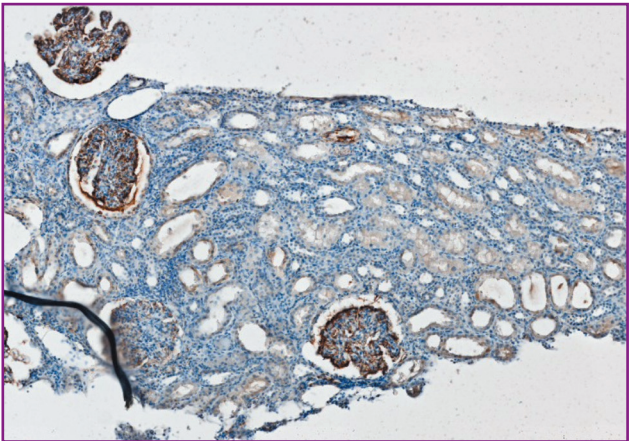


Рисунок 4. Імуногістохімія: PLA2R — помірно до вираженого забарвлення в капілярних петлях клубочка та епітелії частини каналців (++-+++)

3. Важливо проводити дослідження для виключення вторинної форми мембранозної нефропатії, оскільки це має значення для вибору схем лікування.

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

Інформація про фінансування. Фінансування не заявлено.

Подяка: к.мед.н. М.Д. Івановій за морфологічний аналіз клінічного випадку.

References

1. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3):440-453. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
2. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Sep 30;7(1):69. doi: 10.1038/s41572-021-00303-z.
3. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Bet nico GN, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Nov;21(11):3098-105. doi: 10.1093/ndt/gfl237.
4. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb;25(2):490-496. doi: 10.1093/ndt/gfp355.
5. Bobart SA, Tehranian S, Sethi S, et al. A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar;96(3):577-591. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.028.
6. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7;12(6):983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116.
7. Silva VS, Hagemann R, Viero RM. Nephropatia membranosa. In: Barros RT, Ribeiro Alves MAVF, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS, editors. *Glomerulopathies: pathogenesis, clinical features and treatment.* Sao Paulo: Editora Sarvier; 2012. 76 p. Portuguese.
8. Bobart SA, de Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021.
9. 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.
10. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978 Apr;38(4):502-510.
11. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2053-2060. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
12. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
13. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):1047-1050. doi: 10.1093/ndt/gfv080.
14. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014 Dec 11;371(24):2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
15. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2016 May 19;374(20):1995-1996. doi: 10.1056/NEJMc1511702.
16. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun;30(6):1123-1136. doi: 10.1681/ASN.2018080852.
17. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):163-174. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.014.
18. Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):967-976. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.039.
19. Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1253-1264. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.030.
20. Bombach AS. Management of Membranous Nephropathy in the PLA2R Era. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 May 7;13(5):784-786. doi: 10.2215/CJN.12461117.
21. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1899-1904. doi: 10.1681/ASN.2007020166.
22. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995 Nov;48(5):1600-1604. doi: 10.1038/ki.1995.453.
23. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427.
24. Lagodych YeK. Use of rituximab in pediatric nephrology practice. *Počki.* 2023;12(1):33-38. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.392.
25. Abstracts of the 55th ESPN Annual Meeting, Vilnius, Lithuania. *Pediatr Nephrol.* 2023 Sep 19:43-257. doi: 10.1007/s00467-023-06094-7.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 13.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024 ■

Information about authors

Iryna Zavalna, Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

Yelizaveta Lagodych, Pediatric Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

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. Funding not declared.

Acknowledgments. Thanks to Doctor of Medicine Ivanova M.D. for morphological analysis of a clinical case.

I.M. Zavalna, Ye.K. Lagodych

Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of using rituximab in membranous nephropathy: a clinical case

Abstract. Membranous nephropathy is a glomerulopathy in which the primary target is the podocyte and damage to the glomerular basement membrane. The disease occurs more often in adults, mostly in people over 50 years old. The clinical manifestation is nephrotic syndrome, but in most cases, asymptomatic proteinuria may develop. In the mechanism of kidney damage, the deposition of immune complexes in the subepithelial space of the capillary loop of the glomerulus with subsequent activation of the complement system is important. Over the past twenty years, great progress has been

made in the identification of potential target antigens, the main of which is the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) protein with circulating anti-PLA2R antibody, which allows for assessment of the activity and prognosis of membranous nephropathy. This path of damage corresponds to approximately 70–80 % of cases of membranous nephropathy, which is characterized as primary.

Keywords: glomerulonephritis; membranous nephropathy; autoantibodies; rituximab; cyclophosphamide; steroids; calcineurin inhibitors

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.471>

Radika Naufal Hadi Surya, Reza Gautama, I Gede Yogi Prema, Danial Habri Arsyi
Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Multiple giant bladder stones in spinal cord injury patient from rural Indonesia: a rare case report

For citation: *Počki. 2024;13(3):243-245. doi: 10.22141/2307-1257.13.3.2024.471*

Abstract. Bladder stones or vesicolithiasis may complicate spinal cord injury patients due to their impaired sensory and motor function, causing several urological complications termed neurogenic lower urinary tract dysfunction. A 42-year-old man with spinal cord injury presented with complaints of urinary urgency and frequency for the past two years, worsened in the past week. There was also a three-day spell of intermittent fever. Ultrasonography revealed four giant stones in the bladder, each measuring 3.85 cm. Open vesicolithotomy revealed four ping pong ball sized stones and three smaller stones, without adhesion to the bladder mucosa. No visible tumors were found. The postoperative phase was uneventful and four weeks post-surgery, the patient had no urological complaints.

Keywords: bladder stones; neurogenic bladder; spinal cord injury; vesicolithiasis

Introduction

Bladder stones or vesicolithiasis constitutes approximately 5 % of all urinary tract stones, contributing to up to 8 % of urolithiasis-related deaths in developed countries [1]. Giant bladder stones, defined as those exceeding 100 grams in weight and 4 cm in length, represent an uncommon variant. Symptoms associated with giant bladder stones can vary widely, including asymptomatic cases, lower abdominal pain, dysuria, gross hematuria, or urinary retention [2].

Spinal cord injury (SCI) may impair sensory and motor function, causing several urological complications termed neurogenic lower urinary tract dysfunction, such as neurogenic bladder. The prevalence of bladder stones among individuals with SCI varies from 3 to 36 % [2]. Patients with SCI also have higher predisposition to other urological diseases e.g. urinary tract infection (UTI), urinary incontinence, or bladder cancer [3]. This article discusses a case involving a colossal bladder stone observed in an adult male patient exhibiting paraplegia in a rural hospital in East Java, Indonesia.

Case report

A 42-year-old gentleman presented to our hospital with complaints of urinary urgency and frequency for the past two years. The urinary incontinence had worsened in the past week. This individual, employed as a roof-tier, had a

previous injury in 2008 while working abroad. The incident involved a fall from a roof roughly two meters high causing spinal cord injury necessitating spinal surgery. Since then, the patient has lived with paraplegia, steadily making progress under orthopedic care.

The patient's primary complaint is urinary incontinence, marked by frequent urination, reaching up to 10 times daily. This incontinence gradually manifested over two years. Concurrently, he encountered terminal dribbling, hesitancy, and incomplete emptying. For the past year, he experienced a sharp, intense flank pain radiating downward, exacerbated by pressure or coughing. There was also a three-day spell of intermittent fever. Noteworthy, there were no signs of blood, sand, or pain during urination. Despite the spinal cord injury, the patient refrained from using an indwelling catheter for an extended duration.

The vital signs and past medical history of the patient were unremarkable. Palpation of the suprapubic area revealed hardness and pain sensitivity. Motoric muscle scoring for the lower extremities was 4/3, with normal sensorics function. Additionally, the patient brought along a recent ultrasound scan, displaying four giant stones, each measuring 3.85 cm, dominating most of the bladder. Prostate volume clocked in at 28 cc, featuring calcification. Renal function was unremarkable, but leukocyturia and heightened epithelial cells in urine were noted (Table 1).

© 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: Radika Naufal Hadi Surya, Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: radikanaufal@gmail.com

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

Following prophylactic oral antibiotic treatment, an abdominal X-ray examination was conducted (Fig. 1), paving the way for a planned open vesicolithotomy. In the course of the operation, four ping pong ball sized stones and three smaller stones were uncovered. Notably, these stones exhibited no adhesion to the bladder mucosa. No visible tumours were observed during the operation, and biopsy pathology provided no indication of malignancy. The stones measured roughly $5 \times 3.5 \times 4$ cm each (Fig. 2).

The postoperative phase transpired smoothly, with removal of the urethral catheter after ten days and a return to normal urinary output. A urology outpatient clinic evaluation took place four weeks post-surgery, revealing an absence of urological complaints. No residual bladder stones or urinary system dilation were identified. Hydronephrosis was no longer evident four weeks post-surgery. Urodynamic assessments and urinalysis yielded normal results, warranting an annual ultrasound to monitor bladder and renal progress.



Figure 1. Plain abdominal X-ray examination of the patient

Discussion

Bladder stones constitute approximately 5 % of urinary calculi and frequently arise from factors such as infection, obstruction, or the presence of foreign bodies [1]. The demographic exhibiting the highest incidence of bladder stones falls within the age bracket of 30 to 60 years. Predisposing factors encompassing tropical climates, deleterious habits and lifestyles, nutritional deficiencies, limited educational attainment, and low socioeconomic status have been identified as contributors to bladder stone formation [2]. Notably, SCI stands out as a risk factor for neurogenic bladder, thereby fostering the development of bladder stones. In the context of SCI patients, heightened bone resorption due to prolonged immobilization and urinary stasis resulting from neurogenic bladder dysfunction may induce hypercalciuria, thereby enhancing the propensity for stone reformation [3]. This particular patient presented with risk factors including male gender, residence in a tropical climate, limited educational background, low socioeconomic status, and developed SCI.

The majority of bladder stones exist as solitary entities, with multiple occurrences identified in only a quarter of cases. The primary constituents of these stones include calcium oxalate, calcium phosphate, and ammonium. A stone surpassing 4 cm in diameter or exceeding 100 grams is categorized as a giant bladder stone, which is an exceedingly rare occurrence [2]. In this case, the patient presented with multiple stones, each surpassing 4 cm in diameter.

Common complaints associated with giant bladder stones include recurrent lower urinary tract symptoms

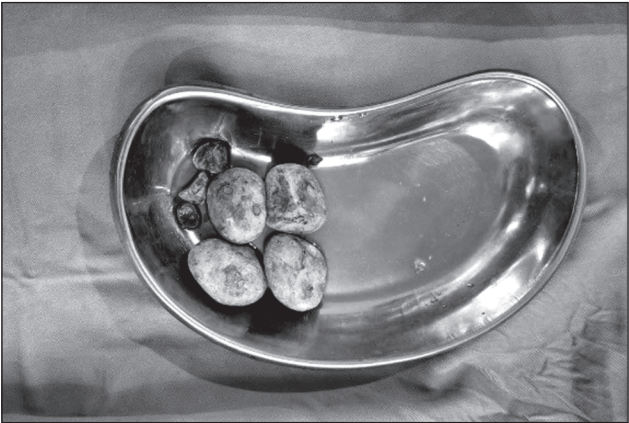


Figure 2. Multiple giant stones sized around $5 \times 3.5 \times 4$ cm each

Table 1. Blood and urine analysis of the patient

Haemoglobin	14.1 g/dL	Leukocytes in urine (Dipstick)	Positive 3
Urea	27 mg/dL	Leukocytes in urine	> 50/field
Creatinine serum	0.8 mg/dL	Erythrocytes in urine	6–7/field
Haemoglobin	14.1 g/dL	Epithelial cell in urine	10–13/field
Thrombocytes	263.000 u/L	Bacteria in urine	Positive
Crystal in urine	Positive	Ca oxalates in urine	Positive 1

(LUTS), frequent urination, urinary incontinence, and UTIs. Renal failure, however, is an infrequent outcome among patients with giant bladder stones [1]. The presented patient reported experiencing LUTS and UTIs for approximately two years but refrained from seeking medical attention until the symptoms exacerbated.

The management of bladder stones encompasses diverse modalities such as direct calculus chemo lysis, extracorporeal shock wave lithotripsy, cystolithotomy, energy lithotripsy, transurethral cystolithotripsy, and percutaneous cystolithotripsy. Both transurethral and percutaneous approaches demonstrate comparable efficacy in treating bladder calculi overall [4]. Variances in efficacy are primarily influenced by the hardness of the stone. Generally, transurethral cystolithotripsy stands as the preferred method due to its high stone-free rate, abbreviated hospitalization duration, and diminished pain. However, in the instance of giant bladder stones, the treatment paradigm slightly deviates. Given their considerable size, vesicolithotomy emerges as the appropriate procedure for addressing giant bladder stones [1–3]. In this particular case, open vesicolithotomy was selected as the patient presented with a giant bladder stone. Consistent with the guidelines of the American Urological Association (AUA), open surgeries are considered more efficacious for the extraction of large or complex calculi, especially in patients necessitating anatomical reconstruction. Therefore, the choice of open vesicolithotomy aligns with the AUA guidelines in this patient's case [5].

Conclusions

Giant bladder stones are a rare occurrence in modern urology, posing challenges for urologists. In individuals with SCIs, effective bladder management plays a crucial role in

preventing bladder stone development, with optimised bladder care appearing to correlate with a lower incidence of stones in SCI patients. The primary mode of treatment for giant bladder stones remains open surgical procedures. The choice of treatment varies based on the stone's size and the feasibility of surgery.

Acknowledgment. The authors want to acknowledge people who help this research and our institution Universitas Airlangga.

References

1. Napitupulu T, Susanto M, Duma G, Yudha Rahman E. Giant Bladder Stone: A Case Report and Literature Review. *JMA J. 2022 Jul 15;5(3):384–388. doi: 10.31662/jmaj.2022-0061.*
2. Bartel P, Krebs J, Wöllner J, Göcking K, Pannek J. Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study. *Spinal Cord. 2014 Apr;52(4):295–297. doi: 10.1038/sc.2014.1.*
3. Ord J, Lunn D, Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol. 2003 Nov;170(5):1734–1737. doi: 10.1097/01.ju.0000091780.59573.fa.*
4. Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. *Eur Urol. 2019 Sep;76(3):352–367. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.018.*
5. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, Part I. *J Urol. 2016 Oct;196(4):1153–1160. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.*

Received 04.07.2024

Revised 18.08.2024

Accepted 23.08.2024 ■

Information about authors

Radika Naufal Hadi Surya, Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Reza Gautama, Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
I Gede Yogi Prema, Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Danial Habri Arsyi, Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

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. No funding.

Authors' contribution. Surya R.N.H. — concept and design study, analysis; Gautama R. — data collection; Prema I.G.Y., Arsyi D.H. — draft manuscript preparation.

Radika Naufal Hadi Surya, Reza Gautama, I Gede Yogi Prema, Danial Habri Arsyi
Medicine Faculty, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Множинні гігантські камені в сечовому міхурі в пацієнта з травмою спинного мозку, який мешкає в сільській місцевості Індонезії: рідкісний випадок

Резюме. Камені в сечовому міхурі, або везіколітіаз, можуть становити проблему для пацієнтів із травмою спинного мозку через порушення в них сенсорної та моторної функції, викликаючи урологічні ускладнення, що називають нейрогенною дисфункцією нижніх сечових шляхів. Сорокадворічний чоловік із травмою спинного мозку звернувся зі скаргами на раптову потребу до сечовипускання та часте сечовипускання протягом останніх двох років, які погіршилися за останній тиждень. Також фіксувався триденний період інтермітуючої лихоманки.

Ультразвукове дослідження виявило чотири гігантські камені в сечовому міхурі, кожен розміром 3,85 см. Під час відкритої везіколітотомії вилучено чотири камені розміром з м'ячик для пінг-понгу та три камені меншого розміру без спаяння зі слизовою оболонкою сечового міхура. Видимих пухлин не виявлено. Післяопераційна фаза протікала без ускладнень, через чотири тижні після операції пацієнт не мав урологічних скарг.

Ключові слова: камені сечового міхура; нейрогенний сечовий міхур; травма спинного мозку; везіколітіаз

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.472>

Тези COURSE PROGRAM STICK TO TOP TIPS in order to maintain kidney health CME hybrid (live and synchronous online access) course (Ukraine, Kyiv, September 19–20, 2024)

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

The effect of ubiquinone and glutathione on the uromodulin profile in patients with CKD stage 1–3

Background. The purpose of the work was to investigate the effect of ubiquinone and glutathione on the level of uromodulin in serum (sUMOD) and urine (uUMOD) in patients with chronic kidney disease (CKD) of stages 1–3. **Materials and methods.** A prospective randomized cohort study ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), in which 123 patients participated in 2021–2023. It was conducted at VETA-PLUS LLC, Professor Dmytro Ivanov Nephrology Clinic LLC and CDC of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which are the clinical bases of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Participants were divided into 4 groups: group 1 (n = 30) — patients with CKD stage 1–3 who, in addition to standard therapy, received an antioxidant drug — glutathione 100 mg 2 times a day, during meals, for 3 months, group 2 (n = 30) — patients with CKD stage 1–3 who, in addition to standard therapy, received an antioxidant drug — ubiquinone 100 mg once a day, during meals, for 3 months, group 3 (n = 31) — patients with CKD stage 1–3 who did not receive an antioxidant drug in addition to standard therapy and group 4 (n = 32) — patients without risk factors for CKD and without signs of kidney damage. Studies were conducted 3 times with an interval of 3 months. **Results.** The results of the paired t-test in the 2nd group (n = 30) showed that there are significant differences: i) (t(29) = 6.8) between the levels of uUmod (p < 0.001) in the first (M = 24.2, SD = 7.5) and in the second study (M = 26.3, SD = 8.3); ii) (t(29) = 7.6) between uUmod levels (p < 0.001) in the first (M = 24.2, SD = 7.5) and in the third studies (M = 26.6, SD = 8, 2). The results of the paired t-test in 1 group (n = 30) showed that there are significant differences: i) (t(29) = 6.5) between uUmod levels (p < 0.001) in the first (M = 23, SD = 8.7) and in the third study (M = 25.4, SD = 9.1); ii) (t(29) = 6.4) between

uUmod levels (p < 0.001) in the first (M = 23, SD = 8.7) and in the second studies (M = 24.6, SD = 8.2). **Conclusions.** Antioxidant therapy with glutathione and ubiquinone significantly affects the examination parameters of patients with CKD. Considering the safety and effectiveness of antioxidant therapy, we suggest including antioxidant therapy in treatment protocols for patients with CKD. Further research is recommended to establish a standard protocol.

References

1. Denova L. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease. *J. Kidneys*, 2021;4(10):71–77. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>.
2. Tachibana S, Iyoda M, Suzuki T, Kanazawa N, Honda H. Serum Uromodulin Levels Reflect Severity of Clinicopathological Findings in Early Stage IgA Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2022;53(7):575–585. doi: [10.1159/000525836](https://doi.org/10.1159/000525836). Epub 2022 Aug 3. PMID: 35921808.
3. Tachibana S, Iyoda M, Suzuki T, Kanazawa N, Iseri K, Wada Y, et al. Serum uromodulin is associated with the severity of clinicopathological findings in ANCA-associated glomerulonephritis. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0224690. doi: [10.1371/journal.pone.0224690](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224690). PMID: 31725735; PMCID: PMC6855443.
4. LaFavers KA, Gaddy AR, Micanovic R, Lingeman J, Williams JC Jr, Coe FL, et al. Water Loading and Uromodulin Secretion in Healthy Individuals and Idiopathic Calcium Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Aug 1;18(8):1059–1067. doi: [10.2215/CJN.0000000000000202](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000202). Epub 2023 May 31. PMID: 37256909; PMCID: PMC10564375.
5. McLaughlin PJ, Aikawa A, Davies HM, Ward RG, Bakran A, Sells RA et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation. *Clin Sci (Lond)*. 1993 Feb;84(2):243–6. doi: [10.1042/cs0840243](https://doi.org/10.1042/cs0840243). PMID: 8382589.
6. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Shlipak MG, Devarajan P, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):744–751. doi: [10.1053/j.ajkd.2016.08.022](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.022). Epub 2016 Oct 28. PMID: 28029393; PMCID: PMC5409878.
7. Zheng M, Ye S, Chen Y, Chen M. A study of urinary Tamm-Horsfall protein excretion in adult type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2018 Jul;90(1):40–45. doi: [10.5414/CN109220](https://doi.org/10.5414/CN109220). PMID: 29393842.

8. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G, Youhanna S, Brutat V, Awadalla P, et al. Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan 7;11(1):62-9. doi: 10.2215/CJN.04770415. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26683887; PMCID: PMC4702232.
9. Stiburkova B, Bleyer AJ. Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):372-6. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.010. PMID: 23089271.
10. Chakraborty J, Below AA, Solaiman D. Tamm-Horsfall protein in patients with kidney damage and diabetes. *Urol Res*. 2004 May;32(2):79-83. doi: 10.1007/s00240-003-0374-6. PMID: 15250099.
11. Torffvit O, Agardh CD, Thulin T. A study of Tamm-Horsfall protein excretion in hypertensive patients and type I diabetic patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1999 Jun;33(3):187-91. doi: 10.1080/003655999750015970. PMID: 10452295.
12. Navarro-Muñoz M, Ibernón M, Bonet J, Pérez V, Pastor MC, Bayés B, et al. Uromodulin and $\alpha(1)$ -antitrypsin urinary peptide analysis to differentiate glomerular kidney diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(5):314-25. doi: 10.1159/000335383. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22399069.
13. Torffvit O, Agardh CD. Urinary excretion rate of NC1 and Tamm-Horsfall protein in the microalbuminuric type I diabetic patient. *J Diabetes Complications*. 1994 Apr-Jun;8(2):77-83. doi: 10.1016/1056-8727(94)90055-8. PMID: 8061350.
14. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jun 28;39(7):1073-1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008. PMID: 38211973; PMCID: PMC11210992.
15. Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Mar;26(2):136-142. doi: 10.1097/MNH.0000000000000299. PMID: 27898524.
16. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Sep;13(9):525-544. doi: 10.1038/nrneph.2017.101. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28781372.
17. Mariniello M, Schiano G, Yoshifuji A, Gillion V, Sayer JA, Jouret F; Genkyst Study Group; Le Meur Y, Cornec-Le Gall E, Olinger EG, Devuyst O. Uromodulin processing in DNAJB11-kidney disease. *Kidney Int*. 2024 Feb;105(2):376-380. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.008. Epub 2023 Nov 26. PMID: 38016513.
18. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1151-8. doi: 10.1007/s00467-013-2563-z. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23880785.
19. David BL, Ivan GJ, Emilio PE, Daniela MJ, Betsabe CH, Luisa VM, et al. Low serum uromodulin levels and their association with lupus flares. *PLoS One*. 2022 Oct 27;17(10):e0276481. doi: 10.1371/journal.pone.0276481. PMID: 36301848; PMCID: PMC9612514.
20. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Olinger E, Youhanna S, Vogt B, et al. Uromodulin, Salt, and 24-Hour Blood Pressure in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 May 8;16(5):787-789. doi: 10.2215/CJN.11230720. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33478975; PMCID: PMC8259484.
21. Chaiyarit S, Thongboonkerd V. Oxidized forms of uromodulin promote calcium oxalate crystallization and growth, but not aggregation. *Int J Biol Macromol*. 2022 Aug 1;214:542-553. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.06.132. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35752338.
22. Stewart AP, Sandford RN, Karet Frankl FE, Edwardson JM. Pathogenic uromodulin mutations result in premature intracellular polymerization. *FEBS Lett*. 2015 Jan 2;589(1):89-93. doi: 10.1016/j.febslet.2014.11.029. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25436415. ■