

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ[®] KIDNEYS


ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

Том 11,
№ 2, 2022



*Розглядаємо проблеми
з різних боків*

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 11, № 2, 2022

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

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 11, № 2, 2022

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:

reclama@mif-ua.com
office.zaslavsky@gmail.com
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане Марією Івановою

Українською та англійською мовами

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

Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних 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 22.06.2022 р., протокол № 6

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,83.
Зам. 2022-kidneys-40. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасєчніков С.П. (Київ)

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, 2022

© Іванов Д.Д., 2022

© Заславський О.Ю., 2022

Počki

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 11, № 2, 2022

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

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com

office.zaslavsky@gmail.com

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided by Mariia Ivanova

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 24960-14900PP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13/08/2021.

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 22/06/2022, Protocol № 6

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8,83.

Order 2022-kidneys-40. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv)

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, 2022

© Ivanov D.D., 2022

© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Запрошені статті

Денова Л.Д.
Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН 7

Тема номера

Іванов Д.Д., Завальна І.М.
Інфузійні реакції на введення ритуксимабу: алгоритм дій 49

Вакулєнко Л.І., Литвинова О.М., Посмітюха І.В.
Застосування ритуксимабу в лікуванні дітей з нефротичним синдромом 54

Оригінальні статті

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Фоміна С.П., Андрійчук Т.П., Первозванська О.І., Андрійчук Т.Р.
Стандартизація надання медичної допомоги дітям: спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи на рівні госпітального округу 60

Настанови

Michael Kwok, Stephen McGeorge, Johanna Mayer-Coverdale, Bianca Graves, David L. Paterson, Patrick N.A. Harris, Rachel Esler, Caroline Dowling, Sumudu Britton and Matthew J. Roberts
Рекомендації рекомендацій: лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок 72

Погляд на проблему

Іванов Д.Д.
Перитонеальний діаліз у 2022 році: сучасний ренесанс? 76

На допомогу практикуючому лікарю

Чуб О.І., Решетняк С.О., Думанський Ю.В., Мальцев А.В.
Гідронефротична форма мультикістозної дисплазії нирки, що ускладнилась септичним пієлонефритом: клінічний випадок у дорослої людини 81

Для наших пацієнтів

Біопсія нирки 88

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Guest Articles

L.D. Denova
The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD 21

L.D. Denova
Wartość badań proteomicznych najnowszych markerów uszkodzenia nerek w moczu w ocenie przebiegu, progresji i powikłań u pacjentów z PChN 35

Cover Story

D.D. Ivanov, I.M. Zavalna
Infusion reactions to rituximab administration: algorithm of management 49

L.I. Vakulenko, O.M. Lytvynova, I.V. Posmitjuha
Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome 54

Original Articles

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, S.P. Fomina, T.P. Andriychuk, O.I. Pervozvanska, T.R. Andriychuk
Standardization of provision of medical care for children: joint agreed local clinical protocol of medical care for children with urinary tract infections at the level of the hospital district 60

Guidelines

Michael Kwok, Stephen McGeorge, Johanna Mayer-Coverdale, Bianca Graves, David L. Paterson, Patrick N.A. Harris, Rachel Esler, Caroline Dowling, Sumudu Britton and Matthew J. Roberts
Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women 72

Looking at the Problem

Dmytro D. Ivanov
Peritoneal dialysis in 2022: an accidental renaissance? 76

To Help the Practitioner

O.I. Chub, S.O. Reshetniak, Yu.V. Dumanskiy, A.V. Maltsev
Clinical case of hydronephrotic form of multicystic dysplastic kidney complicated by pyelonephritis in adults 81

For Our Patients

Biopsy of kidney 88

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.362>



Шановні друзі і колеги!

Слоган цього номера: «Розглядаємо проблеми з різних боків». І це до нього притча.

Він був сміливим, і удача на його боці: завойовник розбив військо могутнього царя флавійського і полонив його. Стоячи на плаці, він звернувся до переможеного:

— Бачиш, як мої воїни грабують твої багатства?

— Ти переміг мене, і тепер усі мої незліченні скарби стали твоїми, тож тепер вони грабують тебе, — відповів цар флавійський.

З повагою, Дмитро Іванов ■



Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

 www.vivereclinic.com

 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



УДК 616.61+616-072.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>

Денова Л.Д.

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

Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є причиною як захворюваності, так і смертності в усьому світі. В Україні ХХН виявляють у 12 % населення. Суттєво погіршують якість життя у пацієнтів із ХХН прогресування фіброзу нирок і порушення мінерального гомеостазу. Основними заходами запобігання прогресуванню ХХН і відстрочення несприятливих наслідків є рання діагностика й лікування. Дефіцит раних, неінвазивних біомаркерів негативно впливає на здатність швидко виявляти й лікувати ХХН. У прогресуванні ХХН важливу роль відіграє ураження проксимальних каналців. Є новітні маркери ураження нирок, такі як уромодулін (UMOD), білок Klotho і посттрансляційні модифікації фетуїну А (FtA). Лікування ХХН на ранніх стадіях може покращити функцію нирок і/або сповільнити прогресування ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гіперфосфатемія; уромодулін; протеїн Klotho; фетуїн А

Хронічна хвороба нирок (ХХН) має значний вплив на глобальне здоров'я. Вона є причиною як захворюваності, так і смертності в усьому світі, крім того, ХХН — це великий економічний тягар як для пацієнта, так і для країни [1, 2].

ХХН є серйозною проблемою громадського здоров'я, вона вражає 13,4 % дорослого населення і є причиною 1,2 млн смертей на рік [1, 3]. ХХН наявна у 12 % населення України [4]. У Сполучених Штатах значна поширеність ХХН: близько 1 із 7 осіб, старших від 30 років, хворіє на ХХН. Від ХХН у світі страждають понад 800 млн осіб [5]. Поширеність ХХН у світі становить 10–16 % від загальної чисельності населення. В осіб похилого віку вона сягає 30 % [4]. ХХН була визнана прихованою епідемією [1].

З 2002 року термін ХХН об'єднує різноманітні нозологічні форми з високою імовірністю прогресування хронічного патологічного процесу в нирках з подальшим приєднанням хронічної ниркової недостатності, що потребує нирково-замісної терапії (перитонеальний діаліз, гемодіаліз або трансплантація нирки) [4].

ХХН — це зниження функції нирок, що корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше за 60 мл/хв/1,73 м² і/або маркерами ураження нирок тривалістю не менше за 3 місяці, що характеризується

структурними і/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які дають підставу для виключення гострого патологічного процесу в нирках [1, 4, 6–9] (див. табл. 1).

Для ХХН було запропоновано нові терміни:

1. Діабетична хвороба нирок = діабет + ХХН (раніше — діабетична нефропатія (KDOQI, 2007, 2012)).
2. Гіпертонічна хвороба нирок, що є наслідком артеріальної гіпертензії.
3. Ішемічна хвороба нирок, що є наслідком розвитку атеросклерозу [4].

Пацієнти з ХХН схильні до гіпертонії, серцево-судинних захворювань, фіброзу, а також мінерально-кісткового розладу. На даний час лише діаліз або трансплантація нирки є ефективним лікуванням ХХН [5, 10, 11].

Фіброз при ХХН, як правило, прогресує. Фіброзом вважають надмірне скупчення матриксних компонентів сполучної тканини. Фіброз може вражати підшлункову залозу, нирки, шкіру, легені, очі, серце й печінку. Це остаточний патологічний процес дезадаптивної репарації, що характеризується утворенням і накопиченням позаклітинного матриксу, переважно в локальних мезенхімальних клітинах [11] (див. табл. 2).

© «Нирки» / «Kidneys» (Розкі), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Денова Л.Д., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com
For correspondence: Lidiia D. Denova, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

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

Мезенхімальні клітини, такі як фібробласти й міо-фібробласти, відіграють важливу роль у виникненні й розвитку фіброзу. Цей процес тісно пов'язаний із запаленням і регенерацією тканин, що зазвичай відбуваються під час і після запальної відповіді, і ініціюється різними типами ушкодження тканин. Патологічний фіброзний процес ремоделювання часто є причиною дисфункції органів. Фіброз пов'язаний з високою захворюваністю й смертністю [11, 12].

При ХХН майже завжди спостерігаються порушення мінерального гомеостазу. В організмі людини рівень кальцію і фосфору підтримується балансом між депонуванням у кістковій тканині, реабсорбцією в нирках і всмоктуванням у кишечнику [13]. Порушення мінерального балансу, а саме гіпервітаміноз D₃, гіперкальціємія і гіперфосфатемія, може впливати на процеси старіння, що часто спостерігається при дефіциті протеїну Klotho. Моделі на тваринах показали, що підтрим-

ка мінерального гомеостазу шляхом збільшення рівнів протеїну Klotho гальмує старіння [14, 15].

ХХН може ускладнюватись рідкісним і небезпечним для життя синдромом — кальцифікацією (кальцифіко-уремічна артеріолопатія), для якої характерна поява дрібних кальцифікацій судин, що призводить до оклюзії кровоносних судин і некрозу тканин. Термін «кальцифікація» вперше використав Ганс Сельє у 1961 році, це рідкісний патологічний стан, при якому спостерігається медіальна кальцифікація артерій і артеріол, а також проліферація інтими й фіброз [16–18].

Основними заходами запобігання прогресуванню ХХН і відстрочення несприятливих наслідків є рання діагностика й лікування. Дефіцит ранніх, неінвазивних біомаркерів негативно впливає на здатність швидко виявляти й лікувати ХХН. Лікування ХХН на ранніх стадіях може покращити функцію нирок і/або сповільнити прогресування ХХН [1].

Таблиця 1. Прогноз ХХН на підставі категорій рШКФ і альбумінурії: KDIGO 2012

				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різко підвищена
				< 30 мг/г; < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г; 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г; > 30 мг/ммоль
Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	C1	Нормальна або висока	≥ 90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60–89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45–59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30–44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різко знижена	15–29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5	Ниркова недостатність	< 15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

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

Таблиця 2. Сигнальні шляхи й ефекти Klotho при патологічних станах [86]

Генетична модифікація/розчинний білок	Експериментальні тварини	In vitro/ in vivo	Захворювання/патологічний стан	Сигнальні шляхи, задіяні для реалізації ефекту	Отримані ефекти
1	2	3	4	5	6
Розчинний білок	Миші	In vivo	Апоптоз у кардіоміоцитах, викликаний стресом	Інгібування p38, JNK	Пригнічення стресу й апоптозу ендоплазматичного ретикулуму
Розчинний білок	Миші	In vivo	Гіпертрофія серця, експериментальна гіпертонія при дефіциті Klotho	Інгібування кальцієвого каналу, TRPC6, FGFR1	Запобігання гіпертрофії, нормалізація артеріального тиску
Розчинний білок	Миші, клітини H9c2 і неонатальні кардіоміоцити	In vivo, in vitro	Пошкодження серцевого м'яза, викликане гіперглікемією	Пригнічення фіброзу, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції та інгібування запалення, індукованого активацією NF-κB і ROS	Запобігання пошкодженню серцевого м'яза

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6
Розчинний білок	Миші db/db (модель діабету 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Підвищений систолічний тиск, фіброз і гіпертрофія нирок, гіперглікемія	Посилення експресії Klotho і супероксиду дисмутази, пригнічення експресії фібронектину, HIF, TGF- β 1 і TNF- α , фосфорилування mTOR і Akt у нирках	Запобігання фіброзу нирок і нормалізація артеріального тиску
Розчинний білок	Миші db/db (модель діабету 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Гіперглікемія		Часткова нормалізація рівня цукру, посилення секреції інсуліну
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	Цукровий діабет, індукований введенням стрептозотоцину		Запобігання апоптозу в β -клітинах підшлункової залози
Розчинний білок	Миші db/db	<i>In vivo</i>	Цукровий діабет	Дефіцит Klotho супроводжується активацією NF- κ B	Дефіцит Klotho супроводжується запальними процесами в нирках
Розчинний білок/ KL1 домен	Імунодефіцитні миші nude	<i>In vivo, in vitro</i>	Рак молочної залози людини	Інгібування зв'язування IGF-1 з його рецептором	Гальмує розвиток пухлин <i>in vivo</i> і ріст ракових клітин у культурі
Розчинний білок/ KL1 домен	Миші	<i>In vivo, in vitro</i>	Рак підшлункової залози	Модуляція bFGF та IGF-1 сигнальних шляхів	Гальмує проліферацію ракових клітин <i>in vitro</i>
Генетична модифікація	Щури	<i>In vivo</i>	Цукровий діабет, індукований введенням стрептозотоцину	Інгібування Rho-асоційованої кінази coiled-coil	Запобігає фіброзу нирок, гіпертрофії нирок
Генетична модифікація	Миші	<i>In vivo</i>	Демієлінізація	Інгібування Akt і ERK	Посилення ремієлінізації
Генетична модифікація	Миші	<i>In vivo</i>	Когнітивні порушення, епілептична активність	Збільшує експресію GluN2B субодиниць NMDA-рецепторів	Зменшення частоти епілептичних нападів, збільшення просторової пам'яті
Генетична модифікація/трансфекція	Мезенхімальні клітини людини	<i>in vitro</i>	Гіперглікемія	Інгібування Egr-1, TGF β 1/SMAD3 сигнального шляху	Пригнічує фіброзні процеси

Примітки: p38 — мітоген-активована протеїнкіназа; JNK — N-кінцева кіназа c-Jun; GluN2B — іонотропний рецептор глутамату (NMDA 2B); NMDA — N-метил-D-аспартат; Akt — протеїнкіназа B; ERK — позаклітинна сигнал-регульована кіназа; IGF-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; bFGF — базовий фактор росту фібробластів; Egr-1 — транскрипційний фактор ранньої реакції росту 1; SMAD3 — матері проти декапентаплегічного гомолога 3; NF- κ B — ядерний фактор каппа B; HIF — фактор, індукований гіпоксією; TGF- β 1 — трансформуючий фактор росту бета-1; TNF- α — фактор некрозу пухлини альфа; mTOR — механічна мішень рапаміцину; ROS — активні форми кисню; TRPC6 — канонічний транзиторий рецепторний потенціал 6; FGFR1 — рецептор фактора росту фібробластів 1; KL — позаклітинний домен протеїну α -Klotho.

Таблиця 3. Діагностика ХХН залежно від наявності маркерів пошкодження й функціонального стану нирок (Шилов Е.М., 2012)

рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	Маркери пошкодження нирок	
	Є	Немає
≥ 90	ХХН	Норма
60–89	ХХН	Група ризику
< 60	ХХН	ХХН

У клінічній практиці порушення функції нирок і досі оцінюють за креатиніном, цистатином С у сироватці крові й альбумінурією, а також за величиною рШКФ, яку визначають за допомогою різних рівнянь. Між креатиніном, цистатином С і рШКФ існує нелінійна кореляція: відносно невелике початкове підвищення цих маркерів визначається як значне зниження рШКФ [1, 8].

Наприклад, у близько 30 % пацієнтів з діабетичною хворобою нирок спостерігається нормальний рівень альбуміну в сечі. Або він може бути відсутній при гіпертензивних або тубулоінтерстиційних захворюваннях нирок. Альбумінурія виникає до того, як починає знижуватись рШКФ. У той час як концентрація креатиніну в сироватці починає збільшуватися, коли пошкоджено приблизно 40–50 % паренхіми нирки [1].

Тому діагностика ранніх стадій ХХН недостатньо ефективна. Вивчено кілька альтернативних маркерів, а саме β_2 -мікроглобулін, KIM-1 (молекула ураження нирок 1), NGAL (ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою) і L-FABP (білок, що зв'язує жирні кислоти печінки) [1, 9, 19–31].

У прогресуванні ХХН важливу роль відіграє ураження проксимальних каналців [1]. Тому найбільший інтерес викликають маркери ураження проксимальних каналців нирок. Окрім KIM-1, NGAL і L-FABP є менш вивчені маркери, такі як уромодулін (UMOD), протеїн Klotho і посттрансляційні модифікації фетуїну А (FtA) (див. табл. 3).

Що нам відомо про ці маркери?

UMOD. Є дані, що вперше цей протеїн описав Карло Ровіда в 1873 році [32]. Пізніше, у 1950 році, він був відкритий і науково описаний Хорсваллом і Таммом: при дослідженні вірусної гемаглютинації в сечі вони виявили білок, який пригнічував вірусну гемаглютинацію. У 1985 році він був повторно відкритий Декером і Мучмором як імуномодулюючий глікопротеїн, а в 1987 році Pappas et al. ідентифікували первинну структуру UMOD, яка показала, що UMOD аналогічний протеїну Тамма — Хорсвалла [33–36].

Він є найбільш поширеним білком у сечі здорової людини. UMOD — кислий білок з масою 90 кДа, який має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00). Синтезується виключно уроепітелієм, що вистилає товстий висхідний відділ петлі Генле (Tal) і дистальні каналці [33, 35–41]. UMOD бере участь у регуляції апікальних транспортних систем у Tal і початковому сегменті дистального звивистого каналця, впливаючи на реабсорбцію солі [33, 35, 38, 42–44].

Переважаюча кількість UMOD екскретується із сечею, в інтерстиції нирок експресія UMOD незначна [36, 45, 46]. У просвіті сечовивідних шляхів мономерні UMOD утворюють гомополімерні нитки, що інкапсулюють і агрегують уропатогени (фімбрована кишкова паличка 1-го типу) і виводять назовні із сечею [33]. UMOD — важливий регуляторний протеїн уродженого імунітету, який може зв'язувати фрагменти комплементу [47–50].

UMOD є структурно гомополімерним глікопротеїном, що запобігає адгезії бактеріального патогену.

С-термінальний модуль прозорої зони UMOD опосередковує його полімеризацію. Відсутня детальна інформація про N-кінцевий регіон гілки UMOD. Передбачається, що вона має домен з вісьмома цистеїнами [51, 52].

Крім класичного апікального вивільнення, UMOD сортується меншою мірою на базолатеральний домен каналцевих епітеліальних клітин, де вивільняється в інтерстиції, і звідти потрапляє в кровотік [36, 38, 53, 54]. Циркулююча форма UMOD є переважно мономерною, як було показано Micanovic et al. (див. рис. 1).

Концентрація UMOD у сироватці крові порівняно із сечею набагато нижча (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [36]. UMOD сироватки (sUmod) може відображати функціональну масу нефрона [38, 55, 56]. У циркулюючого UMOD є лінійна кореляція з рШКФ пацієнтів із ХХН, що може допомогти в діагностиці ранніх стадій пошкодження нирок, коли рівень креатиніну ще в межах норми [38, 57–61]. За даними наукових досліджень, період напіввиведення UMOD із сечею становить приблизно 16 годин, але діапазон коливань великий — від 3 год до 7 днів [38]. У полімеризації і переробці UMOD важливу роль відіграє гепсин [44].

UMOD — багатофункціональний білок, що відіграє важливу роль не тільки в сечовому, але й у системному гомеостазі. Є припущення, що UMOD є ще одним гормоноподібним пептидом, який формує системний імунітет і запальний сигнальний баланс, а також є регулятором окиснювального стресу [36, 38, 62, 63]. Останні дослідження *in vitro* показують, що UMOD пригнічує функцію моноцитів, вірусну гемаглютинацію та антиген-опосередковану проліферацію T-клітин [64]. Він бере участь у регуляції хемотаксису, фагоцитозу й апоптозу, позитивно впливає на трансепітеліальну міграцію нейтрофілів (через специфічні рецептори клітинної поверхні) [64, 65].

Проведені дослідження дозволяють припускати, що UMOD бере участь у захисті сечовивідних шляхів від інфекцій і утворення каменів [66–68], у регуляції транспорту солі, розвитку пошкодження нирок і роботі вродженого імунітету [41, 69–71]. Рідкісні місенс-мутації гена UMOD — найчастіша причина автосомно-домінантної тубулоінтерстиціальної хвороби нирок, для якої характерні ураження каналців, розвиток інтерстиціального фіброзу й відсутність пошкодження клубочків, з приєднанням ниркової недостатності. Механізм пошкодження й розвитку фіброзу пов'язаний з накопиченням внутрішньоклітинних агрегатів мутантного UMOD у Tal [33, 36, 40, 72–76].

У просвіті каналців UMOD утворює високомолекулярні нитки, які входять до складу гіалінових циліндрів. UMOD схильний до посиленого глікування (сягає 30–40 % від його молекулярної маси). Структурні й функціональні зміни білка можуть бути причиною захворювань нирок і сечовивідних шляхів. Зміна профілю глікозування UMOD робить його потенційним біомаркером здоров'я нирок [36, 77–80]. Рівні UMOD у сечі й сироватці відображають кількість інтактних нефронів [38].

Протеїн Klotho. Професор Makoto Kuro-O з групою вчених у 1997 р. відкрив ген Klotho, що гальмував старіння. Його назвали на честь богині давньогрецької міфології, яка пряла нитку життя. Через рік Y. Matsumura et al. на 13q12 хромосомі в людини ідентифікували ген α -Клото (Klotho) [15, 81, 82].

Дослідження показали, що модельована гіперекспресія гена Klotho інгібує фенотипові прояви старіння й підвищує тривалість життя осіб. Ген Klotho є одним з генів «антистаріння» [82, 83].

Пізніше було виявлено, що білок Klotho має три ізоформи: α , β і γ [84, 85]. На 4-й хромосомі знаходиться неповна копія гена Klotho зі схожою нуклеотидною послідовністю, що отримала назву β -Klotho [82].

Ген β -Klotho кодує однопрохідний трансмембранний протеїн, що переважно експресується в підшлунковій залозі, білій жировій тканині й печінці й бере участь у регуляції синтезу жовчних кислот за допомогою фактора росту фібробластів (FGF) [82]. γ -Klotho (клото/лактаза-флоризин) — лактозоподібний протеїн, який можна знайти в нирках, бурій жировій тканині й структурах ока. Функція білка γ -Klotho досі не з'ясована [85, 86].

Ген Klotho експресується переважно в дистальних звивистих каналцях нирок та епітеліальних клітинах судинного сплетення в головному мозку. Цей ген визначається і в інших органах, але в низьких концентраціях [15].

Клітини, які експресують ген Klotho: уроепітелій дистальних каналців нирок, епітеліальні клітини судинного сплетення, а також клітини гіпофіза, підшлункової, передміхурової, параситоподібної залоз, плаценти, серця, аорти, сечового міхура, скелетної мускулатури, товстої і тонкої кишки, яєчників і яєчок [15, 82].

Ген Klotho має 5 екзонів, 4 інтрони й кодує протеїн Klotho, у якого є дві форми — секреторна й трансмембранна [82, 87]. Шляхом альтернативного сплайсингу РНК утворюються два транскрипти, що кодують секреторну й мембрану форми протеїну Klotho [15].

Мембрана форми протеїну Klotho має трансмембранний, внутрішньоклітинний і позаклітинний домени. Матричні металопротеїнази родини ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) відщеплюють 10-й і 17-й позаклітинні домени, які потрапляють в позаклітинний простір. Це і є розчинна форма протеїну Klotho [15].

Ген Klotho кодує трансмембранний пептид Klotho, що є обов'язковим корецеп-

тором FGF-23 — гормону, який необхідний для регуляції концентрації паратиреоїдного гормону, фосфору й вітаміну D [83, 88]. Шляхом стимулювання екскреції ниркового фосфату й зниження рівня сироваткового дигідроксивітаміну D₃ Klotho індукує від'ємний фосфатний баланс [84, 89, 90].

Є три члени родини Klotho — трансмембранні протеїни різної довжини. Розчинні форми Klotho можуть бути отримані шляхом протеолітичного розщеплення трансмембранної форми β -секретезами [91].

У людини трансмембранна форма протеїну Klotho знаходиться в клітинній мембрані й апараті Гольджі, вона складається з 1012 амінокислот, має молекулярну вагу ~ 130 кДа і включає 3 домени: позаклітинний домен і трансмембранний домен з коротким цитоплазматичним доменом на C-кінці, а також має сигнальну послідовність на N-кінці [82, 91]. Позаклітинний домен має дві ділянки внутрішніх повторів (KL1 і KL2) гомологічних послідовностей β -глюкозидази зі збігом послідовностей від 20 до 40 %, короткий внутрішньоклітинний домен має протяжність у 10 амінокислот [82, 91].

Є припущення, що між ділянками KL1 і KL2 розміщений сайт, який бере участь у розщепленні трансмембранної форми. У людини переважає секреторна форма протеїну, що складається з 549 амінокислот. Секреторна форма є циркулюючим гуморальним фактором [82] (див. рис. 2).

Дані проведених досліджень виявили, що в дорослих віком 20 років і старших концентрація протеїну Klotho в сироватці крові мала діапазон від 239 до 1266 пг/мл [15].

Є припущення, що протеїн Klotho гальмує старіння через пригнічення внутрішньоклітинного інсуліну/

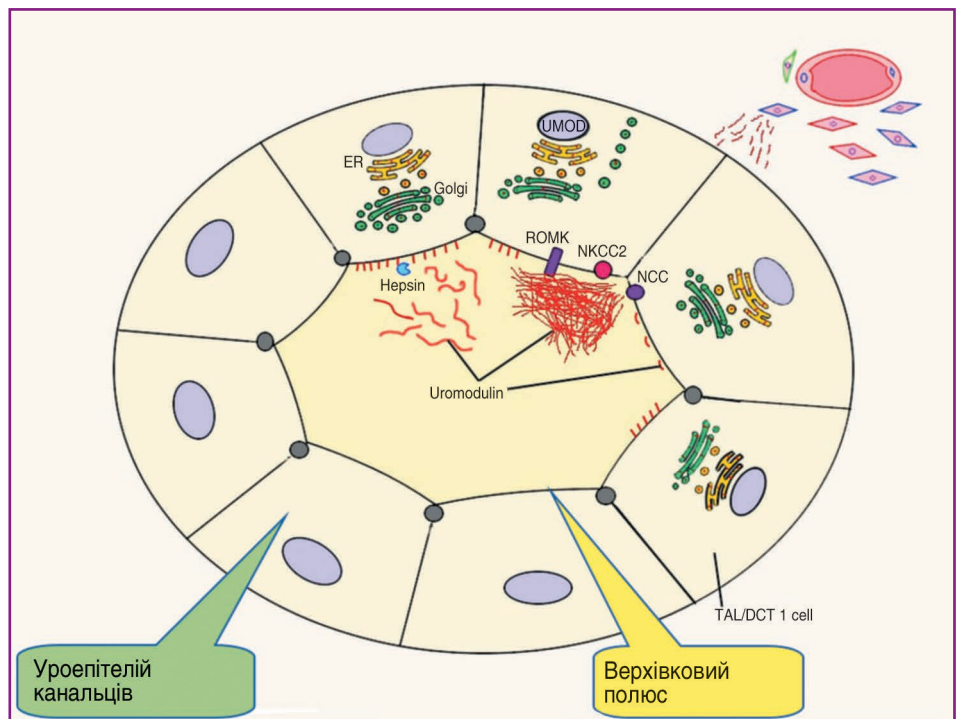


Рисунок 1

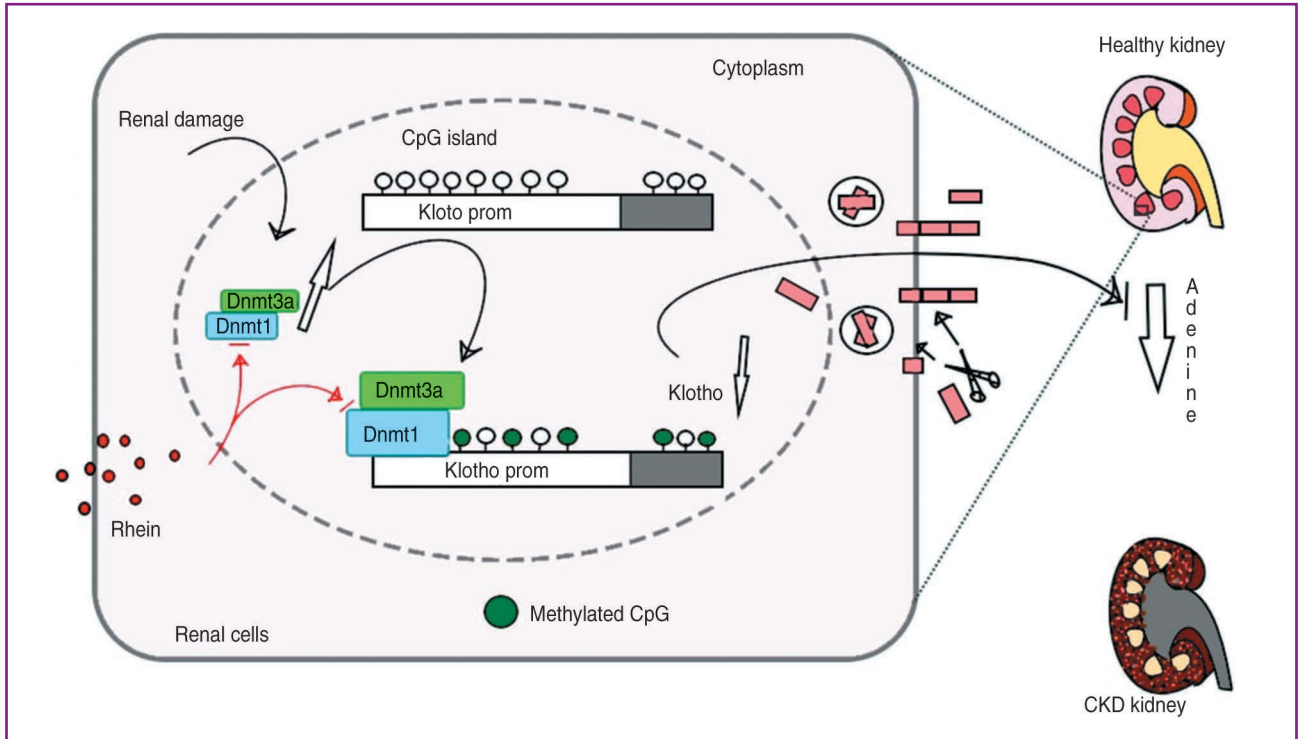


Рисунок 2

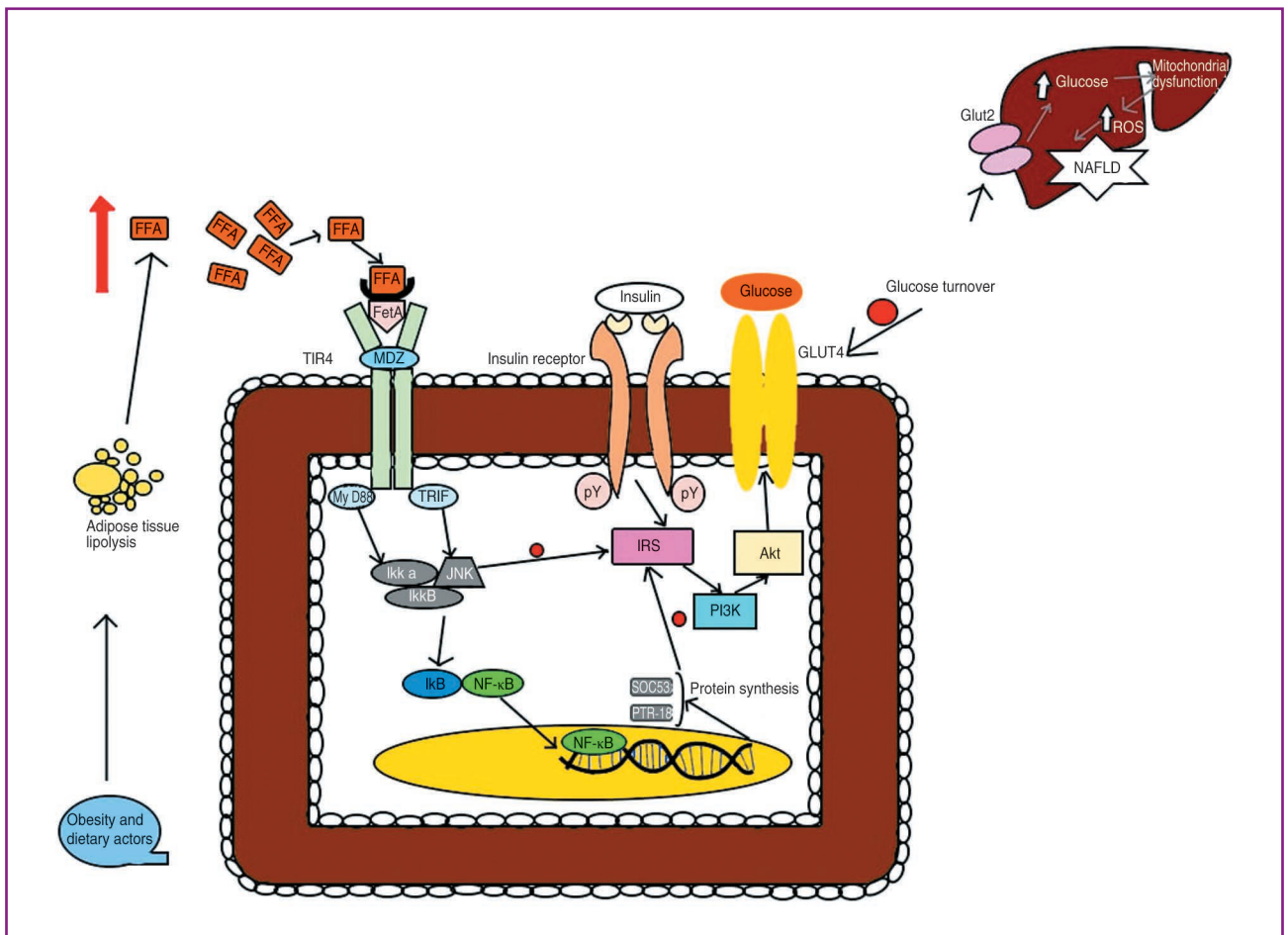


Рисунок 3

інсуліноподібного фактора росту 1 сигнального шляху. Зменшення оксидантного стресу при збільшенні рівня протеїну Klotho через пригнічення шляху p53/p21 є механізмом, що уповільнює старіння й онкогенез [15, 92, 93].

Існує кілька потенційних механізмів, які сприяють антифіброзному ефекту Klotho при ХХН, наприклад інгібування передачі сигналів внутрішньоклітинного сигнального шляху Wnt, FGF23 і трансформуючого фактора росту (TGF- β) [5, 11, 94–97].

У дистальних каналцях нирок спостерігається його найбільша експресія [88]. Циркуючі рівні Klotho (розчинний α -Klotho) з'являються завдяки позаклітинному домену протеїну Klotho, їх вважають сурогатним маркером експресії Klotho в нирках і функціонального числа нефронів [83, 88].

Розчинний Klotho впливає на функцію ендотелію, оксидантний стрес, старіння й апоптоз клітин [88]. У пацієнтів із ХХН, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом підтверджено зниження експресії гена Klotho й секретії протеїну Klotho [82]. Рівні сироваткового протеїну Klotho з віком зменшуються [15].

FtA. Уперше FtA описав Педерсен у 1944 році й дав йому назву від латинського слова fetus через велику його кількість у фетальній сироватці теляти [98]. Пізніше багатофункціональний фосфорильований глікопротеїн (відомий ще як альфа-2-Гереманс-Шмід) був відкритий Шмідтом, Геремансом і Бюргі в 1961 році [99–102]. Він являє собою білок, що складається з довгого ланцюга А (282 амінокислоти) і короткого ланцюга В (27 амінокислот), з'єднаних коротким ланцюгом з 40 амінокислот, масою від 52 до 60 кДа [99, 101–103].

У період внутрішньоутробного розвитку виявляється експресія FtA в усіх основних органах і судинному сплетенні [98, 99]. У сироватці крові концентрація FtA коливається від 0,4 до 1,0 г/л [98, 100]. FtA синтезується переважно (> 95 %) в печінці (і має назву гепатокін), може синтезуватись в нирках, накопичується у великій кількості в кальцифікованій кістці, крові й спинномозковій рідині [98, 99, 103].

FtA має вплив на енергетичний гомеостаз, ріст клітин, адипоцити й процес запалення (може бути як позитивним, так і негативним білком гострої фази), взаємодіє з рецептором інсуліну, пригнічуючи його тирозинкіназу [99, 100, 104–113]. Є непрямим регулятором запалення, кальцифікації, поляризації макрофагів і фіброзу в тканинах [98, 108, 114–119].

У кінці 1970-х років Лебретон з колегами відкрили, що FtA є одним з основних негативних білків гострої фази. З'являються короткі ізоформи транскрипційного фактора С/ЕВР, які не можуть підтримувати базальну активність промотора печінки, на відміну від довгих ізоформ С/ЕВР, які переважають в гепатоцитах у спокійному стані [98].

FtA відіграє важливу роль у профілактиці ниркового літогенезу й ішемічної хвороби серця за рахунок пригнічення надмірної мінералізації [99, 120–124]. Через здатність пригнічувати апоптоз і посилювати фаго-

цитоз апоптотичних залишків FtA зменшує мінералізаційний стрес [98, 125–128].

Також FtA є транспортним білком для фосфату й кальцію, що відіграє важливу роль у мінералізації кісток, через зв'язування дрібних кластерів фосфату і кальцію, тим самим запобігаючи їх росту, агрегації і випадінню мінералів, поглинанню клітинами цих розчинних білково-мінеральних колоїдів, відомих як частинки кальципротеїну (складаються з мономерів кальципротеїну) [98, 104, 105, 129–133].

Місце зв'язування мінералів у FtA розміщується в N-кінцевому цистатиноподібному домені СУ1 [98]. Невеликі комплекси фосфату кальцію (кластери Познера) є кращим лігандом FtA, ніж іонний кальцій [98]. Дослідження *in vivo* та *in vitro* виявили прямий вплив підвищеного рівня фосфату на функцію ендотелію [134].

Для насичених жирних кислот FtA є адаптерним білком (ендогенний ліганд), за допомогою якого вони активують Toll-подібний рецептор 4 [105, 108]. FtA відіграє важливу роль у зв'язуванні мінералів, лектинів (у тому числі галектину-3) [108, 135–137] і ліпідів, бере участь в пригніченні передачі сигналу бета-фактора росту й антагонізації рецепторів інсуліну [98, 108, 138]. FtA є необхідним кофактором інгібування експресії прозапального цитокіну, фактора некрозу пухлини, разом зі спермидином, активуючи накопичення триацилгліцерину й NF- κ B [98, 108] (див. рис. 3).

FtA, як і фетуїн В, багатий на гістидин, кініноген і глікопротеїн, належить до родини цистатинів 3-го типу, що є інгібітором цистеїнпептидази [98]. Досі не виявлено специфічної цільової пептидази для FtA [98].

FtA зазнає значних посттрансляційних модифікацій, таких як протеолітичний процесинг від одностороннього попередника до циркулюючого дволанцюгового протеїну комплексу, N- і O-глікозилювання, сульфатації і фосфорилування треоніну й серину, які впливають на його активність і стабільність [98, 101, 102, 139].

Висновки

Рання діагностика ХХН, виявлення пацієнтів, у яких вона може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності, є актуальними й дуже важливими. Показники, що включають рівень креатиніну, рШКФ та протеїнурію, не зовсім задовольняють клінічну потребу. Тому для оцінки прогресування ХХН необхідні нові біомаркери. Причому не один біомаркер, а комбінація різноманітних біомаркерів. Отже, як ми бачимо, такі маркери пошкодження нирок, як UMOD, протеїн Klotho, FtA, є актуальними на даний час, і не лише для ранньої діагностики, вони можуть стати основою для створення нових ліків у нефрології для лікування пацієнтів із ХХН, у тому числі з діабетичною нефропатією. Для цих біомаркерів характерне виявлення ранніх пошкоджень, локалізації пошкодження. Вони дають оцінку щодо подальшого прогресування захворювання, тяжкості й смерті [140].

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

Список літератури

1. Benjamin O., Lappin S.L. End-Stage Renal Disease. 2021 Sep 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 29763036.
2. Mizdrak M., Kumrić M., Kurir T.T., Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J. Pers. Med.* 2022 Mar 31. 12(4). 548. doi: 10.3390/jpm12040548. PMID: 35455664. PMCID: PMC9025702.
3. Catanese L., Siwy J., Mavrogeorgis E., Amann K., Mischak H., Beige J., Rupprecht H. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes.* 2021 Jul 13. 9(3). 32. doi: 10.3390/proteomes9030032. PMID: 34287333. PMCID: PMC8293473.
4. Внутрішня медицина: Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини / За ред. В.М. Коваленка. Укл.: Н.М. Шуба, О.Г. Несукай, О.П. Борткевич. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: Моріон, 2019. 960 с. + 8 с. кол. вкл. ISBN 978-966-2066-74-6.
5. Yuan Q., Ren Q., Li L., Tan H., Lu M., Tian Y., Huang L., Zhao B., Fu H., Hou F.F., Zhou L., Liu Y. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling. *Nat. Commun.* 2022 Jan 21. 13(1). 438. doi: 10.1038/s41467-022-28096-z. PMID: 35064106. PMCID: PMC8782923.
6. Yin T., Chen Y., Tang L., Yuan H., Zeng X., Fu P. Relationship between modifiable lifestyle factors and chronic kidney disease: a bibliometric analysis of top-cited publications from 2011 to 2020. *BMC Nephrol.* 2022 Mar 25. 23(1). 120. doi: 10.1186/s12882-022-02745-3. PMID: 35337272. PMCID: PMC8957172.
7. Petra E., Siwy J., Vlahou A., Jankowski J. Urine peptidome in combination with transcriptomics analysis highlights MMP7, MMP14 and PCSK5 for further investigation in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2022 Jan 19. 17(1). e0262667. doi: 10.1371/journal.pone.0262667. PMID: 35045102. PMCID: PMC8769332.
8. Šalamon Š., Bevc S., Ekart R., Hojs R., Potočnik U. Polymorphism in the GATM Locus Associated with Dialysis-Independent Chronic Kidney Disease but Not Dialysis-Dependent Kidney Failure. *Genes (Basel).* 2021 May 28. 12(6). 834. doi: 10.3390/genes12060834. PMID: 34071541. PMCID: PMC8228672.
9. Będzichowska A., Jobs K., Kloc M., Bujnowska A., Kalicki B. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomark Insights.* 2021 Apr 20. 16. 11772719211011173. doi: 10.1177/11772719211011173. PMID: 33958853. PMCID: PMC8060753.
10. Gan Y., Zhao M., Feng J. Association of fetuin-A levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients on haemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Aug. 53(8). 1689-1694. doi: 10.1007/s11255-021-02796-9. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675483.
11. Panizo S., Martínez-Arias L., Alonso-Montes C., Cannata P., Martín-Carro B., Fernández-Martín J.L., Naves-Díaz M., Carrillo-López N., Cannata-Andía J.B. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan 2. 22(1). 408. doi: 10.3390/ijms22010408. PMID: 33401711. PMCID: PMC7795409.
12. Ludes P.O., de Roquetaillade C., Chousterman B.G., Pottecher J., Mebazaa A. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front. Immunol.* 2021 Mar 1. 12. 606622. doi: 10.3389/fimmu.2021.606622. PMID: 33732235. PMCID: PMC7957065.
13. Lavainne F., Guillot P., Figueres L. Troubles minéraux et osseux dans la maladie rénale chronique: physiopathologie, conséquences et prise en charge [Chronic kidney disease — Mineral bone disorders: Physiopathology and guidelines]. *Rev. Med. Interne.* 2022 Apr. 43(4). 225-232. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.009. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227526.
14. Goyal R., Jialal I. Hyperphosphatemia. 2021 Sep 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 31869067.
15. Tomo S., Birdi A., Yadav D., Chaturvedi M., Sharma P. Klotho: A Possible Role in the Pathophysiology of Nephrotic Syndrome. *EJIFCC.* 2022 Apr 11. 33(1). 3-10. PMID: 35645691. PMCID: PMC9092721.
16. Turek M., Stepińska J., Róžański J. The Multifactorial Pathogenesis of Calciphylaxis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2021 Jun 7. 22. e930026. doi: 10.12659/AJCR.930026. PMID: 34097671. PMCID: PMC8197444.
17. Nseir V., Bradauskaitė G., Pedroza M., Minimo C., Zaki R., Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp. Clin. Transplant.* 2021 Apr. 19(4). 382-385. doi: 10.6002/ect.2017.0123. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633925.
18. Whitehead M., Shanahan C.M. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 651-652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348. PMID: 33367494.
19. Correll V.L., Otto J.J., Risi C.M., Main B.P., Boutros P.C., Kislinger T., Galkin V.E., Nyalwidhe J.O., Semmes O.J., Yang L. Optimization of small extracellular vesicle isolation from expressed prostatic secretions in urine for in-depth proteomic analysis. *J. Extracell. Vesicles.* 2022 Feb. 11(2). e12184. doi: 10.1002/jev2.12184. PMID: 35119778. PMCID: PMC8815402.
20. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022 Apr 6. 30. e00271. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00271. PMID: 35465621. PMCID: PMC9018443.
21. Wen Y., Parikh C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021 Aug. 58(5). 354-368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33556265.
22. Ix J.H., Shlipak M.G. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Nov. 78(5). 719-727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026. Epub 2021 May 27. PMID: 34051308. PMCID: PMC8545710.
23. Puthumana J., Thiessen-Philbrook H., Xu L., Coca S.G., Garg A.X., Himmelfarb J., Bhatraju P.K., Ikizler T.A., Siew E.D., Ware L.B., Liu K.D., Go A.S., Kaufman J.S., Kimmel P.L., Chinchilli V.M., Cantley L.G., Parikh C.R. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021 Feb 1. 131(3). e139927. doi: 10.1172/JCI139927. PMID: 33290282. PMCID: PMC7843225.
24. You R., Zheng H., Xu L., Ma T., Chen G., Xia P., Fan X., Ji P., Wang L., Chen L. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2021 Nov 15. 9(1). 70. doi: 10.1186/s40560-021-00584-2. PMID: 34782019. PMCID: PMC8591828.
25. Chang C., Obeid W., Thiessen-Philbrook H., Parikh C.R. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J. Appl.*

Lab. Med. 2021 Nov 1. 6(6). 1628-1634. doi: 10.1093/jalm/jfab082. PMID: 34414423. PMCID: PMC8561784.

26. Obert L.A., Elmore S.A., Ennulat D., Frazier K.S. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol. Pathol.* 2021 Jul. 49(5). 996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576319. PMCID: PMC8195817.

27. Rudnicki M., Siwy J., Wendt R., Lipphardt M., Koziol M.J., Maixnerova D., Peters B., Kerschbaum J., Leierer J., Neprasova M., Banasik M., Sanz A.B., Perez-Gomez M.V., Ortiz A., Stegmayr B., Tesar V., Mischak H., Beige J., Reich H.N. PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Dec 31. 37(1). 42-52. doi: 10.1093/ndt/gfaa307. PMID: 33313853. PMCID: PMC8719618.

28. Mukhin N., Konoplev G., Oseev A., Schmidt M.P., Stepanova O., Kozыrev A., Dmitriev A., Hirsch S. Label-Free Protein Detection by Micro-Acoustic Biosensor Coupled with Electrical Field Sorting. *Theoretical Study in Urine Models. Sensors (Basel).* 2021 Apr 6. 21(7). 2555. doi: 10.3390/s21072555. PMID: 33917374. PMCID: PMC8038679.

29. Ascher S.B., Scherzer R., Estrella M.M., Berry J.D., de Lemos J.A., Jotwani V.K., Garimella P.S., Malhotra R., Bullen A.L., Katz R., Ambrosius W.T., Cheung A.K., Chonchol M., Killeen A.A., Ix J.H., Shlipak M.G. SPRINT research group. Kidney tubule health, mineral metabolism, and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Sep 2. gfab255. doi: 10.1093/ndt/gfab255. Epub ahead of print. PMID: 34473302.

30. Bullen A.L., Katz R., Jotwani V., Garimella P.S., Lee A.K., Estrella M.M., Shlipak M.G., Ix J.H. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Sep. 78(3). 361-368.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.021. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857535. PMCID: PMC8384678.

31. van Duijl T.T., Ruhaak L.R., Smit N.P.M., Pieterse M.M., Romijn F.P.H.T.M., Dolezal N., Drijfhout J.W., de Fijter J.W., Cobbaert C.M. Development and Provisional Validation of a Multiplex LC-MRM-MS Test for Timely Kidney Injury Detection in Urine. *J. Proteome Res.* 2021 Dec 3. 20(12). 5304-5314. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00532. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34735145. PMCID: PMC8650098.

32. You R., Chen L., Xu L., Zhang D., Li H., Shi X., Zheng Y., Chen L. High Level of Uromodulin Increases the Risk of Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Sep 1. 8. 736001. doi: 10.3389/fcvm.2021.736001. PMID: 34540925. PMCID: PMC8440862.

33. Joseph C.B., Mariniello M., Yoshifuji A., Schiano G., Lake J., Marten J., Richmond A., Huffman J.E., Campbell A., Harris S.E., Troyanov S., Cocca M., Robino A., Thériault S., Eckardt K.U., Wuttke M., Cheng Y., Corre T., Kolcic I., Black C., Bruat V., Concas M.P., Sala C., Aeschbacher S., Schaefer F., Bergmann S., Campbell H., Olden M., Polasek O., Porteous D.J., Deary I.J., Madore F., Awadalla P., Giroto G., Ulivi S., Conen D., Wuehl E., Olinger E., Wilson J.F., Bochud M., Köttgen A., Hayward C., Devuyst O. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 511-529. doi: 10.1681/ASN.2021040491. PMID: 35228297. PMCID: PMC8975067.

34. Holzmann-Littig C., Renders L., Steubl D. Uromodulin — a new marker of kidney function? *Clin. Nephrol.* 2021 Jun. 95(6). 347-349. doi: 10.5414/CN110303. PMID: 33704054.

35. Wang J., Liu L., He K., Gao B., Wang F., Zhao M., Zhang L., On Behalf Of The Chinese Cohort Study Of Chronic Kidney Disease C-Stride. UMOD Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Genes (Basel).* 2021 Oct 23. 12(11). 1687. doi: 10.3390/genes12111687. PMID: 34828293. PMCID: PMC8620616.

36. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. *Нурки.* 2021. Т. 10. № 4. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>

37. Franceschini N., Le T.H. Urine Uromodulin and Genetics of its Variation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 461-462. doi: 10.1681/ASN.2022010027. PMID: 35228296. PMCID: PMC8975060.

38. Chan J., Svensson M., Tann s T.M., Waldum-Grevbo B., Jenssen T., Eide I.A. Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2022. 53(2-3). 108-117. doi: 10.1159/000521757. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35104815. PMCID: PMC9116601.

39. Then C., Herder C., Then H., Thorand B., Huth C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Meitinger T., Lechner A., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of subclinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 Sep 6. 14(6). 1618-1625. doi: 10.1093/ckj/sfaa165. PMID: 34221377. PMCID: PMC8248959.

40. Then C., Then H.L., Lechner A., Thorand B., Meisinger C., Heier M., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 May 1. 14(1). 205-211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032. PMID: 33564420. PMCID: PMC7857794.

41. Mary S., Boder P., Rossitto G., Graham L., Scott K., Flynn A., Kipgen D., Graham D., Delles C. Salt loading decreases urinary excretion and increases intracellular accumulation of uromodulin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci (Lond).* 2021 Dec 22. 135(24). 2749-2761. doi: 10.1042/CS20211017. PMID: 34870708. PMCID: PMC8689196.

42. Alesutan I., Luong T.T.D., Schelski N., Masyout J., Hille S., Schneider M.P., Graham D., Zickler D., Verheyen N., Estepa M., Pasch A., Maerz W., Tomaschitz A., Pilz S., Frey N., Lang F., Delles C., Müller O.J., Pieske B., Eckardt K.U., Scherberich J., Voelkl J. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 930-941. doi: 10.1093/cvr/cvaa081. PMID: 32243494.

43. Ponte B., Pruijm M., Ackermann D., Olinger E., Youhanna S., Vogt B., Burnier M., Pechere-Bertschi A., Bochud M., Devuyst O. 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.

44. Li S., Wang L., Sun S., Wu Q. Hepsin: a multifunctional transmembrane serine protease in pathobiology. *FEBS J.* 2021 Sep. 288(18). 5252-5264. doi: 10.1111/febs.15663. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33300264.

45. Nanamatsu A., Mori T., Ando F., Furusho T., Mandai S., Susa K., Sohara E., Rai T., Uchida S. Vasopressin Induces Urinary

- Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A). Hypertension.* 2021 Jun. 77(6). 1953-1963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17127. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33896194.
46. Turner M., Staplin N. UMOD-ulating CKD risk: untangling the relationship between urinary uromodulin, blood pressure, and kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Dec. 100(6). 1168-1170. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.019. PMID: 34802557.
47. Singh G., Gohh R., Clark D., Kalra K., Das M., Bradauskaitė G., Bleyer A.J., Tanriover B., Chang A.R., Anand P.M. Vignette-Based Reflections to Inform Genetic Testing Policies in Living Kidney Donors. *Genes (Basel).* 2022 Mar 26. 13(4). 592. doi: 10.3390/genes13040592. PMID: 35456398. PMCID: PMC9025319.
48. Shen F., Liu M., Pei F., Yu L., Yang X. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *Oncol. Lett.* 2021 Dec. 22(6). 829. doi: 10.3892/ol.2021.13090. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34691256. PMCID: PMC8527566.
49. Yu L., Pei F., Sun Q., Shen F., Yang X., Hu Z., Liu M. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J. Cell. Physiol.* 2021 Jul. 236(7). 5012-5021. doi: 10.1002/jcp.30208. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400289.
50. Bai L., Xie Q., Xia M., Gong K., Wang N., Chen Y., Zhao M. The importance of sialic acid, pH and ion concentration on the interaction of uromodulin and complement factor H. *J. Cell. Mol. Med.* 2021 May. 25(9). 4316-4325. doi: 10.1111/jcmm.16492. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788378. PMCID: PMC8093974.
51. Sisiapanava A., Xu C., Nishio S., Han L., Yamakawa N., Carroni M., Tunyasuvunakool K., Jumper J., de Sanctis D., Wu B., Jovine L. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022 Mar. 29(3). 190-193. doi: 10.1038/s41594-022-00729-3. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35273390. PMCID: PMC8930769.
52. Micanovic R., LaFavers K.A., Patidar K.R., Ghabril M.S., Doud E.H., Mosley A.L., Sabo A.R., Khan S., El-Achkar T.M. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2022 Apr 1. 322(4). F403-F418. doi: 10.1152/ajprenal.00322.2021. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35100812. PMCID: PMC8934678.
53. Abdelsalam M., Motawea M., Kyrillos F., Abdel-Razik A., Zaki M.E.S., Abdel-Wahab A. Study of Uromodulin Gene Polymorphism in Egyptian Patients with End-Stage Renal Disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2021 Jan-Feb. 32(1). 157-162. doi: 10.4103/1319-2442.318517. PMID: 34145125.
54. Mansour S.G., Liu C., Jia Y., Reese P.P., Hall I.E., El-Achkar T.M., LaFavers K.A., Obeid W., Rosenberg A.Z., Daneshpajouhnejad P., Doshi M.D., Akalin E., Bromberg J.S., Harhay M.N., Mohan S., Muthukumar T., Schröppel B., Singh P., El-Khoury J.M., Weng F.L., Thiessen-Philbrook H.R., Parikh C.R. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation.* 2021 Apr 1. 105(4). 876-885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299. PMID: 32769629. PMCID: PMC8805736.
55. Usui R., Ogawa T., Takahashi H., Iwasaki C., Koike M., Morito T., Hatano M., Nitta K. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin. Exp. Nephrol.* 2021 Jan. 25(1). 28-36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915368.
56. Ponte B., Sadler M.C., Olinger E., Vollenweider P., Bochud M., Padmanabhan S., Hayward C., Kutalik Z., Devuyst O. Mendelian randomization to assess causality between uromodulin, blood pressure and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Dec. 100(6). 1282-1291. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.032. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34634361.
57. Enko D., Meinitzer A., Scherberich J.E., März W., Herrmann M., Artinger K., Rosenkranz A.R., Zitta S. Individual uromodulin serum concentration is independent of glomerular filtration rate in healthy kidney donors. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Oct 13. 59(3). 563-570. doi: 10.1515/cclm-2020-0894. PMID: 33048833.
58. Cansever H.N., Sari F., Cevikol C., Cetinkaya R., Süleymanlar G., Ersoy F. Serum uromodulin levels, MR imaging findings, and their relationship with eGFR-based CKD staging in ADPKD patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Jul. 53(7). 1383-1389. doi: 10.1007/s11255-020-02730-5. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389516.
59. Jie C., Yi-Ying Y., Miao C. Correlation of serum uromodulin levels with renal fibrosis and renal function progression in patients with CKD. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2021 Nov. 34(6(Special)). 2417-2422. PMID: 35039253.
60. Yazdani B., Delgado G.E., Scharnagl H., Krämer B.K., Drexel H., März W., Scherberich J.E., Leiberer A., Kleber M.E. Combined Use of Serum Uromodulin and eGFR to Estimate Mortality Risk. *Front. Med. (Lausanne).* 2021 Sep 8. 8. 723546. doi: 10.3389/fmed.2021.723546. PMID: 34568379. PMCID: PMC8455921.
61. Then C., Herder C., Thorand B., Sujana C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Then H., Ferrari U., Scherberich J., Seissler J. KORA-Study Group. Association of serum uromodulin with adipokines in dependence of type 2 diabetes. *Cytokine.* 2022 Feb. 150. 155786. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155786. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34920231.
62. LaFavers K. Disruption of Kidney-Immune System Crosstalk in Sepsis with Acute Kidney Injury: Lessons Learned from Animal Models and Their Application to Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 1. 23(3). 1702. doi: 10.3390/ijms23031702. PMID: 35163625. PMCID: PMC8835938.
63. Jain R.B., Ducatman A. Associations between the concentrations of α -klotho and selected perfluoroalkyl substances in the presence of eGFR based kidney function and albuminuria: Data for US adults aged 40–79 years. *Sci Total Environ.* 2022 May 17. 155994. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155994. Epub ahead of print. PMID: 35595139.
64. Močnik M., Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel).* 2022 Jan 13. 9(1). 102. doi: 10.3390/children9010102. PMID: 35053727. PMCID: PMC8774650.
65. Ray S.K., Masarkar N., Mukherjee S. Implications of Klotho Protein for Managing Kidney Disease — an Emerging Role in Therapeutics and Molecular Medicine. *Curr. Mol. Med.* 2021. 21(6). 484-494. doi: 10.2174/1566524020666201120143313. PMID: 33222666.
66. Noonin C., Peerapen P., Yoodee S., Kapincharanon C., Kanlaya R., Thongboonkerd V. Systematic analysis of modulating activities of native human urinary Tamm-Horsfall protein on calcium oxalate crystallization, growth, aggregation, crystal-cell adhesion and invasion through extracellular matrix. *Chem. Biol. Interact.* 2022 Apr 25. 357. 109879. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109879. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35263610.
67. Hasan F.T., Mohey M.A. Association of genetic polymorphism and expression of UMOD gene and chronic kidney disease. *Wiad. Lek.* 2021. 74(9 cz. 2). 2297-2300. PMID: 34824175.

68. Yang Y., Hong S., Li C., Zhang J., Hu H., Chen X., Jiang K., Sun F., Wang Q., Wang S. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *PeerJ*. 2021 Jul 27. 9. e11872. doi: 10.7717/peerj.11872. PMID: 34395096. PMCID: PMC8323604.
69. Wang Y., Du M.F., Yao S., Zou T., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Yan Y., Zhou H.W., Jia H., Gao W.H., Li H., Li C.H., Chen F.Y., Gao K., Zhang J., Safirstein R., Wang F., Yang T.L., Mu J.J. Associations of Serum Uromodulin and Its Genetic Variants With Blood Pressure and Hypertension in Chinese Adults. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Nov 17. 8. 710023. doi: 10.3389/fcvm.2021.710023. PMID: 34869624. PMCID: PMC8635522.
70. Du M.F., Yao S., Zou T., Mu J.J., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Jia H., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Yan Y., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Zhang X., Zhou H.W., Gao W.H., Li H., Li C.H., Gao K., Zhang J., Yang T.L., Wang Y. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2021 Oct. 23(10). 1897-1906. doi: 10.1111/jch.14347. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363725. PMCID: PMC8678750.
71. Boder P., Mary S., Mark P.B., Leiper J., Dominiczak A.F., Padmanabhan S., Rampoldi L., Delles C. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1490-1504. doi: 10.1097/HJH.0000000000002861. PMID: 34187999. PMCID: PMC7611110.
72. Utami S.B., Endo R., Hamada T., Notsu T., Minato H., Komatsu K., Nakayama Y., Shirayoshi Y., Yamamoto K., Okada S., Ninomiya H., Otuki A., Hisatome I. Hsp70 promotes maturation of uromodulin mutants that cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy and suppresses cellular damage. *Clin. Exp. Nephrol.* 2022 Jun. 26(6). 522-529. doi: 10.1007/s10157-022-02196-y. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35212881.
73. Shamam Y.M., Hashmi M.F. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. 2022 Apr 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan.* PMID: 33760469.
74. Bleyer A.J., Wolf M.T., Kidd K.O., Zivna M., Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1B. *Pediatr. Nephrol.* 2022 May. 37(5). 933-946. doi: 10.1007/s00467-021-05118-4. Epub 2021 May 22. PMID: 34021396. PMCID: PMC8722360.
75. Wang D., Qiu Y., Fan J., Liu Y., Chen W., Li Z., Chen W., Wang X. Upregulation of C/EBP Homologous Protein induced by ER Stress Mediates Epithelial to Myofibroblast Transformation in ADTKD-UMOD. *Int. J. Med. Sci.* 2022 Jan 24. 19(2). 364-376. doi: 10.7150/ijms.65036. PMID: 35165522. PMCID: PMC8795802.
76. Schaeffer C., Devuyt O., Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Rev. Physiol.* 2021 Feb 10. 83. 477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817. PMID: 33566673.
77. Li Y., Cheng Y., Consolato F., Schiano G., Chong M.R., Pietzner M., Nguyen N.Q.H., Scherer N., Biggs M.L., Kleber M.E., Haug S., Göçmen B., Pigeyre M., Sekula P., Steinbrenner I., Schlosser P., Joseph C.B., Brody J.A., Grams M.E., Hayward C., Schultheiss U.T., Krämer B.K., Kronenberg F., Peters A., Seissler J., Steubl D., Then C., Wuttke M., März W., Eckardt K.U., Gieger C., Boerwinkle E., Psaty B.M., Coresh J., Oefner P.J., Pare G., Langenberg C., Scherberich J.E., Yu B., Akilesh S., Devuyt O., Rampoldi L., Köttgen A. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relations with complex diseases. *JCI Insight*. 2022 Apr 21. e157035. doi: 10.1172/jci.insight.157035. Epub ahead of print. PMID: 35446786.
78. Beenken A., Al-Awqati Q. Uromodulin fights UTI with sugars. *Kidney Int.* 2021 May. 99(5). 1057-1059. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.035. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33549589.
79. Li H., Kostel S.A., DiMartino S.E., Hashemi Gheinani A., Froehlich J.W., Lee R.S. Uromodulin Isolation and Its N-Glycosylation Analysis by NanoLC-MS/MS. *J. Proteome Res.* 2021 May 7. 20(5). 2662-2672. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01053. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33650863.
80. Patabandige M.W., Go E.P., Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2021 Feb 3. 32(2). 436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301684. PMCID: PMC8541689.
81. Liu Q., Li S., Yu L., Yin X., Liu X., Ye J., Lu G. CCL5 Suppresses Klotho Expression via p-STAT3/DNA Methyltransferase 1-Mediated Promoter Hypermethylation. *Front. Physiol.* 2022 Mar 1. 13. 856088. doi: 10.3389/fphys.2022.856088. PMID: 35299661. PMCID: PMC8922032.
82. Gupta M., Orozco G., Rao M., Gedaly R., Malluche H.H., Neyra J.A. The Role of Alterations in Alpha-Klotho and FGF-23 in Kidney Transplantation and Kidney Donation. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022 May 6. 9. 803016. doi: 10.3389/fmed.2022.803016. PMID: 35602513. PMCID: PMC9121872.
83. Wu S.E., Chen W.L. Soluble Klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann. Med.* 2022 Dec. 54(1). 1520-1529. doi: 10.1080/07853890.2022.2077428. PMID: 35603960.
84. Jin D., Jia M., Xie Y., Lin L., Qiu H., Lu G. Impact of Klotho on the expression of SRGAP2a in podocytes in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol.* 2022 Apr 18. 23(1). 151. doi: 10.1186/s12882-022-02765-z. PMID: 35436879. PMCID: PMC9014571.
85. Kale A., Sankrityayan H., Anders H.J., Gaikwad A.B. Klotho in kidney diseases: A crosstalk between the renin-angiotensin system and endoplasmic reticulum stress. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Nov 26. fgab340. doi: 10.1093/ndt/gfab340. Epub ahead of print. PMID: 34850136.
86. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренок И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51. № 2. С. 88-104. DOI: 10.31857/S0301179820020083.
87. Li S., Kong J., Yu L., Liu Q. Abnormally decreased renal Klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice. *Int. J. Med. Sci.* 2022 Jan 9. 19(2). 321-330. doi: 10.7150/ijms.68137. PMID: 35165517. PMCID: PMC8795804.
88. Ciardullo S., Perseghin G. Soluble α -Klotho levels, glycemic control and renal function in US adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2022 Jun. 59(6). 803-809. doi: 10.1007/s00592-022-01865-4. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286490. PMCID: PMC9085659.
89. Hu M.C., Moe O.W. Phosphate and Cellular Senescence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022. 1362. 55-72. doi: 10.1007/978-3-030-91623-7_7. PMID: 35288873.
90. Du C., Wang X., Wu Y., Liao W., Xiong J., Zhu Y., Liu C., Han W., Wang Y., Han S., Chen S., Xu Y., Wang S., Wang F., Yang K., Zhao J., Wang J. Renal Klotho and inorganic phosphate are extrinsic factors that antagonistically regulate hematopoietic stem cell maintenance. *Cell. Rep.* 2022 Feb 15. 38(7). 110392. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110392. PMID: 35172146.
91. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P.G. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020

Aug 27. 11. 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560. PMID: 32982966. PMID: PMC7481361.

92. Zhao M., Murakami S., Matsumaru D., Kawauchi T., Nabeshima Y.I., Motohashi H. NRF2 pathway activation attenuates ageing-related renal phenotypes due to α -klotho deficiency. *J. Biochem.* 2022 May 11. 171(5). 579-589. doi: 10.1093/jb/mvac014. PMID: 35137128.

93. Lehtihet M., Stephanou C., Börjesson A., Bhuiyan H., Pohanka A., Ekström L. Studies of IGF-I and Klotho Protein in Relation to Anabolic-Androgenic Steroid and Growth Hormone Administrations. *Front. Sports Act. Living.* 2022 Mar 31. 4. 829940. doi: 10.3389/fspor.2022.829940. PMID: 35434614. PMID: PMC9008280.

94. Desbiens L.C., Sidibé A., Ung R.V., Mac-Way F. FGF23-Klotho Axis and Fractures in Patients Without and With Early CKD: A Case-Cohort Analysis of CARTaGENE. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022 May 17. 107(6). e2502-e2512. doi: 10.1210/clinem/dgac071. PMID: 35139204. PMID: PMC9113817.

95. Wu Q., Fan W., Zhong X., Zhang L., Niu J., Gu Y. Klotho/FGF23 and Wnt in SHPT associated with CKD via regulating miR-29a. *Am. J. Transl. Res.* 2022 Feb 15. 14(2). 876-887. PMID: 35273691. PMID: PMC8902549.

96. Isakova T., Yanucil C., Faul C. A Klotho-Derived Peptide as a Possible Novel Drug to Prevent Kidney Fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2022 Apr 22. S0272-6386(22)00620-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.006. Epub ahead of print. PMID: 35469964.

97. Valiño-Rivas L., Cuarental L., Ceballos M.I., Pintor-Chocano A., Perez-Gomez M.V., Sanz A.B., Ortíz A., Sanchez-Niño M.D. Growth differentiation factor-15 preserves Klotho expression in acute kidney injury and kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2022 Jun. 101(6). 1200-1215. doi: 10.1016/j.kint.2022.02.028. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35337892.

98. Rudloff S., Jahnchen-Dechent W., Huynh-Do U. Tissue chaperoning-the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification. *Pflugers Arch.* 2022 Apr 11. 1-14. doi: 10.1007/s00424-022-02688-6. Epub ahead of print. PMID: 35403906. PMID: PMC8995415.

99. Icer M.A., Yildiran H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clin. Biochem.* 2021 Feb. 88. 1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33245873.

100. Basse P.E., Numthavaj P., Rattanasiri S., Sritara P., McEvoy M., Onghiphadhanakul B., Thakkinstian A. Causal association pathways between fetuin-A and kidney function: a mediation analysis. *J. Int. Med. Res.* 2022 Apr. 50(4). 3000605221082874. doi: 10.1177/03000605221082874. PMID: 35435033. PMID: PMC9019358.

101. Magalhães P., Zürgbig P., Mischak H., Schleicher E. Urinary fetuin-A peptides as a new marker for impaired kidney function in patients with type 2 diabetes. *Clin. Kidney J.* 2020 Oct 23. 14(1). 269-276. doi: 10.1093/ckj/sfaa176. PMID: 33564428. PMID: PMC7857838.

102. Kovářová M., Kalbacher H., Peter A., Häring H.U., Didangelos T., Stefan N., Birkenfeld A., Schleicher E., Kantartzis K. Detection and Characterization of Phosphorylation, Glycosylation, and Fatty Acid Bound to Fetuin A in Human Blood. *J. Clin. Med.* 2021 Jan 22. 10(3). 411. doi: 10.3390/jcm10030411. PMID: 33499061. PMID: PMC7865524.

103. Umapathy D., Subramanyam P.V., Krishnamoorthy E., Viswanathan V., Ramkumar K.M. Association of Fetuin-A with

Thr256Ser exon polymorphism of α 2-Heremans Schmid Glycoprotein (AHSG) gene in type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1).108074. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108074. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34774416.

104. Jirak P., Stechemesser L., Moré E., Franzen M., Topf A., Mirna M., Paar V., Pistulli R., Kretzschmar D., Wernly B., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv. Clin. Chem.* 2019. 89.79-130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30797472.

105. Birukov A., Polemiti E., Jäger S., Stefan N., Schulze M.B. Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022 Jan 8. 21(1). 6. doi: 10.1186/s12933-021-01439-8. PMID: 34998417. PMID: PMC8742328.

106. Zhou Z., Chen H., Sun M., Jin H., Ju H. Fetuin-A to adiponectin ratio is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1). 108102. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108102. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34887185.

107. Kothari V., Babu J.R., Mathews S.T. AMP activated kinase negatively regulates hepatic Fetuin-A via p38 MAPK-C/EBP β /E3 Ubiquitin Ligase Signaling pathway. *PLoS One.* 2022 May 6. 17(5). e0266472. doi: 10.1371/journal.pone.0266472. PMID: 35522655. PMID: PMC9075660.

108. Luis C., Soares R., Baylina P., Fernandes R. Underestimated Prediabetic Biomarkers: Are We Blind to Their Strategy? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Mar 7. 13. 805837. doi: 10.3389/fendo.2022.805837. PMID: 35321333. PMID: PMC8936175.

109. Ahn M.B., Kim S.K., Kim S.H., Cho W.K., Suh J.S., Cho K.S., Suh B.K., Jung M.H. Clinical Significance of the Fetuin-A-to-Adiponectin Ratio in Obese Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Children (Basel).* 2021 Dec 8. 8(12). 1155. doi: 10.3390/children8121155. PMID: 34943350. PMID: PMC8699833.

110. Harbuwono D.S., Sa'li B.I., Kurniawan F., Darmowidjojo B., Koesnoe S., Tahapary D.L. The impact of Ramadan fasting on Fetuin-A level in type 2 diabetes mellitus. *Heliyon.* 2021 May 15. 7(5). e06773. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06773. PMID: 34041376. PMID: PMC8141768.

111. Lőrincz H., Csige I., Harangi M., Szentpéteri A., Seres I., Szabó Z., Paragh G., Somodi S. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life (Basel).* 2021 Aug 27. 11(9). 881. doi: 10.3390/life11090881. PMID: 34575030. PMID: PMC8471801.

112. Susairaj P., Snehalatha C., Nanditha A., Satheesh K., Raghavan A., Vinitha R., Ramachandran A. Analysis of an Indian diabetes prevention programme on association of adipokines and a hepatokine with incident diabetes. *Sci Rep.* 2021 Oct 13. 11(1). 20327. doi: 10.1038/s41598-021-99784-x. PMID: 34645898. PMID: PMC8514464.

113. Högstedt A., Farnebo S., Tesselaar E., Ghafouri B. Investigation of proteins important for microcirculation using in vivo microdialysis after glucose provocation: a proteomic study. *Sci Rep.* 2021 Sep 27. 11(1). 19093. doi: 10.1038/s41598-021-98672-8. PMID: 34580391. PMID: PMC8476624.

114. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021 Jun. 17(6). 417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514941.

115. Chattopadhyay D., Das S., Guria S., Basu S., Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of $IFN\gamma$ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem. J.* 2021 Nov 26. 478(22). 4027-4043. doi: 10.1042/BCJ20210442. PMID: 34724561.
116. Ghadimi M., Foroughi F., Hashemipour S., Nooshabadi M.R., Ahmadi M.H., Yari M.G., Kavianpour M., Haghhighian H.K. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin 1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021 Feb 5. 13(1). 16. doi: 10.1186/s13098-021-00633-8. PMID: 33546744. PMCID: PMC7866694.
117. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
118. Anzai F., Karasawa T., Komada T., Yamada N., Miura Y., Sampilvanjil A., Baatarjav C., Fujimura K., Matsumura T., Tago K., Kurosu H., Takeishi Y., Kuro-O M., Takahashi M. Calciprotein Particles Induce $IL-1\beta/\alpha$ -Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms. *Immunohorizons.* 2021 Jul 29. 5(7). 602-614. doi: 10.4049/immunohorizons.2100066. PMID: 34326201.
119. Chen W., Fitzpatrick J., Monroy-Trujillo J.M., Sozio S.M., Jaar B.G., Estrella M.M., Serrano J., Anokhina V., Miller B.L., Melamed M.L., Bushinsky D.A., Parekh R.S. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Mar. 77(3). 346-354. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.031. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800846. PMCID: PMC7881044.
120. Janus S.E., Hajjari J., Chami T., Mously H., Badhwar A.K., Karnib M., Carneiro H., Rahman M., Al-Kindi S.G. Multi-Variable Biomarker Approach in Identifying Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 May 19. doi: 10.1002/ejhf.2543. Epub ahead of print. PMID: 35587997.
121. Tiong M.K., Smith E.R., Pascoe E.M., Elder G.J., Lioufas N.M., Pedagogos E., Hawley C.M., Valks A., Holt S.G., Hewitson T.D., Toussaint N.D. Effect of lanthanum carbonate on serum calciprotein particles in patients with stage 3–4 CKD — results from a placebo-controlled randomised trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022 Feb 25. gfac043. doi: 10.1093/ndt/gfac043. Epub ahead of print. PMID: 35212735.
122. Sevinc C., Yilmaz G., Ustundag S. The relationship between calcification inhibitor levels in chronic kidney disease and the development of atherosclerosis. *Ren. Fail.* 2021 Dec. 43(1). 1349-1358. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969248. PMID: 34583616. PMCID: PMC8491735.
123. Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin. Sci (Lond).* 2021 Aug 13. 135(15). 1915-1927. doi: 10.1042/CS20201453. PMID: 34374422. PMCID: PMC8355631.
124. Cui Z., Li Y., Liu G., Jiang Y. miR-103a-3p Silencing Ameliorates Calcium Oxalate Deposition in Rat Kidney by Activating the UMOD/TRPV5 Axis. *Dis. Markers.* 2022 Feb 23. 2022. 2602717. doi: 10.1155/2022/2602717. PMID: 35251369. PMCID: PMC8890864.
125. Poloczek J., Kazura W., Kwaśnicka E., Gumprecht J., Jochem J., Stygar D. Effects of Bariatric Surgeries on Fetuin-A, Selenoprotein P, Angiotensin-Like Protein 6, and Fibroblast Growth Factor 21 Concentration. *J. Diabetes Res.* 2021 Aug 6. 2021. 5527107. doi: 10.1155/2021/5527107. PMID: 34414240. PMCID: PMC8369187.
126. Koepfert S., Ghallab A., Peglow S., Winkler C.F., Graeber S., Büscher A., Hengstler J.G., Jahnen-Dechent W. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Apr 29. 9. 633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925. PMID: 33996793. PMCID: PMC8116800.
127. Alshahawey M., El Borolossy R., El Wakeel L., Elsaid T., Sabri N.A. The impact of cholecalciferol on markers of vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized placebo controlled study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Feb 8. 31(2). 626-633. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.014. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33594986.
128. Tiong M.K., Krishnasamy R., Smith E.R., Hutchison C.A., Ryan E.G., Pascoe E.M., Hawley C.M., Hewitson T.D., Jardine M.J., Roberts M.A., Cho Y., Wong M.G., Heath A., Nelson C.L., Sen S., Mount P.F., Vergara L.A., Paul-Brent P.A., Johnson D.W., Toussaint N.D. Effect of a medium cut-off dialyzer on protein-bound uremic toxins and mineral metabolism markers in patients on hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2021 Mar 28. doi: 10.1111/hdi.12924. Epub ahead of print. PMID: 33779046.
129. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
130. Roca-Tey R., Ramirez de Arellano M., González-Oliva J.C., Roda A., Samon R., Ibrik O., Ugalde-Altamirano J., Viladoms J., Calls J. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J. Vasc. Access.* 2021 Jul 29. 11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846. Epub ahead of print. PMID: 34325543.
131. Kuro-O M. Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021 Mar 1. 28(3). 203-213. doi: 10.5551/jat.RV17045. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33028781. PMCID: PMC8048948.
132. Fernández P., Douthat W., Castellano M., Cardozo G., Garay G., de Arteaga J., Chiurciu C., de la Fuente J. Biomarkers of bone and mineral disorders (FGF-23, fetuin-A) and vascular calcification scores as predictive tools for cardiovascular death in dialysis patients, at 10 years of follow-up. *Medicina (B Aires).* 2021. 81(2). 191-197. English. PMID: 33906137.
133. Lin X., Zhu T., Xu F., Zhong J.Y., Li F., Shan S.K., Wu F., Guo B., Zheng M.H., Wang Y., Xu Q.S., Liao X.B., Lu H.Y., Xie X.B., Yuan L.Q. Plasma Exosomes Derived From Patients With End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients Have Different Effects on Vascular Calcification. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Jan 28. 8. 618228. doi: 10.3389/fcell.2020.618228. PMID: 33585452. PMCID: PMC7876285.
134. Düsing P., Zietzer A., Goody P.R., Hosen M.R., Kurts C., Nickenig G., Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2021 Mar. 99(3). 335-348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481059. PMCID: PMC7900031.

135. Chou P.R., Wu P.Y., Wu P.H., Huang T.H., Huang J.C., Chen S.C., Lee S.C., Kuo M.C., Chiu Y.W., Hsu Y.L., Chang J.M., Hwang S.J. Investigation of the Relationship between Cardiovascular Biomarkers and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients. *J. Pers. Med.* 2022 Apr 15. 12(4). 636. doi: 10.3390/jpm12040636. PMID: 35455752. PMCID: PMC9025475.

136. Tiong M.K., Cai M.M.X., Toussaint N.D., Tan S.J., Pasch A., Smith E.R. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci Rep.* 2022 May 5. 12(1). 7358. doi: 10.1038/s41598-022-11065-3. PMID: 35513558. PMCID: PMC9072391.

137. Wu P.Y., Lee S.Y., Chang K.V., Chao C.T., Huang J.W. Gender-Related Differences in Chronic Kidney Disease-Associated Vascular Calcification Risk and Potential Risk Mediators: A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 2021 Aug 1. 9(8). 979. doi: 10.3390/healthcare9080979. PMID: 34442116. PMCID: PMC8394860.

138. Mohammed S.K., Taha E.M., Muhi S.A. A case-control study to determination FBXW7 and Fetuin-A levels in patients with

type 2 diabetes in Iraq. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2021 Jan 21. 20(1). 237-243. doi: 10.1007/s40200-021-00738-x. PMID: 34222065. PMCID: PMC8212217.

139. Uedono H., Mori K., Ochi A., Nakatani S., Miki Y., Tsuda A., Morioka T., Nagata Y., Imanishi Y., Shoji T., Inaba M., Emoto M. Effects of fetuin-A-containing calciprotein particles on posttranslational modifications of fetuin-A in HepG2 cells. *Sci Rep.* 2021 Apr 5. 11(1). 7486. doi: 10.1038/s41598-021-86881-0. PMID: 33820929. PMCID: PMC8021573.

140. Piwkowska A., Zdrojewski L., Heleniak Z., Dębska-Słizień A. Novel Markers in Diabetic Kidney Disease-Current State and Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2022 May 11. 12(5). 1205. doi: 10.3390/diagnostics12051205. PMID: 35626360.

Отримано/Received 11.05.2022

Рецензовано/Revised 23.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2022 ■

Information about author

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

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

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD

Abstract. Chronic kidney Disease (CKD) is the cause of both morbidity and mortality worldwide. In Ukraine, 12 % of the population is diagnosed with CKD. Significantly worsen the quality of life in patients with CKD progression of renal fibrosis and impaired mineral homeostasis. Early diagnosis and treatment are the main measures to prevent CKD progression and delay adverse effects. Deficiency of early, non-invasive biomarkers adversely affects the ability to rapidly

detect and treat CKD. Proximal tubular lesions play an important role in the progression of CKD. There are new markers of kidney damage, such as uromodulin, Klotho protein and post-translational modifications of fetuin A. Treatment of CKD in the early stages may improve renal function and/or slow the progression of CKD.

Key words: chronic kidney disease; hyperphosphatemia; uromodulin; Klotho protein; fetuin A

Графічний реферат/Graphic abstract

Біомаркери ХХН

Уромодулін

Синтезується виключно епітелієм товстого висхідного відділу петлі Генле.

Білок Клото

Синтезується переважно в дистальних звивистих канальцях нирок та епітеліальних клітинах судинного сплетення в головному мозку.

Фетуїн А

Синтезується переважно (понад 95 %) у печінці й нирках.

Для цих біомаркерів характерне виявлення ранніх пошкоджень, локалізації пошкодження. Дають оцінку щодо подальшого прогресування захворювання, тяжкості й смерті.

Biomarkers of CKD

Uromodulin

Synthesized by uroepithelium lining the thick ascending limb of Henle's loop.

Klotho protein

Synthesized mainly in the distal convoluted tubules of the kidneys and epithelial cells of the vascular plexus in the brain.

Fetuin A

Synthesized mainly (more 95 %) in the liver and kidneys.

They give an estimate concerning further progression of the disease, servility and death.

UDC 616.61+616-072.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD

Abstract. Chronic kidney Disease (CKD) is the cause of both morbidity and mortality worldwide. In Ukraine, 12 % of the population is diagnosed with CKD. Significantly worsen the quality of life in patients with CKD progression of renal fibrosis and impaired mineral homeostasis. Early diagnosis and treatment are the main measures to prevent CKD progression and delay adverse effects. Deficiency of early, non-invasive biomarkers adversely affects the ability to rapidly detect and treat CKD. Proximal tubular lesions play an important role in the progression of CKD. There are new markers of kidney damage, such as uromodulin (UMOD), Klotho protein and post-translational modifications of fetuin A (FtA). Treatment of CKD in the early stages may improve renal function and/or slow the progression of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; hyperphosphatemia; uromodulina; Klotho protein; fetuin A

CKD has a significant impact on global health. CKD is the cause of both morbidity and mortality worldwide, in addition, CKD is a major economic burden for both patient and the country [1, 2].

CKD is a serious public health problem, which affects 13.4 % of adult population and causes 1.2 million deaths per year [1, 3]. CKD is available in 12 % of population of Ukraine [4]. In the United States, significant prevalence of CKD, approximately 1 in 7 people over the age of 30 suffers from CKD. More than 800 million people worldwide suffer from CKD [5]. The prevalence of CKD in the world is 10–16 % of the total population. In the elderly it reaches 30 % [4]. CKD was declared a hidden epidemic [1].

Since 2002, the term CKD combines a variety of nosological forms with a high probability of progression of chronic pathological process in the kidneys with the subsequent accession of chronic renal failure, which requires renal replacement therapy (peritoneal dialysis, hemodialysis or kidney transplantation) [4].

CKD is a decrease in renal function that correlates with glomerular filtration rate (GFR) of less than 60 ml/min/1.73 m² and/or markers of renal failure lasting at least 3 months, characterized by structural and/or functional renal changes according to clinical, laboratory, instrumental, morphological studies, which provide a basis for the exclusion of acute pathological process in the kidneys [1, 4, 6–9] (see table 1).

New terms have been proposed for CKD:

1. Diabetic kidney disease — diabetes + CKD (formerly diabetic nephropathy (KDOQI, 2007, 2012)).
2. Hypertensive disease of the kidneys, which is a consequence of hypertension.
3. Ischemic kidney disease resulting from the development of atherosclerosis [4].

Patients with CKD are prone to hypertension, cardiovascular disease, fibrosis and bone disorders. Currently, only dialysis or kidney transplantation is an effective treatment for CKD [5, 10, 11].

Fibrosis in CKD usually progresses. Excessive accumulation of matrix components of connective tissue is considered fibrosis. Fibrosis can affect the pancreas, kidneys, skin, lungs, eyes, heart and liver. This is the final pathological process of maladaptive repair, characterized by the formation and accumulation of extracellular matrix, mainly in local mesenchymal cells [11] (see table 2).

Mesenchymal cells, such as fibroblasts and myofibroblasts, play an important role in the onset and development of fibrosis. This process is closely related to inflammation and tissue regeneration, which usually occurs during and after the inflammatory response, and is initiated by various types of tissue damage. Pathological fibrous remodeling process is often the cause of organ dysfunction. Fibrosis is associated with high morbidity and mortality [11, 12].

In CKD, almost always, there are violations of mineral homeostasis. In humans, calcium and phosphorus levels are maintained by a balance between deposition in bone tissue, reabsorption in the kidneys and absorption in the intestine [13]. Mineral imbalances, namely hypervitaminosis D₃, hypercalcemia and hyperphosphatemia, can affect the aging process, which is often observed in Klotho protein deficiency. Animal models have shown that maintaining mineral homeostasis by increasing Klotho protein levels inhibits aging [14, 15].

CKD can be complicated by a rare and life-threatening syndrome — calciphylaxis (calcific-uremic arteriopathy), which is characterized by the appearance of small vascular calcifications that lead to occlusion of blood vessels and tissue necrosis. The term “calciphylaxis” was first used by Hans Cellier in 1961, a rare, pathological condition in which there is medial calcification of arteries and arterioles, as well as proliferation of intima and fibrosis [16–18].

Early diagnosis and treatment are the main measures to prevent CKD progression and delay adverse effects. Deficiency of early, non-invasive biomarkers adversely affects the ability to rapidly detect and treat CKD. Treatment of CKD in the early stages may improve renal function and/or slow the progression of CKD [1].

In clinical practice, renal impairment is still assessed by serum creatinine, cystatin C and albuminuria, as well as by the value of GFR, which is determined by various equations. There is a nonlinear correlation between creatinine, cystatin C and GFR: relatively small initial increases in these markers are defined as a significant decrease in GFR [1, 8].

For example, approximately 30 % of patients with diabetic kidney disease have normal urinary albumin levels. Or it may be absent in hypertensive or tubulointerstitial kidney disease. Albuminuria occurs before the GFR begins to decline. At the same time, the concentration of creatinine in the serum begins to increase when approximately 40–50 % of the renal parenchyma is damaged [1].

Therefore, the diagnosis of early stages of CKD is not effective enough. Several alternative markers have been studied, namely β₂-microglobulin, KIM-1 (kidney injury molecule-1), NGAL (lipocalin associated with neutrophil gelatinase) and L-FABP (liver fatty acid binding protein) [1, 9, 19–31].

Damage to the proximal tubules plays an important role in the progression of CKD [1]. Therefore, markers of damage to the proximal tubules of the kidneys are of greatest interest. In addition to KIM-1, NGAL, and L-FABP, there are less studied markers such as UMOD, Klotho protein, and posttranslational modifications of FtA (see table 3).

Table 1. Prognosis of CKD, based on the categories of GFR and albuminuria: KDIGO 2012

				Categories of persistent albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal or slightly elevated	Moderately elevated	sharply elevated
				< 30 mg/g; < 3 mg/mmol	30–300 mg/g; 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g; > 30 mg/mmol
Categories of GFR (ml/min/1.73 m ²)	C1	Normal or high	≥ 90	Low risk*	Moderate risk	High risk
	C2	Slightly reduced	60–89	Low risk	Moderate risk	High risk
	C3a	Moderately reduced	45–59	Moderate risk	High risk	Very high risk
	C3b	Significantly reduced	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk
	C4	Sharply reduced	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	C5	Renal failure	< 15	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Note: * — in the absence of other markers of kidney damage or CKD.

Table 2. Klotho signaling pathways and effects in pathological conditions [86]

Genetic modification/ soluble protein	Exiperimental animals	In vitro/in vivo	Disease/ pathological condition	Signal pathways that are involved in the implementation of the effect	Obtained effects
1	2	3	4	5	6
Soluble protein	Mice	In vivo	Stress-induced apoptosis in cardiomyocytes	Inhibition of p38, JNK	Inhibition of stress and apoptosis of the endoplasmic reticulum
Soluble protein	Mice	In vivo	Cardiac hypertrophy, experimental hypertension with Klotho deficiency	Inhibition of calcium channel, TRPC6, FGFR1	Prevention of hypertrophy, normalization of blood pressure

The ending table 2

1	2	3	4	5	6
Soluble protein	Mice, H9c2 cells and neonatal cardiomyocytes	<i>In vivo, in vitro</i>	Damage to the heart muscle caused by hyperglycemia	Inhibition of fibrosis, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inhibition of inflammation induced by activation of NF-κB and ROS	Prevention of heart muscle damage
Soluble protein	Mice db/db (model of type 2 diabetes)	<i>In vivo</i>	High systolic pressure, fibrosis and renal hypertrophy, hyperglycemia	Enhanced Klotho and superoxide dismutase expression, inhibition of fibronectin, HIF, TGF-β1 and TNF-α expression, renal phosphorylation of mTOR and Akt	Prevention of renal fibrosis and normalization of blood pressure
Soluble protein	Mice db/db (model of type 2 diabetes)	<i>In vivo</i>	Hyperglycemia		Partial normalization of sugar levels, increased insulin secretion
Soluble protein	Mice	<i>In vivo</i>	Diabetes mellitus is induced by the introduction of streptozotocin		Prevention of apoptosis in β-cells of the pancreas
Soluble protein	Mice db/db	<i>In vivo</i>	Diabetes	Klotho deficiency is accompanied by activation of NF-κB	Klotho deficiency is accompanied by inflammatory processes in the kidneys
Soluble protein/ KL1 domain	Immunodeficient Mice nude	<i>In vivo, in vitro</i>	Human breast cancer	Inhibition of IGF-1 binding to its receptor	Inhibits the development of tumors <i>in vivo</i> and the growth of cancer cells in culture
Soluble protein/ KL1 domain	Mice	<i>In vivo, in vitro</i>	Pancreatic cancer	Modulation of bFGF and IGF-I signaling pathways	Inhibits the proliferation of cancer cells <i>in vitro</i>
Genetic modification ratsratsrats	Rats	<i>In vivo</i>	Diabetes mellitus is induced by the introduction of streptozotocin	Inhibition of Rho-associated coiled-coil kinase	Prevents kidney fibrosis, renal hypertrophy
Genetic modification	Mice	<i>In vivo</i>	Demyelination	Inhibition of Akt and ERK	Intensification of remyelination
Genetic modification	Mice	<i>In vivo</i>	Cognitive impairment, epileptic activity	Increases the expression of GluN2B subunits of NMDA receptors	Decrease in frequency of epileptic seizures, increase in spatial memory
Genetic modification/transfection	Human mesangial cells	<i>in vitro</i>	Hyperglycemia	Inhibition of Egr-1, TGFβ1/SMAD3 signaling pathway	Inhibits fibrotic processes

Notes: p38 — mitogen-activated protein kinase; JNK — N-terminal kinase c-Jun; GluN2B — ionotropic glutamate receptor (NMDA 2B); NMDA — N-methyl-D-aspartate; Akt — protein kinase B; ERK — extracellular signal-regulated kinase; IGF-1 — insulin-like growth factor 1; bFGF — basic fibroblast growth factor; Egr-1 — early transcription transcription factor growth-1; SMAD3 — mother against decapentaplegic homologue 3; NF-κB — nuclear kappa factor B; HIF — hypoxia-induced factor 1; TGF-β1 — transforming growth factor beta 1; TNF-α — tumor necrosis factor alpha; mTOR — mechanical target of rapamycin; ROS — reactive oxygen species; TRPC6 — canonical transient receptor potential 6; FGFR1 — fibroblast growth factor receptors 1; KL — extracellular domain of α-Klotho protein.

Table 3. Diagnosis of CKD depending on the presence of markers of damage and functional status of the kidneys (E.M. Shilov, 2012)

GFR, ml/min/1.73 m ²	Markers of damage of the kidneys	
	Yes	No
≥ 90	CKD	Norm
60–89	CKD	Risk group
< 60	CKD	CKD

What do we know about these markers?

UMOD. There is evidence that this protein was first described by Carlo Rovida in 1873. [32] But scientifically, the Tamma-Horsvall protein was discovered by Horsvall and Tamma in 1950, when a study of viral hemagglutination in the urine revealed a protein that inhibits viral hemagglutination. In 1985 it was rediscovered by Decker and Muchmore as an immunomodulatory glycoprotein, and in 1987 Pennica et al. identified the primary structure of UMOD, which showed that UMOD is similar to the Tamm-Horsfall protein [33–36].

It is the most common protein in the urine of a healthy person. UMOD is an acidic protein with a mass of 90 kDa, which has a low isoelectric point (pI 5.00). It is synthesized exclusively by the uroepithelium, which lines the thick ascending limb of Henle's loop (Tal) and the distal tubules [33, 35–41]. UMOD is involved in the regulation of apical transport systems, in Tal and in the initial segment of the distal convoluted tubule, affecting salt reabsorption [33, 35, 38, 42–44].

The predominant amount of UMOD is excreted in the urine, in the interstitium of the kidneys, the expression of UMOD is negligible [36, 45, 46]. In the lumen of the urinary tract, UMOD monomers form homopolymer filaments that encapsulate and aggregate uropathogens (type 1 fibrous *Escherichia coli*) and are excreted in the urine [33]. UMOD is an important regulatory protein of innate immunity that can bind complement fragments [47–50].

UMOD is a structurally homopolymeric glycoprotein that prevents the adhesion of a bacterial pathogen. The C-terminal module of the UMOD transparent zone mediates its polymerization. There is no detailed information about the N-terminal region of the UMOD branch. It is assumed that it has a domain with eight cysteines [51, 52].

In addition to the classical apical release, UMOD is sorted to a lesser extent into the basolateral domain of tubular epithelial cells, where it is released into the interstitium, and from there enters the bloodstream [36, 38, 53, 54]. The circulating form of UMOD is predominantly monomeric, as presented by Micanovic et al. (see figure 1).

The concentration of UMOD in the serum compared to urine is much lower (20–50 ng/ml vs. 20–50 mcg/ml, respectively) [36]. Serum UMOD (sUmod) can reflect the functional mass of the nephron [38, 55, 56]. In circulating UMOD, there is a linear correlation with the GFR of patients with CKD, which may help in the diagnosis of early stages of renal damage when creatinine levels are still within normal limits [38, 57–61]. According to scientific studies, the half-life of UMOD with urine is approximately 16 hours, but the range of fluctuations is large, from 3 hours to 7 days [38]. Hepsin plays an important role in the polymerization and processing of UMOD [44].

UMOD is a multifunctional protein that plays an important role not only in urinary but also in systemic homeostasis. It has been suggested that UMOD is another hormone-like peptide that forms systemic immunity and inflammatory signal balance, and also acts as a regulator of oxidative stress [36, 38, 62, 63]. Recent in vitro studies have shown that UMOD inhibits monocyte function, viral he-

magglutination, and antigen-mediated T cell proliferation [64]. It is involved in the regulation of chemotaxis, phagocytosis and apoptosis, has a positive effect on transepithelial migration of neutrophils (through specific receptors on the cell surface) [64, 65].

Studies suggest that UMOD is involved in the protection of the urinary tract from infections and stone formation [66–68], in the regulation of salt transport, in kidney damage and innate immunity [41, 69–71]. Rare missense mutations in the UMOD gene are the most common cause of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, which is characterized by tubular damage and the development of interstitial fibrosis and no glomerular damage, with the addition of renal failure. The mechanism of damage and development of fibrosis is associated with the accumulation of intracellular aggregates of mutant UMOD in Tal [33, 36, 40, 72–76].

In the lumen of the tubules UMOD forms high molecular weight threads, which are part of the hyaline cylinders. UMOD is prone to increased glycation (up to 30–40 % of its molecular weight). Structural and functional changes in protein can cause kidney and urinary tract disease. Changing the glycosylation profile of UMOD makes it a potential biomarker of renal health [36, 77–80]. UMOD levels in urine and serum reflect the number of intact nephrons [38].

Klotho protein. Professor Makoto Kuro-O and a group of scientists in 1997 discovered the Klotho gene, which inhibits aging. It was named after the goddess of ancient Greek mythology, who spun the thread of life. A year later, Y. Matsumura et al. on chromosome 13q12, in humans, the α -Klotho gene was identified [15, 81, 82].

Studies have shown that simulated overexpression of the Klotho gene inhibits the phenotypic manifestations of aging and increases life expectancy. The Klotho gene is one of the “anti-aging” genes [82, 83].

Klotho protein was later found to have three isoforms α , β and γ [84, 85]. Chromosome 4 contains an incomplete copy of the Klotho gene with a similar nucleotide sequence called β -Klotho [82].

The β -Klotho gene encodes a single-pass transmembrane protein, which is predominantly expressed in the pancreas, white adipose tissue, and liver, and is involved in the regulation of bile acid synthesis by fibroblast growth factor (FGF) [82]. γ -Klotho (clotho/lactase-florizine) is a lactose-like protein found in the kidneys, brown adipose tissue and eye structures. The function of the γ -Klotho protein is still unclear [85, 86].

The Klotho gene is expressed mainly in the distal convoluted tubules of the kidneys and the epithelial cells of the vascular plexus in the brain. This gene is determined in other organs, but in low concentrations [15].

Cells that express the Klotho gene: uroepithelium of the distal tubules of the kidneys, epithelial cells of the vascular plexus, as well as cells of the pituitary gland, pancreas, parathyroid glands, prostate, placenta, heart, aorta, bladder, skeletal muscles, colon and small intestine, ovaries and testicles [15, 82].

The Klotho gene has 5 exons, 4 introns and encodes the Klotho protein, which has two forms, secretory and trans-

membrane [82, 87]. Two transcripts are formed by alternative RNA splicing, which encode the secretory and membrane forms of the Klotho protein [15].

The membrane form of the Klotho protein has transmembrane, intracellular and extracellular domains. Matrix metalloproteinases of the ADAM family (A Disintegrin And Metalloproteinase) cleave 10 and 17 extracellular domains that enter the extracellular space. This is a soluble form of Klotho protein [15].

The Klotho gene encodes the Klotho transmembrane peptide, which is a required co-receptor for FGF-23, a hormone required for the regulation of parathyroid hormone, phosphorus, and vitamin D [83, 88]. By stimulating renal phosphate excretion and reducing serum dihydroxyvitamin D₃, it induces a negative phosphate balance [84, 89, 90].

There are 3 members of the Klotho family: transmembrane proteins of different lengths. Soluble forms of Klotho can be obtained by proteolytic cleavage of the transmembrane form by β -secretases [91].

In humans, the transmembrane form of the Klotho protein is located in the cell membrane and Golgi apparatus, consists of 1012 amino acids, has a molecular weight of ~ 130 kDa, and includes 3 domains: extracellular domain and transmembrane domain with a short cytoplasmic domain at the C-terminus, and has a signal sequence at the N-end [82, 91].

The extracellular domain has two regions of internal repeats (KL1 and KL2) of homologous β -glucosidase sequences with sequence coincidence from 20 to 40 %, the short intracellular domain has a length of 10 amino acids [82, 91].

It has been suggested that a site involved in transmembrane cleavage is located between sites KL1 and KL2. In humans, the secretory form of the protein, which consists of 549 amino acids, predominates. The secretory form is a circulating humoral factor [82] (see figure 2).

Studies have shown that in adults aged 20 years and older, the concentration of Klotho protein in the serum ranged from 239 to 1266 pg/ml [15].

It has been suggested that the Klotho protein inhibits aging by inhibiting intracellular insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway. Reduction of oxidative stress with increasing levels of Klotho protein, due to inhibition of the p53/p21 pathway is a mechanism that slows aging and oncogenesis [15, 92, 93].

There are several potential mechanisms that contribute to the antifibrotic effect of Klotho in CKD, such as its

inhibition of intracellular signaling Wnt, FGF23 and transforming growth factor (TGF- β) [5, 11, 94–97].

Its greatest expression is observed in the distal tubules of the kidneys [88]. Circulating levels of Klotho (soluble α -Klotho) are due to the extracellular domain of the Klotho protein and are thought to be a surrogate marker of Klotho expression in the kidney and the functional number of nephrons [83, 88].

Soluble Klotho affects endothelial function, oxidative stress, aging, and cell apoptosis [88]. Decreased Klotho gene expression and Klotho protein secretion have been reported in patients with CKD, coronary heart disease, and diabetes mellitus [82]. Klotho whey protein levels decrease with age [15].

FtA. Pedersen first described FtA in 1944 and gave it its name from the Latin word fetus because of its high amount in fetal calf serum. Later, a multifunctional phosphorylated glycoprotein (also known as Alpha-2-Geremans-Schmid) was discovered by Schmidt, Heremans, and Burgess in 1961 [99–102]. It is a protein consisting of a long chain A (282 amino acids) and a short chain B (27 amino acids) connected by a short chain of 40 amino acids and weighing 52 to 60 kDa [99, 101–103].

During fetal development, FtA expression is detected in all major organs and the vascular plexus [98,99]. In serum, the concentration of FtA ranges from 0.4 to 1.0 g/l [98, 100]. FtA is synthesized mainly (> 95%) in the liver (named hepatokin), can be synthesized in the kidneys, accumulates in large quantities in calcified bone, blood and cerebrospinal fluid [98, 99, 103].

FtA has an effect on energy homeostasis, cell growth, adipocytes and inflammation (can be both positive and negative acute phase protein), interacts with the insulin

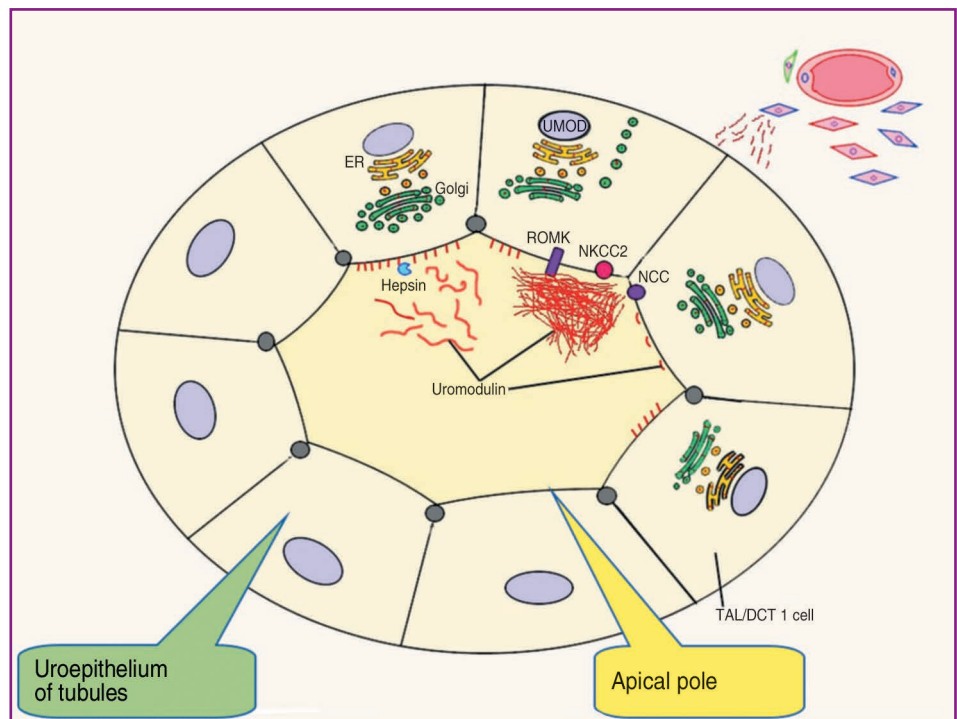


Figure 1

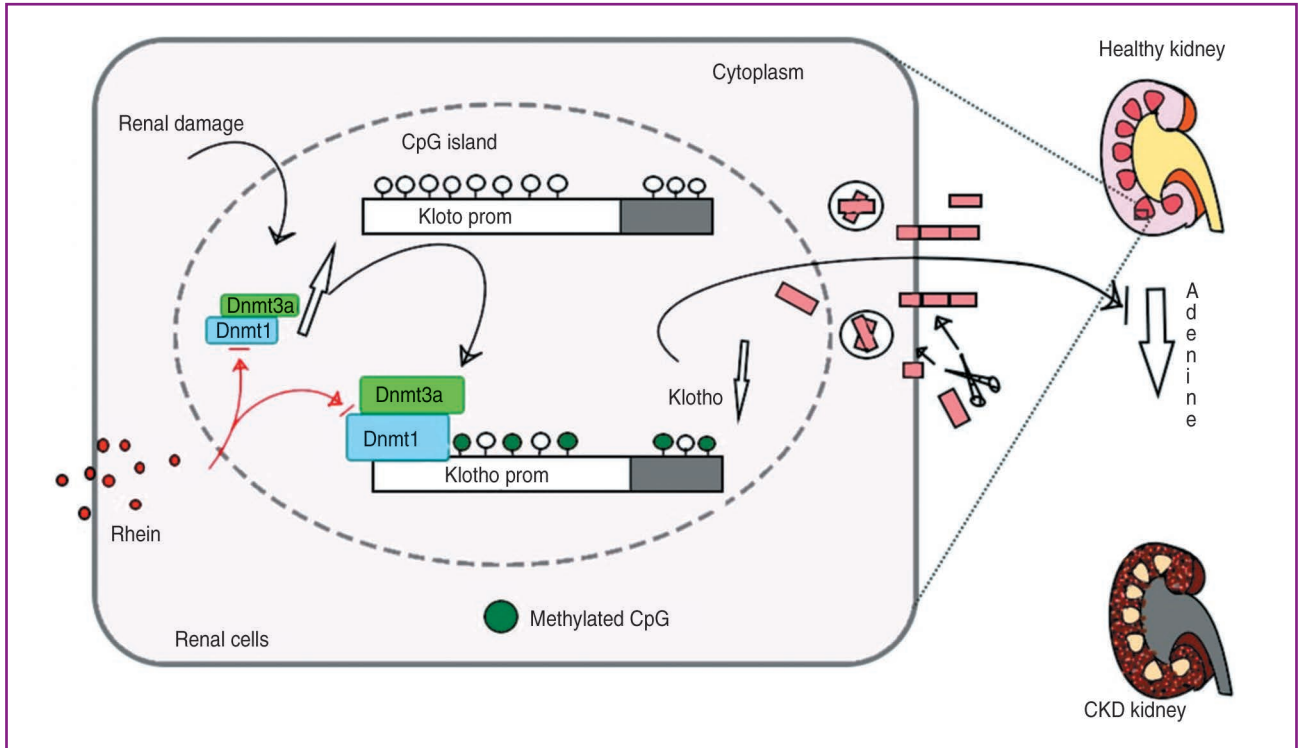


Figure 2

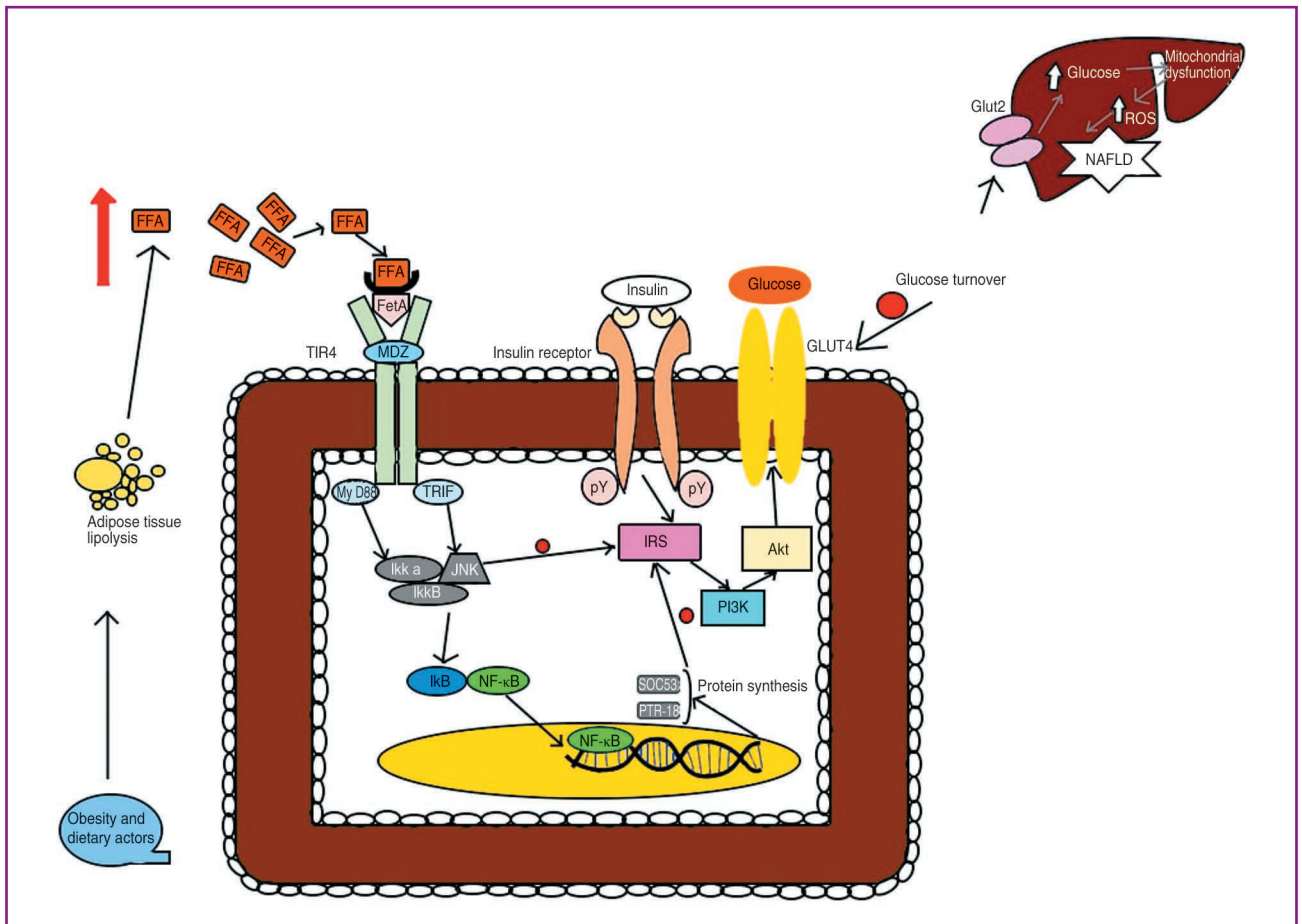


Figure 3

receptor by inhibiting its tyrosine kinase [99, 100, 104–113]. It is an indirect regulator of inflammation, calcification, polarization of macrophages and fibrosis in tissues [98, 108, 114–119].

In the late 1970s, LeBreton and colleagues discovered that FtA is one of the major negative proteins in the acute phase. The emergence of short isoforms of C/EBP transcription factor, which can not maintain the basal activity of the liver promoter compared with long isoforms of C/EBP, which predominate in hepatocytes at rest [98].

Occupies an important place in the prevention of renal lithogenesis and coronary heart disease by inhibiting excessive mineralization [99, 120–124]. FtA due to its ability to inhibit apoptosis and enhance phagocytosis of apoptotic residues reduces mineralization stress [98, 125–128].

Also, FtA is a transport protein for phosphate and calcium, which plays an important role in bone mineralization, through the binding of small clusters of phosphate and calcium, thereby preventing their growth, aggregation and loss of minerals, preventing cells from absorbing these soluble protein-mineral colloids. known as calciprotein particles (consisting of calciprotein monomers) [98, 104, 105, 129–133].

The mineral binding site, in FtA, is located in the N-terminal cystatin-like domain of CY1 [98]. Small calcium phosphate complexes (Posner clusters) are a better FtA ligand than ionic calcium [98]. *In vivo* and *in vitro* studies have shown a direct effect of elevated phosphate levels on endothelial function [134].

For saturated fatty acids, FtA is an adapter protein (endogenous ligand) by which they activate Toll-like receptor 4 [105, 108]. FtA plays an important role in the binding of minerals, lectins (including galectin-3) [108, 135–137] or lipids, is involved in inhibiting the signal transmission to beta-growth factor or anthonization of insulin receptors [98, 108, 138]. FtA is a necessary cofactor in inhibiting the expression of proinflammatory cytokine, tumor necrosis factor, together with spermidine, activating the accumulation of triacylglycerol and NF- κ B [98, 108] (see figure 3).

FtA, like Fetuin-B, which is rich in histidine, kininogen, and glycoprotein, belongs to the type 3 cystatins family, which is a cysteinepeptidase inhibitor [98]. To date, no specific target peptidase for FtA has been identified [98].

FtA undergoes significant posttranslational modifications, which include proteolytic processing from single-chain precursor to circulating double-chain protein complex, N- and O-glycosylation, sulfation and phosphorylation of threonine and serine, which affect its activity and stability [98, 101, 102, 139].

Conclusions

Early diagnosis of CKD, identification of patients in whom it may progress to end-stage renal disease, are relevant and very important. Indicators, including creatinine levels, estimated GFR and proteinuria, do not fully meet clinical needs. Therefore, new biomarkers are needed to assess CKD progression. And not one biomarker, but a combination of different biomarkers. Thus, as we see, markers of kidney damage such as UMOD, Klotho protein, FtA are relevant today, and not only for early diagnosis, they can be

the basis for the development of new drugs in nephrology for the treatment of patients with CKD, including, and diabetic nephropathy. These biomarkers are characterized by the detection of early damage, localization of damage. They give an estimate concerning further progression of the disease, severity and death [140].

References

1. Benjamin O., Lappin S.L. *End-Stage Renal Disease*. 2021 Sep 16. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 29763036.
2. Mizdrak M., Kumrić M., Kurir T.T., Božić J. *Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease*. *J. Pers. Med.* 2022 Mar 31. 12(4). 548. doi: 10.3390/jpm12040548. PMID: 35455664. PMCID: PMC9025702.
3. Catanese L., Siwy J., Mavrogeorgis E., Amann K., Michalak H., Beige J., Rupprecht H. *A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease*. *Proteomes*. 2021 Jul 13. 9(3). 32. doi: 10.3390/proteomes9030032. PMID: 34287333. PMCID: PMC8293473.
4. *Внутрішня медицина: Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини / За ред. В.М. Коваленка. Укл.: Н.М. Шуба, О.Г. Несукай, О.П. Борткевич. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: Моріон, 2019. 960 с. + 8 с. кол. вкл. ISBN 978-966-2066-74-6.*
5. Yuan Q., Ren Q., Li L., Tan H., Lu M., Tian Y., Huang L., Zhao B., Fu H., Hou F.F., Zhou L., Liu Y. *A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling*. *Nat. Commun.* 2022 Jan 21. 13(1). 438. doi: 10.1038/s41467-022-28096-z. PMID: 35064106. PMCID: PMC8782923.
6. Yin T., Chen Y., Tang L., Yuan H., Zeng X., Fu P. *Relationship between modifiable lifestyle factors and chronic kidney disease: a bibliometric analysis of top-cited publications from 2011 to 2020*. *BMC Nephrol.* 2022 Mar 25. 23(1). 120. doi: 10.1186/s12882-022-02745-3. PMID: 35337272. PMCID: PMC8957172.
7. Petra E., Siwy J., Vlahou A., Jankowski J. *Urine peptidome in combination with transcriptomics analysis highlights MMP7, MMP14 and PCSK5 for further investigation in chronic kidney disease*. *PLoS One.* 2022 Jan 19. 17(1). e0262667. doi: 10.1371/journal.pone.0262667. PMID: 35045102. PMCID: PMC8769332.
8. Šalamon Š., Bevc S., Ekart R., Hojs R., Potočnik U. *Polymorphism in the GATM Locus Associated with Dialysis-Independent Chronic Kidney Disease but Not Dialysis-Dependent Kidney Failure*. *Genes (Basel)*. 2021 May 28. 12(6). 834. doi: 10.3390/genes12060834. PMID: 34071541. PMCID: PMC8228672.
9. Będzichowska A., Jobs K., Kloc M., Bujnowska A., Kalicki B. *The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children*. *Biomark Insights*. 2021 Apr 20. 16. 11772719211011173. doi: 10.1177/11772719211011173. PMID: 33958853. PMCID: PMC8060753.
10. Gan Y., Zhao M., Feng J. *Association of fetuin-A levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients on haemodialysis*. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Aug. 53(8). 1689-1694. doi: 10.1007/s11255-021-02796-9. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675483.
11. Panizo S., Martínez-Arias L., Alonso-Montes C., Cannata P., Martín-Carro B., Fernández-Martín J.L., Naves-Díaz M., Carrillo-López N., Cannata-Andía J.B. *Fibrosis in Chronic Kidney*

- Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan 2. 22(1). 408. doi: 10.3390/ijms22010408. PMID: 33401711. PMCID: PMC7795409.
12. Ludes P.O., de Roquetaillade C., Chousterman B.G., Pottecher J., Mebazaa A. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front. Immunol.* 2021 Mar 1. 12. 606622. doi: 10.3389/fimmu.2021.606622. PMID: 33732235. PMCID: PMC7957065.
13. Lavainne F., Guillot P., Figueres L. Troubles minéraux et osseux dans la maladie rénale chronique: physiopathologie, conséquences et prise en charge [Chronic kidney disease — Mineral bone disorders: Physiopathology and guidelines]. *Rev. Med. Interne.* 2022 Apr. 43(4). 225–232. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.009. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227526.
14. Goyal R., Jialal I. Hyperphosphatemia. 2021 Sep 28. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2022 Jan. PMID: 31869067.
15. Tomo S., Birdi A., Yadav D., Chaturvedi M., Sharma P. Klotho: A Possible Role in the Pathophysiology of Nephrotic Syndrome. *EJIFCC.* 2022 Apr 11. 33(1). 3–10. PMID: 35645691. PMCID: PMC9092721.
16. Turek M., Stępniewska J., Różański J. The Multifactorial Pathogenesis of Calciphylaxis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2021 Jun 7. 22. e930026. doi: 10.12659/AJCR.930026. PMID: 34097671. PMCID: PMC8197444.
17. Nseir V., Bradauskaite G., Pedroza M., Minimo C., Zaki R., Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp. Clin. Transplant.* 2021 Apr. 19(4). 382–385. doi: 10.6002/ect.2017.0123. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633925.
18. Whitehead M., Shanahan C.M. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 651–652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348. PMID: 33367494.
19. Correll V.L., Otto J.J., Risi C.M., Main B.P., Boutros P.C., Kislinger T., Galkin V.E., Nyahlwidhe J.O., Semmes O.J., Yang L. Optimization of small extracellular vesicle isolation from expressed prostatic secretions in urine for in-depth proteomic analysis. *J. Extracell. Vesicles.* 2022 Feb. 11(2). e12184. doi: 10.1002/jev2.12184. PMID: 35119778. PMCID: PMC8815402.
20. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022 Apr 6. 30. e00271. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00271. PMID: 35465621. PMCID: PMC9018443.
21. Wen Y., Parikh C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021 Aug. 58(5). 354–368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33556265.
22. Ix J.H., Shlipak M.G. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Nov. 78(5). 719–727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026. Epub 2021 May 27. PMID: 34051308. PMCID: PMC8545710.
23. Puthumana J., Thiessen-Philbrook H., Xu L., Coca S.G., Garg A.X., Himmelfarb J., Bhattraja P.K., Ikizler T.A., Siew E.D., Ware L.B., Liu K.D., Go A.S., Kaufman J.S., Kimmel P.L., Chinchilli V.M., Cantley L.G., Parikh C.R. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021 Feb 1. 131(3). e139927. doi: 10.1172/JCI139927. PMID: 33290282. PMCID: PMC7843225.
24. You R., Zheng H., Xu L., Ma T., Chen G., Xia P., Fan X., Ji P., Wang L., Chen L. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2021 Nov 15. 9(1). 70. doi: 10.1186/s40560-021-00584-2. PMID: 34782019. PMCID: PMC8591828.
25. Chang C., Obeid W., Thiessen-Philbrook H., Parikh C.R. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J. Appl. Lab. Med.* 2021 Nov 1. 6(6). 1628–1634. doi: 10.1093/jalm/jfab082. PMID: 34414423. PMCID: PMC8561784.
26. Obert L.A., Elmore S.A., Ennulat D., Frazier K.S. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol. Pathol.* 2021 Jul. 49(5). 996–1023. doi: 10.1177/019262320985045. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576319. PMCID: PMC8195817.
27. Rudnicki M., Siwy J., Wendt R., Lipphardt M., Koziol M.J., Maixnerova D., Peters B., Kerschbaum J., Leierer J., Neprasova M., Banasik M., Sanz A.B., Perez-Gomez M.V., Ortiz A., Stegmayr B., Tesar V., Mischak H., Beige J., Reich H.N. PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Dec 31. 37(1). 42–52. doi: 10.1093/ndt/gfaa307. PMID: 33313853. PMCID: PMC8719618.
28. Mukhin N., Konoplev G., Oseev A., Schmidt M.P., Stepanova O., Kozyrev A., Dmitriev A., Hirsch S. Label-Free Protein Detection by Micro-Acoustic Biosensor Coupled with Electrical Field Sorting. *Theoretical Study in Urine Models. Sensors (Basel).* 2021 Apr 6. 21(7). 2555. doi: 10.3390/s21072555. PMID: 33917374. PMCID: PMC8038679.
29. Ascher S.B., Scherzer R., Estrella M.M., Berry J.D., de Lemos J.A., Jotwani V.K., Garimella P.S., Malhotra R., Bullen A.L., Katz R., Ambrosius W.T., Cheung A.K., Chonchol M., Killeen A.A., Ix J.H., Shlipak M.G. SPRINT research group. Kidney tubule health, mineral metabolism, and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Sep 2. gfab255. doi: 10.1093/ndt/gfab255. Epub ahead of print. PMID: 34473302.
30. Bullen A.L., Katz R., Jotwani V., Garimella P.S., Lee A.K., Estrella M.M., Shlipak M.G., Ix J.H. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Sep. 78(3). 361–368.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.021. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857535. PMCID: PMC8384678.
31. van Duijl T.T., Ruhaak L.R., Smit N.P.M., Pieterse M.M., Romijn F.P.H.T.M., Dolezal N., Drijfhout J.W., de Fijter J.W., Cobbaert C.M. Development and Provisional Validation of a Multiplex LC-MRM-MS Test for Timely Kidney Injury Detection in Urine. *J. Proteome Res.* 2021 Dec 3. 20(12). 5304–5314. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00532. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34735145. PMCID: PMC8650098.
32. You R., Chen L., Xu L., Zhang D., Li H., Shi X., Zheng Y., Chen L. High Level of Uromodulin Increases the Risk of Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Sep 1. 8. 736001. doi: 10.3389/fcvm.2021.736001. PMID: 34540925. PMCID: PMC8440862.
33. Joseph C.B., Mariniello M., Yoshifuji A., Schiano G., Lake J., Marten J., Richmond A., Huffman J.E., Campbell A., Harris S.E., Troyanov S., Cocca M., Robino A., Thériault S., Eckardt K.U., Wuttke M., Cheng Y., Corre T., Kolcic I., Black C., Bruat V., Concas M.P., Sala C., Aeschbacher S., Schaefer F., Bergmann S., Camp-

- bell H., Olden M., Polasek O., Porteous D.J., Deary I.J., Madore F., Awadalla P., Girotto G., Ulivi S., Conen D., Wuehl E., Olinger E., Wilson J.F., Bochud M., Köttgen A., Hayward C., Devuyst O. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 511-529. doi: 10.1681/ASN.2021040491. PMID: 35228297. PMCID: PMC8975067.
34. Holzmann-Littig C., Renders L., Steubl D. Uromodulin — a new marker of kidney function? *Clin. Nephrol.* 2021 Jun. 95(6). 347-349. doi: 10.5414/CN110303. PMID: 33704054.
35. Wang J., Liu L., He K., Gao B., Wang F., Zhao M., Zhang L., On Behalf Of The Chinese Cohort Study Of Chronic Kidney Disease C-Stride. UMOD Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Genes (Basel).* 2021 Oct 23. 12(11). 1687. doi: 10.3390/genes12111687. PMID: 34828293. PMCID: PMC8620616.
36. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. *Нирки.* 2021. Т. 10. № 4. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>
37. Franceschini N., Le T.H. Urine Uromodulin and Genetics of its Variation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 461-462. doi: 10.1681/ASN.2022010027. PMID: 35228296. PMCID: PMC8975060.
38. Chan J., Svensson M., Tannæs T.M., Waldum-Grevbo B., Jenssen T., Eide I.A. Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2022. 53(2-3). 108-117. doi: 10.1159/000521757. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35104815. PMCID: PMC9116601.
39. Then C., Herder C., Then H., Thorand B., Huth C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Meitinger T., Lechner A., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of subclinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 Sep 6. 14(6). 1618-1625. doi: 10.1093/ckj/sfaa165. PMID: 34221377. PMCID: PMC8248959.
40. Then C., Then H.L., Lechner A., Thorand B., Meisinger C., Heier M., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 May 1. 14(1). 205-211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032. PMID: 33564420. PMCID: PMC7857794.
41. Mary S., Boder P., Rossitto G., Graham L., Scott K., Flynn A., Kipgen D., Graham D., Delles C. Salt loading decreases urinary excretion and increases intracellular accumulation of uromodulin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci (Lond).* 2021 Dec 22. 135(24). 2749-2761. doi: 10.1042/CS20211017. PMID: 34870708. PMCID: PMC8689196.
42. Alesutan I., Luong T.T.D., Schelski N., Masyout J., Hille S., Schneider M.P., Graham D., Zickler D., Verheyen N., Estepa M., Pasch A., Maerz W., Tomaschitz A., Pilz S., Frey N., Lang F., Delles C., Müller O.J., Pieske B., Eckardt K.U., Scherberich J., Voelkl J. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 930-941. doi: 10.1093/cvr/cvaa081. PMID: 32243494.
43. Ponte B., Pruijm M., Ackermann D., Olinger E., Youhanna S., Vogt B., Burnier M., Pechere-Bertschi A., Bochud M., Devuyst O. 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.
44. Li S., Wang L., Sun S., Wu Q. Hepsin: a multifunctional transmembrane serine protease in pathobiology. *FEBS J.* 2021 Sep. 288(18). 5252-5264. doi: 10.1111/febs.15663. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33300264.
45. Nanamatsu A., Mori T., Ando F., Furusho T., Mandai S., Susa K., Sohara E., Rai T., Uchida S. Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A). *Hypertension.* 2021 Jun. 77(6). 1953-1963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17127. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33896194.
46. Turner M., Staplin N. UMOD-ulating CKD risk: untangling the relationship between urinary uromodulin, blood pressure, and kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Dec. 100(6). 1168-1170. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.019. PMID: 34802557.
47. Singh G., Gohh R., Clark D., Kalra K., Das M., Bradauskaite G., Bleyer A.J., Tanriover B., Chang A.R., Anand P.M. Vignette-Based Reflections to Inform Genetic Testing Policies in Living Kidney Donors. *Genes (Basel).* 2022 Mar 26. 13(4). 592. doi: 10.3390/genes13040592. PMID: 35456398. PMCID: PMC9025319.
48. Shen F., Liu M., Pei F., Yu L., Yang X. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *Oncol. Lett.* 2021 Dec. 22(6). 829. doi: 10.3892/ol.2021.13090. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34691256. PMCID: PMC8527566.
49. Yu L., Pei F., Sun Q., Shen F., Yang X., Hu Z., Liu M. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J. Cell. Physiol.* 2021 Jul. 236(7). 5012-5021. doi: 10.1002/jcp.30208. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400289.
50. Bai L., Xie Q., Xia M., Gong K., Wang N., Chen Y., Zhao M. The importance of sialic acid, pH and ion concentration on the interaction of uromodulin and complement factor H. *J. Cell. Mol. Med.* 2021 May. 25(9). 4316-4325. doi: 10.1111/jcmm.16492. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788378. PMCID: PMC8093974.
51. Stsiapanava A., Xu C., Nishio S., Han L., Yamakawa N., Carroni M., Tunyasuvunakool K., Jumper J., de Sanctis D., Wu B., Jovine L. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022 Mar. 29(3). 190-193. doi: 10.1038/s41594-022-00729-3. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35273390. PMCID: PMC8930769.
52. Micanovic R., LaFavers K.A., Patidar K.R., Ghabril M.S., Doud E.H., Mosley A.L., Sabo A.R., Khan S., El-Achkar T.M. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2022 Apr 1. 322(4). F403-F418. doi: 10.1152/ajprenal.00322.2021. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35100812. PMCID: PMC8934678.
53. Abdelsalam M., Motawea M., Kyrillos F., Abdel-Razik A., Zaki M.E.S., Abdel-Wahab A. Study of Uromodulin Gene Polymorphism in Egyptian Patients with End-Stage Renal Disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2021 Jan-Feb. 32(1). 157-162. doi: 10.4103/1319-2442.318517. PMID: 34145125.
54. Mansour S.G., Liu C., Jia Y., Reese P.P., Hall I.E., El-Achkar T.M., LaFavers K.A., Obeid W., Rosenberg A.Z., Daneshpajouhnejad P., Doshi M.D., Akalin E., Bromberg J.S., Harhay M.N., Mohan S., Muthukumar T., Schröppel B., Singh P., El-Khoury J.M.,

- Weng F.L., Thiessen-Philbrook H.R., Parikh C.R. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation*. 2021 Apr 1. 105(4). 876-885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299. PMID: 32769629. PMCID: PMC8805736.
55. Usui R., Ogawa T., Takahashi H., Iwasaki C., Koike M., Morito T., Hatano M., Nitta K. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin. Exp. Nephrol*. 2021 Jan. 25(1). 28-36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915368.
56. Ponte B., Sadler M.C., Olinger E., Vollenweider P., Bochud M., Padmanabhan S., Hayward C., Kutalik Z., Devuyst O. Mendelian randomization to assess causality between uromodulin, blood pressure and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021 Dec. 100(6). 1282-1291. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.032. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34634361.
57. Enko D., Meinitzer A., Scherberich J.E., März W., Herrmann M., Artinger K., Rosenkranz A.R., Zitta S. Individual uromodulin serum concentration is independent of glomerular filtration rate in healthy kidney donors. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020 Oct 13. 59(3). 563-570. doi: 10.1515/cclm-2020-0894. PMID: 33048833.
58. Cansever H.N., Sari F., Cevikol C., Cetinkaya R., Süleymanlar G., Ersoy F. Serum uromodulin levels, MR imaging findings, and their relationship with eGFR-based CKD staging in ADPKD patients. *Int. Urol. Nephrol*. 2021 Jul. 53(7). 1383-1389. doi: 10.1007/s11255-020-02730-5. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389516.
59. Jie C., Yi-Ying Y., Miao C. Correlation of serum uromodulin levels with renal fibrosis and renal function progression in patients with CKD. *Pak. J. Pharm. Sci*. 2021 Nov. 34(6(Special)). 2417-2422. PMID: 35039253.
60. Yazdani B., Delgado G.E., Scharnagl H., Krämer B.K., Drexel H., März W., Scherberich J.E., Leiberer A., Kleber M.E. Combined Use of Serum Uromodulin and eGFR to Estimate Mortality Risk. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021 Sep 8. 8. 723546. doi: 10.3389/fmed.2021.723546. PMID: 34568379. PMCID: PMC8455921.
61. Then C., Herder C., Thorand B., Sujana C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Then H., Ferrari U., Scherberich J., Seissler J. KORA-Study Group. Association of serum uromodulin with adipokines in dependence of type 2 diabetes. *Cytokine*. 2022 Feb. 150. 155786. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155786. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34920231.
62. LaFavers K. Disruption of Kidney-Immune System Cross-talk in Sepsis with Acute Kidney Injury: Lessons Learned from Animal Models and Their Application to Human Health. *Int. J. Mol. Sci*. 2022 Feb 1. 23(3). 1702. doi: 10.3390/ijms23031702. PMID: 35163625. PMCID: PMC8835938.
63. Jain R.B., Ducatman A. Associations between the concentrations of α -klotho and selected perfluoroalkyl substances in the presence of eGFR based kidney function and albuminuria: Data for US adults aged 40–79 years. *Sci Total Environ*. 2022 May 17. 155994. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155994. Epub ahead of print. PMID: 35595139.
64. Močnik M., Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel)*. 2022 Jan 13. 9(1). 102. doi: 10.3390/children9010102. PMID: 35053727. PMCID: PMC8774650.
65. Ray S.K., Masarkar N., Mukherjee S. Implications of Klotho Protein for Managing Kidney Disease — an Emerging Role in Therapeutics and Molecular Medicine. *Curr. Mol. Med*. 2021. 21(6). 484-494. doi: 10.2174/1566524020666201120143313. PMID: 33222666.
66. Noonin C., Peerapen P., Yoodee S., Kapincharanon C., Kanlaya R., Thongboonkerd V. Systematic analysis of modulating activities of native human urinary Tamm-Horsfall protein on calcium oxalate crystallization, growth, aggregation, crystal-cell adhesion and invasion through extracellular matrix. *Chem. Biol. Interact*. 2022 Apr 25. 357. 109879. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109879. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35263610.
67. Hasan F.T., Mohey M.A. Association of genetic polymorphism and expression of UMOD gene and chronic kidney disease. *Wiad. Lek*. 2021. 74(9 cz. 2). 2297-2300. PMID: 34824175.
68. Yang Y., Hong S., Li C., Zhang J., Hu H., Chen X., Jiang K., Sun F., Wang Q., Wang S. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *PeerJ*. 2021 Jul 27. 9. e11872. doi: 10.7717/peerj.11872. PMID: 34395096. PMCID: PMC8323604.
69. Wang Y., Du M.F., Yao S., Zou T., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Yan Y., Zhou H.W., Jia H., Gao W.H., Li H., Li C.H., Chen F.Y., Gao K., Zhang J., Safirstein R., Wang F., Yang T.L., Mu J.J. Associations of Serum Uromodulin and Its Genetic Variants With Blood Pressure and Hypertension in Chinese Adults. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021 Nov 17. 8. 710023. doi: 10.3389/fcvm.2021.710023. PMID: 34869624. PMCID: PMC8635522.
70. Du M.F., Yao S., Zou T., Mu J.J., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Jia H., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Yan Y., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Zhang X., Zhou H.W., Gao W.H., Li H., Li C.H., Gao K., Zhang J., Yang T.L., Wang Y. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2021 Oct. 23(10). 1897-1906. doi: 10.1111/jch.14347. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363725. PMCID: PMC8678750.
71. Boder P., Mary S., Mark P.B., Leiper J., Dominiczak A.F., Padmanabhan S., Rampoldi L., Delles C. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J. Hypertens*. 2021 Aug 1. 39(8). 1490-1504. doi: 10.1097/HJH.0000000000002861. PMID: 34187999. PMCID: PMC7611110.
72. Utami S.B., Endo R., Hamada T., Notsu T., Minato H., Komatsu K., Nakayama Y., Shirayoshi Y., Yamamoto K., Okada S., Ninomiya H., Otuki A., Hisatome I. Hsp70 promotes maturation of uromodulin mutants that cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy and suppresses cellular damage. *Clin. Exp. Nephrol*. 2022 Jun. 26(6). 522-529. doi: 10.1007/s10157-022-02196-y. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35212881.
73. Shamam Y.M., Hashmi M.F. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. 2022 Apr 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan*. PMID: 33760469.
74. Bleyer A.J., Wolf M.T., Kidd K.O., Zivna M., Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1 β . *Pediatr. Nephrol*. 2022 May. 37(5). 933-946. doi: 10.1007/s00467-021-05118-4. Epub 2021 May 22. PMID: 34021396. PMCID: PMC8722360.
75. Wang D., Qiu Y., Fan J., Liu Y., Chen W., Li Z., Chen W., Wang X. Upregulation of C/EBP Homologous Protein induced by ER Stress Mediates Epithelial to Myofibroblast Transformation in ADTKD-UMOD. *Int. J. Med. Sci*. 2022 Jan 24. 19(2). 364-376. doi: 10.7150/ijms.65036. PMID: 35165522. PMCID: PMC8795802.
76. Schaeffer C., Devuyst O., Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Rev. Physiol*. 2021 Feb 10. 83. 477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817. PMID: 33566673.

77. Li Y., Cheng Y., Consolato F., Schiano G., Chong M.R., Pitzner M., Nguyen N.Q.H., Scherer N., Biggs M.L., Kleber M.E., Haug S., Göçmen B., Pigeyre M., Sekula P., Steinbrenner I., Schlosser P., Joseph C.B., Brody J.A., Grams M.E., Hayward C., Schultheiss U.T., Krämer B.K., Kronenberg F., Peters A., Seissler J., Steubl D., Then C., Wuttke M., März W., Eckardt K.U., Gieger C., Boerwinkle E., Psaty B.M., Coresh J., Oefner P.J., Pare G., Langenberg C., Scherberich J.E., Yu B., Akilesh S., Devuyst O., Rimpoldi L., Köttgen A. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relations with complex diseases. *JCI Insight*. 2022 Apr 21. e157035. doi: 10.1172/jci.insight.157035. Epub ahead of print. PMID: 35446786.
78. Beenken A., Al-Awqati Q. Uromodulin fights UTI with sugars. *Kidney Int*. 2021 May. 99(5). 1057-1059. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.035. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33549589.
79. Li H., Kostel S.A., DiMartino S.E., Hashemi Gheinani A., Froehlich J.W., Lee R.S. Uromodulin Isolation and Its N-Glycosylation Analysis by NanoLC-MS/MS. *J. Proteome Res*. 2021 May 7. 20(5). 2662-2672. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01053. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33650863.
80. Patabandige M.W., Go E.P., Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J. Am. Soc. Mass Spectrom*. 2021 Feb 3. 32(2). 436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301684. PMCID: PMC8541689.
81. Liu Q., Li S., Yu L., Yin X., Liu X., Ye J., Lu G. CCL5 Suppresses Klotho Expression via p-STAT3/DNA Methyltransferase I-Mediated Promoter Hypermethylation. *Front. Physiol*. 2022 Mar 1. 13. 856088. doi: 10.3389/fphys.2022.856088. PMID: 35299661. PMCID: PMC8922032.
82. Gupta M., Orozco G., Rao M., Gedaly R., Malluche H.H., Neyra J.A. The Role of Alterations in Alpha-Klotho and FGF-23 in Kidney Transplantation and Kidney Donation. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022 May 6. 9. 803016. doi: 10.3389/fmed.2022.803016. PMID: 35602513. PMCID: PMC9121872.
83. Wu S.E., Chen W.L. Soluble Klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann. Med*. 2022 Dec. 54(1). 1520-1529. doi: 10.1080/07853890.2022.2077428. PMID: 35603960.
84. Jin D., Jia M., Xie Y., Lin L., Qiu H., Lu G. Impact of Klotho on the expression of SRGAP2a in podocytes in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2022 Apr 18. 23(1). 151. doi: 10.1186/s12882-022-02765-z. PMID: 35436879. PMCID: PMC9014571.
85. Kale A., Sankrityayan H., Anders H.J., Gaikwad A.B. Klotho in kidney diseases: A crosstalk between the renin-angiotensin system and endoplasmic reticulum stress. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021 Nov 26. gfab340. doi: 10.1093/ndt/gfab340. Epub ahead of print. PMID: 34850136.
86. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51. № 2. С. 88-104. DOI: 10.31857/S0301179820020083.
87. Li S., Kong J., Yu L., Liu Q. Abnormally decreased renal Klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice. *Int. J. Med. Sci*. 2022 Jan 9. 19(2). 321-330. doi: 10.7150/ijms.68137. PMID: 35165517. PMCID: PMC8795804.
88. Ciardullo S., Perseghin G. Soluble α -Klotho levels, glycemic control and renal function in US adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022 Jun. 59(6). 803-809. doi: 10.1007/s00592-022-01865-4. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286490. PMCID: PMC9085659.
89. Hu M.C., Moe O.W. Phosphate and Cellular Senescence. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2022. 1362. 55-72. doi: 10.1007/978-3-030-91623-7_7. PMID: 35288873.
90. Du C., Wang X., Wu Y., Liao W., Xiong J., Zhu Y., Liu C., Han W., Wang Y., Han S., Chen S., Xu Y., Wang S., Wang F., Yang K., Zhao J., Wang J. Renal Klotho and inorganic phosphate are extrinsic factors that antagonistically regulate hematopoietic stem cell maintenance. *Cell. Rep*. 2022 Feb 15. 38(7). 110392. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110392. PMID: 35172146.
91. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P.G. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 27. 11. 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560. PMID: 32982966. PMCID: PMC7481361.
92. Zhao M., Murakami S., Matsumaru D., Kawauchi T., Nabeshima Y.I., Motohashi H. NRF2 pathway activation attenuates ageing-related renal phenotypes due to α -klotho deficiency. *J. Biochem*. 2022 May 11. 171(5). 579-589. doi: 10.1093/jb/mvac014. PMID: 35137128.
93. Lehtihet M., Stephanou C., Börjesson A., Bhuïyan H., Pohanka A., Ekström L. Studies of IGF-I and Klotho Protein in Relation to Anabolic-Androgenic Steroid and Growth Hormone Administrations. *Front. Sports Act. Living*. 2022 Mar 31. 4. 829940. doi: 10.3389/fspor.2022.829940. PMID: 35434614. PMCID: PMC9008280.
94. Desbiens L.C., Sidibé A., Ung R.V., Mac-Way F. FGF23-Klotho Axis and Fractures in Patients Without and With Early CKD: A Case-Cohort Analysis of CARTaGENE. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022 May 17. 107(6). e2502-e2512. doi: 10.1210/clinem/dgac071. PMID: 35139204. PMCID: PMC9113817.
95. Wu Q., Fan W., Zhong X., Zhang L., Niu J., Gu Y. Klotho/FGF23 and Wnt in SHPT associated with CKD via regulating miR-29a. *Am. J. Transl. Res*. 2022 Feb 15. 14(2). 876-887. PMID: 35273691. PMCID: PMC8902549.
96. Isakova T., Yanucil C., Faul C. A Klotho-Derived Peptide as a Possible Novel Drug to Prevent Kidney Fibrosis. *Am. J. Kidney Dis*. 2022 Apr 22. S0272-6386(22)00620-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.006. Epub ahead of print. PMID: 35469964.
97. Valiño-Rivas L., Cuarental L., Ceballos M.I., Pintor-Chocano A., Perez-Gomez M.V., Sanz A.B., Ortiz A., Sanchez-Niño M.D. Growth differentiation factor-15 preserves Klotho expression in acute kidney injury and kidney fibrosis. *Kidney Int*. 2022 Jun. 101(6). 1200-1215. doi: 10.1016/j.kint.2022.02.028. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35337892.
98. Rudloff S., Jahnen-Dechent W., Huynh-Do U. Tissue chaperoning—the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification. *Pflugers Arch*. 2022 Apr 11. 1-14. doi: 10.1007/s00424-022-02688-6. Epub ahead of print. PMID: 35403906. PMCID: PMC8995415.
99. Icer M.A., Yildiran H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clin. Biochem*. 2021 Feb. 88. 1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33245873.
100. Bassey P.E., Numthavaj P., Rattanasiri S., Sritara P., McEvoy M., Ongphiphadhanakul B., Thakkinstian A. Causal association pathways between fetuin-A and kidney function: a mediation analysis. *J. Int. Med. Res*. 2022 Apr. 50(4). 3000605221082874. doi: 10.1177/03000605221082874. PMID: 35435033. PMCID: PMC9019358.
101. Magalhães P., Zürbig P., Mischak H., Schleicher E. Urinary fetuin-A peptides as a new marker for impaired kidney function

- in patients with type 2 diabetes. *Clin. Kidney J.* 2020 Oct 23. 14(1). 269-276. doi: 10.1093/ckj/sfaa176. PMID: 33564428. PMCID: PMC7857838.
102. Kovářová M., Kalbacher H., Peter A., Häring H.U., Didangelos T., Stefan N., Birkenfeld A., Schleicher E., Kantartzis K. Detection and Characterization of Phosphorylation, Glycosylation, and Fatty Acid Bound to Fetuin A in Human Blood. *J. Clin. Med.* 2021 Jan 22. 10(3). 411. doi: 10.3390/jcm10030411. PMID: 33499061. PMCID: PMC7865524.
103. Umapathy D., Subramanyam P.V., Krishnamoorthy E., Viswanathan V., Ramkumar K.M. Association of Fetuin-A with Thr256Ser exon polymorphism of α 2-Heremans Schmid Glycoprotein (AHSG) gene in type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1).108074. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108074. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34774416.
104. Jirak P., Stechemesser L., Moré E., Franzen M., Topf A., Mirna M., Paar V., Pistulli R., Kretzschmar D., Wernly B., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv. Clin. Chem.* 2019. 89.79-130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30797472.
105. Birukov A., Polemiti E., Jäger S., Stefan N., Schulze M.B. Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022 Jan 8. 21(1). 6. doi: 10.1186/s12933-021-01439-8. PMID: 34998417. PMCID: PMC8742328.
106. Zhou Z., Chen H., Sun M., Jin H., Ju H. Fetuin-A to adiponectin ratio is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1). 108102. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108102. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34887185.
107. Kothari V., Babu J.R., Mathews S.T. AMP activated kinase negatively regulates hepatic Fetuin-A via p38 MAPK-C/EBP β /E3 Ubiquitin Ligase Signaling pathway. *PLoS One.* 2022 May 6. 17(5). e0266472. doi: 10.1371/journal.pone.0266472. PMID: 35522655. PMCID: PMC9075660.
108. Luis C., Soares R., Baylina P., Fernandes R. Underestimated Prediabetic Biomarkers: Are We Blind to Their Strategy? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Mar 7. 13. 805837. doi: 10.3389/fendo.2022.805837. PMID: 35321333. PMCID: PMC8936175.
109. Ahn M.B., Kim S.K., Kim S.H., Cho W.K., Suh J.S., Cho K.S., Suh B.K., Jung M.H. Clinical Significance of the Fetuin-A-to-Adiponectin Ratio in Obese Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Children (Basel).* 2021 Dec 8. 8(12). 1155. doi: 10.3390/children8121155. PMID: 34943350. PMCID: PMC8699833.
110. Harbuwono D.S., Sazli B.I., Kurniawan F., Darmowidjojo B., Koesnoe S., Tahapary D.L. The impact of Ramadan fasting on Fetuin-A level in type 2 diabetes mellitus. *Heliyon.* 2021 May 15. 7(5). e06773. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06773. PMID: 34041376. PMCID: PMC8141768.
111. Lőrincz H., Csige I., Harangi M., Szentpéteri A., Seres I., Szabó Z., Paragh G., Somodi S. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life (Basel).* 2021 Aug 27. 11(9). 881. doi: 10.3390/life11090881. PMID: 34575030. PMCID: PMC8471801.
112. Susairaj P., Snehalatha C., Nanditha A., Satheesh K., Raghavan A., Vinitha R., Ramachandran A. Analysis of an Indian diabetes prevention programme on association of adipokines and a heptokine with incident diabetes. *Sci Rep.* 2021 Oct 13. 11(1). 20327. doi: 10.1038/s41598-021-99784-x. PMID: 34645898. PMCID: PMC8514464.
113. Högstedt A., Farnebo S., Tesselaar E., Ghafouri B. Investigation of proteins important for microcirculation using in vivo microdialysis after glucose provocation: a proteomic study. *Sci Rep.* 2021 Sep 27. 11(1). 19093. doi: 10.1038/s41598-021-98672-8. PMID: 34580391. PMCID: PMC8476624.
114. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021 Jun. 17(6). 417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514941.
115. Chattopadhyay D., Das S., Guria S., Basu S., Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem. J.* 2021 Nov 26. 478(22). 4027-4043. doi: 10.1042/BCJ20210442. PMID: 34724561.
116. Ghadimi M., Foroughi F., Hashemipour S., Nooshabadi M.R., Ahmadi M.H., Yari M.G., Kavianpour M., Haghghian H.K. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin 1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021 Feb 5. 13(1). 16. doi: 10.1186/s13098-021-00633-8. PMID: 33546744. PMCID: PMC7866694.
117. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
118. Anzai F., Karasawa T., Komada T., Yamada N., Miura Y., Sampilvanjil A., Baatarjav C., Fujimura K., Matsumura T., Tago K., Kurosu H., Takeishi Y., Kuro-O M., Takahashi M. Calciprotein Particles Induce IL-1 β / α -Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms. *Immunohorizons.* 2021 Jul 29. 5(7). 602-614. doi: 10.4049/immunohorizons.2100066. PMID: 34326201.
119. Chen W., Fitzpatrick J., Monroy-Trujillo J.M., Sozio S.M., Jaar B.G., Estrella M.M., Serrano J., Anokhina V., Miller B.L., Melamed M.L., Bushinsky D.A., Parekh R.S. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Mar. 77(3). 346-354. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.031. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800846. PMCID: PMC7881044.
120. Janus S.E., Hajjari J., Chami T., Mously H., Badhwar A.K., Karnib M., Carneiro H., Rahman M., Al-Kindi S.G. Multi-Variable Biomarker Approach in Identifying Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 May 19. doi: 10.1002/ehfj.2543. Epub ahead of print. PMID: 35587997.
121. Tiong M.K., Smith E.R., Pascoe E.M., Elder G.J., Lioufas N.M., Pedagogos E., Hawley C.M., Valks A., Holt S.G., Hewitson T.D., Toussaint N.D. Effect of lanthanum carbonate on serum calciprotein particles in patients with stage 3–4 CKD — results from a placebo-controlled randomised trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022 Feb 25. gfac043. doi: 10.1093/ndt/gfac043. Epub ahead of print. PMID: 35212735.

122. Sevinc C., Yilmaz G., Ustundag S. The relationship between calcification inhibitor levels in chronic kidney disease and the development of atherosclerosis. *Ren. Fail.* 2021 Dec. 43(1). 1349-1358. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969248. PMID: 34583616. PMCID: PMC8491735.
123. Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin. Sci (Lond)*. 2021 Aug 13. 135(15). 1915-1927. doi: 10.1042/CS20201453. PMID: 34374422. PMCID: PMC8355631.
124. Cui Z., Li Y., Liu G., Jiang Y. miR-103a-3p Silencing Ameliorates Calcium Oxalate Deposition in Rat Kidney by Activating the UMOD/TRPV5 Axis. *Dis. Markers*. 2022 Feb 23. 2022. 2602717. doi: 10.1155/2022/2602717. PMID: 35251369. PMCID: PMC8890864.
125. Poloczek J., Kazura W., Kwaśnicka E., Gumprecht J., Jochem J., Stygar D. Effects of Bariatric Surgeries on Fetuin-A, Selenoprotein P, Angiopietin-Like Protein 6, and Fibroblast Growth Factor 21 Concentration. *J. Diabetes Res.* 2021 Aug 6. 2021. 5527107. doi: 10.1155/2021/5527107. PMID: 34414240. PMCID: PMC8369187.
126. Koeppert S., Ghallab A., Peglow S., Winkler C.F., Graeber S., Büscher A., Hengstler J.G., Jahnchen-Dechent W. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Apr 29. 9. 633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925. PMID: 33996793. PMCID: PMC8116800.
127. Alshahawey M., El Borolossy R., El Wakeel L., Elsaid T., Sabri N.A. The impact of cholecalciferol on markers of vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized placebo controlled study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Feb 8. 31(2). 626-633. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.014. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33594986.
128. Tiong M.K., Krishnasamy R., Smith E.R., Hutchison C.A., Ryan E.G., Pascoe E.M., Hawley C.M., Hewitson T.D., Jardine M.J., Roberts M.A., Cho Y., Wong M.G., Heath A., Nelson C.L., Sen S., Mount P.F., Vergara L.A., Paul-Brent P.A., Johnson D.W., Toussaint N.D. Effect of a medium cut-off dialyzer on protein-bound uremic toxins and mineral metabolism markers in patients on hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2021 Mar 28. doi: 10.1111/hdi.12924. Epub ahead of print. PMID: 33779046.
129. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
130. Roca-Tey R., Ramirez de Arellano M., González-Oliva J.C., Roda A., Samon R., Ibrik O., Ugalde-Altamirano J., Viladoms J., Calls J. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J. Vasc. Access.* 2021 Jul 29. 11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846. Epub ahead of print. PMID: 34325543.
131. Kuro-O M. Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021 Mar 1. 28(3). 203-213. doi: 10.5551/jat.RV17045. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33028781. PMCID: PMC8048948.
132. Fernández P., Douthat W., Castellano M., Cardozo G., Garay G., de Arteaga J., Chiurciu C., de la Fuente J. Biomarkers of bone and mineral disorders (FGF-23, fetuin-A) and vascular calcification scores as predictive tools for cardiovascular death in dialysis patients, at 10 years of follow-up. *Medicina (B Aires)*. 2021. 81(2). 191-197. English. PMID: 33906137.
133. Lin X., Zhu T., Xu F., Zhong J.Y., Li F., Shan S.K., Wu F., Guo B., Zheng M.H., Wang Y., Xu Q.S., Liao X.B., Lu H.Y., Xie X.B., Yuan L.Q. Plasma Exosomes Derived From Patients With End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients Have Different Effects on Vascular Calcification. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Jan 28. 8. 618228. doi: 10.3389/fcell.2020.618228. PMID: 33585452. PMCID: PMC7876285.
134. Düsing P., Zietzer A., Goody P.R., Hosen M.R., Kurts C., Nickenig G., Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021 Mar. 99(3). 335-348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481059. PMCID: PMC7900031.
135. Chou P.R., Wu P.Y., Wu P.H., Huang T.H., Huang J.C., Chen S.C., Lee S.C., Kuo M.C., Chiu Y.W., Hsu Y.L., Chang J.M., Hwang S.J. Investigation of the Relationship between Cardiovascular Biomarkers and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients. *J. Pers. Med.* 2022 Apr 15. 12(4). 636. doi: 10.3390/jpm12040636. PMID: 35455752. PMCID: PMC9025475.
136. Tiong M.K., Cai M.M.X., Toussaint N.D., Tan S.J., Pasch A., Smith E.R. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci Rep.* 2022 May 5. 12(1). 7358. doi: 10.1038/s41598-022-11065-3. PMID: 35513558. PMCID: PMC9072391.
137. Wu P.Y., Lee S.Y., Chang K.V., Chao C.T., Huang J.W. Gender-Related Differences in Chronic Kidney Disease-Associated Vascular Calcification Risk and Potential Risk Mediators: A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2021 Aug 1. 9(8). 979. doi: 10.3390/healthcare9080979. PMID: 34442116. PMCID: PMC8394860.
138. Mohammed S.K., Taha E.M., Muhi S.A. A case-control study to determination FBXW7 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes in Iraq. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2021 Jan 21. 20(1). 237-243. doi: 10.1007/s40200-021-00738-x. PMID: 34222065. PMCID: PMC8212217.
139. Uedono H., Mori K., Ochi A., Nakatani S., Miki Y., Tsuda A., Morioka T., Nagata Y., Imanishi Y., Shoji T., Inaba M., Emoto M. Effects of fetuin-A-containing calciprotein particles on posttranslational modifications of fetuin-A in HepG2 cells. *Sci Rep.* 2021 Apr 5. 11(1). 7486. doi: 10.1038/s41598-021-86881-0. PMID: 33820929. PMCID: PMC8021573.
140. Piwkowska A., Zdrojewski L., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A. Novel Markers in Diabetic Kidney Disease-Current State and Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 11. 12(5). 1205. doi: 10.3390/diagnostics12051205. PMID: 35626360.

Received 11.05.2022

Revised 23.05.2022

Accepted 03.06.2022 ■

Information about authorLidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Денова Л.Д.

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

Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є причиною як захворюваності, так і смертності в усьому світі. В Україні ХХН виявляють у 12 % населення. Суттєво погіршують якість життя у пацієнтів із ХХН прогресування фіброзу нирок і порушення мінерального гомеостазу. Основними заходами запобігання прогресуванню ХХН і відстрочення несприятливих наслідків є рання діагностика й лікування. Дефіцит ранніх, неінвазивних біомаркерів негативно впливає на здатність

швидко виявляти й лікувати ХХН. У прогресуванні ХХН важливу роль відіграє ураження проксимальних каналців. Є новітні маркери ураження нирок, такі як уромодулін, білок Klotho і посттрансляційні модифікації фетуїну А. Лікування ХХН на ранніх стадіях може покращити функцію нирок і/або сповільнити прогресування ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гіперфосфатемія; уромодулін; протеїн Klotho; фетуїн А

Graphic abstract/Графічний реферат

Biomarkers of CKD

Uromodulin

Synthesized by uroepithelium lining the thick ascending limb of Henle's loop.

Klotho protein

Synthesized mainly in the distal convoluted tubules of the kidneys and epithelial cells of the vascular plexus in the brain.

Fetuin A

Synthesized mainly (more 95 %) in the liver and kidneys.

They give an estimate concerning further progression of the disease, servility and death.

Біомаркери ХХН

Уромодулін

Синтезується виключно епітелієм товстого висхідного відділу петлі Генле.

Білок Клото

Синтезується переважно в дистальних звивистих канальцях нирок та епітеліальних клітинах судинного сплетення в головному мозку.

Фетуїн А

Синтезується переважно (понад 95 %) у печінці й нирках.

Для цих біомаркерів характерне виявлення ранніх пошкоджень, локалізації пошкодження. Дають оцінку щодо подальшого прогресування захворювання, тяжкості й смерті.

UDC 616.61+616-072.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363>

L.D. Denova

Narodowy Uniwersytet Zdrowia P.L. Shupika, Kijów, Ukraina

Wartość badań proteomicznych najnowszych markerów uszkodzenia nerek w moczu w ocenie przebiegu, progresji i powikłań u pacjentów z PChN

Wznawiać. Przewlekła choroba nerek (PChN) jest przyczyną zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności na całym świecie. Na Ukrainie PChN występuje u 12 % populacji. Progresja zwłóknienia nerek i zaburzenia homeostazy mineralnej istotnie pogarszają jakość życia pacjentów z PChN. Wczesna diagnoza i leczenie to główne środki zapobiegające progresji PChN i opóźniające działania niepożądane. Niedobór wczesnych, nieinwazyjnych biomarkerów niekorzystnie wpływa na zdolność szybkiego wykrywania i leczenia PChN. Zmiany w kanalikach proksymalnych odgrywają ważną rolę w progresji PChN. Istnieją nowoczesne markery uszkodzenia nerek, takie jak uromodulin (UMOD), białko Klotho oraz potranslacyjne modyfikacje fetuiny A (FtA). Leczenie PChN we wczesnym stadium może poprawić czynność nerek i/lub spowolnić postęp PChN.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek; hiperfosfatemia; uromodulina; białko Klotho; fetuina A

PChN ma znaczący wpływ na zdrowie na świecie. Jest przyczyną zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności na całym świecie, a PChN stanowi poważne obciążenie ekonomiczne zarówno dla pacjenta, jak i dla kraju [1, 2].

PChN jest poważnym problemem zdrowia publicznego, który dotyka 13,4 % dorosłej populacji i powoduje 1,2 mln zgonów rocznie [1, 3]. PChN występuje u 12 % ludności Ukrainy [4]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania PChN jest znacząca, a około 1 na 7 osób w wieku powyżej 30 lat cierpi na PChN. Ponad 800 milionów ludzi na całym świecie cierpi na PChN. Częstość występowania PChN na świecie wynosi 10–16 % całej populacji. U osób starszych sięga 30 % [4]. PChN została uznana za ukrytą epidemię [1].

Od 2002 roku termin PChN łączy w sobie różne formy nozologiczne z dużym prawdopodobieństwem progresji przewlekłego procesu patologicznego w nerkach z późniejszą przewlekłą niewydolnością nerek, która wymaga terapii nerkozastępczej (dializa otrzewnowa, hemodializa lub przeszczep nerki) [4].

PChN to pogorszenie czynności nerek, które koreluje ze wskaźnik filracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² i/lub markerami niewydolności nerek przez co najmniej 3 miesiące, charakteryzujące się zmianami strukturalnymi i/lub czynnościowymi nerek zgodnie z dane kliniczne, laboratoryjne, instrumentalne, morfologiczne badania, które

stanowią podstawę do wykluczenia ostrego procesu patologicznego w nerkach [1, 4, 6–9] (patrz Tabela 1).

Zaproponowano nowe koncepcje dla PChN:

1. Cukrzycowa choroba nerek = cukrzyca + PChN (dawniej nefropatia cukrzycowa (KDOQI, 2007, 2012)).
2. Nadciśnieniowa choroba nerek będąca konsekwencją nadciśnienia.
3. Niedokrwieniowa choroba nerek będąca następstwem rozwoju miażdżycy [4].

Pacjenci z PChN są podatni na nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe, zwłóknienia i zaburzenia mineralne. Obecnie skuteczną metodą leczenia PChN jest jedynie dializa lub przeszczep nerki [5, 10, 11].

Zwłóknienie w PChN zwykle postępuje. Zwłóknienie jest uważane za nadmierne nagromadzenie składników macierzy tkanki łącznej. Zwłóknienie może wpływać na trzustkę, nerki, skórę, płuca, oczy, serce i wątrobę. Jest to końcowy patologiczny proces naprawy dezadaptacyjnej, charakteryzujący się tworzeniem i akumulacją macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie w lokalnych komórkach mezenchymalnych [11] (patrz Tabela 2).

Komórki mezenchymalne, takie jak fibroblasty i miofibroblasty, odgrywają ważną rolę w powstawaniu i rozwoju zwłóknienia. Proces ten jest ściśle związany ze stanem zapalnym i regeneracją tkanek, które zwykle występują w trakcie i po odpowiedzi zapalnej i są inicjowane różnego rodzaju uszkodze-

niami tkanek. Patologiczny proces przebudowy włóknistej jest często przyczyną dysfunkcji narządów. Zwłóknienie wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością [11, 12].

W PChN prawie zawsze dochodzi do naruszenia homeostazy mineralnej. U ludzi poziom wapnia i fosforu jest utrzymywany przez równowagę między ich odkładaniem w tkance kostnej, reabsorpcją w nerkach i wchłanianiem w jelicie [13]. Zaburzenia równowagi mineralnej, a mianowicie hiperwitaminoza D₃, hiperkalcemia i hiperfosfatemia, mogą wpływać na proces starzenia, co często obserwuje się w przypadku niedoboru białka Klotho. Modele zwierzęce wykazały, że utrzymanie homeostazy mineralnej poprzez zwiększenie poziomu białka Klotho hamuje starzenie się [14, 15].

PChN może być powikłana rzadkim i zagrażającym życiu zespołem kalcyfilaksji (areriolopatii zwapniowo-mocznicowej), który charakteryzuje się pojawieniem się małych zwapnień naczyniowych prowadzących do niedrożności naczyń krwionośnych i martwicy tkanek. Termin “kalcyfilaksja” został po raz pierwszy użyty przez Hansa Selye w 1961 r., rzadki, patologiczny stan, w którym dochodzi do przyśrodko-

wego zwapnienia tętnic i tętniczek, a także proliferacji błony wewnętrznej i zwłóknienia [16–18].

Wczesna diagnoza i leczenie to główne środki zapobiegające progresji PChN i opóźniające działania niepożądane. Nie-dobór wczesnych, nieinwazyjnych biomarkerów niekorzystnie wpływa na zdolność szybkiego wykrywania i leczenia PChN. Leczenie PChN we wczesnym stadium może poprawić czynność nerek i/lub spowolnić progresję PChN [1].

W praktyce klinicznej zaburzenia czynności nerek nadal ocenia się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, cystatyny C i albuminurii oraz wartości GFR, który określa się różnymi równaniami. Istnieje nieliniowa korelacja między kreatyniną, cystatyną C i GFR: stosunkowo niewielki początkowy wzrost tych markerów definiuje się jako istotny spadek GFR [1, 8].

Na przykład około 30 % pacjentów z cukrzycową chorobą nerek ma prawidłowy poziom albumin w moczu. Lub może być nieobecny w nadciśnieniowej lub cewkowo-śródmiąższowej chorobie nerek. Albuminuria występuje, zanim GFR zacznie spadać. Jednocześnie stężenie kreatyniny w surowicy

Tabela 1. Prognozy PChN na podstawie kategorii GFR i albuminurii: KDIGO 2012

				Kategorie trwałej albuminurii		
				A1	A2	A3
				Normalny lub lekko podwyższony	Umiarkowanie podwyższone	Ostro podwyższone
				< 30 mg/g; < 3 mg/mmol	30–300 mg/g; 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g; > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	C1	Normalny lub wysoki	≥ 90	Niskie ryzyko*	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
	C2	Lekko zmniejszona	60–89	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
	C3a	Umiarkowanie zmniejszona	45–59	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C3b	Znacznie zmniejszona	30–44	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C4	Zdecydowanie zmniejszona	15–29	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C5	Niewydolność nerek	< 15	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko

Uwaga: * — w przypadku braku innych markerów uszkodzenia nerek lub PChN.

Tabela 2. Szlaki sygnalizacyjne i efekty Klotho w stanach patologicznych [86]

Modyfikacja genetyczna/białko rozpuszczalne	Zwierzęta eksperymentalne	In vitro/in vivo	Choroba/stan patologiczny	Ścieżki sygnałowe zaangażowane w realizację efektu	Uzyskane efekty
1	2	3	4	5	6
Białko rozpuszczalne	Myszy	In vivo	Apoptoza wywołana stresem w kardiomiocytach-Hamowanie p38, JNK	Hamowanie p38, JNK-Hamowanie stresu i apoptozy retikulum endoplazmatycznego	Hamowanie stresu i apoptozy retikulum endoplazmatycznego
Białko rozpuszczalne	Myszy	In vivo	Zahamowanie kanału wapniowego, TRPC6, FGFR1	Zahamowanie kanału wapniowego, TRPC6, FGFR1	Zapobieganie przerostom, normalizacja ciśnienia krwi

Zakończenie tabela 2

1	2	3	4	5	6
Białko rozpuszczalne	Myszy, komórki H9c2 i neonatalne kardiomiocyty	<i>In vivo, in vitro</i>	Uszkodzenie mięśnia sercowego spowodowane hiperglikemią	Zahamowanie zwłóknienia, stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów i zahamowanie stanu zapalnego wywołanego aktywacją NF- κ B i ROS	Zapobieganie uszkodzeniom mięśnia sercowego
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db (model cukrzycy typu 2)	<i>In vivo</i>	Wysokie ciśnienie skurczowe, zwłóknienie i przerost nerek, hiperglikemia	Wzmocniona ekspresja Klotho i dysmutazy nadciśnieniowej, zahamowanie ekspresji fibronektyny, HIF, TGF- β 1 i TNF- α , fosforylacja nerkowa mTOR i Akt	Zapobieganie zwłóknieniu nerek i normalizacja ciśnienia krwi
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db (model cukrzycy typu 2)	<i>In vivo</i>	Hiperglikemia		Częściowa normalizacja poziomu cukru, zwiększone wydzielanie insuliny
Białko rozpuszczalne	Myszy	<i>In vivo</i>	Cukrzyca wywołana streptozotocyną		Zapobieganie apoptozie komórek beta trzustki
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db	<i>In vivo</i>	Cukrzyca	Niedoborowi Klotho towarzyszy aktywacja NF- κ B	Niedoborowi Klotho towarzyszą procesy zapalne w nerkach
Białko rozpuszczalne/Domena KL1	Myszy z niedoborem odporności nude	<i>In vivo, in vitro</i>	Rak piersi u człowieka	Hamowanie wiązania IGF-1 z jego receptorem	Hamuje rozwój nowotworów <i>in vivo</i> oraz wzrost komórek rakowych w hodowli
Białko rozpuszczalne/Domena KL1	Myszy	<i>In vivo, in vitro</i>	Rak trzustki	Modulacja szlaków sygnałowych bFGF i IGF-I	Hamuje proliferację komórek nowotworowych <i>in vitro</i>
Modyfikacja genetyczna/szczur	Szczur	<i>In vivo</i>	Cukrzyca wywołana streptozotocyną	Hamowanie kinazy typu coiled-coil związanej z Rho	Zapobiega zwłóknieniu nerki, przerost nerek
Modyfikacja genetyczna	Myszy	<i>In vivo</i>	Demielinizacja	Zahamowanie Akt i ERK	Intensyfikacja remielinizacji
Modyfikacja genetyczna	Myszy	<i>In vivo</i>	Zaburzenia funkcji poznawczych, aktywność padaczkowa	Zwiększa ekspresję GluN2B podjednostek NMDA-receptory	Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, zwiększenie pamięci przestrzennej
Modyfikacja genetyczna/transfekcja	Ludzkie komórki mezangialne	<i>In vitro</i>	Hiperglikemia	Hamowanie szlaku sygnałowego Egr-1, TGF β 1/SMAD3	Hamuje procesy zwłóknieniowe

Uwagi: p38 — kinaza białkowa aktywowana mitogenami; JNK — kinaza N-końcowa c-Jun; GluN2B — jonotropowy receptor glutaminianu (NMDA 2B); NMDA — N-metylo-D-asparaginian; Akt — kinaza białkowa B; ERK — kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym; IGF-1 — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; bFGF — podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów; Egr-1 — czynnik transkrypcyjny wczesnej reakcji wzrostu-1; SMAD3 — matka przeciwko dekapentaplegicznemu homologowi 3; NF- κ B — jądrowy czynnik kappa B; HIF — czynnik indukowany hipoksją 1; TGF- β 1 — transformujący czynnik wzrostu beta 1; TNF- α — czynnik martwicy nowotworu alfa; mTOR — mechaniczny cel rapamycyny; ROS — reaktywne formy tlenu; TRPC6 — kanoniczny przejściowego potencjał receptora 6; FGFR1 — czynnika wzrostu fibroblastów 1receptory; KL — domena zewnątrzkomórkowa białka α -Klotho.

Tabela 3. Rozpoznanie PChN w zależności od obecności markerów uszkodzenia i stanu funkcjonalnego nerek (E.M. Shilov, 2012)

GFR, ml/min/1.73 m ²	Markery uszkodzenia nerek	
	Jest	Nie
≥ 90	PChN	Norma
60–89	PChN	Grupa ryzyka
< 60	PChN	PChN

zaczyna wzrastać przy uszkodzeniu około 40–50 % mięszu nerki [1].

Dlatego diagnoza wczesnych stadiów PChN nie jest wystarczająco skuteczna. Istnieje kilka alternatywnych markerów, a mianowicie β 2-mikroglobulina, KIM-1 (cząsteczka uszkodzenia nerek-1), NGAL (lipokalina połączona z neutrofilami) i L-FABP (białko wiążące kwasy tłuszczowe wątroby) [1, 9, 19–31].

Zmiany w cewkach proksymalnych odgrywają ważną rolę w progresji PChN [1]. Dlatego największym zainteresowaniem cieszą się markery kanalików proksymalnych nerek. Oprócz KIM-1, NGAL i L-FABP istnieją mniej zbadane markery, takie jak UMOD, białko Klotho i potranslacyjne modyfikacje FtA (patrz Tabela 3).

Co wiemy o tych markerach?

UMOD. Istnieją dowody na to, że białko to zostało po raz pierwszy opisane przez Carlo Rovida w 1873 roku [32]. Ale naukowo, białko Tamma-Horsvall zostało odkryte przez Horsvalla i Tammę w 1950 roku, kiedy badanie hemaglutynacji wirusa w moczu ujawniło białko, które hamuje hemaglutynację wirusa. W 1985 roku została ponownie odkryta przez Decckera i Muchmore'a jako glikoproteina immunomodulująca, a w 1987 roku Pennica i in. zidentyfikowali pierwotną strukturę UMOD, która wykazała, że UMOD jest podobny do białka Tamm-Horsfall [33–36].

Jest to najczęstsze białko w moczu zdrowej osoby. UMOD to białko kwaśne o masie 90 kDa, które posiada niski punkt izoelektryczny (pI 5,00). Syntetyzowana jest wyłącznie przez nabłonek wyściełający grube ramię wstępujące pętli Henlego i kanaliki dystalne [33, 35–41]. UMOD bierze udział w regulacji systemów transportu wierzchołkowego, w grube ramię wstępujące pętli Henlego oraz w początkowym odcinku dystalnego krętego kanalika nerki, wpływając na reabsorpcję soli [33, 35, 38, 42–44].

Przeważająca ilość UMOD jest wydalana z moczem, ekspresja UMOD w tkance śródmiąższowej nerek jest znikoma [36, 45, 46]. W świetle układu moczowego monomery UMOD tworzą homopolimerowe włókna, które agregują i otaczają uropatogeny (włókniste *Escherichia coli* typu 1) i są wydalane z moczem [33]. UMOD jest ważnym białkiem regulatorowym odporności wrodzonej, które może wiązać fragmenty dopełniacza [47–50].

UMOD jest strukturalnie homopolimerową glikoproteiną, która zapobiega adhezji patogenu bakteryjnego. Moduł C-końcowy strefy przezroczystej UMOD pośredniczy w jej polimeryzacji. Brak szczegółowych informacji o N-końcowej części gałęzi UMOD. Przyjmuje się, że ma domenę z ośmioma cysteinami [51, 52].

Oprócz klasycznego uwalniania dowierzchołkowego, UMOD w mniejszym stopniu wchodzi do podstawno-bocznej domeny komórek nabłonka kanalików, skąd jest uwalniany do tkanki śródmiąższowej, a stamtąd do krwiobiegu [36, 38, 53, 54]. Krążąca forma UMOD jest głównie monomeryczna, jak przedstawili Micanovic i in. (patrz rys. 1).

Stężenie UMOD w surowicy w porównaniu z moczem jest znacznie niższe (odpowiednio 20–50 ng/ml vs 20–50 mcg/ml) [36]. UMOD w surowicy (sUMod) może odzwierciedlać masę funkcjonalną nefronu [38, 55, 56]. W krążącym UMOD wy-

stępuje liniowa korelacja z GFR u pacjentów z PChN, co może pomóc w rozpoznaniu wczesnych stadiów uszkodzenia nerek, gdy stężenie kreatyniny nadal mieści się w granicach normy [38, 57–61]. Według badań naukowych okres półtrwania UMOD z moczem wynosi około 16 godzin, ale zakres wahań jest duży, od 3 godzin do 7 dni [38]. Hepsyna odgrywa ważną rolę w polimeryzacji i przetwarzaniu UMOD [44].

UMOD to wielofunkcyjne białko, które odgrywa ważną rolę nie tylko w utrzymaniu homeostazy układu moczowego, ale również układowego. Sugeruje się, że UMOD jest kolejnym hormonopodobnym peptydem, który tworzy ogólnoustrojową odporność i równowagę sygnałów zapalnych, a także działa jako regulator stresu oksydacyjnego [36, 38, 62, 63]. Ostatnie badania *in vitro* wykazały, że UMOD hamuje czynność monocytów, hemaglutynację wirusa i proliferację komórek T zależną od antygeny [64]. Bierze udział w regulacji chemotaksji, fagocytozy i apoptozy, pozytywnie wpływa na migrację przez nabłonkową neutrofilii (poprzez specyficzne receptory na powierzchni komórki) [64, 65].

Badania sugerują, że UMOD bierze udział w ochronie dróg moczowych przed infekcjami i tworzeniem kamieni [66–68], w regulacji transportu soli, w uszkodzeniu nerek i odporności wrodzonej [41, 69–71]. Rzadkie mutacje zmiany sensu w genie UMOD są najczęstszą przyczyną autosomalnej dominującej choroby kanalikowo-śródmiąższowej nerek, charakteryzującej się uszkodzeniem kanalików i rozwojem zwłóknienia śródmiąższowego oraz brakiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych, z rozwojem niewydolności nerek. Mechanizm uszkodzenia i rozwoju zwłóknienia jest związany z akumulacją wewnątrzkomórkowych agregatów zmutowanego UMOD w grube ramię wstępujące pętli Henlego [33, 36, 40, 72–76].

W świetle kanalików UMOD tworzy nici o wysokiej masie cząsteczkowej, które są częścią cylindrów hialinowych. UMOD jest podatny na zwiększoną glikację (do 30–40 % swojej masy cząsteczkowej). Zmiany strukturalne i funkcjonalne białka mogą powodować choroby nerek i dróg moczowych. Zmiana profilu glikozylacji UMOD czyni go potencjalnym biomarkerem zdrowia nerek [36, 77–80]. Poziomy UMOD w moczu i surowicy odzwierciedlają liczbę nienaruszonych nefronów [38].

Białko Klotho. Profesor Makoto Kuro-O wraz z grupą naukowców odkrył w 1997 roku gen Klotho, który spowalnia starzenie się. Został nazwany na cześć bogini starożytnej mitologii greckiej, która zakreśliła nić życia. Rok później Y. Matsumura i in. na chromosomie 13q12 u ludzi zidentyfikowano gen α -Klotho [15, 81, 82].

Badania wykazały, że wymodelowany nadekspresja genu Klotho hamuje fenotypowe objawy starzenia i wydłuża oczekiwaną długość życia. Gen Klotho jest jednym z genów „przeciwwstarzeniowych” [82, 83].

Później odkryto, że białko Klotho ma trzy izoformy α , β i γ [84, 85]. Chromosom 4 zawiera niekompletną kopię genu Klotho o podobnej sekwencji nukleotydowej zwanej β -Klotho [82].

Gen β -Klotho koduje jednoprzeciwiowe białko transbłonowe, które jest wyrażane głównie w trzustce, białej tkance tłuszczowej i wątrobie i jest zaangażowane w regulację syntezy kwasów żółciowych z czynnikiem wzrostu fibroblastów (FGF) [82]. γ -Klotho (clotho/laktaza-florizyna) to białko po-

dobne do laktozy występujące w nerkach, brunatnej tkance tłuszczowej i strukturach oka. Funkcja białka γ -Klotho jest nadal niejasna [85, 86].

Gen Klotho ulega ekspresji głównie w dystalnych kanalikach krętych nerek i komórkach nabłonka spłotu naczyniowego mózgu. Gen ten jest określany w innych narządach, ale w niskich stężeniach [15].

Komórki z ekspresją genu Klotho: nabłonek kanalików dystalnych nerek, komórki nabłonka spłotu naczyniowego, a także komórki przysadki, okrężnicy i jelita cienkiego, przytarczyc trzustki, łożysko, serce, aorta, pęcherza moczowego, prostaty, mięśni szkieletowych, jajnika i jądra [15, 82].

Gen Klotho ma 5 eksonów, 4 introny i koduje białko Klotho, które ma dwie formy, wydzielniczą i transbłonową [82, 87]. Dwa transkrypty powstają w wyniku alternatywnego splicingu RNA, który koduje wydzielniczą i błonową formę białka Klotho [15].

Błonna forma białka Klotho ma domeny transbłonowe, wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe. Metaloproteinazy macierzy z rodziny ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) rozszczepiają 10 i 17 domen zewnątrzkomórkowych, które wchodzi do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jest to rozpuszczalna forma białka Klotho [15].

Gen Klotho koduje peptyd transbłonowy Klotho, który jest niezbędnym koreceptorem dla FGF-23, hormonu niezbędnego do regulacji parathormonu, fosforu i witaminy D [83, 88]. Poprzez stymulację wydalania fosforanów przez nerki i redukcję dihydroksywitaminy D₃ w surowicy, Klotho indukuje ujemny bilans fosforanowy [84, 89, 90].

Istnieje 3 członków rodziny Klotho: białka transbłonowe o różnej długości. Rozpuszczalne formy Klotho można otrzymać przez proteolityczne rozszczepienie formy przezbłonowej przez β -sekreazy [91].

U ludzi postać transbłonowa białka Klotho znajduje się w błonie komórkowej i aparacie Golgiego, składa się z 1012 aminokwasów, ma masę cząsteczkową ~ 130 kDa i obejmuje 3 domeny: domenę zewnątrzkomórkową i domenę transbłonową z krótką domeną cytoplazmatyczną przy C-koniec i ma sekwencję sygnałową na N-końcu [82, 91]. Domena zewnątrzkomórkowa ma dwa regiony wewnętrznych powtórzeń (KL1 i KL2) homologicznych sekwencji β -glukozydazy o koincydencji sekwencji od 20 do 40 %, krótka domena wewnątrzkomórkowa ma długość 10 aminokwasów [82, 91].

Zasugerowano, że miejsce zaangażowane w rozszczepianie przezbłonowe znajduje się pomiędzy miejscami KL1 i KL2. U ludzi dominuje sekrecyjna forma białka, która składa

się z 549 aminokwasów. Forma wydzielnicza jest krążącym czynnikiem humoralnym [82] (patrz rys. 2).

Badania wykazały, że u osób dorosłych w wieku 20 lat i starszych stężenie białka Klotho w surowicy wahało się od 239 do 1266 pg/ml [15].

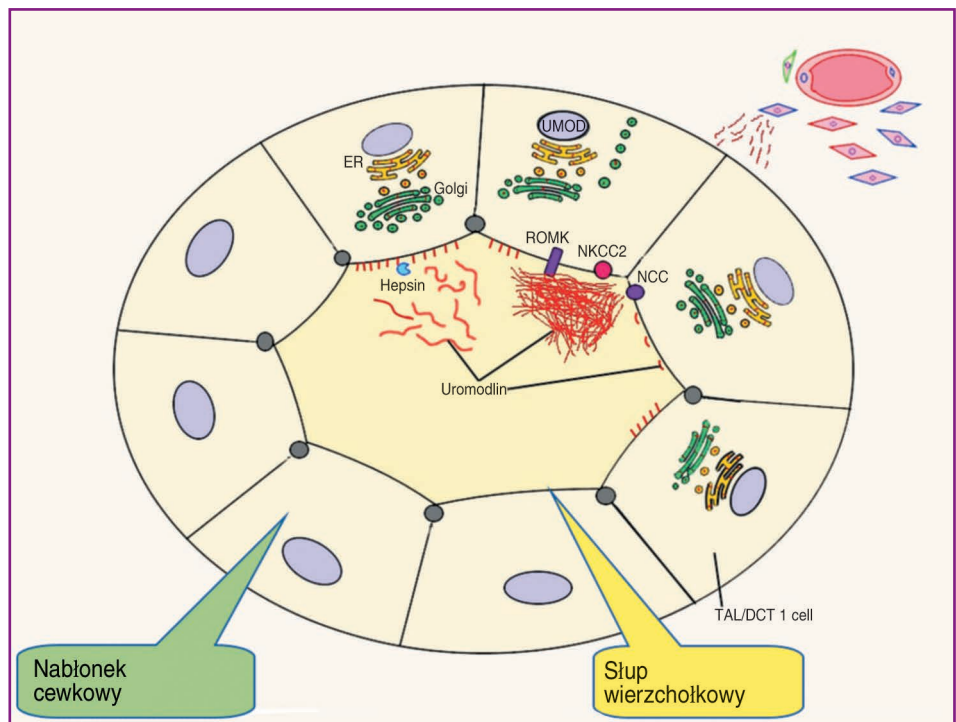
Sugerowano, że białko Klotho hamuje starzenie się poprzez hamowanie szlaku sygnałowego wewnątrzkomórkowego insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu 1. Redukcja stresu oksydacyjnego wraz ze wzrostem poziomu białka Klotho, ze względu na hamowanie szlaku p53/p21, jest mechanizmem spowalniającym starzenie się i onkogenezę [15, 92, 93].

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, które przyczyniają się do działania przeciwwłóknieniowego Klotho w CKD, takich jak hamowanie wewnątrzkomórkowej sygnalizacji Wnt, FGF23 i transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) [5, 11, 94–97].

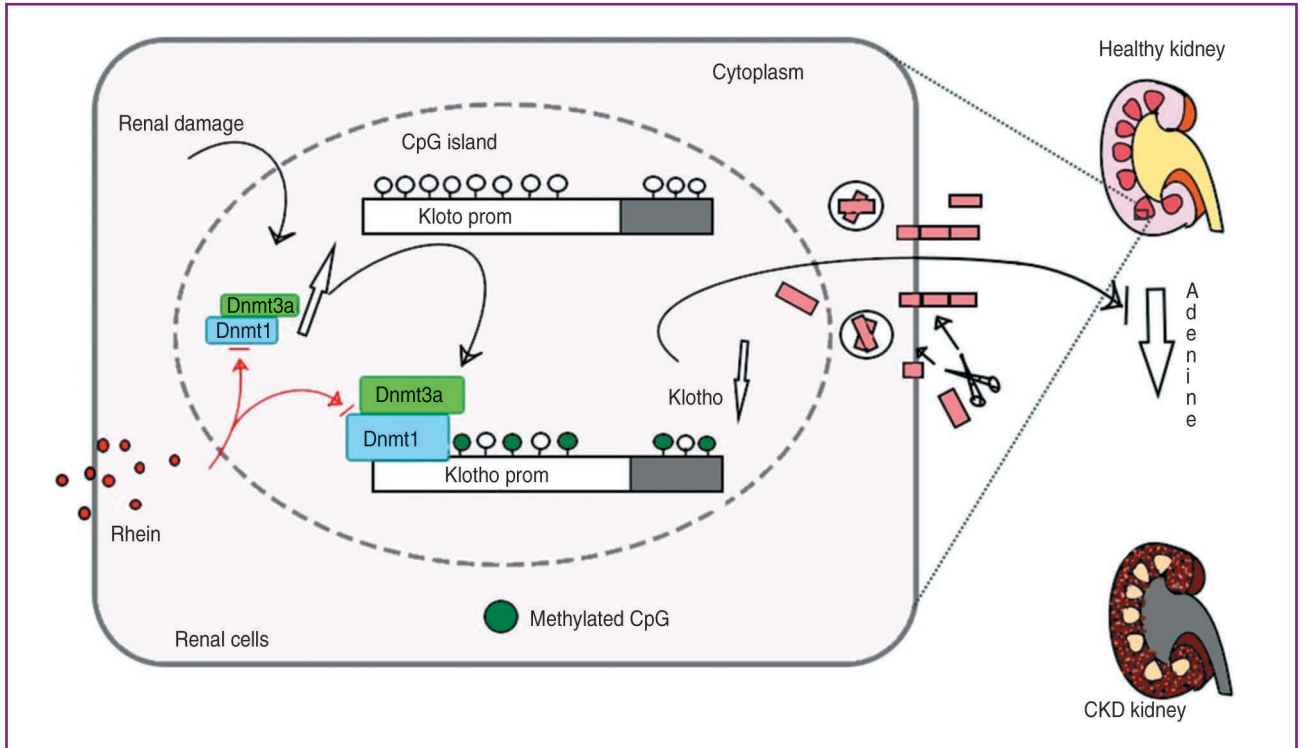
Największą jego ekspresję obserwuje się w dystalnych kanalikach nerek [88]. Poziomy krążącego Klotho (rozpuszczalny α -Klotho) są spowodowane zewnątrzkomórkową domeną białka Klotho i uważa się, że jest zastępczym markerem ekspresji Klotho w nerkach i funkcjonalnej liczby nefronów [83, 88].

Rozpuszczalny Klotho wpływa na funkcję śródbłonna, stres oksydacyjny, starzenie się i apoptozę komórek [88]. U pacjentów z PChN, chorobą wieńcową i cukrzycą zgłaszano zmniejszoną ekspresję genu Klotho i wydzielanie białka Klotho [82]. Poziom białka serwatkowego Klotho spada wraz z wiekiem [15].

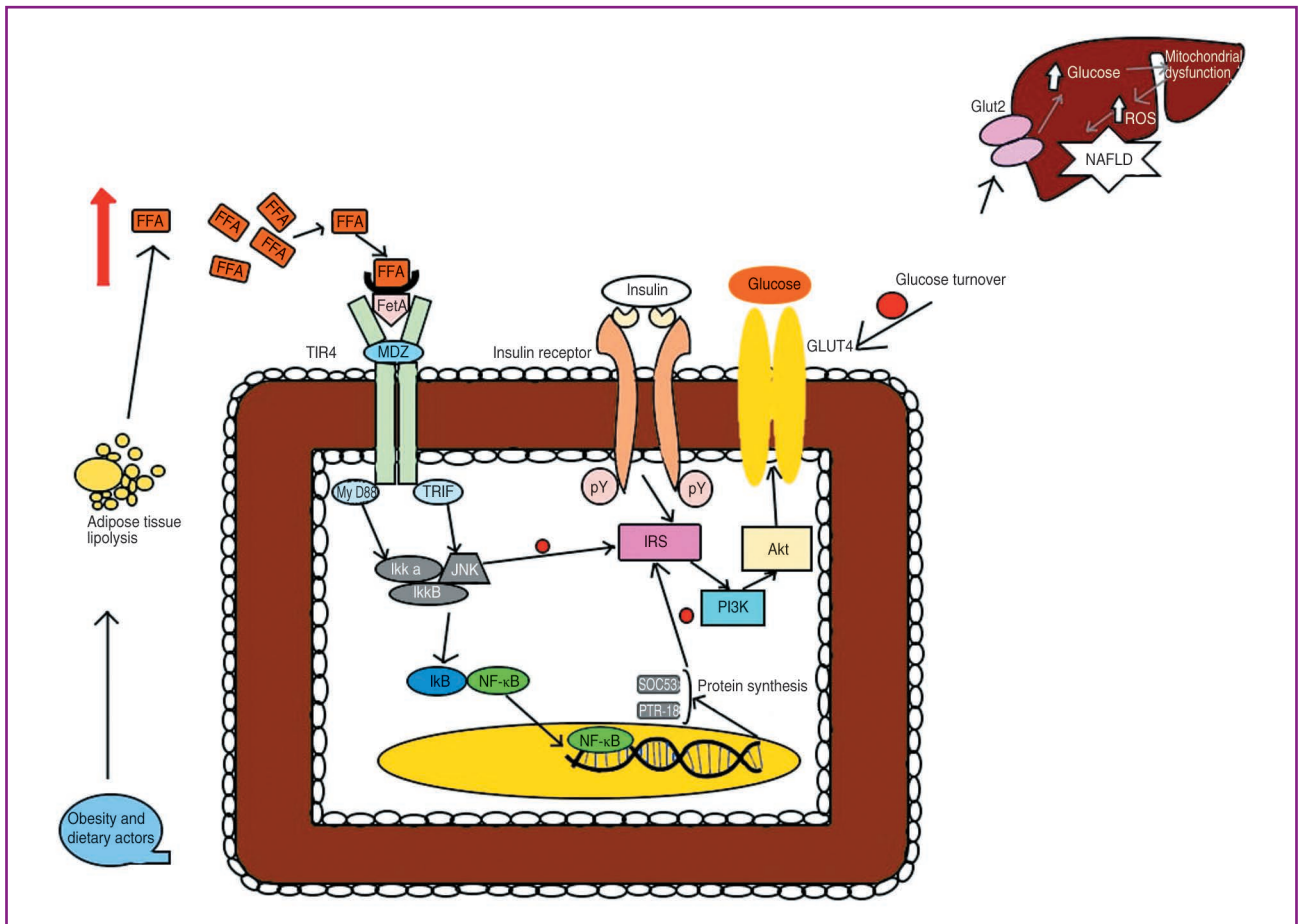
FtA. Pedersen po raz pierwszy opisał FtA w 1944 roku i nadał mu nazwę od łacińskiego słowa fetus ze względu na jego wysoką zawartość w płodowej surowicy cielejcej [98]. Później w 1961 Schmidt, Heremans i Burgess odkryli wielofunkcyjną fosforylowaną glikoproteinę (znaną



Rysunek 1



Rysunek 2



Rysunek 3

również jako Alpha-2-Geremans-Schmid) [99–102]. Jest to białko składające się z długiego łańcucha A (282 aminokwasy) i krótkiego łańcucha B (27 aminokwasów) połączonych krótkim łańcuchem 40 aminokwasów i ważącym od 52 do 60 kDa [99, 101–103].

Podczas rozwoju płodowego ekspresja FtA jest wykrywana we wszystkich głównych narządach i splocie naczyniowym [98, 99]. W surowicy stężenie FtA waha się od 0,4 do 1,0 g/l [98, 100]. FtA jest syntetyzowany głównie (> 95 %) w wątrobie (tzw. hepatokin), może być syntetyzowany w nerkach, gromadzi się w dużych ilościach w zwapniałych kościach, krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym [98, 99, 103].

FtA ma wpływ na homeostazę energetyczną, wzrost komórek, adipocyty i stan zapalny (może być białkiem ostrej fazy zarówno dodatnim, jak i ujemnym), oddziałuje z receptorem insuliny poprzez hamowanie jego kinazy tyrozynowej [99, 100, 104–113]. Jest pośrednim regulatorem stanu zapalnego, zwapnienia, polaryzacji makrofagów i zwłóknienia w tkankach [98, 108, 114–119].

Pod koniec lat 70. LeBreton i współpracownicy odkryli, że FtA jest jednym z głównych białek negatywnych w ostrej fazie. Pojawienie się krótkich izoform czynnika transkrypcyjnego C/EBP, które nie mogą utrzymać podstawowej aktywności promotora wątrobowego w porównaniu z długimi izoformami C/EBP, które dominują w hepatocytach w spoczynku [98].

Zajmuje ważne miejsce w prewencji litogenezy nerek i choroby wieńcowej poprzez hamowanie nadmiernej mineralizacji [99, 120–124]. FtA dzięki swojej zdolności do hamowania apoptozy i nasilania fagocytozy reszt apoptotycznych zmniejsza stres mineralizacyjny [98, 125–128].

FtA jest również białkiem transportowym dla fosforanów i wapnia, które odgrywa ważną rolę w mineralizacji kości, poprzez łączenie małych klastrów fosforanów i wapnia, zapobiegając w ten sposób ich wzrostowi, agregacji i wytrącaniu minerałów, zapobiegając wchłanianiu przez komórki tych rozpuszczalnych koloidów białkowo-mineralnych które są znane jako cząstki kalcyproteinowe (składające się z monomerów kalcyproteinowych) [98, 104, 105, 129–133].

Miejsce wiązania minerału w FtA znajduje się w N-końcowej domenie cystatynowej CY1 [98]. Małe kompleksy fosforanu wapnia (klastry Posnera) są lepszym ligandem FtA niż wapń jonowy [98]. Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały bezpośredni wpływ podwyższonego poziomu fosforanów na funkcję śródbłonna [134].

Dla nasyconych kwasów tłuszczowych FtA jest białkiem adaptorowym (ligandem endogennym), za pomocą którego aktywują receptor Toll-podobny 4 [105, 108]. FtA odgrywa ważną rolę w wiązaniu minerałów, lektyn (w tym galektyny-3) [108, 135–137] i lipidów, bierze udział w hamowaniu transmisji sygnału β -czynnika wzrostu i antonizacji receptorów insuliny [98, 108, 138]. FtA jest niezbędnym kofaktorem w hamowaniu ekspresji prozapalnej cytokiny, czynnika martwicy nowotworu wraz ze spermidyną, aktywując akumulację triacyloglicerolu i NF- κ B [98, 108] (patrz rys. 3).

FtA, jak również Fetuina-B, która jest bogata w histydyne, kininogen i glikoproteinę, należy do rodziny cystatyn typu 3, która jest inhibitorem peptydazy cysteinowej [98]. Do tej pory nie zidentyfikowano żadnej specyficznej docelowej peptydazy dla FtA [98].

FtA podlega istotnym modyfikacjom potranslacyjnym, które obejmują obróbkę proteolityczną od jednołańcuchowego prekursora do krążącego kompleksu dwułańcuchowego białka, N- i O-glikozylację, zasarczenie i fosforylację treoniny i seryny, co wpływa na jego aktywność i stabilność [98, 101].

Wnioski

Są istotne jest wczesne rozpoznanie PChN, identyfikacja pacjentów, u których może dojść do schyłkowej niewydolności nerek. Wskaźniki, w tym kreatynina, szacowany GFR i białkomocz, nie w pełni odpowiadają potrzebom klinicznym. Dlatego potrzebne są nowe biomarkery do oceny progresji PChN. I nie jeden biomarker, ale połączenie różnych biomarkerów. Tak więc, jak widzimy, markery uszkodzenia nerek takie jak UMOD, białko Klotho, FtA są dziś istotne i to nie tylko dla wczesnej diagnozy, mogą być podstawą do opracowania nowych leków w nefrologii do leczenia pacjentów z PChN, w tym, i nefropatia cukrzycowa. Te biomarkery charakteryzują się wykrywaniem wczesnych uszkodzeń i lokalizacją uszkodzeń. To pozwala nam ocenić dalszą progresję PChN, nasilenie i śmiertelność [140].

Lista referencji

1. Benjamin O., Lappin S.L. End-Stage Renal Disease. 2021 Sep 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 29763036.
2. Mizdrak M., Kumrić M., Kurir T.T., Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J. Pers. Med.* 2022 Mar 31. 12(4). 548. doi: 10.3390/jpm12040548. PMID: 35455664. PMCID: PMC9025702.
3. Catanese L., Siwy J., Mavrogeorgis E., Amann K., Mischak H., Beige J., Rupprecht H. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes.* 2021 Jul 13. 9(3). 32. doi: 10.3390/proteomes9030032. PMID: 34287333. PMCID: PMC8293473.
4. Внутрішня медицина: Підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III–IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини / За ред. В.М. Коваленка. Укл.: Н.М. Шуба, О.Г. Несукай, О.П. Борткевич. 3-тє вид., переробл. і доповн. К.: Моріон, 2019. 960 с. + 8 с. кол. вкл. ISBN 978-966-2066-74-6.
5. Yuan Q., Ren Q., Li L., Tan H., Lu M., Tian Y., Huang L., Zhao B., Fu H., Hou F.F., Zhou L., Liu Y. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling. *Nat. Commun.* 2022 Jan 21. 13(1). 438. doi: 10.1038/s41467-022-28096-z. PMID: 35064106. PMCID: PMC8782923.
6. Yin T., Chen Y., Tang L., Yuan H., Zeng X., Fu P. Relationship between modifiable lifestyle factors and chronic kidney disease: a bibliometric analysis of top-cited publications from 2011 to 2020. *BMC Nephrol.* 2022 Mar 25. 23(1). 120. doi: 10.1186/s12882-022-02745-3. PMID: 35337272. PMCID: PMC8957172.
7. Petra E., Siwy J., Vlahou A., Jankowski J. Urine peptidome in combination with transcriptomics analysis highlights MMP7, MMP14 and PCSK5 for further investigation in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2022 Jan 19. 17(1). e0262667. doi: 10.1371/journal.pone.0262667. PMID: 35045102. PMCID: PMC8769332.
8. Šalamon Š., Bevc S., Ekart R., Hojs R., Potočnik U. Polymorphism in the GATM Locus Associated with Dialysis-Independent Chronic Kidney Disease but Not Dialysis-Dependent Kidney

- Failure. *Genes (Basel)*. 2021 May 28. 12(6). 834. doi: 10.3390/genes12060834. PMID: 34071541. PMCID: PMC8228672.
9. Będzichowska A., Jobs K., Kloc M., Bujnowska A., Kalicki B. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomark Insights*. 2021 Apr 20. 16. 11772719211011173. doi: 10.1177/11772719211011173. PMID: 33958853. PMCID: PMC8060753.
10. Gan Y., Zhao M., Feng J. Association of fetuin-A levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients on haemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Aug. 53(8). 1689-1694. doi: 10.1007/s11255-021-02796-9. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675483.
11. Panizo S., Martínez-Arias L., Alonso-Montes C., Cannata P., Martín-Carro B., Fernández-Martín J.L., Naves-Díaz M., Carrillo-López N., Cannata-Andía J.B. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan 2. 22(1). 408. doi: 10.3390/ijms22010408. PMID: 33401711. PMCID: PMC7795409.
12. Ludes P.O., de Roquetaillade C., Chousterman B.G., Pottecher J., Mebazaa A. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front. Immunol.* 2021 Mar 1. 12. 606622. doi: 10.3389/fimmu.2021.606622. PMID: 33732235. PMCID: PMC7957065.
13. Lavainne F., Guillot P., Figueres L. Troubles minéraux et osseux dans la maladie rénale chronique: physiopathologie, conséquences et prise en charge [Chronic kidney disease — Mineral bone disorders: Physiopathology and guidelines]. *Rev. Med. Interne.* 2022 Apr. 43(4). 225-232. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.009. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35227526.
14. Goyal R., Jialal I. Hyperphosphatemia. 2021 Sep 28. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2022 Jan. PMID: 31869067.
15. Tomo S., Birdi A., Yadav D., Chaturvedi M., Sharma P. Klotho: A Possible Role in the Pathophysiology of Nephrotic Syndrome. *EJIFCC.* 2022 Apr 11. 33(1). 3-10. PMID: 35645691. PMCID: PMC9092721.
16. Turek M., Stepińska J., Różański J. The Multifactorial Pathogenesis of Calciphylaxis: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 2021 Jun 7. 22. e930026. doi: 10.12659/AJCR.930026. PMID: 34097671. PMCID: PMC8197444.
17. Nseir V., Bradauskaitė G., Pedroza M., Minimo C., Zaki R., Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp. Clin. Transplant.* 2021 Apr. 19(4). 382-385. doi: 10.6002/ect.2017.0123. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29633925.
18. Whitehead M., Shanahan C.M. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 651-652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348. PMID: 33367494.
19. Correll V.L., Otto J.J., Risi C.M., Main B.P., Boutros P.C., Kislinger T., Galkin V.E., Nyalwidhe J.O., Semmes O.J., Yang L. Optimization of small extracellular vesicle isolation from expressed prostatic secretions in urine for in-depth proteomic analysis. *J. Extracell. Vesicles.* 2022 Feb. 11(2). e12184. doi: 10.1002/jev2.12184. PMID: 35119778. PMCID: PMC8815402.
20. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022 Apr 6. 30. e00271. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00271. PMID: 35465621. PMCID: PMC9018443.
21. Wen Y., Parikh C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021 Aug. 58(5). 354-368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33556265.
22. Ix J.H., Shlipak M.G. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Nov. 78(5). 719-727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026. Epub 2021 May 27. PMID: 34051308. PMCID: PMC8545710.
23. Puthumana J., Thiessen-Philbrook H., Xu L., Coca S.G., Garg A.X., Himmelfarb J., Bhatraju P.K., Ikizler T.A., Siew E.D., Ware L.B., Liu K.D., Go A.S., Kaufman J.S., Kimmel P.L., Chinchilli V.M., Cantley L.G., Parikh C.R. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021 Feb 1. 131(3). e139927. doi: 10.1172/JCI139927. PMID: 33290282. PMCID: PMC7843225.
24. You R., Zheng H., Xu L., Ma T., Chen G., Xia P., Fan X., Ji P., Wang L., Chen L. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2021 Nov 15. 9(1). 70. doi: 10.1186/s40560-021-00584-2. PMID: 34782019. PMCID: PMC8591828.
25. Chang C., Obeid W., Thiessen-Philbrook H., Parikh C.R. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J. Appl. Lab. Med.* 2021 Nov 1. 6(6). 1628-1634. doi: 10.1093/jalm/jfab082. PMID: 34414423. PMCID: PMC8561784.
26. Obert L.A., Elmore S.A., Ennulat D., Frazier K.S. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol. Pathol.* 2021 Jul. 49(5). 996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576319. PMCID: PMC8195817.
27. Rudnicki M., Siwy J., Wendt R., Lipphardt M., Koziol M.J., Maixnerova D., Peters B., Kerschbaum J., Leierer J., Neprasova M., Banasik M., Sanz A.B., Perez-Gomez M.V., Ortiz A., Stegmayr B., Tesar V., Mischak H., Beige J., Reich H.N. PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Dec 31. 37(1). 42-52. doi: 10.1093/ndt/gfaa307. PMID: 33313853. PMCID: PMC8719618.
28. Mukhin N., Konoplev G., Oseev A., Schmidt M.P., Stepanova O., Kozyrev A., Dmitriev A., Hirsch S. Label-Free Protein Detection by Micro-Acoustic Biosensor Coupled with Electrical Field Sorting. *Theoretical Study in Urine Models. Sensors (Basel).* 2021 Apr 6. 21(7). 2555. doi: 10.3390/s21072555. PMID: 33917374. PMCID: PMC8038679.
29. Ascher S.B., Scherzer R., Estrella M.M., Berry J.D., de Lemos J.A., Jotwani V.K., Garimella P.S., Malhotra R., Bullen A.L., Katz R., Ambrosius W.T., Cheung A.K., Chonchol M., Killeen A.A., Ix J.H., Shlipak M.G. SPRINT research group. Kidney tubule health, mineral metabolism, and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Sep 2. gfab255. doi: 10.1093/ndt/gfab255. Epub ahead of print. PMID: 34473302.
30. Bullen A.L., Katz R., Jotwani V., Garimella P.S., Lee A.K., Estrella M.M., Shlipak M.G., Ix J.H. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Sep. 78(3). 361-368.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.021. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857535. PMCID: PMC8384678.
31. van Duijl T.T., Ruhaak L.R., Smit N.P.M., Pieterse M.M., Romijn F.P.H.T.M., Dolezal N., Drijfhout J.W., de Fijter J.W., Cobbaert C.M.

Development and Provisional Validation of a Multiplex LC-MRM-MS Test for Timely Kidney Injury Detection in Urine. *J. Proteome Res.* 2021 Dec 3. 20(12). 5304-5314. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00532. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34735145. PMCID: PMC8650098.

32. You R., Chen L., Xu L., Zhang D., Li H., Shi X., Zheng Y., Chen L. High Level of Uromodulin Increases the Risk of Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Sep 1. 8. 736001. doi: 10.3389/fcvm.2021.736001. PMID: 34540925. PMCID: PMC8440862.

33. Joseph C.B., Mariniello M., Yoshifuji A., Schiano G., Lake J., Marten J., Richmond A., Huffman J.E., Campbell A., Harris S.E., Troyanov S., Cocca M., Robino A., Thériault S., Eckardt K.U., Wuttke M., Cheng Y., Corre T., Kolcic I., Black C., Bruat V., Concas M.P., Sala C., Aeschbacher S., Schaefer F., Bergmann S., Campbell H., Olden M., Polasek O., Porteous D.J., Deary I.J., Madore F., Awadalla P., Grotto G., Ulivi S., Conen D., Wuehl E., Olinger E., Wilson J.F., Bochud M., Köttgen A., Hayward C., Devuyst O. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 511-529. doi: 10.1681/ASN.2021040491. PMID: 35228297. PMCID: PMC8975067.

34. Holzmann-Littig C., Renders L., Steubl D. Uromodulin — a new marker of kidney function? *Clin. Nephrol.* 2021 Jun. 95(6). 347-349. doi: 10.5414/CN110303. PMID: 33704054.

35. Wang J., Liu L., He K., Gao B., Wang F., Zhao M., Zhang L., On Behalf Of The Chinese Cohort Study Of Chronic Kidney Disease C-Stride. UMOD Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Genes (Basel).* 2021 Oct 23. 12(11). 1687. doi: 10.3390/genes12111687. PMID: 34828293. PMCID: PMC8620616.

36. Денова Л.Д. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. *Нирку.* 2021. Т. 10. № 4. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898>

37. Franceschini N., Le T.H. Urine Uromodulin and Genetics of its Variation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022 Mar. 33(3). 461-462. doi: 10.1681/ASN.2022010027. PMID: 35228296. PMCID: PMC8975060.

38. Chan J., Svensson M., Tannæs T.M., Waldum-Grevbo B., Jenssen T., Eide I.A. Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2022. 53(2-3). 108-117. doi: 10.1159/000521757. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35104815. PMCID: PMC9116601.

39. Then C., Herder C., Then H., Thorand B., Huth C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Meitinger T., Lechner A., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of sub-clinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 Sep 6. 14(6). 1618-1625. doi: 10.1093/ckj/sfaa165. PMID: 34221377. PMCID: PMC8248959.

40. Then C., Then H.L., Lechner A., Thorand B., Meisinger C., Heier M., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Scherberich J., Seissler J. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin. Kidney J.* 2020 May 1. 14(1). 205-211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032. PMID: 33564420. PMCID: PMC7857794.

41. Mary S., Boder P., Rossitto G., Graham L., Scott K., Flynn A., Kipgen D., Graham D., Delles C. Salt loading decreases urinary

excretion and increases intracellular accumulation of uromodulin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci (Lond).* 2021 Dec 22. 135(24). 2749-2761. doi: 10.1042/CS20211017. PMID: 34870708. PMCID: PMC8689196.

42. Alesutan I., Luong T.T.D., Schelski N., Masyout J., Hille S., Schneider M.P., Graham D., Zickler D., Verheyen N., Estepa M., Pasch A., Maerz W., Tomaschitz A., Pilz S., Frey N., Lang F., Delles C., Müller O.J., Pieske B., Eckardt K.U., Scherberich J., Voelkl J. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc. Res.* 2021 Feb 22. 117(3). 930-941. doi: 10.1093/cvr/cvaa081. PMID: 32243494.

43. Ponte B., Pruijm M., Ackermann D., Olinger E., Youhanna S., Vogt B., Burnier M., Pechere-Bertschi A., Bochud M., Devuyst O. 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.

44. Li S., Wang L., Sun S., Wu Q. Hepsin: a multifunctional transmembrane serine protease in pathobiology. *FEBS J.* 2021 Sep. 288(18). 5252-5264. doi: 10.1111/febs.15663. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33300264.

45. Nanamatsu A., Mori T., Ando F., Furusho T., Mandai S., Susa K., Sohara E., Rai T., Uchida S. Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A). *Hypertension.* 2021 Jun. 77(6). 1953-1963. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.121.17127. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33896194.

46. Turner M., Staplin N. UMOD-ulating CKD risk: untangling the relationship between urinary uromodulin, blood pressure, and kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Dec. 100(6). 1168-1170. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.019. PMID: 34802557.

47. Singh G., Gohh R., Clark D., Kalra K., Das M., Bradauskaitė G., Bleyer A.J., Tanriover B., Chang A.R., Anand P.M. Vignette-Based Reflections to Inform Genetic Testing Policies in Living Kidney Donors. *Genes (Basel).* 2022 Mar 26. 13(4). 592. doi: 10.3390/genes13040592. PMID: 35456398. PMCID: PMC9025319.

48. Shen F., Liu M., Pei F., Yu L., Yang X. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *Oncol. Lett.* 2021 Dec. 22(6). 829. doi: 10.3892/ol.2021.13090. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34691256. PMCID: PMC8527566.

49. Yu L., Pei F., Sun Q., Shen F., Yang X., Hu Z., Liu M. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J. Cell. Physiol.* 2021 Jul. 236(7). 5012-5021. doi: 10.1002/jcp.30208. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400289.

50. Bai L., Xie Q., Xia M., Gong K., Wang N., Chen Y., Zhao M. The importance of sialic acid, pH and ion concentration on the interaction of uromodulin and complement factor H. *J. Cell. Mol. Med.* 2021 May. 25(9). 4316-4325. doi: 10.1111/jcmm.16492. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33788378. PMCID: PMC8093974.

51. Stsiapanava A., Xu C., Nishio S., Han L., Yamakawa N., Carroni M., Tunyasuvunakool K., Jumper J., de Sanctis D., Wu B., Jovine L. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022 Mar. 29(3). 190-193. doi: 10.1038/s41594-022-00729-3. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35273390. PMCID: PMC8930769.

52. Micanovic R., LaFavers K.A., Patidar K.R., Ghabril M.S., Doud E.H., Mosley A.L., Sabo A.R., Khan S., El-Achkar T.M. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine

and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2022 Apr 1. 322(4). F403-F418. doi: 10.1152/ajprenal.00322.2021. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35100812. PMCID: PMC8934678.

53. Abdelsalam M., Motawea M., Kyriillos F., Abdel-Razik A., Zaki M.E.S., Abdel-Wahab A. Study of Uromodulin Gene Polymorphism in Egyptian Patients with End-Stage Renal Disease. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2021 Jan-Feb. 32(1). 157-162. doi: 10.4103/1319-2442.318517. PMID: 34145125.

54. Mansour S.G., Liu C., Jia Y., Reese P.P., Hall I.E., El-Achkar T.M., LaFavers K.A., Obeid W., Rosenberg A.Z., Daneshpajouhnejad P., Doshi M.D., Akalin E., Bromberg J.S., Harhay M.N., Mohan S., Muthukumar T., Schröppel B., Singh P., El-Khoury J.M., Weng F.L., Thiessen-Philbrook H.R., Parikh C.R. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation.* 2021 Apr 1. 105(4). 876-885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299. PMID: 32769629. PMCID: PMC8805736.

55. Usui R., Ogawa T., Takahashi H., Iwasaki C., Koike M., Morito T., Hatano M., Nitta K. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin. Exp. Nephrol.* 2021 Jan. 25(1). 28-36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915368.

56. Ponte B., Sadler M.C., Olinger E., Vollenweider P., Bochud M., Padmanabhan S., Hayward C., Kutalik Z., Devuyst O. Mendelian randomization to assess causality between uromodulin, blood pressure and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Dec. 100(6). 1282-1291. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.032. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34634361.

57. Enko D., Meinitzer A., Scherberich J.E., März W., Herrmann M., Artinger K., Rosenkranz A.R., Zitta S. Individual uromodulin serum concentration is independent of glomerular filtration rate in healthy kidney donors. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Oct 13. 59(3). 563-570. doi: 10.1515/cclm-2020-0894. PMID: 33048833.

58. Cansever H.N., Sari F., Cevikol C., Cetinkaya R., Süleymanlar G., Ersoy F. Serum uromodulin levels, MR imaging findings, and their relationship with eGFR-based CKD staging in ADPKD patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Jul. 53(7). 1383-1389. doi: 10.1007/s11255-020-02730-5. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389516.

59. Jie C., Yi-Ying Y., Miao C. Correlation of serum uromodulin levels with renal fibrosis and renal function progression in patients with CKD. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2021 Nov. 34(6(Special)). 2417-2422. PMID: 35039253.

60. Yazdani B., Delgado G.E., Scharnagl H., Krämer B.K., Drexel H., März W., Scherberich J.E., Leiberer A., Kleber M.E. Combined Use of Serum Uromodulin and eGFR to Estimate Mortality Risk. *Front. Med. (Lausanne).* 2021 Sep 8. 8. 723546. doi: 10.3389/fmed.2021.723546. PMID: 34568379. PMCID: PMC8455921.

61. Then C., Herder C., Thorand B., Sujana C., Heier M., Meisinger C., Peters A., Koenig W., Rathmann W., Roden M., Stumvoll M., Maalmi H., Then H., Ferrari U., Scherberich J., Seissler J. KORA-Study Group. Association of serum uromodulin with adipokines in dependence of type 2 diabetes. *Cytokine.* 2022 Feb. 150. 155786. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155786. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34920231.

62. LaFavers K. Disruption of Kidney-Immune System Crosstalk in Sepsis with Acute Kidney Injury: Lessons Learned from Animal Models and Their Application to Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Feb 1. 23(3). 1702. doi: 10.3390/ijms23031702. PMID: 35163625. PMCID: PMC8835938.

63. Jain R.B., Ducatman A. Associations between the concentrations of α -klotho and selected perfluoroalkyl substances in the presence of eGFR based kidney function and albuminuria: Data for US adults aged 40–79 years. *Sci Total Environ.* 2022 May 17. 155994. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155994. Epub ahead of print. PMID: 35595139.

64. Močnik M., Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel).* 2022 Jan 13. 9(1). 102. doi: 10.3390/children9010102. PMID: 35053727. PMCID: PMC8774650.

65. Ray S.K., Masarkar N., Mukherjee S. Implications of Klotho Protein for Managing Kidney Disease — an Emerging Role in Therapeutics and Molecular Medicine. *Curr. Mol. Med.* 2021. 21(6). 484-494. doi: 10.2174/1566524020666201120143313. PMID: 33222666.

66. Noonin C., Peerapen P., Yoodee S., Kapincharanon C., Kantlaya R., Thongboonkerd V. Systematic analysis of modulating activities of native human urinary Tamm-Horsfall protein on calcium oxalate crystallization, growth, aggregation, crystal-cell adhesion and invasion through extracellular matrix. *Chem. Biol. Interact.* 2022 Apr 25. 357. 109879. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109879. Epub 2022 Mar 6. PMID: 35263610.

67. Hasan F.T., Mohey M.A. Association of genetic polymorphism and expression of UMOD gene and chronic kidney disease. *Wiad. Lek.* 2021. 74(9 cz. 2). 2297-2300. PMID: 34824175.

68. Yang Y., Hong S., Li C., Zhang J., Hu H., Chen X., Jiang K., Sun F., Wang Q., Wang S. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *PeerJ.* 2021 Jul 27. 9. e11872. doi: 10.7717/peerj.11872. PMID: 34395096. PMCID: PMC8323604.

69. Wang Y., Du M.F., Yao S., Zou T., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Yan Y., Zhou H.W., Jia H., Gao W.H., Li H., Li C.H., Chen F.Y., Gao K., Zhang J., Safirstein R., Wang F., Yang T.L., Mu J.J. Associations of Serum Uromodulin and Its Genetic Variants With Blood Pressure and Hypertension in Chinese Adults. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Nov 17. 8. 710023. doi: 10.3389/fcvm.2021.710023. PMID: 34869624. PMCID: PMC8635522.

70. Du M.F., Yao S., Zou T., Mu J.J., Zhang X.Y., Hu G.L., Chu C., Jia H., Liao Y.Y., Chen C., Wang D., Ma Q., Yan Y., Wang K.K., Sun Y., Niu Z.J., Yan R.C., Zhang X., Zhou H.W., Gao W.H., Li H., Li C.H., Gao K., Zhang J., Yang T.L., Wang Y. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2021 Oct. 23(10). 1897-1906. doi: 10.1111/jch.14347. Epub 2021 Aug 7. PMID: 34363725. PMCID: PMC8678750.

71. Boder P., Mary S., Mark P.B., Leiper J., Dominiczak A.F., Padmanabhan S., Rampoldi L., Delles C. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1490-1504. doi: 10.1097/HJH.0000000000002861. PMID: 34187999. PMCID: PMC7611110.

72. Utami S.B., Endo R., Hamada T., Notsu T., Minato H., Komatsu K., Nakayama Y., Shirayoshi Y., Yamamoto K., Okada S., Ninomiya H., Otuki A., Hisatome I. Hsp70 promotes maturation of uromodulin mutants that cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy and suppresses cellular damage. *Clin. Exp. Nephrol.* 2022 Jun. 26(6). 522-529. doi: 10.1007/s10157-022-02196-y. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35212881.

73. Shamam Y.M., Hashmi M.F. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. 2022 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 33760469.
74. Bleyer A.J., Wolf M.T., Kidd K.O., Zivna M., Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1 β . *Pediatr. Nephrol.* 2022 May. 37(5). 933-946. doi: 10.1007/s00467-021-05118-4. Epub 2021 May 22. PMID: 34021396. PMCID: PMC8722360.
75. Wang D., Qiu Y., Fan J., Liu Y., Chen W., Li Z., Chen W., Wang X. Upregulation of C/EBP Homologous Protein induced by ER Stress Mediates Epithelial to Myofibroblast Transformation in ADTKD-UMOD. *Int. J. Med. Sci.* 2022 Jan 24. 19(2). 364-376. doi: 10.7150/ijms.65036. PMID: 35165522. PMCID: PMC8795802.
76. Schaeffer C., Devuyt O., Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annual Rev. Physiol.* 2021 Feb 10. 83. 477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817. PMID: 33566673.
77. Li Y., Cheng Y., Consolato F., Schiano G., Chong M.R., Pitzner M., Nguyen N.Q.H., Scherer N., Biggs M.L., Kleber M.E., Haug S., Göçmen B., Pigeyre M., Sekula P., Steinbrenner I., Schlosser P., Joseph C.B., Brody J.A., Grams M.E., Hayward C., Schultheiss U.T., Krämer B.K., Kronenberg F., Peters A., Seissler J., Steubl D., Then C., Wuttke M., März W., Eckardt K.U., Gieger C., Boerwinkle E., Psaty B.M., Coresh J., Oefner P.J., Pare G., Langenberg C., Scherberich J.E., Yu B., Akilesh S., Devuyt O., Rampoldi L., Köttgen A. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relations with complex diseases. *JCI Insight.* 2022 Apr 21. e157035. doi: 10.1172/jci.insight.157035. Epub ahead of print. PMID: 35446786.
78. Beenken A., Al-Awqati Q. Uromodulin fights UTI with sugars. *Kidney Int.* 2021 May. 99(5). 1057-1059. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.035. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33549589.
79. Li H., Kostel S.A., DiMartino S.E., Hashemi Gheinani A., Froehlich J.W., Lee R.S. Uromodulin Isolation and Its N-Glycosylation Analysis by NanoLC-MS/MS. *J. Proteome Res.* 2021 May 7. 20(5). 2662-2672. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01053. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33650863.
80. Patabandige M.W., Go E.P., Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2021 Feb 3. 32(2). 436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301684. PMCID: PMC8541689.
81. Liu Q., Li S., Yu L., Yin X., Liu X., Ye J., Lu G. CCL5 Suppresses Klotho Expression via p-STAT3/DNA Methyltransferase1-Mediated Promoter Hypermethylation. *Front. Physiol.* 2022 Mar 1. 13. 856088. doi: 10.3389/fphys.2022.856088. PMID: 35299661. PMCID: PMC8922032.
82. Gupta M., Orozco G., Rao M., Gedaly R., Malluche H.H., Neyra J.A. The Role of Alterations in Alpha-Klotho and FGF-23 in Kidney Transplantation and Kidney Donation. *Front. Med. (Lausanne).* 2022 May 6. 9. 803016. doi: 10.3389/fmed.2022.803016. PMID: 35602513. PMCID: PMC9121872.
83. Wu S.E., Chen W.L. Soluble Klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann. Med.* 2022 Dec. 54(1). 1520-1529. doi: 10.1080/07853890.2022.2077428. PMID: 35603960.
84. Jin D., Jia M., Xie Y., Lin L., Qiu H., Lu G. Impact of Klotho on the expression of SRGAP2a in podocytes in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol.* 2022 Apr 18. 23(1). 151. doi: 10.1186/s12882-022-02765-z. PMID: 35436879. PMCID: PMC9014571.
85. Kale A., Sankrityayan H., Anders H.J., Gaikwad A.B. Klotho in kidney diseases: A crosstalk between the renin-angiotensin system and endoplasmic reticulum stress. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021 Nov 26. gfab340. doi: 10.1093/ndt/gfab340. Epub ahead of print. PMID: 34850136.
86. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук.* 2020. Т. 51. № 2. С. 88-104. DOI: 10.31857/S0301179820020083.
87. Li S., Kong J., Yu L., Liu Q. Abnormally decreased renal Klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice. *Int. J. Med. Sci.* 2022 Jan 9. 19(2). 321-330. doi: 10.7150/ijms.68137. PMID: 35165517. PMCID: PMC8795804.
88. Ciardullo S., Perseghin G. Soluble α -Klotho levels, glycemic control and renal function in US adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2022 Jun. 59(6). 803-809. doi: 10.1007/s00592-022-01865-4. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35286490. PMCID: PMC9085659.
89. Hu M.C., Moe O.W. Phosphate and Cellular Senescence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022. 1362. 55-72. doi: 10.1007/978-3-030-91623-7_7. PMID: 35288873.
90. Du C., Wang X., Wu Y., Liao W., Xiong J., Zhu Y., Liu C., Han W., Wang Y., Han S., Chen S., Xu Y., Wang S., Wang F., Yang K., Zhao J., Wang J. Renal Klotho and inorganic phosphate are extrinsic factors that antagonistically regulate hematopoietic stem cell maintenance. *Cell. Rep.* 2022 Feb 15. 38(7). 110392. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110392. PMID: 35172146.
91. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P.G. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 27. 11. 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560. PMID: 32982966. PMCID: PMC7481361.
92. Zhao M., Murakami S., Matsumaru D., Kawachi T., Nabeshima Y.I., Motohashi H. NRF2 pathway activation attenuates ageing-related renal phenotypes due to α -klotho deficiency. *J. Biochem.* 2022 May 11. 171(5). 579-589. doi: 10.1093/jb/mvac014. PMID: 35137128.
93. Lehtihet M., Stephanou C., Börjesson A., Bhuiyan H., Pohanka A., Ekström L. Studies of IGF-I and Klotho Protein in Relation to Anabolic-Androgenic Steroid and Growth Hormone Administrations. *Front. Sports Act. Living.* 2022 Mar 31. 4. 829940. doi: 10.3389/fspor.2022.829940. PMID: 35434614. PMCID: PMC9008280.
94. Desbiens L.C., Sidibé A., Ung R.V., Mac-Way F. FGF23-Klotho Axis and Fractures in Patients Without and With Early CKD: A Case-Cohort Analysis of CARTaGENE. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022 May 17. 107(6). e2502-e2512. doi: 10.1210/clinem/dgac071. PMID: 35139204. PMCID: PMC9113817.
95. Wu Q., Fan W., Zhong X., Zhang L., Niu J., Gu Y. Klotho/FGF23 and Wnt in SHPT associated with CKD via regulating miR-29a. *Am. J. Transl. Res.* 2022 Feb 15. 14(2). 876-887. PMID: 35273691. PMCID: PMC8902549.
96. Isakova T., Yanucil C., Faul C. A Klotho-Derived Peptide as a Possible Novel Drug to Prevent Kidney Fibrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2022 Apr 22. S0272-6386(22)00620-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.006. Epub ahead of print. PMID: 35469964.
97. Valiño-Rivas L., Cuarental L., Ceballos M.I., Pintor-Chocano A., Perez-Gomez M.V., Sanz A.B., Ortiz A., Sanchez-Niño M.D. Growth differentiation factor-15 preserves Klotho expression in acute kidney injury and kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2022 Jun. 101(6). 1200-1215. doi: 10.1016/j.kint.2022.02.028. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35337892.
98. Rudloff S., Jahnen-Dechent W., Huynh-Do U. Tissue chaperoning-the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of sys-

- temic calcification. *Pflugers Arch.* 2022 Apr 11. 1-14. doi: 10.1007/s00424-022-02688-6. Epub ahead of print. PMID: 35403906. PMCID: PMC8995415.
99. Icer M.A., Yildiran H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clin. Biochem.* 2021 Feb. 88. 1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33245873.
100. Basse P.E., Numthavaj P., Rattanasiri S., Sritara P., McEvoy M., Ongphiphadhanakul B., Thakkinian A. Causal association pathways between fetuin-A and kidney function: a mediation analysis. *J. Int. Med. Res.* 2022 Apr. 50(4). 3000605221082874. doi: 10.1177/03000605221082874. PMID: 35435033. PMCID: PMC9019358.
101. Magalhães P., Zürgb P., Mischak H., Schleicher E. Urinary fetuin-A peptides as a new marker for impaired kidney function in patients with type 2 diabetes. *Clin. Kidney J.* 2020 Oct 23. 14(1). 269-276. doi: 10.1093/ckj/sfaa176. PMID: 33564428. PMCID: PMC7857838.
102. Kovářová M., Kalbacher H., Peter A., Häring H.U., Didangelos T., Stefan N., Birkenfeld A., Schleicher E., Kantartzis K. Detection and Characterization of Phosphorylation, Glycosylation, and Fatty Acid Bound to Fetuin A in Human Blood. *J. Clin. Med.* 2021 Jan 22. 10(3). 411. doi: 10.3390/jcm10030411. PMID: 33499061. PMCID: PMC7865524.
103. Umapathy D., Subramanyam P.V., Krishnamoorthy E., Viswanathan V., Ramkumar K.M. Association of Fetuin-A with Thr256Ser exon polymorphism of α 2-Heremans Schmid Glycoprotein (AHS) gene in type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1).108074. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108074. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34774416.
104. Jirak P., Stechemesser L., Moré E., Franzen M., Topf A., Mirna M., Paar V., Pistulli R., Kretzschmar D., Wernly B., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv. Clin. Chem.* 2019. 89.79-130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30797472.
105. Birukov A., Polemiti E., Jäger S., Stefan N., Schulze M.B. Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022 Jan 8. 21(1). 6. doi: 10.1186/s12933-021-01439-8. PMID: 34998417. PMCID: PMC8742328.
106. Zhou Z., Chen H., Sun M., Jin H., Ju H. Fetuin-A to adiponectin ratio is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2022 Jan. 36(1). 108102. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108102. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34887185.
107. Kothari V., Babu J.R., Mathews S.T. AMP activated kinase negatively regulates hepatic Fetuin-A via p38 MAPK-C/EBP β /E3 Ubiquitin Ligase Signaling pathway. *PLoS One.* 2022 May 6. 17(5). e0266472. doi: 10.1371/journal.pone.0266472. PMID: 35522655. PMCID: PMC9075660.
108. Luís C., Soares R., Baylina P., Fernandes R. Underestimated Prediabetic Biomarkers: Are We Blind to Their Strategy? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Mar 7. 13. 805837. doi: 10.3389/fendo.2022.805837. PMID: 35321333. PMCID: PMC8936175.
109. Ahn M.B., Kim S.K., Kim S.H., Cho W.K., Suh J.S., Cho K.S., Suh B.K., Jung M.H. Clinical Significance of the Fetuin-A-to-Adiponectin Ratio in Obese Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Children (Basel).* 2021 Dec 8. 8(12). 1155. doi: 10.3390/children8121155. PMID: 34943350. PMCID: PMC8699833.
110. Harbuwono D.S., Sazli B.I., Kurniawan F., Darmowidjono B., Koesnoe S., Tahapary D.L. The impact of Ramadan fasting on Fetuin-A level in type 2 diabetes mellitus. *Heliyon.* 2021 May 15. 7(5). e06773. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06773. PMID: 34041376. PMCID: PMC8141768.
111. Lőrincz H., Csige I., Harangi M., Szentpéteri A., Seres I., Szabó Z., Paragh G., Somodi S. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life (Basel).* 2021 Aug 27. 11(9). 881. doi: 10.3390/life11090881. PMID: 34575030. PMCID: PMC8471801.
112. Susairaj P., Snehalatha C., Nanditha A., Satheesh K., Raghavan A., Vinitha R., Ramachandran A. Analysis of an Indian diabetes prevention programme on association of adipokines and a hepatokine with incident diabetes. *Sci Rep.* 2021 Oct 13. 11(1). 20327. doi: 10.1038/s41598-021-99784-x. PMID: 34645898. PMCID: PMC8514464.
113. Högstedt A., Farnebo S., Tesselaar E., Ghafouri B. Investigation of proteins important for microcirculation using in vivo microdialysis after glucose provocation: a proteomic study. *Sci Rep.* 2021 Sep 27. 11(1). 19093. doi: 10.1038/s41598-021-98672-8. PMID: 34580391. PMCID: PMC8476624.
114. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021 Jun. 17(6). 417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33514941.
115. Chattopadhyay D., Das S., Guria S., Basu S., Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem. J.* 2021 Nov 26. 478(22). 4027-4043. doi: 10.1042/BCJ20210442. PMID: 34724561.
116. Ghadimi M., Foroughi F., Hashemipour S., Nooshabadi M.R., Ahmadi M.H., Yari M.G., Kavianpour M., Haghghian H.K. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021 Feb 5. 13(1). 16. doi: 10.1186/s13098-021-00633-8. PMID: 33546744. PMCID: PMC7866694.
117. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
118. Anzai F., Karasawa T., Komada T., Yamada N., Miura Y., Sampilvanjil A., Baatarjav C., Fujimura K., Matsumura T., Tago K., Kurosu H., Takeishi Y., Kuro-O M., Takahashi M. Calciprotein Particles Induce IL-1 β / α -Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms. *Immunohorizons.* 2021 Jul 29. 5(7). 602-614. doi: 10.4049/immunohorizons.2100066. PMID: 34326201.
119. Chen W., Fitzpatrick J., Monroy-Trujillo J.M., Sozio S.M., Jaar B.G., Estrella M.M., Serrano J., Anokhina V., Miller B.L., Melamed M.L., Bushinsky D.A., Parekh R.S. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Mar. 77(3). 346-354. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.031. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800846. PMCID: PMC7881044.

120. Janus S.E., Hajjari J., Chami T., Mously H., Badhwar A.K., Karnib M., Carneiro H., Rahman M., Al-Kindi S.G. Multi-Variable Biomarker Approach in Identifying Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 May 19. doi: 10.1002/ehfj.2543. Epub ahead of print. PMID: 35587997.
121. Tiong M.K., Smith E.R., Pascoe E.M., Elder G.J., Liofufas N.M., Pedagogos E., Hawley C.M., Valks A., Holt S.G., Hewitson T.D., Toussaint N.D. Effect of lanthanum carbonate on serum calciprotein particles in patients with stage 3–4 CKD — results from a placebo-controlled randomised trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022 Feb 25. gfac043. doi: 10.1093/ndt/gfac043. Epub ahead of print. PMID: 35212735.
122. Sevinc C., Yilmaz G., Ustundag S. The relationship between calcification inhibitor levels in chronic kidney disease and the development of atherosclerosis. *Ren. Fail.* 2021 Dec. 43(1). 1349-1358. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969248. PMID: 34583616. PMCID: PMC8491735.
123. Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin. Sci (Lond).* 2021 Aug 13. 135(15). 1915-1927. doi: 10.1042/CS20201453. PMID: 34374422. PMCID: PMC8355631.
124. Cui Z., Li Y., Liu G., Jiang Y. miR-103a-3p Silencing Ameliorates Calcium Oxalate Deposition in Rat Kidney by Activating the UMOD/TRPV5 Axis. *Dis. Markers.* 2022 Feb 23. 2022. 2602717. doi: 10.1155/2022/2602717. PMID: 35251369. PMCID: PMC8890864.
125. Poloczek J., Kazura W., Kwaśnicka E., Gumprecht J., Jochem J., Stygar D. Effects of Bariatric Surgeries on Fetuin-A, Selenoprotein P, Angiotensin-Like Protein 6, and Fibroblast Growth Factor 21 Concentration. *J. Diabetes Res.* 2021 Aug 6. 2021. 5527107. doi: 10.1155/2021/5527107. PMID: 34414240. PMCID: PMC8369187.
126. Koepfert S., Ghallab A., Peglow S., Winkler C.F., Graeber S., Büscher A., Hengstler J.G., Jahn-Dechent W. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Apr 29. 9. 633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925. PMID: 33996793. PMCID: PMC8116800.
127. Alshahawey M., El Borolossy R., El Wakeel L., Elsaid T., Sabri N.A. The impact of cholecalciferol on markers of vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized placebo controlled study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Feb 8. 31(2). 626-633. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.014. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33594986.
128. Tiong M.K., Krishnasamy R., Smith E.R., Hutchison C.A., Ryan E.G., Pascoe E.M., Hawley C.M., Hewitson T.D., Jardine M.J., Roberts M.A., Cho Y., Wong M.G., Heath A., Nelson C.L., Sen S., Mount P.F., Vergara L.A., Paul-Brent P.A., Johnson D.W., Toussaint N.D. Effect of a medium cut-off dialyzer on protein-bound uremic toxins and mineral metabolism markers in patients on hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2021 Mar 28. doi: 10.1111/hdi.12924. Epub ahead of print. PMID: 33779046.
129. Werida R.H., Abou-Madawy S., Abdelsalam M., Helmy M.W. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin. Exp. Med.* 2022 May. 22(2). 301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286397.
130. Roca-Tey R., Ramírez de Arellano M., González-Oliva J.C., Roda A., Samon R., Ibrik O., Ugalde-Altamirano J., Viladoms J., Calls J. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J. Vasc. Access.* 2021 Jul 29. 11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846. Epub ahead of print. PMID: 34325543.
131. Kuro-O M. Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021 Mar 1. 28(3). 203-213. doi: 10.5551/jat.RV17045. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33028781. PMCID: PMC8048948.
132. Fernández P., Douthat W., Castellano M., Cardozo G., Garay G., de Arteaga J., Chiurciu C., de la Fuente J. Biomarkers of bone and mineral disorders (FGF-23, fetuin-A) and vascular calcification scores as predictive tools for cardiovascular death in dialysis patients, at 10 years of follow-up. *Medicina (B Aires).* 2021. 81(2). 191-197. English. PMID: 33906137.
133. Lin X., Zhu T., Xu F., Zhong J.Y., Li F., Shan S.K., Wu F., Guo B., Zheng M.H., Wang Y., Xu Q.S., Liao X.B., Lu H.Y., Xie X.B., Yuan L.Q. Plasma Exosomes Derived From Patients With End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients Have Different Effects on Vascular Calcification. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021 Jan 28. 8. 618228. doi: 10.3389/fcell.2020.618228. PMID: 33585452. PMCID: PMC7876285.
134. Düsing P., Zietzer A., Goody P.R., Hosen M.R., Kurts C., Nickenig G., Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2021 Mar. 99(3). 335-348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481059. PMCID: PMC7900031.
135. Chou P.R., Wu P.Y., Wu P.H., Huang T.H., Huang J.C., Chen S.C., Lee S.C., Kuo M.C., Chiu Y.W., Hsu Y.L., Chang J.M., Hwang S.J. Investigation of the Relationship between Cardiovascular Biomarkers and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients. *J. Pers. Med.* 2022 Apr 15. 12(4). 636. doi: 10.3390/jpm12040636. PMID: 35455752. PMCID: PMC9025475.
136. Tiong M.K., Cai M.M.X., Toussaint N.D., Tan S.J., Pasch A., Smith E.R. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci Rep.* 2022 May 5. 12(1). 7358. doi: 10.1038/s41598-022-11065-3. PMID: 35513558. PMCID: PMC9072391.
137. Wu P.Y., Lee S.Y., Chang K.V., Chao C.T., Huang J.W. Gender-Related Differences in Chronic Kidney Disease-Associated Vascular Calcification Risk and Potential Risk Mediators: A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 2021 Aug 1. 9(8). 979. doi: 10.3390/healthcare9080979. PMID: 34442116. PMCID: PMC8394860.
138. Mohammed S.K., Taha E.M., Muhi S.A. A case-control study to determination FBXW7 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes in Iraq. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2021 Jan 21. 20(1). 237-243. doi: 10.1007/s40200-021-00738-x. PMID: 34222065. PMCID: PMC8212217.
139. Uedono H., Mori K., Ochi A., Nakatani S., Miki Y., Tsuda A., Morioka T., Nagata Y., Imanishi Y., Shoji T., Inaba M., Emoto M. Effects of fetuin-A-containing calciprotein particles on posttranslational modifications of fetuin-A in HepG2 cells. *Sci Rep.* 2021 Apr 5. 11(1). 7486. doi: 10.1038/s41598-021-86881-0. PMID: 33820929. PMCID: PMC8021573.
140. Piwkowska A., Zdrojewski Ł., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A. Novel Markers in Diabetic Kidney Disease-Current State and Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2022 May 11. 12(5). 1205. doi: 10.3390/diagnostics12051205. PMID: 35626360.

Received 11.05.2022

Revised 23.05.2022

Accepted 03.06.2022 ■

Information about author

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

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

Денова Л.Д.

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

Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є причиною як захворюваності, так і смертності в усьому світі. В Україні ХХН виявляють у 12 % населення. Суттєво погіршують якість життя у пацієнтів із ХХН прогресування фіброзу нирок і порушення мінерального гомеостазу. Основними заходами запобігання прогресуванню ХХН і відстрочення несприятливих наслідків є рання діагностика й лікування. Дефіцит ранніх, неінвазивних біомаркерів негативно впливає на здатність швидко виявляти

й лікувати ХХН. У прогресуванні ХХН важливу роль відіграє ураження проксимальних канальців. Є новітні маркери ураження нирок, такі як уромодулін, білок Klotho і посттрансляційні модифікації фетуїну А. Лікування ХХН на ранніх стадіях може покращити функцію нирок і/або сповільнити прогресування ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гіперфосфатемія; уромодулін; протеїн Klotho; фетуїн А

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD

Abstract. Chronic kidney Disease (CKD) is the cause of both morbidity and mortality worldwide. In Ukraine, 12 % of the population is diagnosed with CKD. Significantly worsen the quality of life in patients with CKD progression of renal fibrosis and impaired mineral homeostasis. Early diagnosis and treatment are the main measures to prevent CKD progression and delay adverse effects. Deficiency of early, non-invasive biomarkers adversely affects the ability to rapidly detect

and treat CKD. Proximal tubular lesions play an important role in the progression of CKD. There are new markers of kidney damage, such as uromodulin, Klotho protein and post-translational modifications of fetuin A. Treatment of CKD in the early stages may improve renal function and/or slow the progression of CKD.

Keywords: chronic kidney disease; hyperphosphatemia; uromodulin; Klotho protein; fetuin A

Graphic abstract/Графічний реферат

Biomarkery PChN

Uromodulina

Syntetyzowany wyłącznie przez uroepitelium gruba wznosząca się część pętli Henle'go.

Białko Klotho

Syntetyzowany głównie w dystalnych kanalikach krętych nerek i komórkach nabłonka spłotu naczyniowego w mózgu.

Fetuin A

Syntetyzowany głównie (ponad 95 %) w wątrobie i nerkach.

Te biomarkery charakteryzują się wykrywaniem wczesnych uszkodzeń, lokalizacją uszkodzeń. Oceń dalszy postęp choroby, nasilenie i śmiertelność.

Біомаркери ХХН

Уромодулін

Синтезується виключно епітелієм товстого висхідного відділу петлі Генле.

Білок Клото

Синтезується переважно в дистальних звивистих канальцях нирок та епітеліальних клітинах судинного сплетення в головному мозку.

Фетуїн А

Синтезується переважно (понад 95 %) у печінці й нирках.

Для цих біомаркерів характерне виявлення ранніх пошкоджень, локалізації пошкодження. Дають оцінку щодо подальшого прогресування захворювання, тяжкості й смерті.

Biomarkers of CKD

Uromodulin

Synthesized by uroepithelium lining the thick ascending limb of Henle's loop.

Klotho protein

Synthesized mainly in the distal convoluted tubules of the kidneys and epithelial cells of the vascular plexus in the brain.

Fetuin A

Synthesized mainly (more 95 %) in the liver and kidneys.

They give an estimate concerning further progression of the disease, servility and death.

Іванов Д.Д., Завальна І.М.

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

Інфузійні реакції на введення ритуксимабу: алгоритм дій

Резюме. Актуальність. Алергічні реакції на введення ритуксимабу, що використовується протягом останніх 20 років, є нерідкісним явищем, вони спостерігаються, за даними літератури, у 32–62 % пацієнтів. **Мета дослідження:** розробити алгоритм керування побічними реакціями, що виникають під час введення ритуксимабу. **Матеріали та методи.** Проаналізований власний досвід лікування 46 пацієнтів із різними захворюваннями нирок, які отримували ритуксимаб за показаннями згідно із встановленим діагнозом. Оцінка інфузійних алергічних реакцій проводилась за P.M. Kasi et al. (2012) за 5 класами побічних явищ. **Результати.** Установлено, що алергічні реакції при введенні ритуксимабу виникали в 46 % пацієнтів у діапазоні від 1-го до 4-го класу. Імовірність їх виникнення згідно з класом була майже однаковою, проте дещо менше документовано випадків реакцій 4-го класу. Повторне введення дифенгідраміну, метилпреднізолону 125 мг або гідрокортизону 125 мг, за необхідності — сальбутамолу, кисню дозволяло ліквідувати більшість реакцій, після чого відновлювали введення ритуксимабу, починаючи з 25 мг/год, поступово збільшуючи дозу до 300 мг/год. Таке введення, що проводилося 1–2 рази, було ефективним при 1–3-му класах алергічних реакцій. В одного пацієнта з реакцією 4-го класу виникла потреба у введенні омалізумабу. Узагальнений досвід дозволив навести графічний та описовий алгоритм дій при виникненні інфузійних побічних реакцій при введенні ритуксимабу. **Висновки.** На підставі власних даних та аналізу літератури сформульовано алгоритм керування інфузійними алергічними реакціями при внутрішньовенному призначенні ритуксимабу.

Ключові слова: алергічні інфузійні реакції; ритуксимаб; омалізумаб; керування інфузійними реакціями

Вступ

Ритуксимаб — химерне моноклональне антитіло до В-клітинного маркера CD20, на сьогодні значно розширені показання до його застосування в нефрології та ревматології. Останні настанови KDIGO 2021 із гломерулонефриту [1] передбачають призначення ритуксимабу як препарату першого ряду при мембранозному гломерулонефриті, хворобі мінімальних змін, ANCA-асоційованому гломерулонефриті, люпус-нефриті тощо. Рекомендації EULAR 2022 визначили ритуксимаб як препарат першої лінії при ревматоїдному артриті, васкуліті, пов'язаному з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, а саме: гранулематозі з поліангіїтом (раніше — гранулематоз Вегенера), мікроскопічному поліангіїті та еозинофільному грануле-

матозі, пов'язаному з поліангіїтом (раніше — синдром Чарджа — Стресс).

Ураховуючи високу ефективність ритуксимабу, є ґрунтовні підстави для його подальшого більш широкого застосування в клінічній практиці в нефрологічних відділеннях, у першу чергу у вигляді внутрішньовенних інфузій. В Україні на сьогодні серед понад 40 нефрологічних відділень власний досвід призначення ритуксимабу мають лише 10 % із них.

Обмеження застосування ритуксимабу пов'язані не тільки з його високою ціною, а в першу чергу із можливими алергічними станами, які спостерігаються від незначних шкірних проявів та закладення носа до кропив'янки й розвитку бронхообструкції [2]. Інфузійні реакції, пов'язані з анафілаксією або алергічними

реакціями, є найпоширенішими побічними ефектами застосування ритуксимабу, що документовано у 80–90 % рандомізованих контрольованих досліджень [3].

Нагадаємо, що для пацієнтів, які раніше не отримували лікування ритуксимабом, його введення починають зі швидкістю 25–50 мг/год, потім збільшують на 50 мг/год кожні 30 хвилин, максимум до 400–600 мг/год. За 30 хвилин до інфузії пацієнтам проводять премедикацію знеболювальними/жарознижувальними засобами (наприклад, ацетамінофеном), антигістамінними засобами (наприклад, дифенгідраміном) і, за показаннями, глюкокортикоїдами (наприклад, метилпреднізолоном), головним чином для мінімізації тяжкості реакцій на інфузію [4].

Мета роботи — сформулювати алгоритм дій при виникненні алергічних реакцій на інфузійне введення ритуксимабу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходились 46 пацієнтів із нефрологічними захворюваннями, які потребували введення ритуксимабу, віком від 3 до 56 років. Із них чоловічої статі було 24 (52 %) особи, жіночої — 22 (48 %). Усі пацієнти отримували стандартне лікування у вигляді двох внутрішньовенних інфузій із проміжком 2 тижні із подальшим призначенням ритуксимабу в діапазоні 100–50 % залежно від наявності CD20 протягом наступних 1–3 років.

Для оцінки інфузійних реакцій використовували критерії побічних дій згідно із P.M. Kasi et al. (2012) [3] (табл. 1).

Статистичну оцінку результатів дослідження проводили в пакеті медичної статистики [5].

Результати

Інфузійні реакції мали прояви протягом перших 1–65 хвилин (25 ± 3) від початку інфузії ритуксимабу. Клінічні ознаки інфузійних реакцій, які включали лихоманку, озноб, нудоту, запаморочення, свербіж, кропив'янку/висип, ангіоневротичний набряк, набряк гортані, чхання, подразнення/ущільнення горла, кашель, охриплість голосу, бронхоспазм, гіпоксію із змінами артеріального тиску або без них чи аритмії, документовані у 21 людини (46 %). Розподіл згідно із класами поданий у табл. 2.

Як свідчать наведені в табл. 2 дані, імовірність мати інфузійну реакцію певного класу майже однакова. Наші спостереження свідчать про легкі форми алергічних реакцій в 11 пацієнтів (24 %), тяжкі — у 10 (22 %), із них тих, хто потребував відміни препарату, було четверо (9 %). При легких інфузійних реакціях швидкість інфузії зменшували або тимчасово припиняли її та відновлювали на половині попередньої швидкості після зникнення симптомів. Для пацієнтів третього і четвертого класів використовували повторне введення дифенгідраміну та метилпреднізолону.

Таблиця 1. Критерії загальної термінології для небажаних явищ

Ступінь токсичності	Короткий опис
1-й клас	Помірний; безсимптомні прояви або слабкі симптоми; тільки клінічні або діагностичні спостереження; втручання не показано
2-й клас	Помірний; показане мінімальне місцеве або неінвазивне втручання; обмеження щодо відповідного віку інструментального ADL ^a
3-й клас	Тяжкі або значущі з медичної точки зору реакції, які, однак, не загрожують безпосередньо життю; показані госпіталізація або продовження госпіталізації; припинення інфузії; обмеження самообслуговування ADL ^b
4-й клас	Наслідки, що загрожують життю; показане термінове втручання
5-й клас	Смерть, пов'язана з несприятливою подією

Примітки: ^a — інструментальний ADL відноситься до повсякденних видів діяльності, таких як приготування їжі, покупка продуктів або одягу, використання телефону та управління грошима; ^b — самообслуговування ADL означає купання, одягання та роздягання, приймання їжі, користування туалетом, прийом ліків і відсутність прикутості до ліжка (згідно із Загальними термінологічними критеріями Національного інституту раку для побічних явищ, версія 4.0 NCI, NIH, DHHS. Публікація NIH від 29 травня 2009 р., № 09-7473).

Таблиця 2. Частота інфузійних алергічних проявів у пацієнтів, які отримували ритуксимаб

Ступінь токсичності	Кількість пацієнтів, n (%)	Ризик щодо всіх інфузійних реакцій серед 46 пацієнтів
1-й клас	6 (13)	RR 1,704; 95% ДІ 0,610–4,758; NNT 10,895
2-й клас	5 (11)	RR 1,769; 95% ДІ 0,564–5,546; NNT 11,960
3-й клас	6 (13)	RR 1,704; 95% ДІ 0,610–4,758; NNT 10,895
4-й клас	4 (9)	RR 2,0; 95% ДІ 0,503–6,335; NNT 12,5
5-й клас	0	

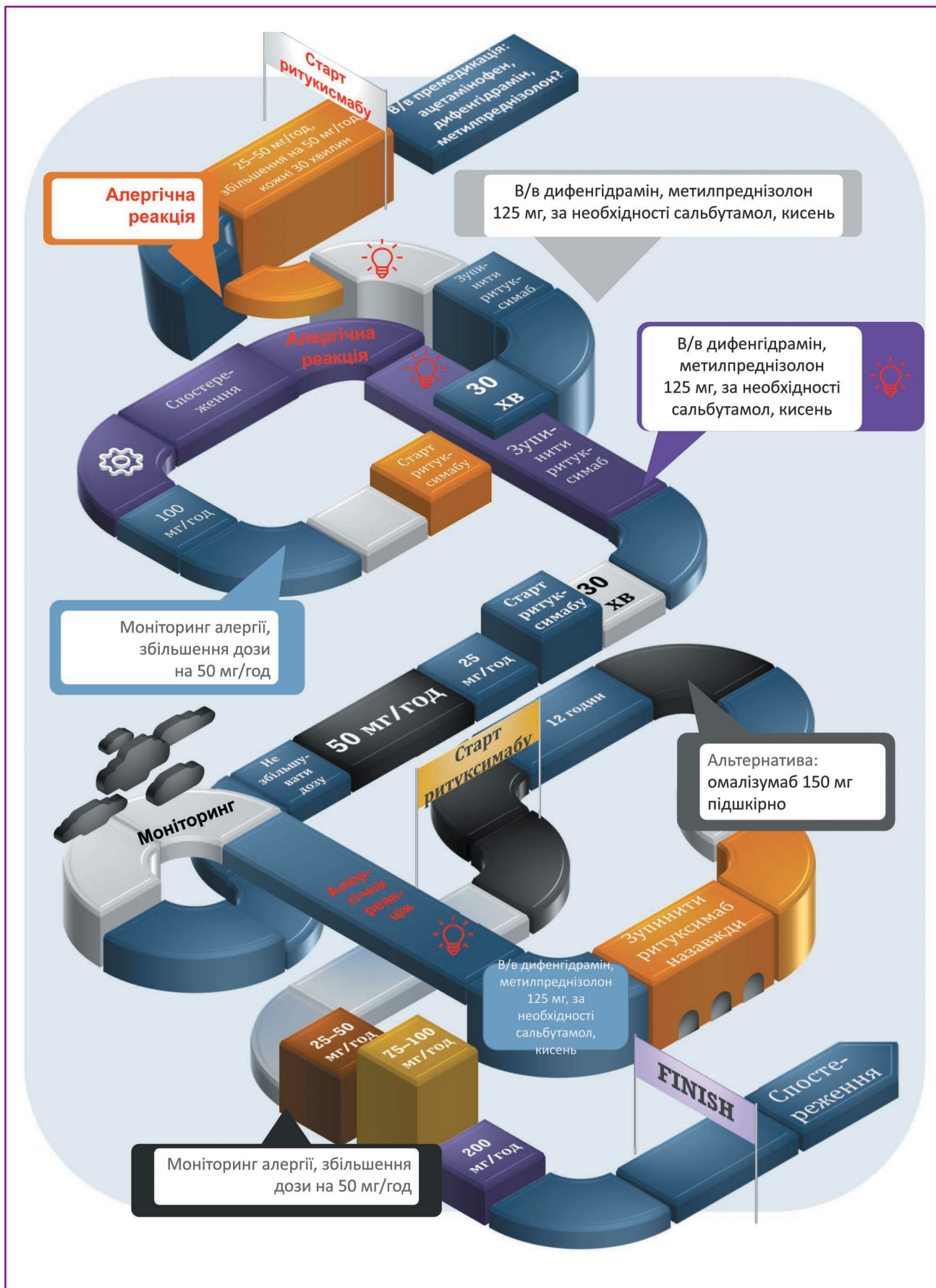


Рисунок 1. Алгоритм дій при введенні ритуксимабу

Четвертий клас реакцій повертає найбільшу увагу, адже два повторних введення дифенгідраміну та метилпреднізолону дозволили продовжити введення ритуксимабу на мінімальній швидкості 50 мг/хв лише двом пацієнтам, третьому припинили інфузію, четвертий пацієнт потребував введення омалізумабу 150 мг підшкірно. У цього пацієнта із полівалентною алергією і розвитком ангіоневротичного набряку припинили введення ритуксимабу після двократного введення метилпреднізолону та дифенгідраміну, йому ввели підшкірно омалізумаб 150 мг, а наступного дня — повну дозу ритуксимабу, через 2 тижні повторну дозу 1 г. Жодний пацієнт не потребував реанімаційних заходів у вигляді штучного дихання або введення адреноміметиків.

Частота інфузійних реакцій зменшилась у 52 % пацієнтів, яким була проведена премедикація внутрішньовенними глюкокортикоїдами.

Для купірування алергічних реакцій послідовно використовували зупинку введення ритуксимабу, повторне введення дифенгідраміну, метилпреднізолону 125 мг або гідрокортизону 125 мг, за необхідності — сальбутамол, кисень. При ліквідації алергічної реакції відновлювали введення ритуксимабу, починаючи із 25 мг/год, поступово збільшуючи до 300 мг/год. У разі повторного розвитку алергічної реакції знову повторювали зазначену послідовність, потім введення ритуксимабу на швидкості 25 мг/год, доводячи до 75–100 мг/год. При появі інфузійних реакцій зменшували дозу та залишали 25–50 мг/год. Таким чином, у двох пацієнтів введення 1 г ритуксимабу проводили у вигляді двох послідовних інфузій протягом 24 годин із нічною перервою, одній пацієнтці відмінили препарат.

Отриманий досвід дозволив сформулювати алгоритм дій при розвитку інфузійних реакцій на введення ритуксимабу (рис. 1).

Обговорення

На сьогодні ми маємо понад 12-річний власний досвід застосування ритуксимабу в пацієнтів із різними нозологічними формами ураження нирок. Сумарна ефективність ритуксимабу, за нашими спостереженнями, знаходиться в діапазоні 19–100 % і в середньому становить 87 %: найбільша вона при мембранозній нефропатії, хворобі мінімальних змін та АНСА-васкулітах [2, 6].

Розширення застосування ритуксимабу з огляду на його високу ефективність може бути також доцільним в умовах обмеженого надання медичної допомоги, адже дві інфузії і проміжок 6 місяців значно підвищують незалежність пацієнта в лікуванні [7].

Частота інфузійних реакцій, за нашими власними даними, відповідає таким у світовій літературі. Їх частота та вираженість зменшувалися з наступними циклами, а анафілаксія, що загрожувала життю, була рідкісною [8–10]. Гострі інфузійні реакції спостерігали у від 32 % пацієнтів, які отримували дві інфузії ритуксимабу 500 мг і дві інфузії 1000 мг, до 62 % пацієнтів [9].

Згідно з даними літератури, що збігається з нашими спостереженнями, тяжкість реакцій зазвичай була

від легкої до середньої тяжкості (1-й або 3-й ступінь), реакції 4-го ступеня були більш рідкісними та дозозалежними. Частота інфузійних реакцій у пацієнтів, яким була проведена премедикація внутрішньовенними глюкокортикоїдами, зменшувалася майже у два рази [9, 11]. У цьому дослідженні не було реакцій, що потребували госпіталізації, проте таке трапляється у практиці [12, 13].

Останнього року ми не вводимо заздалегідь глюкокортикоїди із двох причин. По-перше, гормони можуть значно знизити функцію нирок при рШКФ менше від 50 мл/хв, таке зниження може бути необоротним. По-друге, затримка рідини, підвищення артеріального тиску — це такі побічні дії гормонів, що не покращують якість життя пацієнтів, у половини хворих є зайвими як попередній засіб профілактики алергічних інфузійних реакцій при введенні ритуксимабу. Тому ми не вводимо заздалегідь глюкокортикоїди, якщо немає клінічних показань щодо основного захворювання або відсутня нагальна потреба профілактики інфузійних реакцій з огляду на анамнез хворого.

Можливою альтернативою внутрішньовенному введенню ритуксимабу стане його підшкірне застосування — ритуксимаб/гіалуронідаза 1400–1600 мг або поява доступного Obinutuzumab, який демонструє виняткову ефективність при мембранозній нефропатії [14].

Висновки

1. На підставі власного досвіду та аналізу літератури запропоновано алгоритм ведення пацієнтів, які мають алергічні інфузійні реакції при введенні ритуксимабу.

2. Використання омалізумабу є багатообіцяючою опцією для людей із полівалентною алергією, які потребують лікування ритуксимабом.

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

Подяки. Автори висловлюють подяку компанії «Новартис Фарма Україна» та персонально п. Манані Гамісонія (Manana Gamisoniya, Novartis Pharma Services AG in Ukraine) за гуманітарну допомогу в період військових дій, що дозволила не переривати лікування пацієнтам, які потребували застосування омалізумабу.

Список літератури

1. KDIGO 2021. *Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021. 100(4S). S1-S276*
2. Іванов Д.Д., Дядик О.О., Ротова С.О., Іванова М.Д. 10-річний особистий досвід застосування ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів. *Почки. 2020. 9(2). 99–104. doi: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409.*
3. Kasi P.M., Tawbi H.A., Oddis C.V., Kulkarni H.S. *Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab — a critical care perspective. Crit. Care. 2012 Aug 31. 16(4). 231. doi: 10.1186/cc11304. PMID: 22967460. PMCID: PMC3580676.*

4. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[20666\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[20666])

5. <https://www.gigacalculator.com/calculators/>

6. Іванов Д.Д., Мордовець Е.М., Тихоненко Н.О., Томін К.В. Люпус-нефрит: досвід лікування ритуксимабом. *Почки*. 2012. 1(2). 53-55.

7. Vanholder R., De Weggheleire A., Ivanov D.D. et al. Продо-
вження догляду за нирками при конфліктах. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00588-7>

8. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Fu-
rie R.A., Genovese M.C. et al., REFLEX Trial Group. Rituximab
for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor the-
rapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-
controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at
twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006. 54. 2793-2806. 10.1002/
art.22025.

9. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schech-
tman J., Szczepanski L., Kavanaugh A. et al., DANCER Study Group.
The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid
arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB ran-
domized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Ar-
thritis Rheum.* 2006. 54. 1390-1400. 10.1002/art.21778.

10. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N., Engert A., Tilly H.,
Ma D. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the

treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma:
a multicenter phase II study. *Blood.* 1998. 92. 1927-1932.

11. Farzadfar F., Poursadeghfard M., Ashjazadeh N. Infusion-
Related, Short-term, and Delayed Side Effects of Rituximab in Mul-
tiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Shiraz
E-Med J.* 2020. 22(3).e101625. doi: 10.5812/semj.101625.

12. Airas L., Nylund M., Mannonen I., Matilainen M., Sucks-
dorff M., Rissanen E. Rituximab in the treatment of multiple sclero-
sis in the Hospital District of Southwest Finland. *Multiple Sclerosis
and Related Disorders.* 2020. 40. 101980. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101980>

13. Shaygannejad V., Fayyazi E., Badihian S., Mirmosayyeb O.,
Manouchehri N., Ashtari F. et al. Long-term tolerability, safety and
efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a
prospective study. *J. Neurol.* 2019. 266(3). 642-50. doi: 10.1007/
s00415-019-09180-9.

14. Klomjit N., Fervenza F.C., Zand L. Successful Treatment of
Patients With Refractory PLA 2 R-Associated Membranous Nephro-
pathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *American Journal of
Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Founda-
tion.* 2020 April 17.

Отримано/Received 30.05.2022

Рецензовано/Revised 10.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2022 ■

Information about authors

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

I.M. Zavalna, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

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

D.D. Ivanov, I.M. Zavalna

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Infusion reactions to rituximab administration: algorithm of management

Abstract. Background. Allergic reactions to rituximab, which have been used for the past 20 years, are common in 32–62 % of patients. The purpose of the study: to develop an algorithm for controlling adverse reactions that occur during the introduction of rituximab. **Materials and methods.** The personal experience of treatment of 46 patients with various kidney diseases who received rituximab according to the indications according to the established diagnosis was analyzed. Evaluation of infusion allergic reactions was performed according to P.M. Kasi et al. (2012) for 5 classes of side effects. **Results.** It was found that allergic reactions to rituximab occurred in 46 % of patients in the range from 1 to 4 classes. The probability of their occurrence according to the class was almost the same, but somewhat less documented for the 4th grade.

Re-administration of diphenhydramine, methylprednisolone 125 mg or hydrocortisone 125 mg, if necessary salbutamol, oxygen allowed to eliminate most of the reaction, and then resumed the introduction of rituximab, starting from 25 mg/h, gradually increasing to 300 mg/h. This administration, performed 1–2 times, was effective in 1–3 classes of allergic reactions. For fourth grade, one patient required omalizumab. Generalized experience allowed to give a graphical and descriptive algorithm of actions in case of infusion side effects for rituximab. **Conclusions.** Based on special data and literature analysis, an algorithm for controlling infusion allergic reactions with intravenous rituximab was formulated.

Keywords: allergic infusion reactions; rituximab; omalizumab; control of infusion reactions

УДК 616.61-008.6-053.2:602.68:615.277.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.365>Вакуленко Л.І.¹, Литвинова О.М.², Посмітюха І.В.²¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро, Україна

Застосування ритуксимабу в лікуванні дітей з нефротичним синдромом

Резюме. Актуальність. Високий рівень рецидивів нефротичного синдрому в дітей і наслідки у вигляді стероїдної залежності й високого ризику побічних ефектів від кортикостероїдів потребують використання імуносупресивних стероїдзберігаючих засобів, які б збільшили довгострокову ремісію. Можливым альтернативним варіантом лікування визнане застосування ритуксимабу, химерного анти-CD20 моноклонального антитіла, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціацію В-клітин, що призводить до виснаження В-лімфоцитів периферичної крові. **Мета дослідження:** оцінка ефективності й безпеки лікування рецидиву нефротичного синдрому в дітей з використанням ритуксимабу на прикладі трьох клінічних випадків. **Матеріали та методи.** Проаналізований досвід призначення ритуксимабу в дітей за базами даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health і поданий власний аналіз лікування трьох дітей зі стероїдчутливим нефротичним синдромом. **Результати.** Проведено лікування нефротичного синдрому трьох дітей віком 5–7 років за допомогою ритуксимабу. Одна дитина мала другий рецидив, двоє дітей — перший рецидив. Попередній епізод нефротичного синдрому в усіх дітей лікувався відповідно до рекомендацій KDIGO 2021. Усі пацієнти отримали ритуксимаб по два внутрішньовенних введення (з інтервалом у два тижні) з розрахунку 15 мг/кг протягом 5–6 годин з попереднім введенням метилпреднізолону в дозі 7–10 мг/кг. Одна дитина мала побічні реакції на перше введення ритуксимабу у вигляді артеріальної гіпотензії до 70/40 мм рт.ст. і тахікардії до 116–118 уд./хв. Зменшення швидкості введення допомогло ліквідувати побічні ефекти. Наступне введення через два тижні дитина перенесла добре. Двоє інших дітей будь-яких побічних реакцій на обидва введення ритуксимабу не мали. Протягом 1 місяця після введення ритуксимабу побічних ефектів і гематологічних змін зареєстровано не було. Наступне введення ритуксимабу планується через 6 місяців після останнього введення з попереднім контролем рівня CD20. **Висновки.** Аналіз проведених досліджень застосування ритуксимабу підтверджує високу ефективність препарату при нефротичному синдромі в дітей і необхідність довгострокової оцінки. Ритуксимаб може розглядатися як препарат першої лінії для лікування рецидивів нефротичного синдрому, зокрема в умовах обмежених ресурсів. Наш особистий досвід призначення ритуксимабу виявив незначні короткострокові побічні реакції.

Ключові слова: діти; стероїдчутливий нефротичний синдром; ритуксимаб

Вступ

Дитячий ідіопатичний нефротичний синдром (ІНС) є одним з найпоширеніших захворювань клубочків, з якими стикаються дитячі нефрологи в усьому світі [1–3]. Захворюваність на нефротичний синдром (НС) залишається стабільною протягом останніх 60 років і

становить, за різними даними, 2–16,9 на 100 000 дітей у всьому світі зі значним варіюванням між різними етнічними групами й регіонами [1, 3–5]. Незважаючи на це, у близько 80 % дітей із стероїдчутливим нефротичним синдромом (СЧНС) виникають рецидиви, 30 % пацієнтів мають один рецидив після першого курсу

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Вакуленко Людмила Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 158 88 88.

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38 (097) 158 88 88.

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

терапії кортикостероїдами (КС), 10–20 % пацієнтів — три або чотири рецидиви, а в решті, близько 30–50 % пацієнтів, які мають часті рецидиви, формується часто рецидивуючий НС (ЧРНС) або стероїдозалежний НС (СЗНС) [1, 2, 5, 6–8].

Через такий неприйнятно високий рівень рецидивів діти піддаються ризику стероїдної залежності, побічних ефектів від кортикостероїдів і потребують призначення імуносупресивних стероїдзберігаючих засобів [1, 5, 7, 9]. Велика увага приділяється оптимізації стероїдзберігаючих режимів, які б збільшили довгострокову ремісію [5, 6, 8, 10, 11].

На сьогодні немає єдиної думки щодо оптимального препарату другого ряду для дітей, які мають рецидиви. Препаратом нової терапевтичної надії у веденні дітей зі СЗНС визнаний ритуксимаб (РТК) [6, 11, 12]. РТК, химерне анти-CD20 моноклональне антитіло, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціацію В-клітин, що призводить до виснаження В-лімфоцитів периферичної крові, все частіше використовується як стероїдзберігаючий варіант лікування в дітей з ІНС [6, 8, 13, 14]. РТК на сьогодні є найбільш вживаним імунобіологічним препаратом в нефрології [15].

Недавні дослідження показали, що РТК може бути препаратом першої лінії для лікування неускладненого ЧРНС/СЗНС на ранній стадії, хоча для підтвердження його ефективності й безпеки необхідні подальші дослідження [6, 7, 12, 16]. Потребують уточнення оптимальний режим лікування (доза, інтервал і цикли), клінічні наслідки й потенційні побічні ефекти в довгостроковій перспективі [3, 11, 17, 18].

Ми наводимо наш особистий досвід лікування з використанням РТК у педіатричних пацієнтів із НС, які отримували РТК протягом останніх місяців, щоб зробити свій внесок у висвітлення проблеми, надати корисну інформацію про роль РТК у лікуванні цієї патології в дітей.

Мета дослідження: оцінка ефективності й безпеки лікування рецидиву СЧНС у дітей з використанням РТК на прикладі трьох клінічних випадків.

Матеріали та методи

Проаналізований досвід призначення ритуксимабу в дітей за базами даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health і поданий власний аналіз лікування трьох дітей із СЧНС.

Проведений аналіз клініко-лабораторних особливостей СЧНС у дітей, які проходили обстеження й отримували лікування у відділенні урології з нефрологічними ліжками КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР.

СЧНС був діагностований у трьох дітей: хлопчика 7 років 7 місяців, хлопчика 5 років 11 місяців, дівчинки 5 років 6 місяців.

У старшого хлопчика був другий рецидив, у двох інших дітей — перший рецидив. Попередній епізод НС у всіх дітей лікували згідно з рекомендаціями KDIGO 2021 [19].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальною комісією з питань медичної етики ДОДКЛ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати

Ритуксимаб призначали після усунення протеїнурії на тлі отримання пацієнтами максимальної пероральної дози преднізолону (2 мг/кг).

У лікуванні ми використали протокол призначення РТК, який передбачав попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону в дозі 10–15 мг/кг, а потім ритуксимабу 15 мг/кг протягом 5–6 годин за допомогою інфузомата двічі з інтервалом у 2 тижні [15]. РТК розводили у звичайному фізіологічному розчині (1 мг/мл) і вводили зі швидкістю 0,5–1,5 мл/хв протягом приблизно 6 годин.

У дні лікування РТК, оскільки пацієнти отримували попереднє внутрішньовенне введення метилпреднізолону, преднізолон відмінявся. На наступний день після інфузії пацієнти продовжували пероральний прийом КС у тому ж дозуванні.

Старший хлопчик, віком 7 років 7 місяців, під час першого введення РТК мав побічну реакцію у вигляді артеріальної гіпотензії до 70/40 мм рт.ст. і тахікардії до 116–118 уд/хв. Побічні ефекти були розцінені як реакція на збільшення швидкості введення РТК. Припинення інфузії з подальшим зменшенням швидкості введення допомогло усунути ці побічні ефекти. Наступне введення через два тижні дитина перенесла добре. Артеріальний тиск не знижувався менше ніж до 90/60 мм рт.ст., частота серцевих скорочень не перевищувала 92 уд/хв. Двоє інших дітей жодних побічних реакцій на обидва введення РТК не мали. Протягом 1 місяця після введення ритуксимабу побічних ефектів і гематологічних змін зареєстровано не було. Наступне введення РТК планується через 6 місяців після останнього введення після попереднього контролю рівня CD20 у крові. Час спостереження за старшим хлопчиком, який отримав РТК найпершим і мав небажані ефекти під час введення РТК, становить на сьогодні 1 місяць.

В умовах обмежених ресурсів застосування РТК може бути виходом зі скрутної ситуації, бо його прийом не потребує контролю фармакокінетики й знижує ризик негативних подій під час лікування.

Обговорення

Кортикостероїдна терапія продовжує залишатися наріжним каменем у лікуванні НС [8, 9]. Однак більшість пацієнтів з частими рецидивами стають залежними від терапії КС. Крім того, тягар побічних ефектів КС може бути значним: порушення лінійного росту, зміни поведінки, ожиріння, синдром Кушинга, артеріальна гіпертензія, офтальмологічні розлади (катаракта), порушення толерантності до глюкози, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія) [1, 6–8, 17].

Нещодавно було переглянуто дозу й тривалість застосування КС при рецидивах НС для оптимізації швидкості ремісії і мінімізації токсичності КС [19, 20]. Існує думка, що хоча оптимальний режим прийому КС для лікування рецидиву на сьогодні остаточно не визначено, мало ймовірно, що в прагненні досягти довготривалої ремісії для дітей з НС доза або тривалість прийому КС істотно змінять його перебіг [10]. Проведений метааналіз 54 досліджень показує, що за останні майже 70 років досягнуто лише незначних успіхів у довгостроковій ремісії після лікування початкового прояву НС, а ризик рецидивів знизився несуттєво (з 78,4 до 66,2 %), незалежно від тривалості початкового лікування стероїдами [1, 10].

Негативні ефекти хронічного лікування ГК спонукали до застосування імуносупресивної кортикостероїдзберігаючої терапії в пацієнтів із СЗНС [9, 15, 16, 20].

Некортикостероїдними імуносупресивними препаратами, які використовують найбільш часто, є циклофосамід, інгібітори кальциневрину (ІКН) циклоспорин А і такролімус, а також антипроліферативні засоби — азатиоприн або мікофенолату мофетил. Хоча вони й подовжують періоди ремісії, 30–40 % пацієнтів потерпають через токсичність лікування, препарати мають значні потенційні побічні ефекти, зокрема гальмування росту й розвитку, ослаблення імунної функції, нефро- і нейротоксичність, дисліпідемія, а деякі з них вимагають проведення регулярного терапевтичного моніторингу лікарських засобів. Такі особливості обмежують використання цих препаратів у довгостроковій підтримуючій терапії [2, 5, 11, 12, 17].

З огляду на вищеперераховане необхідно дослідити альтернативні варіанти лікування НС.

Ритуксимаб

Нещодавно на підставі результатів успішних клінічних спостережень рятівною терапією НС, що важко піддається лікуванню, було визнано застосування РТК. РТК є химерним мишачим/людським моноклональним антитілом, яке інгібує CD20-опосередковану проліферацію і диференціювання всіх підгруп В-клітин, за винятком плазматичних [2, 14, 15, 17]. Завдяки своїй ефективності в індукції виснаження В-клітин РТК є придатним для лікування зляканої лімфоми й аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і розсіяний склероз, а також використовувався для лікування клубочкових захворювань, таких як ідіопатична мембранозна нефропатія і васкуліт, пов'язаний з антинейтрофіліними цитоплазматичними антитілами [2, 15].

На думку В. Bazargani та ін., механізм протирецидивного ефекту НС можна пояснити безпосередньою взаємодією РТК з кислотою сфінгомеліназоподібною фосфодіестеразою 3b на подоцитах, що призводить до стабілізації функції і структури останніх. Більше того, РТК регулює цитоскелет і регуляторні елементи CD20-позитивних В-клітин. З іншого боку, РТК зменшує проліферацію В-клітин через індукцію їх апоптозу. Відповідно, функція В-клітин і, отже, їх взаємодія з

Т-клітинами пригнічуються, що запобігає повторному розвитку ІНС у майбутньому [14.]

Хоча роль В-клітин у патогенезі ІНС не з'ясована, було показано, що РТК ефективний в індукції тривалої ремісії і дозволяє зменшити супутнє імуносупресивне лікування в пацієнтів із ЧРНС або СЗНС з високою ефективністю в дітей [2, 4, 8, 13].

Огляд досліджень

До недавнього часу РТК використовувався як засіб третьої або четвертої лінії через занепокоєння щодо потенційних серйозних побічних ефектів, але з розширенням досвіду проводяться дослідження з використанням РТК на ранніх стадіях захворювання [6, 8, 15, 18].

Одне з найбільших досліджень РТК у пацієнтів зі СЧНС і стероїдрезистентним НС (СРНС) опублікували А. Sinha та ін. Дослідники включили 101 пацієнта зі СЗНС, 82 з яких спочатку отримували 2 дози РТК. Автори виявили, що як кумулятивна доза КС, так і кількість рецидивів були нижчими через 6 і 12 місяців після призначення РТК порівняно з 6 і 12 місяцями до РТК. Більше того, була також розрахована кумулятивна доза циклоспорину, яка була нижчою після РТК, ніж до РТК [21].

Кілька досліджень продемонстрували багатообіцяючі ефекти РТК у досягненні повної або часткової ремісії в пацієнтів із СЗНС і СРНС шляхом припинення або зменшення стероїдної і/або імуносупресивної терапії.

Зовсім недавно Р. Ravanì та ін. провели багатоцентрове відкрите дослідження СЗНС, який розвинувся в дітей протягом попередніх 6–12 місяців, а ремісія підтримувалася високими дозами преднізолону (без ІКН). Пацієнтів розділили на 2 групи: преднізолон (контроль) і одноразовий прийом РТК (основна група). Дані довгострокового спостереження вказують на те, що РТК не поступається стероїдам у підтримці повної ремісії захворювання при лікуванні СЗНС. Що стосується контролю гематологічних даних, то кількість CD20 була зниженою до < 1 % через 1 місяць у всіх учасників, які отримували РТК. Середній час відновлення CD20 становив 5,8 місяця (медіана 5,5; діапазон 4–12 місяців). Жоден учасник не мав лімфоцитопенії або нейтропенії. Рівні IgG у сироватці крові через 3 місяці після інфузії РТК були такими ж, як і в групі порівняння, а РТК мав прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів [8].

У дослідженні R. Topaloglu та ін. за участю 41 дитини, 21 з яких мала СЧНС, а 20 — СРНС, лікування РТК протягом 1 року дозволило значно зменшити кумулятивні дози КС та ІКН. Автори встановили, що РТК має кращий вплив не тільки на результат захворювання, але й на динаміку показника росту в пацієнтів із СЧНС порівняно з пацієнтами із СРНС [9].

Наступне клінічне дослідження, до якого ввійшла 61 дитина зі СЗНС у періоді ремісії, продемонструвало, що середня тривалість ремісії була значно вищою в групі РТК (40 пацієнтів), ніж у контрольній групі (21 пацієнт), — 9,0 проти 2,9 місяця (P = 0,004). Через 6 місяців після лікування показники ремісії станови-

ли 74,3 % у групі РТК проти 31,3 % у групі контролю ($P = 0,003$) [17].

Цікавими, на наш погляд, є результати дослідження, що проводилось у лікарні третього рівня Іспанії, до якого увішли 8 пацієнтів з ідіопатичним СЗНС. Пацієнтам, яким раніше проводилась імуносупресивна терапія, у дослідженні призначалось лікування РТК у будь-який період розвитку захворювання. Повне виснаження В-лімфоцитів після введення РТК було підтверджено вже після першої дози в 7 пацієнтів. Період виснаження становив 10,3 місяця (6,5–16 місяців), і лише в одного пацієнта за цей період був рецидив захворювання. Після початку лікування спостерігалось зменшення кількості рецидивів (3,6 рецидиву/рік проти 0,1 рецидиву/рік протягом першого року після прийому ритуксимабу). Після першого циклу РТК у 87,5 % пацієнтів можна було відмінити один або кілька препаратів. Після лікування РТК було досягнуто зниження доз КС на 96,5 % (28,5 мг/м²/добу за три місяці до лікування проти 1 мг/м²/добу протягом останніх трьох місяців спостереження) [3].

Останнім часом РТК з різними показниками ефективності використовують для лікування пацієнтів із СЧНС. У четвертому оновленому огляді досліджень Кокранівського реєстру, які опубліковані до березня 2020 року, оцінювали користь і шкоду некортикостероїдних імуносупресивних препаратів у дітей з рецидивуючим перебігом СЧНС і дітей з першим епізодом НС. Систематичний огляд 43 рандомізованих контрольованих досліджень, який охопив 91 звіт (2428 дітей), показав, що пероральний або внутрішньовенний циклофосфамід, пероральний хлорамбуцил, левамизол, циклоспорин і РТК істотно знижують частоту рецидивів у дітей з рецидивуючим СЧНС. Дані щодо ефективності РТК такі: порівняно з ІКН і преднізолоном РТК зменшує кількість дітей, у яких рецидив виникає через 6 місяців (5 досліджень, 269 дітей) і 12 місяців (3 дослідження, 198 дітей), докази помірного рівня. Через 6 місяців рецидив виник у 126 дітей/1000 із РТК порівняно з 548 дітьми/1000, які отримували лікування СЧНС без РТК [5].

В Україні першим, хто застосував РТК у дітей із НС, був Д.Д. Іванов. Завдяки терапії РТК Д.Д. Іванов та ін. досягли повної клініко-лабораторної ремісії гормонозалежної форми безперервно рецидивуючого НС у дітей [15].

Сприятливі результати, отримані після лікування педіатричних пацієнтів з використанням РТК, підтверджують ефективність цього препарату при СЗНС. У рандомізованому клінічному дослідженні, яке охопило 120 дітей з СЗНС, один курс терапії РТК продемонстрував значно більший відсоток безрецидивної виживаності протягом 12 місяців спостереження, ніж стандартна підтримуюча терапія такролімусом (90,0 % проти 63,3 %). Середня кумулятивна доза КС протягом 1 року дослідження була нижчою при застосуванні РТК порівняно з такролімусом (25,8 мг/кг проти 86,3 мг/кг). Це дозволило зробити висновок, що в дітей із СЗНС РТК є більш ефективним, ніж такролімус, для підтримки ремісії і може розглядатися як перша лінія кортикостероїдзберігаючої терапії [12].

Дещо суперечливі дані отримали інші дослідники. Проведений аналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень і одного ретроспективного порівняльного контрольованого дослідження з оцінки ефективності й безпеки РТК при СЗНС у дітей показав, що порівняно з контрольованою групою група лікування РТК досягла статистично значущого високого рівня повної ремісії і значущих відмінностей за рівнем сироваткового альбуміну й швидкості клубочкової фільтрації. Однак лікування РТК несуттєво впливало на рівень креатиніну сироватки крові й несуттєво зменшувало частоту протеїнурії. Крім того, не було знайдено переваг РТК щодо безпеки лікування [11].

На сьогодні з'являються перші дослідження, у яких РТК використовується як перший кортикостероїдзберігаючий засіб на ранній стадії неускладненого СЗНС. Результати проведеного відкритого рандомізованого контрольованого дослідження показали, що РТК дозволяє повністю відмінити стероїди в пацієнтів дитячого віку зі СЗНС, досягти стійкої ремісії, а препарат має прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів [8].

У Саудівській Аравії проводилось нерандомізоване пілотне дослідження, яке порівнювало РТК з циклофосфамідом як першим КС-зберігаючим засобом в 46 дітей із часто рецидивуючим і стероїдозалежним/стероїдчутливим НС. Дослідження показало незначне збільшення 1-річної безрецидивної виживаності в групі РТК (84,2 % проти 58,6 %, $P = 0,1$) [1].

З 2019 року проводиться багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження IDEC-C2B8 для лікування неускладненого ЧРНС/СРНС у дітей, до якого залучені 40 пацієнтів із 12 закладів Японії, результати якого ще не опубліковані. Передбачається, що дослідження зможе підтвердити можливість використання РТК як терапії першої лінії в пацієнтів на ранніх стадіях неускладненого ЧРНС/СРНС [6].

Оптимальний режим дозування РТК при НС на сьогодні не визначено. У публікаціях, які ми аналізували, дозування РТК у пацієнтів із НС варіювало. У більшості досліджень РТК вводили в дозі 375 мг/м² один раз на тиждень протягом 4 тижнів, що схоже на протокол лікування В-клітинної лімфоми, в інших дослідженнях використовувалася одноразова або дворазова інфузія РТК [6, 15, 17, 19, 20].

Побічні явища

Загалом дослідники вважають, що РТК має прийнятний короткостроковий профіль побічних ефектів. Описані побічні явища були переважно легкими й тимчасовими. Так, у 30 з 59 проаналізованих пацієнтів (50,8 %) виникла легка транзиторна інфузійна реакція (дискомфорт у грудях, лихоманка, блювання або шкірна висипка), що купірувалася прийомом антигістамінних препаратів і зниженням швидкості інфузії [17].

Найбільшу кількість побічних ефектів вказали Ү.Н. Аһн та ін. — 76,3 % пацієнтів із СЗНС, які отримували РТК. Але при цьому автори зазначили, що не було суттєвих відмінностей між групою РТК і контрольованою групою щодо загальної частоти небажаних явищ та інфекцій.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції, які включали дискомфорт у грудях, біль в епігастрії, навколупупковий біль, кропив'янку, грип і середній отит. Один пацієнт помер від гіпертонічної енцефалопатії через 10 місяців після лікування РТК, але було визнано, що ця подія була викликана ускладненнями, пов'язаними з важковиліковним НС, а не лікуванням РТК. Припинення інфузії потребували 5 пацієнтів, усі вони змогли перенести наступне введення РТК. У 21 пацієнта (35,6 %) після лікування РТК виникла інфекція (в основному легка) [17].

Інші дослідники повідомляли про легку нудоту і/або висипання на шкірі, які в усіх випадках успішно лікували шляхом уповільнення швидкості інфузії РТК і збільшення дози хлорфенаміну [8].

У дослідженні R. Topaloglu та ін. лише 1 пацієнт із 21 зі СЧНС і 2 пацієнти з 20 хворих зі СРНС мали легкі побічні реакції, пов'язані з інфузією РТК (поколювання в горлі). У всіх цих пацієнтів після зниження швидкості інфузії побічні ефекти ліквідувалися й повторно при наступних дозах РТК не виникали. Жоден пацієнт не мав серйозних інфекцій або інших побічних явищ [9].

Легкі побічні ефекти (один легкий бронхоспазм і дві шкірні реакції) спостерігали В. Guzmán Morais та ін. у 3 із 8 пацієнтів (37,5 %) під час інфузії РТК. У всіх випадках симптоми зникали після тимчасового припинення прийому препарату, а інфузію РТК можна було завершити пізніше. Протягом періоду спостереження не зафіксовано жодних інфекційних чи інших ускладнень, пов'язаних із лікуванням РТК [3].

З'являються повідомлення про довгострокові спостереження за лікуванням РТК. R. Topaloglu та ін. не спостерігали значних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням препарату, за період спостереження після прийому РТК (медіана 46,5 місяця, діапазон 5–97 місяців) [9].

Проблеми і перспективи

РТК показав задовільні характеристики з точки зору ефективності, і його застосування може бути перспективним методом лікування НС у дітей. Однак більшість дослідників висловлюють думку про необхідність подальших досліджень і збору додаткових даних для клінічної практики [5, 6, 11].

Особлива увага приділяється клінічним наслідкам і потенційним побічним ефектам у довгостроковій перспективі призначення РТК [3, 5, 6, 11, 18].

Доцільною вважається також розробка відповідних досліджень для уточнення оптимального режиму лікування (доза, інтервал і цикли) [3].

Дослідники очікують, що завдяки додатковим даним РТК незабаром буде стандартним методом лікування частих рецидивів або стероїдної залежності в дітей із НС [6].

Висновки

1. Аналіз проведених досліджень застосування РТК підтверджує високу ефективність препарату при НС і дозволяє розглядати його як перспективний метод лікування НС у дітей.

2. РТК може розглядатися як препарат першої лінії для лікування рецидивів НС.

3. Необхідно проводити подальші дослідження довгострокової ефективності й безпеки РТК.

4. Наш особистий досвід використання РТК у лікуванні рецидивів НС показав його ефективність і незначні поодинокі побічні реакції тільки під час інфузії.

Внесок авторів. Вакуленко Л.І. — огляд клінічних спостережень; Литвинова О.М. — огляд 3 клінічних спостережень; Посмітюха І.В. — огляд 3 клінічних спостережень.

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

Подяка. Автори висловлюють подяку завідувачу кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професору Д.Д. Іванову за консультативну допомогу у веденні пацієнтів, клінічні випадки яких описані в даній статті.

Список літератури

- McKay A.M., Parekh R.S., Noone D. Therapeutic trials in difficult to treat steroid sensitive nephrotic syndrome: challenges and future directions. *Pediatr. Nephrol.* 2022. 28. 1-18. doi: 10.1007/s00467-022-05520-6.
- Colucci M., Carsetti R., Cascioli S. et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. 27. 1811-22. doi: 10.1681/ASN.2015050523.
- Guzmán Morais B., Ordóñez Álvarez F.Á., Santos Rodríguez F., Martín Ramos S., Fernández Novo G. Rituximab treatment in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: A tertiary hospital. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)*. 2022. 96(2). 83-90. doi: 10.1016/j.anpede.2020.12.019.
- Kallash M., Smoyer W.E., Mahan J.D. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 178. doi: 10.3389/fped.2019.00178.
- Larkins N.G., Liu I.D., Willis N.S., Craig J.C., Hodson E.M. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 4(4). CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.
- Nagano C., Sako M., Kamei et al. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial). *BMC Nephrol.* 2019. 20. 293. doi: 10.1186/s12882-019-1470-3.
- Vivarelli M., Deschênes G. Idiopathic Nephrotic syndrome. Working Group Report, September 2016. <http://espn-online.org/images/IdiopathicNephroticsyndromeWorkingGroupReport2016.pdf>.
- Ravani P., Rossi R., Bonanni A. et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 26. 2259-2266. PMID: 25592855. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080799>.
- Topaloglu R., Gülhan B., Çelegen K. et al. Rituximab for Children With Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome: Its Effects on Disease Progression and Growth. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 313. doi: 10.3389/fped.2019.00313.

10. Veltkamp F., Rensma L.R., Bouts A.H.M.; LEARNS consortium. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021. 148(1). e2020029249. doi:10.1542/peds.2020-029249.

11. Liu S., Gui C., Lu Z., Li H., Fu Z., Deng Y. The Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr*. 2021. 9. 728010. doi: 10.3389/fped.2021.728010.

12. Basu B., Sander A., Roy B. et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018. 172. 757-64. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.

13. Iijima K., Sako M., Nozu K. et al. Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group: Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014. 384. 1273-1281. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60541-9.

14. Bazargani B., Noparast Z., Khedmat L. et al. Efficacy of rituximab therapy in children with nephrotic syndrome: a 10-year experience from an Iranian pediatric hospital. *BMC Pediatr*. 2022. 22(1). 36. doi: 10.1186/s12887-022-03109-4.

15. Іванов Д.Д., Дядик О.О., Ротова С.О., Іванова М.Д. 10-річний особистий досвід застосування ритуксимабу в нефрологічних пацієнтів. *Нирки*. 2020. 9(2). 99-104. DOI: 10.22141/2307-1257.9.2.2020.203409.

16. Boumediene A., Vachin P., Sendeyo K. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assess-

ing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J. Autoimmun*. 2018. 88. 91-102. doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.

17. Ahn Y.H., Kim S.H., Han K.H. et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(46). e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157.

18. Meeuwisse C., Morgan C.J., Samuel S., Alexander R.T., Rodriguez-Lopez S. Rituximab Use for the Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome by Canadian Pediatric Nephrologists: A National Survey. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2022. doi: 10.1177/20543581221079959.

19. 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.

20. Іванов Д.Д., Іванова М.Д. Рекомендації для клінічної практики ІРНА щодо діагностики й лікування дітей із стероїдрезистентним нефротичним синдромом. *Нирки*. 2020. 9(3). 60-95. DOI: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211463.

21. Sinha A., Bhatia D., Gulati A., Rawat M., Dinda A.K., Hari P. et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. 30. 96-106. doi: 10.1093/ndt/gfu267.

Отримано/Received 02.06.2022

Рецензовано/Revised 12.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2022 ■

Information about authors

Liudmyla I. Vakulenko, PhD, MD, Professor of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38(097)1588888; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Olena M. Lytvynova, MD, pediatric nephrologist, Doctor of the urology department with nephrological beds of Communal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Iryna V. Posmitjuha, MD, pediatric hematologist, Head of the oncohematology department of Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Child Clinical Hospital" of Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro, Ukraine

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

Authors' contribution. L.I. Vakulenko — review of clinical reserches; O.M. Lytvynova — review of 3 clinical reserches; I.V. Posmitjuha — review of 3 clinical reserches.

L.I. Vakulenko¹, O.M. Lytvynova², I.V. Posmitjuha²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Communal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Rituximab use in the treatment of children with nephrotic syndrome

Abstract. Background. High recurrence rates of nephrotic syndrome in children and consequences in the form of steroid dependence and a high risk of side effects from corticosteroids as a result involve immunosuppressive steroid-preserving agents that would increase long-term remission. Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody that inhibits CD20-mediated B-cell proliferation and differentiation, has been identified as a possible alternative treatment. The purpose of the study — to estimate the efficacy and safety of treatment recurrence of nephrotic syndrome in children using rituximab like we did it on three clinical cases. **Materials and methods.** The experience of rituximab in children was analyzed according to the databases of Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health and our own study of the treatment of three children with steroid-sensitive nephrotic syndrome was presented. **Results.** Treatment of nephrotic syndrome in three children who are 5 to 7 years with rituximab was conducted. One child had a second recurrence, two children had a first recurrence. The previous episode of nephrotic syndrome in all children was treated according to the recommendations of KDIGO 2021. All patients received rituximab

(two intravenous injections two weeks apart) at a dose of 15 mg/kg for 5–6 hours with prior administration of methylprednisolone at a dose of 7–10 mg/kg. One child had side effects to the first administration of rituximab in the form of hypotension 70/40 and tachycardia 116–118. Reducing the speed of administration helped to eliminate side effects. The next injection in two weeks the child endured well. The other two children had no side effects to both rituximab injections. Moreover after 1 month of rituximab administration was without side effects or hematological changes. The next administration of rituximab is scheduled in 6 months after the last administration with prior control of CD20 level. **Conclusions.** In general a review of studies of rituximab confirms the high efficacy of the medication in nephrotic syndrome in children and the requirement for long-term evaluation. Rituximab can be considered as a first-line treatment for recurrence of nephrotic syndrome, including in resource-limited settings. Our own experience with rituximab in recurrent nephrotic syndrome has revealed slight short-term side effects.

Keywords: children; steroid-sensitive nephrotic syndrome; rituximab

УДК 616.6-022.7-07-08-053.2:006.44:61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.366>Безрук В.В.¹, Іванов Д.Д.², Фоміна С.П.³, Андрійчук Т.П.⁴, Первозванська О.І.⁴, Андрійчук Т.Р.⁴¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна⁴КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Стандартизація надання медичної допомоги дітям: спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи на рівні госпітального округу

Резюме. В умовах сучасного розвитку медицини особливої актуальності набуває питання надання медичної допомоги на засадах доказової та персоналізованої медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку та впровадження медико-технологічних документів, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних дій та втручань. У статті висвітлені підходи щодо поліпшення якості надання медичної допомоги дитячому населенню на регіональному рівні — спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи (узгодження клінічного маршруту пацієнта та стандартизація діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів у закладах охорони здоров'я на рівні госпітального округу).

Ключові слова: інфекція сечової системи; діти

Вступ

Інфекція сечової системи (ІСС) є однією з найбільш поширених бактеріальних інфекцій у світовій дитячій популяції населення. Особливі труднощі на діагностичному етапі надання допомоги виникають серед пацієнтів вікової групи дітей від 0 до 5 років [1–5].

За даними моніторингу вітчизняних статистичних джерел, упродовж 1991–2017 рр. захворюваність населення України на хвороби сечостатевої системи мала негативну тенденцію до зростання з 2559,9 випадку на 100 тис. населення до 4064,0 випадку на 100 тис. населення, тобто на 58,8 % більше; особливу тривогу викликає зростання у 2 рази захворюваності дитячого населення на хвороби сечостатевої системи та їх поширеності серед дітей — на 83,2 %, що є несприятливим у прогностичному плані [6, 7]. Кількість захворювань

на ІСС дітей (0–17 років), зареєстрованих у 2021 р. в Чернівецькій області, становила 939 випадків, із них захворювань на хронічний пієлонефрит — 510 випадків, у тому числі вперше в житті — 263 випадки, із них на хронічний пієлонефрит — 61 [7].

Згідно з даними міжнародних джерел, протягом першого року життя захворюваність на ІСС становить приблизно 0,7 % у дівчаток і 2,7 % — у необрізаних хлопчиків, у дітей із лихоманкою в перші два місяці життя ІСС становить близько 5 % у дівчаток і 20 % — у необрізаних хлопчиків [8, 9].

У неонатальному періоді ІСС частіше зустрічається в недоношених дітей, ніж у доношених [10]. Протягом перших 6 місяців у необрізаних хлопчиків ризик розвитку ІСС зростає в 10–12 разів [3, 8, 11]. На другому році життя ІСС у дівчаток зустрічається набагато час-

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Безрук В.В., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: vvladimirbezruk@gmail.comFor correspondence: Volodymyr V. Bezruk, MD, PhD, Associated Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: vvladimirbezruk@gmail.com

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

тіше, ніж у хлопчиків [10, 12]. Підраховано, що приблизно 7,8 % дівчаток і 1,7 % хлопчиків віком до 7 років матимуть ІСС, а до 16 років ІСС вже матимуть 11,3 % дівчаток і 3,6 % хлопчиків [1, 13], при цьому частота рецидивів може становити від 30 до 50 % [2, 13], реінфекція сечової системи без аномалії розвитку особливо поширена в дівчаток [14, 15].

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

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

БЛЛЛ I рівня — багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування першого рівня — заклад охорони здоров'я, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та екстреної медичної допомоги населенню в разі виникнення патологічних станів, що загрожують життю, та потерпілим під час надзвичайних ситуацій; БЛЛЛ I рівня повинна забезпечувати надання медичної допомоги не менш як 120 тис. осіб.

БЛЛЛ II рівня — багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування другого рівня — заклад охорони здоров'я, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги в умовах цілодобового стаціонару, денного стаціонару або в амбулаторних умовах населенню в гострому стані захворювання або з хронічними захворюваннями, що потребують інтенсивного лікування та догляду, з обов'язковою наявністю відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги; БЛЛЛ II рівня повинна забезпечувати надання медичної допомоги не менш як 200 тис. осіб.

Госпітальний округ — це функціональне об'єднання закладів охорони здоров'я, розміщених на відповідній території, що забезпечує надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги населенню такої території.

ЕКГ — електрокардіографія.

ІСС — інфекція сечової системи.

КТ — комп'ютерна томографія.

ЛОР — оториноларинголог.

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

МРА — магнітно-резонансна ангіографія.

МСР — міхурові-сечовідний рефлюкс

МРТ — магнітно-резонансна томографія.

СУЛПМД — спільний узгоджений локальний протокол медичної допомоги.

УЗД — ультразвукове дослідження.

УКПМД — уніфікований клінічний протокол медичної допомоги.

ЦПМД — центр первинної медичної допомоги.

А. Паспортна частина

А.1. Діагноз: інфекції сечової системи, в тому числі: гострі інфекції сечовивідної системи

1. Гострі інфекції неуточної локалізації (N39.0)

2. Гострий цистит (N30.0)

3. Гострий уретрит (N34.1)

4. Гостра катетер-асоційована інфекція

5. Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (N10)

5.1. Інфекційний, у тому числі гострий пієлонефрит

Хронічна хвороба нирок

6. Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит

6.2. Інфекційний, у тому числі пієлонефрит (N11)

Хронічні інфекції сечовивідної системи

1. Хронічний уретрит

2. Хронічний цистит (N30.1-2)

3. Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи

Некласифіковані зміни

1. Бактеріурія безсимптомна (R82.7)

А.1.2. Шифр згідно з МКХ-10: N 10–11, N30.0–39.0, R82.7

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

А.1.4. Мета протоколу: поліпшення якості надання медичної допомоги дитячому населенню Чернівецької області; унесення змін та доповнень до протоколу надання медичної допомоги дітям з інфекціями сечових шляхів; узгодження та стандартизування діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи в дітей у закладах охорони здоров'я.

А.1.5. Дата складання: квітень 2022 р.

А.1.6. Дата перегляду протоколу: березень 2025 р.

А.1.7. Розробники:

Безрук В.В. — д.м.н., професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

Андрійчук Т.П. — експертка Департаменту ОЗ за фахом «дитяча нефрологія», завідувачка нефрологічного відділенням КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівців.

Рецензенти:

Іванов Д.Д. — д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Фоміна С.П. — д.м.н., старша наукова співробітниця, провідна наукова співробітниця відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

А.1.8. Термінологія

Інфекція сечової системи (ІСС) — мікробно-запальне ураження органів сечової системи без уточнення рівня ураження.

Цистит — клінічні та лабораторні прояви запалення слизового шару сечового міхура.

Уретрит — клінічні та лабораторні прояви запалення слизової оболонки сечовипускного каналу.

Катетер-асоційована ІСС — ІСС, що виникає протягом 48 годин після катетеризації сечових шляхів.

Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (ГТІН) — ураження нирок із наявністю характерних для нього клінічних та лабораторних проявів тривалістю < 12 тижнів; може бути верифікований морфологічно (див. морфологічну класифікацію).

Гострий пієлонефрит — перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки. До додаткових характеристик відносять наявність ускладнень та ступінь тяжкості.

Хронічний пієлонефрит — наступний епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки.

Безсимптомна бактеріурія — відсутність клінічних критеріїв, розвиток на тлі преморбідного фону, як-от: при тривалій імуносупресії, цукровому діабеті, інструментальних втручаннях на органах сечової системи, вагітності та ІСС в анамнезі.

Класифікація ІСС згідно з класифікацією хвороб сечової системи подана нижче.

Класифікація хвороб сечової системи (затверджено V з'їздом нефрологів України, м. Вінниця, вересень 2017 р.)

Класифікації хвороб сечової системи узгоджується з міжнародною статистичною класифікацією хвороб (МКХ-10) та складається з класів (нумеруються римськими цифрами I–VIII) та рубрик.

II. Гострі інфекції сечовивідної системи

1. Гострі інфекції неуточненої локалізації (N39.0)
2. Гострий цистит (N30.0)
3. Гострий уретрит (N34.1)
4. Гостра катетер-асоційована інфекція
5. Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (N10)
- 5.1. Інфекційний, у тому числі гострий пієлонефрит

III. Хронічна хвороба нирок

6. Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит
- 6.2. Інфекційний, у тому числі пієлонефрит (N11)

IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи

1. Хронічний уретрит
2. Хронічний цистит (N30.1–2)
3. Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи

VIII. Некласифіковані зміни

1. Бактеріурія безсимптомна (R82.7)

Існує п'ять широко використовуваних ознак для класифікації: за локалізацією, ступенем тяжкості, епізодом, симптомами й ускладнюючими факторами ІСС. Наявність хоча б одного з маркерів патологічних змін вимагає встановлення їх причин (табл. 1).

Інструменти діагностики ІСС

1. Анамнез та клінічні прояви хвороби.
2. Визначення рівнів добової протеїнурії, альбумінурії, еритроцитурії, лейкоцитурії.
3. Визначення концентрації креатиніну крові, екскреції креатиніну з сечею, розрахунок ШКФ.
4. Виконання УЗД, оглядової рентгенографії нирок, екскреторної урографії, ретроградної пієлографії, цистографії, КТ, МРТ, МРА, радіонуклідних досліджень.
5. Визначення концентрації електролітів сечі, крові, їх осмолярності, порушень кислотно-лужної рівноваги, рН сечі.
6. Бактеріологічний посів сечі із визначенням резистентності до антибіотиків.

Для розрахунку ШКФ в осіб, молодших від 18 років, використовують формулу Шварца (Bedside Schwartz).

Актуальними онлайн-калькуляторами для розрахунку ШКФ є:

— в осіб віком від 1 до 17 років: http://nephron.com/bedside_peds_nic.cgi;

— із народження до 17 років: <https://www.ebmconsult.com/app/medical-calculators/pediatric-gfr-calculator-renal-function>.

Для лікування ІСС найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості (табл. 2–4).

A.1.9. Етіологія. Епідеміологія

Загальні епідеміологічні особливості ІСС серед дитячого населення Чернівецької області: кількість пацієнтів жіночої статі переважає у всіх вікових групах дітей у 1,6–2,7 раза; серед дітей раннього віку частота виділення уропатогенів із сечі вища серед хлопчиків (до 44,9 %), в інших вікових групах дітей частіше виділяється від пацієнтів жіночої статі (20,0–27,7 %); домінуючими уропатогенами є представники родини *Enterobacteriaceae* — *E.coli* (46,8–81,5 %) залежно від статі [7].

Таблиця 1. Маркери пошкоджень при ІСС (KDIGO 2018, адаптовано)

№ п/п	Маркер	Примітки
1	Зміни осаду сечі	Еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри
2	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Патологічні зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги
3	Патогістохімічні зміни	Ознаки ізольованих пошкоджень клубочків, каналців, інтерстицію або їх поєднання
4	Структурні зміни, установлені методами візуалізації нирок та сечових шляхів	Камені, гідронефроз, кісти, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок, ретроперитонеальний фіброз тощо
5	Підвищення креатинемії більше від верхньої межі норми або зниження рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²	Поєднане з маркерами патологічних змін сечової системи або без них

Таблиця 2. Докази щодо лікування ICC (адаптовано з *Pediatric urology, EAU, 2022*)

Короткий зміст доказів	Рівень доказовості
Інфекція сечової системи (ICC) є найпоширенішою бактеріальною інфекцією в дітей віком до 2 років. Захворюваність варіює залежно від віку та статі	1b
Класифікація проводиться відповідно до локалізації, епізоду, тяжкості, симптомів і ускладнюючих факторів. Для лікування гострої інфекції найважливішими є локалізація та ступінь тяжкості	2b
Кількість колонієутворюючих одиниць у посіві сечі може змінюватися, однак будь-яка кількість колоній в одному зразку свідчить про високу підозру на ICC	2b
Через збільшення частоти резистентності вибір антибіотиків повинен враховувати місцеву структуру резистентності, попередні посіви сечі (за наявності) та клінічні параметри	2a
Профілактичні заходи проти повторних ICC включають хіміопрофілактику (пероральну й інтравезикальну), вживання журавлини, прийом пробіотиків і вітамінів А та Е	2a
Аналіз сечі за допомогою тест-смужки дає швидкі результати, але застосовувати його слід з обережністю. Мікроскопічне дослідження є стандартним методом оцінки піурії після центрифугування	2a
Під час гострої ICC DMSA та MPT можуть підтвердити піелонефрит або пошкодження паренхіми	2a

Таблиця 3. Рекомендації щодо лікування ICC (адаптовано з *Pediatric urology, EAU, 2022*)

Рекомендації	Рівень доказовості	Сила рекомендацій
Зберіть анамнез, оцініть клінічні ознаки й симптоми та проведіть фізичний огляд для діагностики дітей, у яких підозрюються ICC	3	Сильна
Виключіть дисфункцію сечового міхура та кишечника в будь-якої дитини з фебрильною та/або рецидивуючою ICC	3	Сильна
Для обстеження на ICC можна використовувати звичайну сечу при сечовипусканні. Для посівів сечі можна використовувати катетеризацію сечового міхура та надлобкову пункцію сечового міхура з катетеризацією для збору сечі	2a	Сильна
Не використовуйте поліетиленові пакети для забору сечі в дітей, які не привчені до туалету, оскільки існує великий ризик хибнопозитивних результатів	2a	Сильна
Середня порція сечі є прийнятною методикою для дітей, які можуть її зібрати	2a	Сильна
Вибір між пероральною та парентеральною терапією повинен ґрунтуватися на віці пацієнта, наявності клінічної підозри на уросепсис, тяжкості захворювання, відмові від рідини, їжі та/або пероральних ліків, блюванні, діареї, недотриманні призначень та відбуватись у разі ускладненого піелонефриту	2a	Сильна
Лікуйте фебрильну ICC 4–7-денними курсами пероральної або парентеральної терапії	1b	Сильна
Лікуйте ускладнену фебрильну ICC антибіотиками широкого спектра дії	1b	Сильна
Запропонуйте довгострокову антибактеріальну профілактику в разі високої сприйнятливості до ICC, ризику набутого ураження нирок і симптомів нижніх сечовивідних шляхів	1b	Сильна
У деяких випадках дієтичні добавки розглядаються як альтернатива або додатковий засіб профілактики	2a	Сильна
У немовлят із фебрильною ICC використовують УЗД нирок і сечового міхура для виключення обструкції верхніх та нижніх сечових шляхів протягом перших 24 годин	2a	Сильна
У новонароджених виключайте міхурово-сечовідний рефлюкс (MCP) після першого епізоду фебрильної ICC з не <i>E.coli</i> інфекцією. У дітей віком старше одного року з інфекцією <i>E.coli</i> слід виключити MCP після другого фебрильного епізоду ICC	2a	Сильна

Таблиця 4. Препарати для антибактеріальної профілактики ІСС (адаптовано з *Pediatric urology, EAU, 2022*)

Лікарські засоби	Профілактичне дозування (мг/кг маси тіла/добу)	Обмеження у новонароджених та немовлят
Триметоприм*	1	Не рекомендується у віці до шести тижнів
Триметоприм Сульфаметоксазол	1–2 10–15	Не рекомендується у віці до двох місяців
Сульфаметоксазол	1–2	До тримісячного віку
Нітрофурантоїн*	1–2	Не рекомендується у віці до двох місяців
Цефаклор	10	Без вікових обмежень
Цефіксим	2	Недоношені та новонароджені

Примітка: * — нітрофурантоїн та триметоприм — лікарські засоби першого вибору. У виняткових випадках можна застосовувати пероральні цефалоспори.

А.2.3. Протокол медичної допомоги

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1	2	3
А.2.3.1. Амбулаторний етап		
Діти з підозрою на інфекцію сечової системи повинні мати доступ до спеціалізованого обстеження та лікування	Доведено, що рання діагностика ІСС покращує результати лікування та зменшує ризик розвитку ускладнень [18, 32, 33] (рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем — лікарем загальної практики — сімейної медицини чи педіатром
Обстеження пацієнтів із підозрою на ІСС здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ІСС, її нозологія встановлюється лікарем згідно із класифікаційними критеріями [16–33]	Забезпечення своєчасної діагностики ІСС, тобто наявність в установі, що здійснює надання допомоги хворим з ІСС, УКПМД та СУЛПМД
Лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах	Підтверджується даними клінічної практики [18, 32, 33]	При нетяжкому перебігу ІСС, у старших дітей у перший епізод інфекції, при готовності дитини виконувати призначення згідно із ступенем активності, при відсутності гіпертермії та дегідратації основне емпіричне лікування (лише пероральне!) може проводитися в амбулаторно-поліклінічних умовах, під контролем режиму лікування в нефролога поліклініки (рівень доказовості В)
А.2.3.2. Стаціонарний етап		
Госпіталізація до ЗОЗ, де надається спеціалізована та високоспеціалізована медична допомога, здійснюється: — за тяжкого та середнього ступеня тяжкості ІСС; — обов'язково в дітей раннього, дошкільного віку незалежно від тяжкості процесу; — у дітей з обтяжуючими факторами і факторами ризику; — у дітей при повторному рецидиві ІСС; — у разі неможливості проведення адекватної медикаментозної терапії амбулаторно або при розвитку ускладнень; — за умов неефективності призначеної пероральної терапії протягом 3 днів; — для обстеження та лікування, які потребують стаціонарного спостереження за хворим	Хворі госпіталізуються в нефрологічне відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівців	Оцінивши тяжкість перебігу, фактори ризику, та за наявності показань лікар (лікар загальної практики — сімейної медицини чи педіатр (ЦПМД), педіатр (БЛІЛ I–II), дитячий нефролог, дитячий уролог) дає направлення в спеціалізований стаціонар

Продовження табл.

1	2	3
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними клінічної практики [16–33]	— Тяжка та середнього ступеня тяжкості ІСС лікується до 14 днів. — Ускладнена ІСС — до 21 дня (ситуаційно/індивідуально)
А.2.3.3. Діагностика		
Встановлення діагнозу ІСС за наявності відповідних клініко-лабораторних симптомів	Докази свідчать, що рання діагностика ІСС зменшує ризик розвитку ускладнень [18, 32, 33] (рівень доказовості А) 1. Анамнез 2. Основні клінічні критерії (див. далі)	Обсяг діагностики <i>Обов'язкові дослідження (рівень доказовості 1):</i> — клінічний аналіз крові; — клінічний аналіз сечі; — аналіз крові біохімічний з визначенням рівня креатиніну та сечовини; — бактеріологічне дослідження сечі (за умов збереження симптомів після 3 днів — повторно); — визначення швидкості клубочкової фільтрації <i>Уточнюючі дослідження (рівень доказовості 2, 3):</i> — аналіз сечі за Нечипоренком; — аналіз сечі за Зимницьким; — для дівчат — мазок з піхви; — визначення добової протеїнурії; — дослідження на ентеробіоз; — визначення добового ритму та об'єму сечі; — дослідження на внутрішньоклітинні збудники; — іонограма, цукор крові; — визначення активності запального процесу (протеїнограма, С-реактивний білок); — консультації фахівців (гінеколог, уролог, ЛОР, окуліст). Інструментальні дослідження <i>Обов'язкові (рівень доказовості 1, 2):</i> — термометрія; — контроль артеріального тиску; — УЗД органів сечової системи; — ЕКГ <i>Уточнюючі дослідження (рівень доказовості 2, 3):</i> — доплерографія судин нирок; — рентгенологічне обстеження (оглядова, екскреторна урографія, мікційна цистографія) — в період ремісії. КТ, МРТ — за наявності показань; — реносцинтиграфія — планово; — цистоскопія
Основне лікування ІСС проводиться за схемою «3+» в стаціонарі і «2+» — в амбулаторних умовах	Досвід лікування дітей з ІСС доводить, що медикаментозна терапія сприяє більш швидкому усуненню клінічних проявів хвороби, скорочує терміни госпіталізації, у подальшому знижує ризик ураження нирок [16–33]. Вибір раціональної антибактеріальної терапії у дітей залежно від перебігу захворювання, віку та статі дитини [33–35] (рівень доказовості А)	Програмне лікування ІСС включає: 1. Антибактеріальну терапію. 2. Посиндромну терапію. 3. Запобігання рецидиву. Антибактеріальна терапія (за умови визначення збудника та його антибіотикорезистентності) проводиться ступінчастим методом у стаціонарі від 10 до 14 днів у вікових дозах (необхідна корекція за наявності порушення функції нирок), парентерально з переходом на пероральний прийом препарату, можливо в межах однієї групи, але не раніше ніж через 3–4 дні.

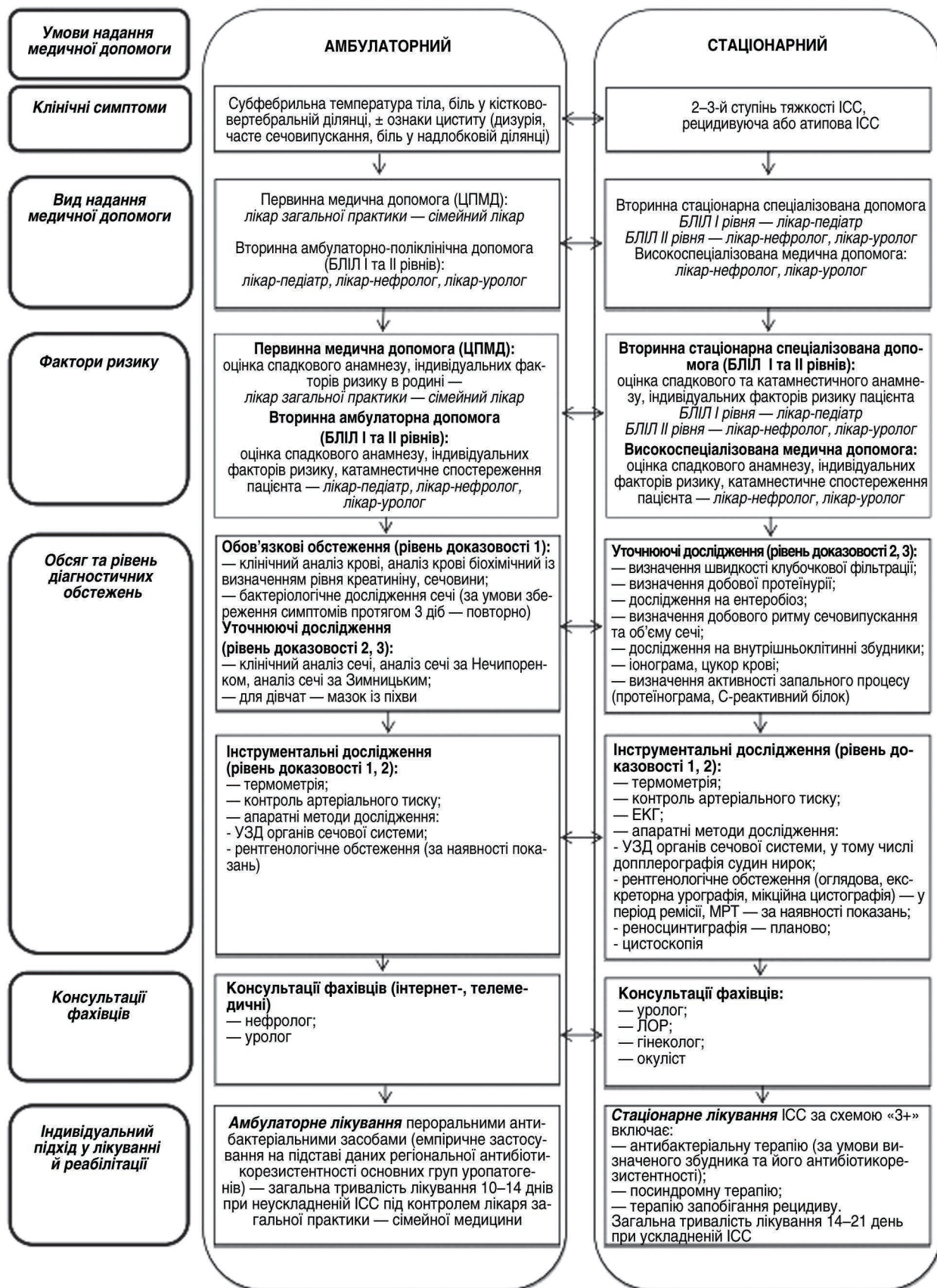
Продовження табл.

1	2	3
		<p>В дітей до 3 років: після 5–7 днів парентерального введення, індивідуальний підхід.</p> <p>Препарати вибору: цефалоспорини переважно 2–3-го покоління (100–150 мг/кг за 2–3 введення). Захищені амінопеніциліни до 100 мг/кг за 3 введення (при очікуваній грампозитивній флорі). Фторхінолони розглядаються як препарати другого вибору, 20 мг/кг за 3 введення в/в, перорально — за 2. При супутній урогенітальній інфекції — відповідні препарати (макроліди, орнідазол, фторхінолони).</p> <p>Комбінована терапія призначається: — при септичному перебігу хвороби; — полірезистентності збудника.</p> <p>Посиндромна терапія (рівень доказовості В) включає:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лікування дегідратації шляхом рідинного навантаження. 2. Дезінтоксикація — інфузійне введення (фізіологічний розчин, реосорбілакт 5 мл/кг за добу за 2 введення, ксиліт). 3. При гіпертермії — жарознижувальні. 4. При больовому синдромі — антиспастичні препарати, ріабал. 5. Пробіотики, протигрибкові препарати «+» — запобігання рецидиву (рівень доказовості А): профілактичне лікування уросептиком (фурагін, фурамаг, бісептол, канефрон протягом 1–3–6 місяців, 1/3–1/4 добової дози на ніч із загальною тривалістю до 2 років. Застосовується як амбулаторний етап лікування: <ul style="list-style-type: none"> — дітям молодшого віку; — при ризику рецидивів ІСС; — за наявності аномалій розвитку СВШ; — при супутній урогенітальній інфекції; — хронічних ІСС; — нейрогенному сечовому міхурі; — нейрогенних розладах сечовипускання; — тривалій іммобілізації. <ol style="list-style-type: none"> 1. Резерв: лікування вакцинами, бактеріофагами. 2. Лікування гострого циститу та безсимптомної бактеріурії обов'язкове, щоб уникнути ускладнень (тривалість до 7–10 днів — уросептиком, до 5–7 днів — антибіотиком залежно від культурального посіву сечі, потім показано профілактичне лікування 1/3–1/4 дози уросептика на ніч протягом 1–6 місяців з огляду на рекомендації гінеколога, уролога та результати цистоскопії та рентген-обстеження)
Критерії якості лікування	Підтверджується даними клінічної практики [16–34]	<ul style="list-style-type: none"> — Забезпечення ремісії хвороби; — кількості рецидивів; — переходу гострої ІСС в хронічну;

Закінчення табл.

1	2	3
		<p>— швидкість прогресування процесу до розвитку хронічної ниркової недостатності;</p> <p>— швидкість наростання порушення функції нирок, якість, тривалість життя</p>
A.2.3.5. Катамнестичне спостереження		
Збереження ремісії до 2 років при циститі, 3 роки — при гострій інфекції, 5 років — при хронічному пієлонефриті свідчить про одужання	Підтверджується даними клінічної практики [33, 34]	<p>В період ремісії щорічне обстеження в нефрологічному відділенні.</p> <p>Амбулаторно — огляд лікарем загальної практики — сімейної медицини або педіатром 1–2 рази на місяць у перший рік та щоквартально в подальшому, нефролог поліклініки — 1 раз на 3–4 місяці.</p> <p>Під час огляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дотримання рекомендацій стаціонару; — загальний стан та фізичний розвиток дитини; — адекватність питного режиму; — артеріальний тиск; — наявність сечового синдрому; — виникнення побічних ефектів від отриманої терапії; — режимні заходи щодо регулярного сечовипускання та дефекації; — регулярність обстеження у фахівців; — усунення чинників, які провокують погіршення стану, а саме: стреси, переохолодження, ГРВІ, інсоляції, хронічні вогнища інфекції); — профілактика небажаних статевих актів; — профорієнтація підлітків. <p>При необхідності лікування інфекцій пам'ятати про нефротоксичність препаратів.</p> <p>Вакцинація можлива за індивідуальним графіком профілактичних щеплень з обов'язковим попереднім обстеженням під наглядом нефролога</p>
A.2.3.6. Реабілітація		
Санаторно-курортне лікування показане в ремісії ІСС	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 за № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю), редакція від 06.09.2013 р.	<p>Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем — дитячим нефрологом, педіатром.</p> <p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дієта, відповідно до рН сечі, з обмеженням гострих страв, або стіл № 5; — кліматотерапія; — адекватність питного режиму, за 30 хв до їжі
Тривалість санаторно-курортного лікування	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 за № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю), редакція від 06.09.2013 р.	24–30 днів

А.3. Етапи діагностики та лікування. Медико-організаційна технологія формування маршрутів пацієнтів з ІСС на рівні госпітального округу



В. Основні клінічні та параклінічні ознаки ІСС (рівень доказовості 2, 3).

— ІСС вважається гострою за тривалості її перебігу до 3 міс.;

— підвищення температури тіла не асоціюється з ІСС, виявлення джерела інфекції як причини лихоманки знижує ймовірність ІСС у дітей;

— наявна підвищена надлобкова та поперекова чутливість при клінічному обстеженні дитини є корисною ознакою в алгоритмі діагностики ІСС;

— наявність дизуричних розладів та збільшення частоти сечовипускань, зміна кольору сечі помітно збільшують ймовірність наявності ІСС;

— каламутна сеча та сеча з неприємним запахом є «червоними прапорцями» в алгоритмі лабораторної діагностики ІСС;

— наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСС: позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*) з чутливістю 45–60 % і специфічністю 85–98 %;

— діагностика ІСС у дітей раннього віку за допомогою *The Diagnosis of Urinary Tract Infection in Young Children (DUTY)* є корисною для виключення ІСС;

— оцінка пацієнта за *Gorelick Scale score* та оцінка за допомогою UTICalc (<https://uticalc.pitt.edu/>) є корисними інструментами для виключення ІСС у дітей віком до 5 років;

— методи візуалізації при ІСС включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура;

— при рецидиві ІСС у дітей до 5 років з 3-го епізоду інфекції показане проведення мікційної цистографії навіть за відсутності патологічних змін за даними УЗД сечової системи, у хлопчиків до 1 року — із другого епізоду.

А.4. Ресурсне забезпечення виконання протоколу А.4.1. Вимоги до установ, які надають первинну медичну допомогу

А.4.1.1. Кадрові ресурси. Первинна медична допомога (ЦПМД) — лікар загальної практики — сімейний лікар, медична медсестра. Медична медсестра повинна володіти знаннями щодо надання інформації хворим стосовно правильного забору аналізів сечі, профілактики ІСС. За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей (нефролог, уролог).

Вторинна амбулаторно-поліклінічна допомога (БЛЛ I та II рівнів) — лікар-педіатр, лікар-нефролог, лікар-уролог, медичні сестри. Медична медсестра повинна володіти знаннями щодо надання інформації хворим стосовно правильного забору аналізів сечі, профілактики ІСС, догляду за хворим з ІСС, принципів лікування, тобто отримала спеціальну підготовку для роботи з нефрологічними хворими.

А.4.2. Вимоги до установ, які надають спеціалізовану та високоспеціалізовану медичну допомогу

А.4.2.1. Кадрові ресурси. Вторинна стаціонарна спеціалізована допомога: БЛЛ I рівня — лікар-педіатр. БЛЛ II — лікар-нефролог, лікар-уролог. Високоспеціалізована медична допомога — лікар-нефролог,

А.5. Індикатори якості медичної допомоги

№ п/п	Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
1	Наявність у закладі УКПМД, СУЛПМД надання медичної допомоги хворим дітям з ІСС	100 %	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання × 100 / загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб). Володіння лікарями технологіями УКПМД, СУЛПМД	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Наявність у закладі клінічної, бактеріологічної лабораторій	100 %	Кількість дітей, яким проведено культуральне дослідження сечі × 100 / кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ІСС	Наявне обладнання для дослідження сечі (мікроскопічне та культуральне) і наявність фізичних осіб для роботи
3	Наявність в історії хвороби/амбулаторній карті записів щодо оцінки стану пацієнта, проведених основних діагностичних заходів, необхідність додаткових, план лікування, контроль та корекція	100 %	Перевірка наявності	Проведення всіх лікувально-діагностичних, методично-організаційних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Частка хворих з ІСС, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС	100 %	Кількість дітей з ІСС, у яких проводилась оцінка факторів ризику ускладненої ІСС × 100 / кількість дітей із діагнозом ускладненої ІСС	Проведення діагностично-лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

лікар-уролог. Медична медсестра повинна володіти знаннями щодо надання інформації хворим стосовно правильного забору аналізів сечі, профілактики ІСС, догляду за хворим з ІСС, принципів лікування, тобто отримала спеціальну підготовку для роботи з нефрологічними хворими. За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей (ЛОР, гінеколог, офтальмолог).

А.4.3. Матеріально-технічне забезпечення

Наявність клінічної, бактеріологічної лабораторій, приладів для апаратних методів дослідження (УЗД, рентгенологічне обстеження, цистоскопія) у ЗОЗ. Медикаменти. Витратний матеріал.

Даний спільний узгоджений локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи містить зміни та доповнення до чинного на регіональному рівні протоколу надання медичної допомоги дітям із нефрологічною патологією «Про впровадження спільних узгоджених локальних протоколів надання медичної допомоги дітям з нефрологічною патологією у лікувально-профілактичних закладах Чернівецької області», наказ Департаменту охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації за № 124 від 06.03.2017 р. [7].

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

Список літератури

1. Expert Panel on Pediatric Imaging; Karmazyn B.K., Alazraqui A.L., Anupindi S.A. et al. ACR Appropriateness Criteria® Urinary Tract Infection-Child. *J. Am. Coll. Radiol.* 2017 May. 14(5S). S362-S371. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.028.
2. Korbel L., Howell M., Spencer J.D. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr. Int. Child Health.* 2017 Nov. 37(4). 273-279. doi: 10.1080/20469047.2017.1382046.
3. Baligyan E., Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr. Rev.* 2018 Jan. 39(1). 3-12. doi: 10.1542/pir.2017-0007.
4. Clark C.J., Kennedy W.A. 2nd, Shortliffe L.D. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol. Clin. North Am.* 2010. 37(2). 229-41. doi: 10.1016/j.ucl.2010.03.009.
5. Budnik T.V. Topical issues of urinary tract infection in infants. *Child's Health.* 2020. 15(1). 49-59. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196758.
6. Diachuk M.D., Gruzjeva T.S. Population morbidity monitoring as a basis for the development of treatment and preventive measures. *One Health and Nutrition Problems of Ukraine.* 2019. 1(50). 67-74. doi: 10.33273/2663-9726-2019-50-1-67-74
7. Medico-social rationale for the optimized model of the specialized nephrology care delivery for the children with infectious inflammatory diseases of the urinary system at the regional level [Text]: the author's abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences: 14.02.03 — social medicine, 14.01.10 — pediatrics. V.V. Bezruk; Ministry of Health of Ukraine, P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. Kyiv, 2021. 44 p. Bibliography: p. 34-39.
8. Chang S.L., Shortliffe L.D. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr. Clin. North Am.* 2006 Jun. 53(3). 379-400. doi: 10.1016/j.pcl.2006.02.011.
9. Simões e Silva A.C., Oliveira E.A. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015 Nov-Dec. 91(6 Suppl. 1). S2-10. doi: 10.1016/j.jped.2015.05.003.
10. Schlager T.A. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol. Spectr.* 2016 Oct. 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016.
11. Robinson J.L., Finlay J.C., Lang M.E. et al. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr. Child Health.* 2014 Jun. 19(6). 315-25. doi: 10.1093/pch/19.6.315.
12. Stephens G.M., Akers S., Nguyen H., Woxland H. Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. *Prim. Care.* 2015 Mar. 42(1). 33-41. doi: 10.1016/j.pop.2014.09.007.
13. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2010 Nov 15. 82(10). 1252-6.
14. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ.* 1999 Oct 30. 319(7218). 1173-5. doi: 10.1136/bmj.319.7218.1173.
15. Alper B.S., Curry S.H. Urinary tract infection in children. *Am. Fam. Physician.* 2005 Dec 15. 72(12). 2483-8.
16. Aktualni pytannya nefrologiyi v praktyci simejnogo likarya [Tekst]: navchalnyj posibnyk. Yu.V. Voronenko; red.; Yu.V. Voronenko, O.G. Shekera, D.D. Ivanov. Kyiv: Vydavec Zaslavskyy O.Yu., 2015 (in Ukrainian).
17. Budnik T.V., Mordovec Ye.M. Rezultaty vyvchennya mikrobiologichnogo portreta infekciyi sechovoyi systemy v ditej m. Kyieva ta Kyivskoyi oblasti. *Pochky.* 2016. 2. 21-5. (in Ukrainian)
18. Kanegaye J.T., Jacob J.M., Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics.* 2014. 134(3). 523-529.
19. Velasco R., Benito H., Mozun R. et al.; Group for the Study of Febrile Infant of the RiSEUP-SPERG Network. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr.* 2015. 104(1). e39-e44.
20. Butler C.C. et al. Childhood urinary tract infection in primary care: a prospective observational study of prevalence, diagnosis, treatment, and recovery. *British Journal of General Practice.* 2015. 65(633). 217-223. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp15X684361>
21. Verbakel J.Y., Lemingre M.B., De Burghraeve T. et al. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. *BMC Med.* 2016. 14(1). 131.
22. Diaz M.G., Garcia R.P., Gamero D.B. et al. Lack of accuracy of biomarkers and physical examination to detect bacterial infection in febrile infants. *Pediatr. Emerg. Care.* 2016. 32(10). 664-668.
23. Alastair D. Hay et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol. Assess.* 2016. 20(51). 1-294. doi: 10.3310/hta20510
24. Duong H.P., Wissing K.M., Tram N., Mascart G., Lepage P., Ismaili K. Accuracy of automated flow cytometry-based leukocyte counts to rule out urinary tract infection in febrile children: a prospective cross-sectional study. *J. Clin. Microbiol.* 2016. 54(12). 2975-2981.
25. Chaudhari P.P., Monuteaux M.C., Shah P., Bachur R.G. The importance of urine concentration on the diagnostic performance of the urinalysis for pediatric urinary tract infection. *Ann. Emerg. Med.* 2017. 70(1). 63-71.

26. Felt J.R., Yurkovich C., Garshott D.M. et al. The utility of real-time quantitative polymerase chain reaction genotype detection in the diagnosis of urinary tract infections in children. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2017. 56(10). 912-919.
27. Shaikh N., Hoberman A., Hum S.W. et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr*. 2018. 172(6). 550-556.
28. Chaudhari P.P., Monuteaux M.C., Bachur R.G. Microscopic bacteriuria detected by automated urinalysis for the diagnosis of urinary tract infection. *J. Pediatr*. 2018. 202. 238-244.
29. Mitiku E., Amsalu A., Tadesse B.T. Pediatric urinary tract infection as a cause of outpatient clinic visits in southern Ethiopia: a cross sectional study. *Ethiop. J. Health Sci*. 2018. 28(2). 187-196.
30. Tzimenatos L., Mahajan P., Dayan P.S. et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. *Pediatrics*. 2018. 141(2). e20173068.
31. Shaikh N., Shope M.F., Kurs-Lasky M. Urine specific gravity and the accuracy of urinalysis. *Pediatrics*. 2019. 144(5). e20190467.
32. Boon H.A., Van den Bruel A., Struyf T., Gillemot A., Bul-lens D., Verbakel Jan Y. Clinical Features for the Diagnosis of Pediatric Urinary Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*. 2021. 19(5). 437-446. DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.2684>
33. 't Hoen L.A., Bogaert G., Radmayr C., Dogan H.S., Nijman R.J.M., Quaedackers J., Rawashdeh Y.F., Silay M.S., Tekgul S., Bhatt N.R., Stein R. Corrigendum to "Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children" [*J. Pediatr. Urol*. 2021. 17. 200-207]. *J. Pediatr. Urol*. 2021 Aug. 17(4). 598. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.06.022. Epub 2021 Jul 19. Erratum for: *J. Pediatr. Urol*. 2021 Apr. 17(2). 200-207. PMID: 34294583.
34. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text> — Назва з екрану.
35. Безрук В.В., Безрук Т.О., Годованець О.С., Юрнюк С.В., Веля М.І., Сенюк Б.П. Клініко-лабораторна характеристика, вікові, гендерні та адміністративно-територіальні відмінності інфекцій сечових шляхів у дитячого населення та вибір раціональної антибактеріальної терапії. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. 3(33). 81-5. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.4

Отримано/Received 08.05.2022

Рецензовано/Revised 25.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2022 ■

Information about authors

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

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

S.P. Fomina, MD, PhD, Leading Research Fellow of the Department of Pediatric Nephrology of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7483-9712>

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

O.I. Pervozvanska, Doctor of the Department of nephrology of the Municipal Non-Profit Enterprise «City children's clinical hospital», Chernivtsi, Ukraine

T.R. Andriyчук, Doctor of the Department of nephrology of the Municipal Non-Profit Enterprise «City children's clinical hospital», Chernivtsi, Ukraine

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

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², S.P. Fomina³, T.P. Andriyчук⁴, O.I. Pervozvanska⁴, T.R. Andriyчук⁴

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

⁴Municipal Non-Profit Enterprise «City children's clinical hospital», Chernivtsi, Ukraine

Standardization of provision of medical care for children: joint agreed local clinical protocol of medical care for children with urinary tract infections at the level of the hospital district

Abstract. In the modern development of medicine, the issue of providing medical care on the basis of evidence-based and personalized medicine becomes especially relevant. The system of standardization of medical care is focused on the development and implementation of medical and technological documents that help the doctor to act effectively in specific clinical situations, avoiding ineffective actions and interventions. The article highlights the ap-

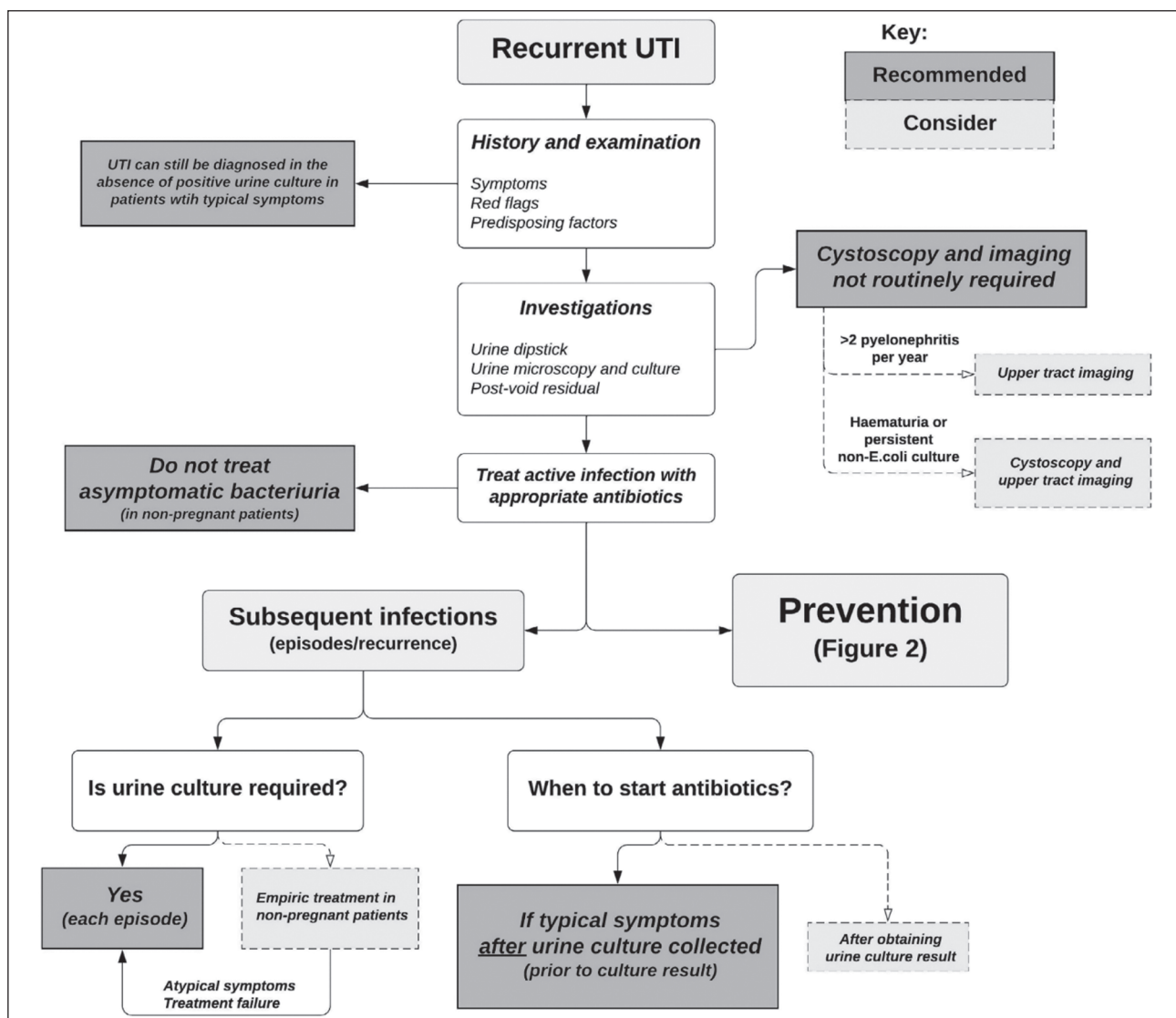
proaches to improving the quality of medical care for children at the regional level - a joint agreed local clinical protocol for medical care for children with urinary tract infections (coordination of the patient's clinical route and standardization of diagnostic, therapeutic and preventive measures in health care facilities at the level of the hospital).

Keywords: urinary tract infections; children

Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women

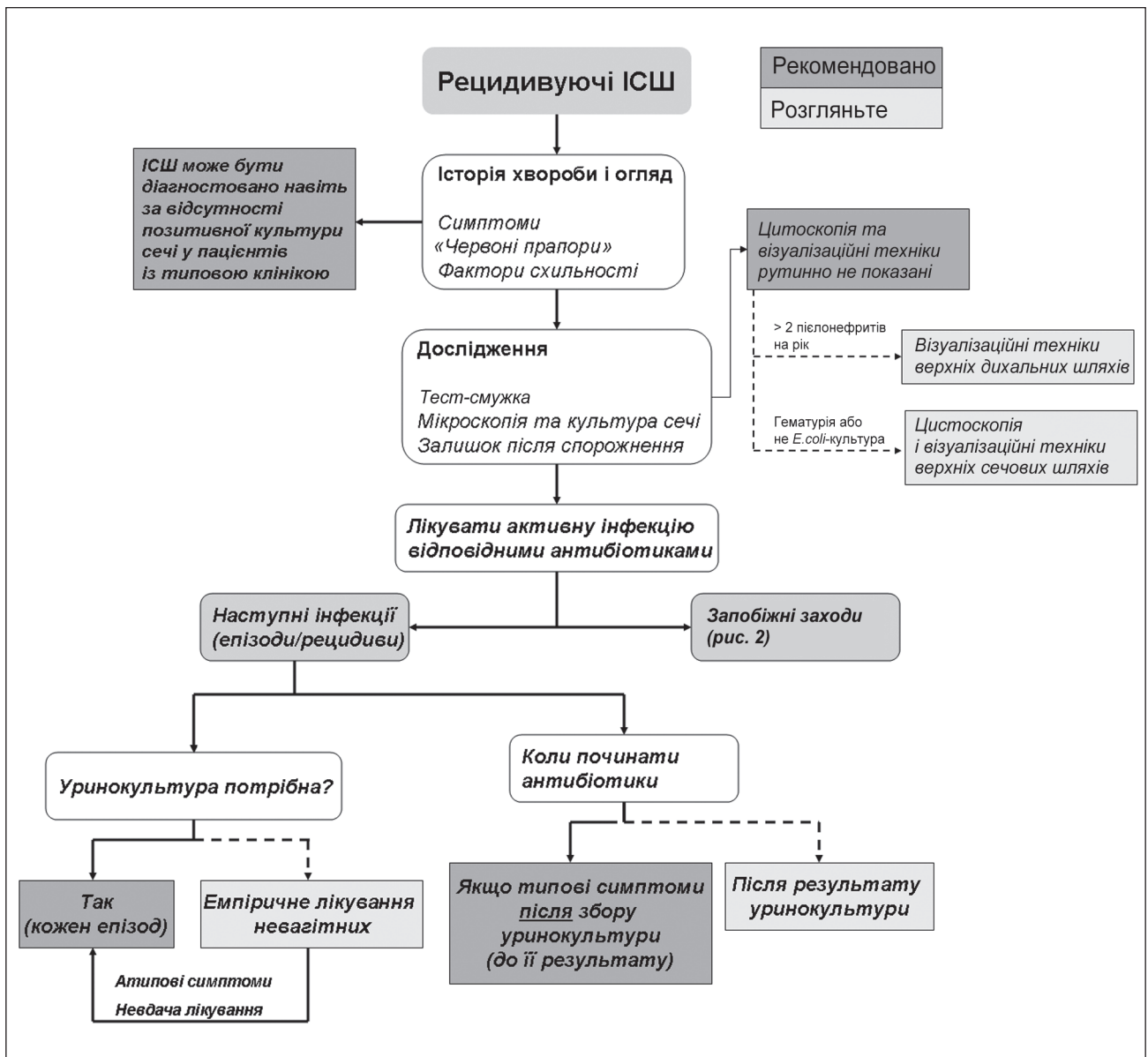
Рекомендації рекомендацій: лікування рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів у жінок

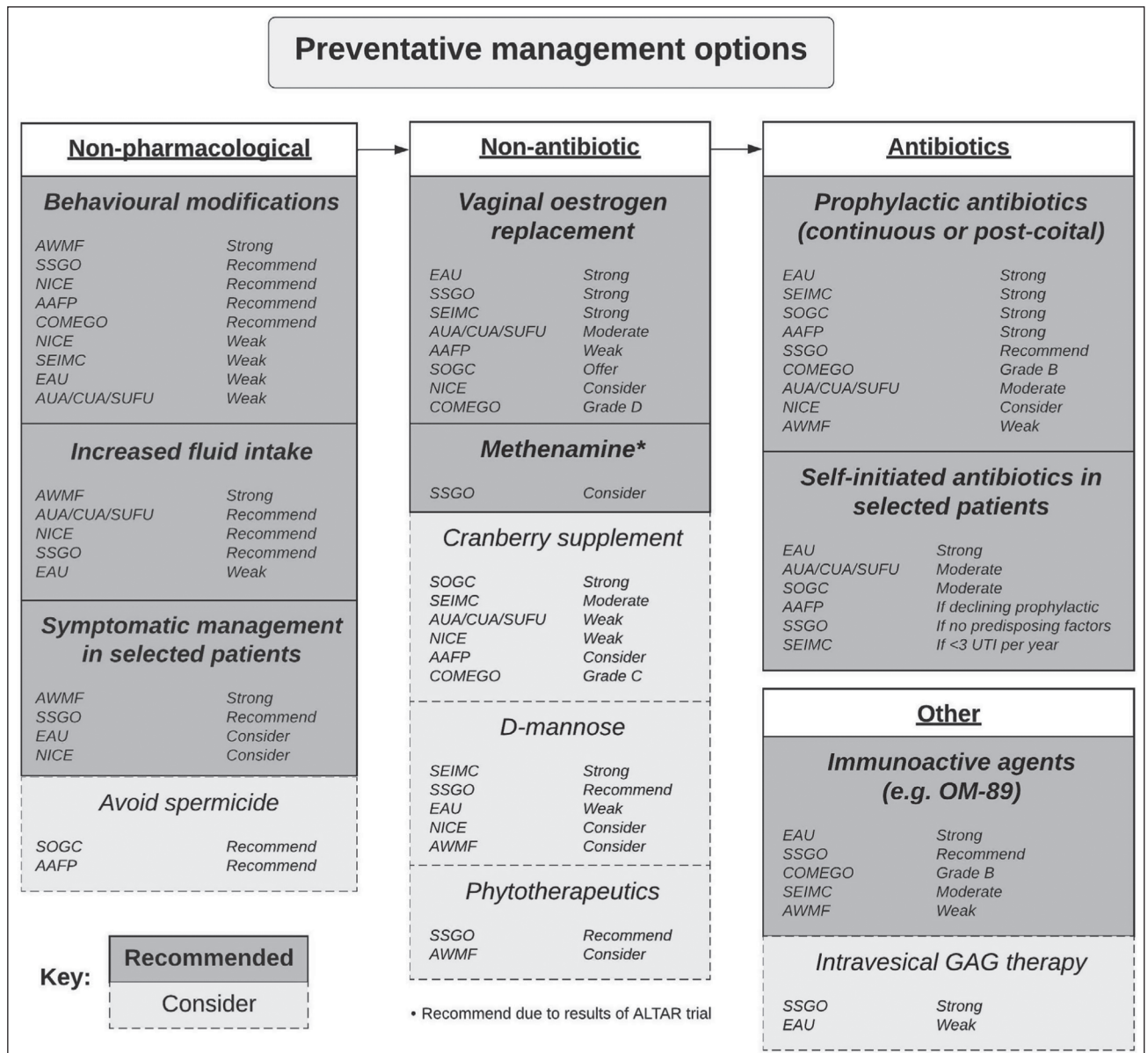
Michael Kwok^{1,2,3}, Stephen McGeorge^{1,2}, Johanna Mayer-Coverdale⁴, Bianca Graves⁴, David L. Paterson^{5,6}, Patrick N.A. Harris^{6,7}, Rachel Esler^{1,2}, Caroline Dowling⁸, Sumudu Britton^{5,9} and Matthew J. Roberts^{1,3,6}

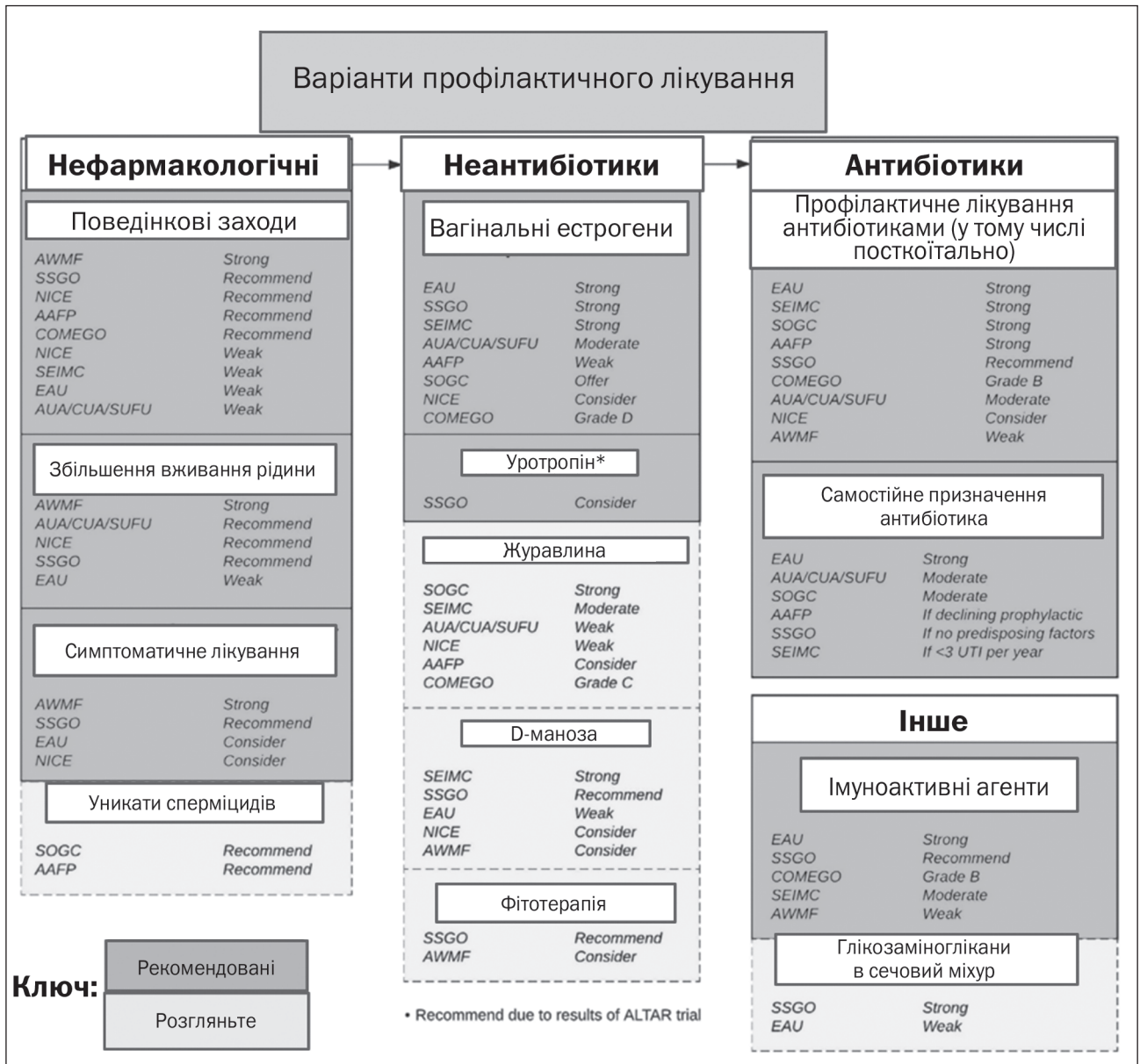


¹Department of Urology, Royal Brisbane and Women’s Hospital, ²Faculty of Medicine, University of Queensland, ⁴Herston ID Institute (HEIDI), ⁵Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women’s Hospital, ⁶Faculty of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research, ⁷Central Laboratory, Pathology Queensland, Brisbane, ³Department of Urology, Redcliffe Hospital, Redcliffe, ⁹Infection and Inflammation Program, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Herston, Qld and ⁸Department of Urology, Eastern Health, Melbourne, Vic., Australia

Цитування: Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J., Graves B., Paterson D.L., Harris P.N.A., Esler R., Dowling C., Britton S., Roberts M.J. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int.* 2022 May 17. doi: 10.1111/bju.15756. Epub ahead of print. PMID: 35579121.







Іванов Д.Д.

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

Перитонеальний діаліз у 2022 році: сучасний ренесанс?

Резюме. Огляд присвячений методу перитонеального діалізу як замісної ниркової терапії при хронічній хворобі нирок (ХХН) 5-ї стадії. Близько 10 % світового населення страждає на ХХН, але поширеність та захворюваність мають виражені відмінності у різних регіонах світу, що пов'язано із соціальними та економічними умовами. Основними напрямками нирково-замісної терапії на сьогодні залишаються гемодіаліз та перитонеальний діаліз, розпочинати які рекомендовано при ХХН 5-ї стадії. Обидва методи є ефективними та мають подібні показники виживання та смертності. Обидва успішно використовуються в усьому світі, однак перитонеальний діаліз є менш ресурсовитратним, що робить його методом вибору у багатьох менш забезпечених країнах. Перевагами перитонеального діалізу можуть бути: коротша тривалість сесій, менше обмеження пересування пацієнта, знаходження у родинному колі та краща якість життя за оцінками самих пацієнтів. Проводяться множинні дослідження із покращення надійності та якості перитонеального діалізу, у тому числі покращення доступу та профілактики інфекцій. Через низку епідеміологічних, соціоекономічних та екологічних проблем у світі, ймовірно, перитонеальний діаліз переживає власне відродження з усе більш широкою імплементацією у практиці нирково-замісної терапії.

Ключові слова: перитонеальний діаліз; хронічна хвороба нирок 5-ї стадії; нирково-замісна терапія; тривалість життя при хронічній хворобі нирок

Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається одним із лідерів захворюваності та смертності у всьому світі. Руйнівний ефект хвороби посилюється із старінням популяції, погіршенням екологічних та соціоекономічних умов у деяких регіонах, зростанням серцево-судинної захворюваності та цукрового діабету, що тісно пов'язано із компрометацією функції нирки [1, 2].

На сьогодні приблизно 10 % світового населення страждає на ХХН, але поширеність та захворюваність мають виражені відмінності у різних регіонах світу, що здебільшого пов'язано із соціальними та економічними умовами, вартістю та доступністю медичної допомоги, рівнем навчання населення та медичного персоналу, технічним забезпеченням, наявністю або браком державних керівництв [3–5].

Іншим важливим фактором є варіабельність стратегій окремих країн щодо термінальної ХХН, не всім регіонам вдається ефективно запобігати розвитку ХХН

із супутніми ускладненнями. Неоднорідними у світі є також дані щодо своєчасного виявлення хвороби та наявності методів лікування, включаючи діаліз та трансплантацію, при цьому багато обмежень обумовлені економічними, законодавчими та етичними факторами [1–6].

Невідповідність наявних статистичних даних спонукає до пошуку та уніфікації ефективних стратегій, розробки універсальних керівництв з призначення діалізу та вибору його типу. Така ініціатива була запропонована Міжнародним товариством нефрологів разом із Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Протягом 2021–2022 років очікується оцінка світових потреб населення у нирково-замісній терапії (НЗТ), її вартості, стандартизація та поліпшення ефективності та доступності [6–9].

Основними напрямками нирково-замісної терапії на сьогодні залишаються гемодіаліз (ГД) та перитонеаль-

ний діаліз (ПД), обидва методи успішно використовуються в усьому світі [1, 2, 10].

Сучасні настанови KDIGO рекомендують розпочинати діаліз при ХХН 4–5-ї стадії (рШКФ 15–29 мл/хв/1,73 м² та < 15 мл/хв/1,73 м² відповідно). При цьому більшість пацієнтів, які розпочинають діаліз, мають рШКФ 5–10 мл/хв/1,73 м², що підпадає під категорію термінальної ХХН (ХХН5) [2].

Важливо пам'ятати, що вибір методу діалізу часто залежить не тільки від загального стану пацієнта та супутніх ускладнень, але й від ресурсів місцевих органів охорони здоров'я, економічних умов, відстані до діалізного центру тощо. Окрім цього, багато країн не мають державних організаційних протоколів та доступу до міжнародних протоколів, що утруднює ефективний підхід до пацієнта та компрометує якість лікування ХХН [6, 8].

Важливо розуміти, що визначною перевагою ПД порівняно з ГД є значно менша ресурсовитратність, що робить його безумовним фаворитом у країнах із більш низьким рівнем доходу. Під «ресурсами» у даному випадку слід розуміти технологічні та економічні можливості, наявність кваліфікованого медичного та технічного персоналу, відповідних приміщень та можливості безперервного нагляду, що потребує ГД [8, 9].

Окрім менших витрат та більшої зручності, ПД показав себе ефективним у політиці «ініціального ПД». Пацієнтів розвинених країн консультували із наданням можливості самостійного вибору методу діалізу. Близько 25 % пацієнтів робили вибір на користь ПД із відповідною освітньою програмою та подальшим ефективним дотриманням. Було зазначено також більш сприятливе управління анемією у пацієнтів на ПД, оскільки не відбувається значної крововтрати порівняно з ГД, тому дози заліза/стимуляторів еритропоєзу будуть нижчими [6, 12].

У віддалених термінах складно оцінити різницю ефективності лікування між двома методами. Протягом перших двох років від початку терапії ПД та ГД демонструють подібну ефективність, хоча подовження термінів дослідження не дозволяє отримати чіткої картини [8].

Однак одне з останніх ретроспективних когортних досліджень (Sinabra et al., 2021) порівняло ці два найважливіших методи НЗТ та їх роль у житті пацієнтів із термінальною ХХН, у житті їх родин та у світовій системі охорони здоров'я загалом і у країнах із середнім рівнем доходу зокрема. Дослідження порівнювало також смертність пацієнтів на хронічному ГД або ПД з метою визначення факторів, що впливали на смертність.

Аналіз включав понад 12 тисяч пацієнтів із веденням до 5 років, з яких 57,4 % на початку отримували ПД. Загальна смертність становила 14 подій на 100 пацієнто-років (95% довірчий інтервал (ДІ) 13,61–14,42). Грубі показники смертності були нижчі у пацієнтів на ГД — 12,4 події на 100 пацієнто-років (95% ДІ 11,7–12,8) проти ПД — 15,5 подій на 100 пацієнто-років (95%

ДІ 14,9–16,1). Однак при використанні параметричної моделі виживання Gompertz спосіб діалізу не мав значної кореляції зі смертністю (відношення ризиків ГД проти ПД 1,0, 95% ДІ 0,9–1,1). Після аналізу відповідності балів схильності (PSM) кумулятивні функції подій смертності не мали статистичної відмінності між ГД та ПД ($p = 0,88$).

Як висновок зазначається, що відсутність статистично вірогідних відмінностей щодо смертності між ГД та ПД у країнах із середнім рівнем доходу може полегшити вибір методу діалізу у всьому світі, який перш за все буде ґрунтуватись на доступності ресурсів [12].

Bitar et al. (2021) підтвердили попередні результати, засвідчуючи 5-річне виживання 90 % пацієнтів на домашньому ГД та 88 % — на автоматизованому ПД, відношення ризиків становило 1,1 (95% ДІ 0,52–2,4). Час до отримання ниркового трансплантата або переміщення до діалізного центру не змінився, вихідні характеристики пацієнтів на ГД та ПД були подібними. Таким чином, встановлено, що показники виживаності та смертності не мали значних статистичних відмінностей для ГД та ПД [13].

Незважаючи на те, що у багатьох західних країнах ГД частково витіснив ПД із широкого застосування, простота та нижча вартість ПД залишались переважною опцією вибору у малозабезпечених країнах [6, 7, 9]. Пандемія COVID-19, що розпочалась у 2019 році, внесла свої корективи у зв'язку із масовим закриттям та перепрофілюванням гемодіалізних центрів та загальним обмеженням мобільності населення. У багатьох країнах ПД знову став основним методом НЗТ як надійна, безпечна та доступна альтернатива ГД, що може проводитись удома. При цьому доступні множинні схеми, що дозволяють оптимізувати режим, спираючись на загальний стан пацієнта, а наявність сучасних біосумісних розчинів дозволяє робити позитивні прогнози зі зниження смертності та технічної помилки.

Цей досвід може бути ключовим моментом вибору тактики ведення пацієнта у несприятливих епідеміологічних умовах, тому що відсутність потреби у переміщенні потенційно обмежує соціальні контакти, передачу ГРВІ та внутрішньолікарняних інфекцій, адже інфекційний контроль є важливою ланкою ведення пацієнтів із ХХН та тих, які перебувають на діалізі [14, 15].

Індивідуальні співбесіди із пацієнтами показують здатність їх та їхніх родин самостійно обрати метод лікування, при цьому пацієнти, які обирали домашній догляд та ПД, демонстрували вищу обізнаність щодо стану власного здоров'я та здатність до самостійного догляду. Позитивний вплив мав також фактор знаходження у родинному колі, що поліпшувало емоційний стан пацієнта та толерантність до терапії [16].

Свідомий вибір тактики з адекватним консультуванням пацієнта та підтримкою зі сторони медичних працівників є важливою ланкою для покращення перебігу та прогнозу ХХН.

Оцінка якості життя є важливим показником у всесвітній охороні здоров'я, якому приділяється все більше уваги. ХХН є одним із багатьох хронічних захворювань зі значним впливом на емоційний та соціальний статус пацієнта.

Дослідження у В'єтнамі порівняло показники якості життя у пацієнтів, які перебували на ГД і ПД щонайменше протягом трьох місяців. У дослідженні взяли участь 178 пацієнтів, з яких 73,6 % перебували на ГД, а 26,4 % — на ПД. Старший вік та пептична виразка були факторами, що знижували якість життя, але цей показник був вищим у групі ПД. Тому ПД запропонований як більш прийнятний метод лікування ХХН для поліпшення якості життя, особливо у старших пацієнтів та тих, які мають пептичну виразку [17].

Подібне дослідження у Марокко до оцінки показника якості життя додало стан когнітивної функції пацієнта при термінальній ХХН. Обидва показники були вищими у групі ПД ($p = 0,03$, $p = 0,04$) порівняно із групою ГД, що сильніше відчувала «тягар хвороби» [18].

Пацієнти у Китаї після початку пандемії COVID-19, окрім складнощів переміщення, декларували тривожність та депресію, ознаки стресу та безсоння. Пацієнти на ПД показали кращий контроль цих симптомів порівняно з тими, які були на ГД та у яких ці симптоми мали більш виражені прояви [19].

Дослідження Vera et al. (2021) порівняло різні методи ПД у 160 пацієнтів і продемонструвало гнучкість, адаптивність та ефективність цього методу, оскільки лише 25 (15,6 %) пацієнтів перейшли на ГД [19].

Італійські лікарі цього року за результатами власного дослідження запропонували більш широке впровадження короткого катетера типу Vicenza short, модифікованого Tenckhoff, у якого коротшою є інтраперитонеальна частина. Впровадження було запропоновано Міжнародним товариством перитонеального діалізу (ISPD). Було оцінено персистенцію катетера протягом 12 місяців, інфекції вхідного/вихідного отвору, виникнення перитоніту, вісцеральні пошкодження та значні крововтрати відповідно до керівництв ISPD. Досвід виявився позитивним — 12-місячна персистенція катетера становила 88,91 % при його лапароскопічному розташуванні у 93,75 %. Інфікування вихідного отвору та каналу протягом 30 днів становило 0,75 та 2,2 % відповідно. Частка вісцеральних пошкоджень становила 0,75 %. Випадків значної крововтрати не було.

Таким чином, встановлено, що використання вкороченого катетера для ПД є простим, зручним та безпечним методом із вкрай низьким ризиком інфекційних та інших ускладнень [20, 21].

Одним із метааналізів за 2021 рік також було продемонстровано перевагу лапароскопічного методу встановлення катетера для запобігання інфекційним ускладненням [22].

Профілактика інфекційних ускладнень загалом є актуальною для обох методів діалізу.

Для покращення локальної імунокomпетенції при ПД сьогодні пропонується використання ад'ювантних імунomodляторів — це інноваційна методика покращення локальної імунокomпетенції і запобігання ураженню/втраті функції очеревини [14].

Однак цікавим є те, що за наявності ускладнень пролонговане призначення антибіотиків на додатковий тиждень у пацієнтів із ПД-пов'язаним перитонітом не показало покращення результатів лікування, а тому зайве і не рекомендоване ISPD [21, 23].

Інше цікаве дослідження (Farkas et al., 2021) оцінювало ефективність використання гентаміцину у лікуванні інфекцій, пов'язаних із ПД. Незважаючи на широке внутрішньоперитонеальне застосування цього препарату при інфекціях, пов'язаних із ПД, не було достатньої кількості вірогідних даних щодо здатності такого лікувального режиму досягнути бажаних таргетних значень фармакодинаміки у крові та діалізаті.

Дані фармакокінетики у дослідженні було отримано у мультидозовому дослідженні у 24 пацієнтів, які отримували гентаміцин внутрішньоперитонеально у середній дозі 0,6 мг/кг маси тіла. Ймовірність досягнення цілі успішності лікування (співвідношення $\text{Stax/MIC} > 10$) і токсичності (плазматична $\text{AUC} < 120 \text{ мг} \cdot \text{год/л}$) визначалась при лікувальних інтраперитонеальних режимах з дозами від 0,3 до 1,2 мг/кг щодобово, із часом витримки від 2 до 6 годин, протягом двотижневого курсу. Ймовірність досягнення цілі успішності лікування була підтверджена при використанні усіх рекомендованих режимів (MIC становила від 1 до 2 мг/л з дозою $\geq 0,6 \text{ мг/кг}$), але найбільш адекватний результат було отримано при найвищій дозі 1,2 мг/кг. Отримання значень токсичності нижче від контрольної позначки (плазматична $\text{AUC} < 120 \text{ мг} \cdot \text{год/л}$) є можливим при будь-яких режимах із дозуванням $\leq 0,6 \text{ мг/кг}$.

Базуючись на отриманій моделі, дослідники встановили, що доза гентаміцину 0,6 мг/кг є достатньою для лікування із $\text{MIC} \leq 2 \text{ мг/л}$ без значного системного ризику. Доза 1,2 мг/кг є необхідною для досягнення фармакодинамічної цілі для ефективності клінічної точки розриву 4 мг/л, але, ймовірно, призводить до ранніх токсичних ефектів, що є визначальними у контексті функції нирки [24].

Багато уваги приділяється також екологічним проблемам, пов'язаним із виготовленням та переробкою розчинів для діалізу. Так, стоїть питання про якість очистки та можливості повторного використання води для ГД, але існують ризики інфікування. ПД з цієї точки зору має перевагу завдяки можливості використання менших об'ємів діалізату із максимальною інтенсивністю дози [6, 13].

Не в останню чергу заслуговує на увагу пропаганда здорового способу життя та рухової активності у пацієнтів, що знаходяться на ПД. Незважаючи на брак поширення рекомендацій, світові центри ПД звітують про ефективність проведених освітніх програм, завдяки яким пацієнти працюють над фізіологічними та психологічними причинами обмеження рухової актив-

ності із поліпшенням їхнього емоційного та фізичного стану та зростанням оцінки якості життя як результатом [25, 26].

Для покращення якості життя та управління хворобою у пацієнтів на ПД нещодавно було розроблено допоміжний інструмент самостійної оцінки «CARABLE», що включав когнітивні та сенсорні параметри. За результатами трьохетапного дослідження, 75 % пацієнтів не потребували додаткової допомоги від медичного персоналу і виявили повну самостійність в управлінні процедурою. Інструмент є корисним як для пацієнта, так і для медичного персоналу, надає змогу покращити таргетність та якість управління ХХН [27].

На превеликий жаль, сьогодні Україна знаходиться у стані повномасштабної війни з російським окупантом. Після 24 лютого наше життя змінилось. Ми живемо в реаліях ракетних обстрілів, коли кожен день може бути останнім. Тому важливо дотримуватись правил безпеки, не ігнорувати повітряні тривоги, спускатись у бомбосховища або адаптовані безпечні місця. На жаль, пацієнти, які обрали лікування методом гемодіалізу, не мають можливості швидкого реагування на повітряні тривоги, тому що прикуті до апарата.

Тому очевидним вибором при лікуванні ХХН у наших реаліях є метод ПД, що дозволяє проводити нирково-замісну терапію і знаходитися в безпечному для пацієнта місці.

Основні повідомлення

1. Близько 10 % світового населення страждає на ХХН, але її поширеність та захворюваність має виражені відмінності у різних регіонах світу, що пов'язано із соціальними та економічними умовами.

2. Основними напрямками нирково-замісної терапії на сьогодні залишаються гемодіаліз та перитонеальний діаліз, початок яких рекомендований при ХХН 5-ї стадії.

3. Обидва методи є ефективними та мають подібні показники виживаності та смертності.

4. Обидва методи успішно використовуються в усьому світі, однак перитонеальний діаліз є менш ресурсозатратним, що робить його методом вибору у багатьох менш забезпечених країнах.

5. Перевагами перитонеального діалізу можуть бути: коротша тривалість сесій, менше обмеження пересування пацієнта, знаходження у родинному колі та краща якість життя за оцінками самих пацієнтів.

6. Проводяться численні дослідження із покращення надійності та якості перитонеального діалізу, у тому числі покращення доступу та профілактики інфекцій.

7. Через низку епідеміологічних, соціоекономічних та екологічних проблем у світі, ймовірно, перитонеальний діаліз переживає власне відродження із усе більш широкою імплементацією у практику нирково-замісної терапії.

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

Список літератури

1. Bello A.K., Levin A., Lunney M., Osman M.A., Ye F., As-huntantang G., et al. *Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions.* International Society of Nephrology, Brussels, Belgium, 2019.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter. Suppl. 2013. 3. 1-150.*
3. Yang C.-W., Harris D.C.H., Luyckx V.A., Nangaku M., Hou F.F., Garcia Garcia G., et al. *Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. Kidney International Supplements. 2020. 10(1). e24-e48. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.010.*
4. Luyckx V. et al. *Preventing CKD in Developed Countries. Kidney International Reports. 2019. 5. Iss. 3. 263-277.*
5. Ameh O. et al. *Preventing CKD in Low- and Middle-Income Countries: A Call for Urgent Action. Kidney International Reports. 2020. 5. Iss. 3. 255-262.*
6. Sola L., Levin N.W., Johnson D.W., Pecoits-Filho R., Aljubori H.M., Chen Y., et al. *Development of a framework for minimum and optimal safety and quality standards for hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney International Supplements. 2020. 10(1). e55-e62. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.009.*
7. Luyckx V.A., Smyth B., Harris D.C.H., Pecoits-Filho R. *Dialysis funding, eligibility, procurement, and protocols in low- and middle-income settings: results from the International Society of Nephrology collection survey. Kidney International Supplements. 2020. 10(1). e10-e18. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.005.*
8. Klinger M., Madziarska K. *Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients. Adv. Clin. Exp. Med. 2019 Jan. 28(1). 133-135. doi: 10.17219/acem/76751. PMID: 30156388.*
9. Swanepoel C.R., McCulloch M.I., Abraham G., Donner J.-A., Alrukhaimi M.N., Blake P.G., et al. *Challenges for sustainable end-stage kidney disease care in low-middle-income countries: the problem of the workforce. Kidney International Supplements. 2020. 10(1). e49-e54. doi: 10.1016/j.kisu.2019.11.007.*
10. *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (2020).* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
11. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., Agodoa L.Y., Albertus P., Ayanian J., et al. *US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases. 2017. 69(3). A7-A8.*
12. Sanabria R.M., Vesga J.I., Johnson D.W., Rivera A.S., Butirago G., Lindholm B., Sanchez R. *Blood Purif. 2021 Dec 10. 1-11. doi: 10.1159/000520518. Online ahead of print.*
13. Bitar W., Helve J., Honkanen E., Rauta V., Haapio M., Finne P. *Similar survival on home hemodialysis and automated peritoneal dialysis: an inception cohort study. Nephrol. Dial. Transplant.*

2021 Aug 7. *gfab233*. doi: 10.1093/ndt/gfab233. Epub ahead of print. PMID: 34363472.

14. Hausinger R., Schmaderer C., Heemann U., Bachmann Q. Innovationen in der Peritonealdialyse [Innovations in peritoneal dialysis]. *Nephrologe*. 2021 Nov 12. 1-7. German. doi: 10.1007/s11560-021-00542-x. Epub ahead of print. PMID: 34786026; PMCID: PMC8588934.

15. Wilkie M., Davies S. Peritoneal Dialysis in the time of COVID-19. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2020. 089686082092165. doi: 10.1177/0896860820921657.

16. Funderup J., Jensen J.D., Lomborg K. Shared decision-making in dialysis choice has potential to improve self-management in people with kidney disease: A qualitative follow-up study. *J. Adv. Nurs*. 2021 Apr. 77(4). 1878-1887. doi: 10.1111/jan.14726. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33336465.

17. Huong Quynh Bui T., Que Tran P., Truc Y., Nguyen N., Nguyen B. Quality of life assessment in patients on chronic dialysis: comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis at a national hospital in Vietnam. *Trop. Med. Int. Health*. 2021 Dec 7. doi: 10.1111/tmi.13709. Epub ahead of print. PMID: 34873785.

18. Chrift Alaoui A., Touti W., Al Borgi Y., Sqalli Houssaini T., El Rhazi K. Comparison of quality of life in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis in a Moroccan city. *Semin. Dial*. 2021 Oct 26. doi: 10.1111/sdi.13034. Epub ahead of print. PMID: 34704278.

19. Yu J.Y., Kim J.S., Hong C.M., Lee K.Y., Cho N.J., Park S., Gil H.W., Lee E.Y. Psychological distress of patients with end-stage kidney disease undergoing dialysis during the 2019 coronavirus disease pandemic: A cross-sectional study in a University Hospital. *PLoS One*. 2021 Dec 3. 16(12). e0260929. doi: 10.1371/journal.pone.0260929. PMID: 34860844; PMCID: PMC8641873.

20. Vera M., Cheak B.B., Chmelíčková H., Bavanandan S., Goh B.L., Abdul Halim A.G., et al. Current clinical practice in adapted automated peritoneal dialysis (aAPD) — A prospective, non-interventional study. *PLoS One*. 2021 Dec 9. 16(12). e0258440. doi: 10.1371/journal.pone.0258440. PMID: 34882678; PMCID: PMC8659299.

21. Cullis B., Al-Hwiesh A., Kilonzo K., McCulloch M., Niang A., Nourse P., et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Perit. Dial. Int*. 2021 Jan. 41(1). 15-31. doi: 10.1177/0896860820970834. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33267747.

22. Agarwal A., Whitlock R.H., Bamforth R.J., Ferguson T.W., Sabourin J.M., Hu Q., et al. Percutaneous Versus Surgical Insertion of Peritoneal Dialysis Catheters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Kidney Health Dis*. 2021 Nov 8. 8. 20543581211052731. doi: 10.1177/20543581211052731. PMID: 34795905; PMCID: PMC8593295.

23. Szeto C.C., Ng J.K., Wing-Shing Fung W., Chan G.C., Cheng P.M., Lai K.B., et al. Extended antibiotic therapy for the prevention of relapsing and recurrent peritonitis in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *Clin. Kidney J*. 2021 Jan 17. 14(3). 991-997. doi: 10.1093/ckj/sfaa256. PMID: 34840733; PMCID: PMC8612137.

24. Farkas A., Oikonomou K., Ghanbar M., Villaurda P., Varghese J., Lipman J., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2021 Dec 13. AAC0167921. doi: 10.1128/AAC.01679-21. Online ahead of print.

25. Bennett P.N., Bohm C., Harasemiw O., et al. Physical activity and exercise in peritoneal dialysis: international society for peritoneal dialysis and the global renal exercise network practice recommendations. *Perit. Dial. Int*. 2021. 0(0). 08968608211055290.

26. Lee L., Scholes-Robertson N., Manera K. Exercising my right as a patient: Reflections on physical activity and exercise in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int*. 2021 Dec 9. 8968608211064152. doi: 10.1177/08968608211064152. Epub ahead of print. PMID: 34886739.

27. Devia M., Vesga J., Sanchez R., Sanabria R.M., Figueiredo A.E. Development of an instrument to assess self-management capacity of patients receiving peritoneal dialysis: CAPABLE. *Perit. Dial. Int*. 2021 Dec 9. 8968608211059897. doi: 10.1177/08968608211059897. Epub ahead of print. PMID: 34886728.

Отримано/Received 17.05.2022

Рецензовано/Revised 28.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2022 ■

Information about author

Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

Dmytro D. Ivanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Peritoneal dialysis in 2022: an accidental renaissance?

Abstract. The review focuses on peritoneal dialysis as a renal replacement therapy for stage 5 chronic kidney disease (CKD). About 10 % of the world's population suffers from CKD, but its prevalence and incidence vary widely across the world due to social and economic conditions. The main areas of renal replacement therapy today are haemodialysis and peritoneal dialysis, the beginning of which is recommended for CKD stage 5. Both methods are effective and have similar survival and mortality rates. Both techniques are used successfully around the world, but peritoneal

dialysis is less resource-intensive, making it the method of choice in many less affluent countries. The advantages of peritoneal dialysis can be: shorter sessions, limited patient movement, being in the family circle and better quality of life according to the patients themselves. Numerous studies are being conducted to improve the reliability and quality of peritoneal dialysis, including access and prevention of infections.

Keywords: peritoneal dialysis; chronic kidney disease stage 5; renal replacement therapy; life expectancy in chronic kidney disease

Чуб О.І.^{1,2}, Решетняк С.О.³, Думанський Ю.В.⁴, Мальцев А.В.³¹Медичний центр «Рішон», м. Харків, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна³Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна⁴Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

Гідронефротична форма мультикістозної дисплазії нирки, що ускладнилась септичним пієлонефритом: клінічний випадок у дорослої людини

Резюме. Мультикістозна диспластична нирка (МКДН) — це рідкісна вада розвитку структури ниркової паренхіми, що характеризується наявністю множинних не сполучених між собою кіст різного розміру, розділених диспластичною паренхімою, які поглинають кору нирки, що призводить до розвитку нефункціонуючої нирки з відсутністю нормальної архітектоніки чашко-мискової системи. Захворюваність на МКДН становить приблизно 1 : 4300 новонароджених, при цьому чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. У пацієнтів із МКДН було описано безліч супутніх аномалій сечовивідних шляхів, частіше — контралатеральної нирки. Найбільш значущим урологічним дефектом є міхурово-сечовідний рефлюкс контралатеральної нирки. У нашому клінічному випадку саме мультикістозна диспластична нирка ускладнилась гідронефротичною трансформацією і септичним обструктивним пієлонефритом, що розвинулись на тлі недіагностованого вазоренального конфлікту.

Ключові слова: мультикістозна диспластична нирка; гідронефроз; ускладнений пієлонефрит; нефротомія; антибактеріальні препарати

Кістозні захворювання нирок у дорослих — це гетерогенна група захворювань, що характеризуються наявністю множинних кіст у нирках [1]. Ці захворювання класифікують на спадкові, набуті або кістозні хвороби, що розвиваються, на підставі їх патогенезу. **Спадкові захворювання** включають автосомно-домінантний полікістоз нирок, медулярно-кістозну хворобу нирок, хворобу фон Гіппеля — Ліндау і туберозний склероз. **Набуті стани** включають кістозну хворобу нирок, що розвивається в пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. **Кістозні захворювання нирок, що розвиваються**, включають локалізовану кістозну хворобу нирок, мультикістозну диспластичну нирку й медулярну губчасту нирку. Останніми роками виявлено багато молекулярних і клітинних механізмів, що беруть участь у патогенезі кістозних захворювань нирок

[2–4]. Спадкові кістозні захворювання нирок характеризуються генетичними мутаціями, які призводять до дефектів у структурі й порушення функції первинних війок епітеліальних клітин ниркових каналців, аномальної проліферації епітелію каналців і підвищеної секреції рідини, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку кіст нирки. Краше розуміння цих патофізіологічних механізмів на сьогодні є основою для розробки більш цільового лікування цих розладів. Візуалізація поперечного зрізу надає корисну інформацію щодо діагностики, спостереження, прогнозування й оцінки відповіді на лікування при кістозних захворюваннях нирок [1, 5, 6]. Диференціальну діагностику кістозних захворювань нирок подано в табл. 1.

Мультикістозна диспластична нирка (МКДН) — це дисплазія нирок, що характеризується наявністю мно-

жинних, не сполучених між собою кіст різного розміру, розділених диспластичною паренхімою, які поглинають кору нирки, що призводить до розвитку нефункціонуючої нирки з відсутністю нормальної архітекtonіки чашко-мискової системи. Це рідкісна вада розвитку, яка за класифікацією належить до вад розвитку структури ниркової паренхіми, що пов'язано з атрезією системи зачатків сечоводу на метанефральній стадії розвитку матки з порушенням нормального нефрогенезу [7]. Захворюваність на МКДН становить приблизно 1 : 4300 новонароджених, при цьому чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. МКДН може бути сімейним захворюванням, але найчастіше виникає спорадично. Більшість випадків МКДН виявляються під час ультразвукового дослідження плода, і про них повідомляють вже на 15-му тижні вагітності. Дослідження показали, що

МКДН виникає у 53 % випадків у лівій нирці й у 47 % випадків — у правій нирці [7–9].

МКДН може бути односторонньою, двосторонньою або сегментарною і може додатково класифікуватися як проста чи складна. Проста МКДН визначається як одностороння дисплазія з нормальною контралатеральною ниркою, але з компенсаторною гіпертрофією контралатеральної нирки і без супутніх сечостатевих аномалій. Складна МКДН визначається як двостороння дисплазія контралатеральної нирки або сечостатеві аномалії. МКДН можуть бути пов'язані з низкою інших дефектів, що включають ротаційні або позиційні аномалії, гіпоплазію, ділянку дисплазії, міхурово-сечовідний рефлюкс, уретероцеле, обструкцію мисково-сечовідного сегмента. Міхурово-сечовідний рефлюкс є найбільш поширеною нирковою аномалією в пацієнтів

Таблиця 1. Диференціальна діагностика кістозних захворювань нирок

Захворювання	Тип успадкування	Сімейний анамнез	Клінічні прояви
Автосомно-рецесивний полікістоз нирок	АР	Брати і сестри (25 %)	~ 1 із 20 000. Неонатальна смертність у 30 %; фенотип Поттера; біліарна дисгенезія (вроджений фіброз печінки, дилатація внутрішньопечінкових жовчних проток), що призводить до портальної гіпертензії і холангіту
Ниркові кісти й MODY5	АД	<i>De novo</i> мутації (часто делеції) у 50 %	Ниркові кісти або вади розвитку у 90 %, цукровий діабет — у 45 %, гіпомагніємія — у 40 %, аномалії розвитку сечостатевих шляхів — у 20 %, гіперурикемія — у 20 %, підвищення рівня печінкових ферментів — у 15 %
Комплекс туберозного склерозу	АД	Відсутній у двох третин сімей	~ 1 із 10 000 живонароджених. Ураження шкіри (ангіофіброми обличчя, навколонігтьова фіброма, гіпомеланотичні плями, шагреневі плями) > 90 %; церебральна патологія (кортикальний бугор, субепендимальна гігантоклітинна астроцитоматоз) — 90 %; ниркова (полікістоз нирок, ангіоміоліпоми) — 50–70 %; гамартоми сітківки — 50 %; лімфангіолейоміоматоз
PKD1-TSC contiguous gene syndrome	АД	Часто спонтанна поява	Тяжкий АДПКН у ранньому віці, полікістозні нирки з нирковими ангіоміоліпомами, часто з'являється після першого року життя
Хвороба фон Гіппеля — Ліндау	АД	Мутації <i>de novo</i> у 20 %	~ 1 із 36 000. Мозочкова й спінальна гемангіобластома; ангіоми сітківки; серозні цистаденоми й нейроендокринні пухлини підшлункової залози; феохромоцитоматоз; карцинома нирок
Медулярно-кістозна хвороба нирок	АД	Рідко	Повільно прогресуюче захворювання нирок; медулярні кісти (але рідко в сім'ях із МКХН 2-го типу [тепер відомий як ADTKD-UMOD]); гіперурикемія і подагра при медулярно-кістозній хворобі нирок 2-го типу (тепер відома як ADTKD-UMOD); нирки від маленького до нормального розміру
Медулярна губчаста нирка	Невідомо	Повідомляється про сімейну кластеризацію	~1 на 5000. Медулярний нефрокальциноз; камені в нирках
Прості ниркові кісти	Набуті	Ні	Звичайні; збільшення кількості й розмірів з віком; нормальна функція нирок; нирки нормального розміру
Набута кістозна хвороба нирок	Набуті	Ні	Часто зустрічається в пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю; множинні кісти, пов'язані з нормальними або зменшеними розмірами нирок

Примітки: АР — автосомно-рецесивний; АД — автосомно-домінантний; MODY5 — цукровий діабет дорослого типу в молодих; МКХН — медулярно-кістозна хвороба нирок; АДПКН — автосомно-домінантний полікістоз нирок.

із МКДН, що зустрічається приблизно у 25 % випадків. Двостороння МКДН несумісна з життям [10–12].

При односторонньому ураженні мультикістозна нирка може не мати клінічної симптоматики й бути випадковою знахідкою.

Клінічний випадок гідронефротичної форми мультикістозної дисплазії нирки, що ускладнилась септичним пієлонефритом, у дорослої людини

Пацієнтка М., 40 років, звернулась на консультацію зі скаргами на лихоманку до 40 °С, нудоту, блювання, наростаючу загальну слабкість, неприємні відчуття в правому боці. Вищезазначені скарги турбують упродовж тижня, самостійно приймала антибіотик ципрофлоксацин 1 г на добу, знеболюючі, антипіретики. Без належного ефекту.

З анамнезу життя відомо: 10 років тому пацієнтка була госпіталізована зі схожими скаргами, діагностовано кісти нирок, стеноз пієлоуретерального сегмента. Була проведена люмботомія, пластика пієлоуретерального сегмента. Виписана, зі слів пацієнтки, у стабільному стані. Після чого упродовж 10 років не обстежувалась, не лікувалась.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості — тяжкий, продуктивному контакту пацієнтка доступна, проте на питання відповідає дещо із затримкою. Шкіра бліда. Пальпаторно болючість у правій здухвинній ділянці. Симптом подразнення поперекових м'язів праворуч позитивний. Оцінка показників життєдіяльності: артеріальний тиск 100/70 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 110 уд/хв, частота дихальних рухів — 25/хв.

При ультразвуковому дослідженні: права нирка значно збільшена в розмірах, має численні кістозні порожнини, максимальний розмір до 8,5 × 8,3 см. Уміст

кістозних порожнин — ехо-позитивний. Кортико-медулярна диференціація не простежується. Нирковий синус і паренхіма не диференціюються (рис. 1, 2). Ліва нирка збільшена в розмірах, її об'єм становить 410 см³. Кортико-медулярна диференціація збережена. Товщина паренхіми 26 мм. Чашко-мисковий комплекс — без особливостей.

Дані лабораторних обстежень подано в табл. 2.

З огляду на те, що пацієнтка упродовж 5 днів приймала антибіотик ципрофлоксацин у дозі 1 г, бактеріологічне дослідження крові й сечі є недоцільним.

З урахуванням скарг, даних анамнезу й обстежень був встановлений попередній діагноз: гідронефротична форма мультикістозної дисплазії правої нирки. Ускладнений обструктивний пієлонефрит. Уросепсис.

Пацієнтці в терміновому порядку проведена черезшкірна перкутанна нефростомія справа під ультразвуковим і рентгеноскопичним контролем. Під час і після операції ускладнень не зареєстровано. За добу по дренажу евакуйовано до 1000 мл гнійного вмісту, який досліджено бактеріологічно. Виявлено комбінацію збудників, а саме *P.aeruginosa* 10⁷ КУО/мл і *Enterococcus faecalis* 10⁵ КУО/мл.

Згідно з керівництвами ЕАУ з лікування урологічних інфекцій 2022 року, препаратами вибору для лікування ускладнених інфекцій сечових шляхів із системними симптомами є комбінація аміноглікозидів і В-лактамних антибіотиків (рис. 3) [13].

Призначена терапія: гентаміцин 80 мг внутрішньом'язово 2 рази на добу, цефтріаксон в/в краплинно 4 г на добу. Дезінтоксикаційна і симптоматична терапія.

Уже на другу добу після нефростомії і початку антибактеріальної терапії стан пацієнтки мав значну позитивну динаміку: регрес симптомів інтоксикації, максимальна температура тіла не перевищувала 37,8 °С, постоми — гнійний вміст. На 10-ту добу лікування — стан

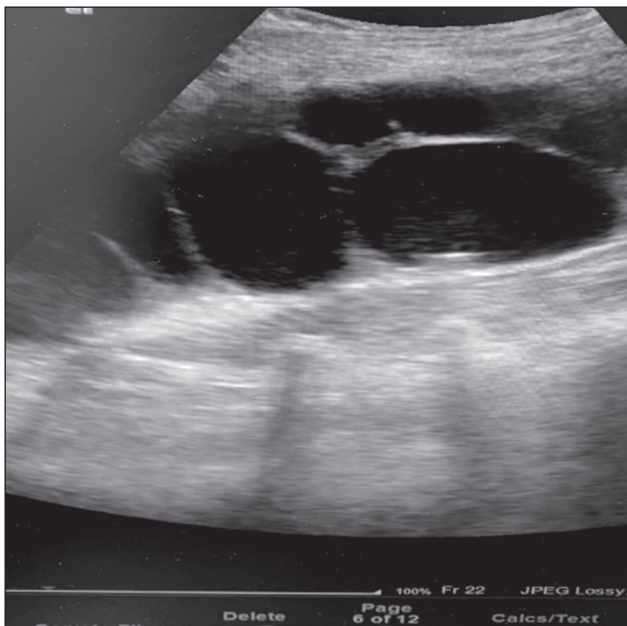


Рисунок 1. УЗД правої нирки. Візуалізуються численні кісти, наповнені гнійним вмістом. Термінальний гідронефроз правої нирки

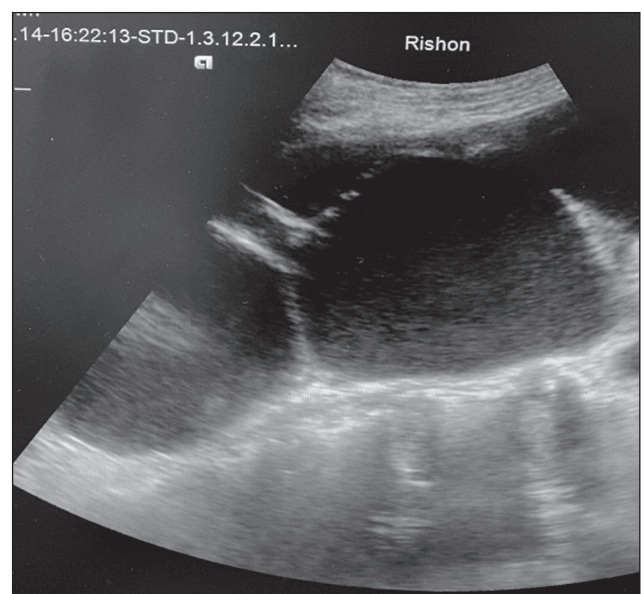


Рисунок 2. УЗД правої нирки. Максимальний розмір кіст до 8,5 × 8,3 см

пацієнтки задовільний, скарг не має. Температура тіла стабільно нормальна, повний регрес інтоксикаційного й болювого синдромів. Динаміка лабораторних показників подана в табл. 3.

Пацієнтці проведена комп'ютерна томографія нирок з уведенням контрастної речовини. Стан після правобічної нефростомії. У правій нирці — множинні кістозні структури. Ниркова паренхіма витончена до 2 мм, архітектоніка порушена, відзначається слабе нерівномірне контрастування паренхіми нирки. Функція нирки не простежується. Сечовід не візуалізується. Надходження контрастної речовини до чашко-мискової системи й сечоводу немає. При проведенні ангіографії ниркових судин виявлено: права ниркова артерія відходить від черевного відділу аорти в типовому місці, діаметр 1,5 мм, аберантна нижньополярна ниркова артерія справа відходить

нижче на 60 мм по передній частині аорти, діаметр 1,3 мм, і живить нижній полюс правої нирки. Ліва нирка та її ангіоархітектоніка — без особливостей (рис. 4–7).

Заключний клінічний діагноз: гідронефротична форма мультикістозної дисплазії правої нирки. Ускладнений обструктивний пієлонефрит. Уросепсис.

Вроджена аномалія розвитку судин правої нирки: аберантна нижньополярна ниркова артерія справа. Вазоренальний конфлікт. Стеноз мисково-сечовідного сегмента правої нирки.

Виписана із стаціонару в задовільному стані з рекомендаціями щодо подальшого хірургічного лікування — нефректомії правої нирки через 1 місяць.

У подальшому в плановому порядку після передопераційної підготовки виконана лапароскопічна нефректомія справа. Час операції становив 68 хв. Рівень

Таблиця 2. Результати обстежень до лікування

Показник (кров)	Результат	Показник (сеча)	Результат
Лейкоцити	16,51 × 10 ⁹ кл/л	Колір	Солом'яний
Гемоглобін	132 г/л	Прозорість	Каламутна
Тромбоцити	411 × 10 ⁹ кл/л	Питома вага	1006
Нейтрофіли	73,7 %	pH	6
Нейтрофіли (абс.)	12,17 × 10 ⁹ кл/л	Білок	0,3 г/л
Лімфоцити	9 %	Нітриди	Не виявлені
Моноцити	14,8 %	Лейкоцити	3830,6/мкл
Еозинофіли	0,2 %	Еритроцити	26,2/мкл
Базофіли	0,6 %	Епітелій	Неплаский 1,6/мкл
ШОЕ	52 мм/год	Циліндри	Гіалінові 2,31/мкл
СРБ	373 мг/л	Бактерії	3418,3/мкл
Біохімія крові			
Креатинін	180 мкмоль/л	Печінкові ферменти	Норма
Сечовина	19 ммоль/л	Калій	4,8 ммоль/л
Натрій	140 ммоль/л	Бікарбонати	18,6

Примітки: тут і в табл. 3: ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; СРБ — С-реактивний білок.

Recommendations	Stength rating
Use the combination of: • amoxicillin plus an aminoglycoside; • a second generation cephalosporin plus an aminoglycoside; • a third generation cephalosporin intravenously as empirical treatment of complicated UTI with systemic symptoms.	Strong
Only use ciprofloxacin proved that the local resistance percentages are < 10 % when: • the entire treatment is given orally; • patients do not require hospitalization; • patient has an anaphilaxis for beta-lactam antimicrobials.	Strong
Do not use ciprofloxacin and other fluoroquinolones for the empirical treatment of complicated UTI in patients from urology department or when patients have used fluoroquinolones in the last six months.	Strong
Manage any urological abnormality and/or underlying complication factors.	Strong

Рисунок 3. Рекомендована терапія ускладнених інфекцій сечових шляхів із системними симптомами (EAU 2022)

інтраопераційної крововтрати — 20 мл. Інтра- і після-операційних ускладнень не зареєстровано.

Гістологічне дослідження: макропрепарат — нирка розміром 12 × 8,5 × 3,5 см, на поверхні тканина неоднорідна, сіро-багряного кольору, з поверхні на більшому протязі визначаються множинні кісти діаметром від 0,2 до 1,5 см сірого кольору, на розрізі вміст серозний, з домішкою пластових мас, стінка гладка, сірого кольору. На розрізі паренхіма різко витончена до 0,2 см, практично не простежується, сіро-білого кольору, визначаються множинні, кістоподібні порожнини, у діаметрі від 1 до 8 см, внутрішня стінка кіст гладка, сірого

кольору, заповнена серозним вмістом, з жовтуватим відтінком.

Мікропрепарат: у досліджуваних препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином, тканина нирки представлена безліччю кіст різної величини, розташованих по всій тканині нирки, вистелених сплосченим епітелієм. Відзначаються дрібні ділянки з тканини нирки, що збереглися, з невеликою кількістю клубочків і каналців. У стромі лімфогістіоцитарна інфільтрація. Миска з осередками розростання сполучної тканини, лімфогістіоцитарною інфільтрацією.

Висновок: мультикістозна дисплазія правої нирки.

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників на тлі терапії

Показник	5-та доба	Кінець в/в лікування	При виписці
Кров			
Лейкоцити	10,5 × 10 ⁹ кл/л	8,4 × 10 ⁹ кл/л	7,1 × 10 ⁹ кл/л
Гемоглобін	130 г/л	130 г/л	126 г/л
Тромбоцити	450 × 10 ⁹ кл/л	398 × 10 ⁹ кл/л	390 × 10 ⁹ кл/л
Нейтрофіли	72,4 %	65,2 %	60,4 %
Лімфоцити	10 %	15 %	21 %
ШОЕ	50 мм/год	45 мм/год	40 мм/год
СРБ	180 мг/л	62 мг/л	28 мг/л
Креатинін	164 мкмоль/л	144 мкмоль/л	118 мкмоль/л
Сечовина	14 ммоль/л	10 ммоль/л	6,8 ммоль/л
Бікарбонати	19,6	21,2	21,6
Сеча			
Питома вага	1010	1016	1015
pH	6	5,5	6
Білок	0,3 г/л	0,2 г/л	0,2 г/л
Нітриди	Не виявлені	Не виявлені	Не виявлені
Лейкоцити	3830,6/мкл	1/2 поля зору	8–10 у п/зору
Еритроцити	26,2/мкл	8–10 у п/зору	1–2 у п/зору
Циліндри	Гіалінові 2,31/мкл	Гіалінові 0–1	Гіалінові 0–1
Бактерії	3418,3/мкл	Багато ++++	Не виявлено



Рисунок 4. Мультикістозна диспластична права нирка. Стан після нефростомії. Вікарна гіпертрофія лівої нирки



Рисунок 5. Мультикістозна диспластична права нирка. Вікарна гіпертрофія лівої нирки

Обговорення

МКДН зазвичай перебігає безсимптомно й тривалий час може залишатися недіагностованою, до дорослого віку. Більшість людей, які мають МКДН і одну нормально функціонуючу нирку, можуть вести нормальне здорове життя. Мультикістозна диспластична нирка може зберігатися без будь-яких змін, збільшення розмірів або навіть піддаватися спонтанній інволюції [14]. У нашому клінічному випадку в пацієнтки кісти нирок були діагностовані в дорослому віці, при першому епізоді інфекції сечових шляхів (ІСШ).

Деякі дослідження демонструють, що дорослих з неускладненою МКДН краще лікувати консервативно [15]. Існує багато суперечливих даних щодо можливості злоякісного переродження МКДН. Більшість повідомлень про такі випадки були пов'язані з пухлинним раком, які розвинулися в пацієнтів із МКДН [12]. Хірургічне втручання при дисплазії нирки потрібне лише тоді, коли збільшена нирка не регресує, викликає обструктивну уропатію, розвивається злоякісне новоутворення або дисплазія нирки стає причиною артеріальної гіпертензії або ІСШ [16]. Оскільки частота ускладнень, таких як артеріальна гіпертензія, злоякісні новоутворення або ІСШ, у випадку МКДН невелика, потреба в хірургічному лікуванні дисплазії нирки виникає доволі рідко. Однак у деяких дослідженнях припускають, що нефункціонуюча МКДН може бути видалена, щоб уникнути ризику розвитку гіпертензії, злоякісного новоутворення та інших ускладнень, однак сама єдина нирка теж є фактором ризику через збільшення частоти контралатеральних аномалій [17]. У нашому клінічному випадку тільки консервативне ведення було неможливим унаслідок обструктивного септичного пієлонефриту нефункціонуючої диспластичної нирки, коли тільки за першу добу після нефростомії було виділено до 1000 мл гнійного вмісту. Крім того, вікарна гіпертрофія лівої

нирки вірогідно вказує на давність процесу, тому епізод пієлонефриту МКДН є фактором ризику розвитку хронічного уросепсису й погіршення функції єдиної функціонуючої нирки до термінальних стадій і необхідності замісної ниркової терапії. Тому подальша нефректомія нефункціонуючої МКДН стала необхідним етапом лікування.

У пацієнтів з МКДН було описано безліч супутніх аномалій сечовивідних шляхів. Найчастішим і потенційно значущим урологічним дефектом є міхурово-сечовідний рефлюкс контралатеральної нирки. Також часто спостерігаються інші аномалії сечовивідних шляхів, такі як обструкція контралатерального мисково-сечовідного сегмента [18]. Наша пацієнтка 10 років тому була прооперована з приводу стенозу мисково-сечовідного сегмента диспластичної нирки, що розвинувся на тлі недіагностованого вазоренального конфлікту — аберантної нижньополярної ниркової артерії справа. Упродовж наступних 10 років вазоренальний конфлікт продовжував бути причиною стенозу мисково-сечовідного сегмента, що тільки погіршувало нормальний пасаж сечі через диспластичну нирку і в кінцевому результаті призвело до гідронефротичної трансформації МКДН з обструктивним септичним пієлонефритом і необхідності нефректомії.

Висновки

Хоча МКДН є рідким захворюванням, скринінгові ультразвукові дослідження можуть запобігти нирковим ускладненням. Крім того, необхідно проводити скринінг на інші супутні аномалії сечових шляхів як у нирці з мультикістозною дисплазією, так і контралатеральній нирці.

Пацієнти з наявністю множинних кіст (3 і більше без обтяженої спадковості та будь-яка кількість кіст у пацієнтів із сімейною історією) обов'язково мають проходити генетичне тестування на мутації генів PKD1, PKD2, PKHD1, MUC1 і MOD.



Рисунок 6. Режим урографії. Функція правої нирки не простежується. Сечовід не візуалізується. Надходження контрастної речовини до чашко-мискової системи й сечоводу немає. Стан після нефростомії. Екскреторна функція лівої нирки збережена

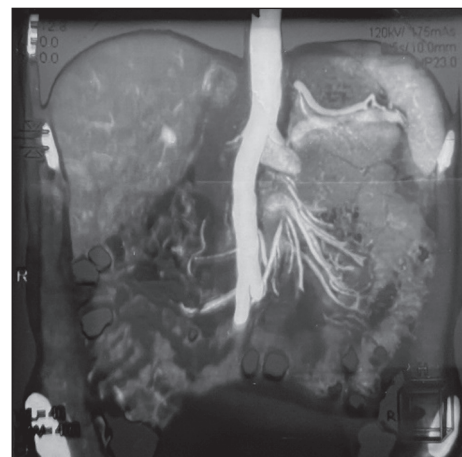


Рисунок 7. Ангіографія ниркових судин. Права ниркова артерія відходить у типовому місці, діаметр 1,5 мм, додаткова ниркова артерія відходить нижче на 60 мм по передній частині аорти, діаметр 1,3 мм, впадає в нижній відділ ниркового синуса/сегмента

Пацієнти з МКДН можуть лікуватися консервативно в разі неускладненого перебігу, а питання щодо нефректомії нефункціонуючої МКДН має вирішуватися індивідуально, з урахуванням клінічних даних пацієнта й оцінки подальших прогнозів якості й тривалості життя.

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

Список літератури

1. Michiel F. et al. *Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24. 1810-1818.
2. Shibata S., Shigeta M., Shu Y. et al. *Initial pathological events in renal dysplasia with urinary tract obstruction in utero.* *Virchows Arch.* 2001. 439. 560-570.
3. Eckoldt F., Woderich R., Smith R.D. et al. *Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia — sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences.* *Fetal Diagn. Ther.* 2004. 19. 163-169.
4. Rahman R.C., Amoreo O. *Multicystic dysplastic kidney: diagnosis and evolution.* *Pediatr. Nephrol.* 2005. 20. 1023.
5. Harris P.C. et al. *Determinants of renal disease variability in ADPKD.* *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010. 17. 131-139.
6. Arlene B. Chapman et al. *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* 2017. P. 108.
7. Alessandrini P., Guys J.M., Lumenta D.B. et al. *Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children.* *Urology.* 2006. 67(3). 603-7.
8. Alexander M., Avni F.E., Collier F. et al. *Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney.* *J. Pediatr.* 2005. 146(6). 759-63.
9. Psooy K. *Multicystic dysplastic kidney in the neonate: the role of the urologist.* *Can. Urol. Assoc. J.* 2010. 4(2). 95-97.
10. Schreuder M.F., Westland R., van Wijk J.A.E. *Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24. 1810-18.
11. John U., Rudnik-Schoneborn S., Zerres K. *Kidney growth and renal function in unilateral multicystic dysplastic kidney disease.* *Pediatric Nephrology.* 1998. 12. 567-571.
12. Bates C.M., Hains D.S., Ingraham S. *Management and etiology of unilateral multicystic dysplastic kidney: a review.* *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24. 233-41.
13. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyère F., Cai T., Geerlings S.E. et al. *EAU Guidelines on Urological Infections.* European Association of Urology, 2022. 78 p.
14. Lewis A.G., Minevich E., Phipps L. et al. *The importance of accurate diagnosis and early close followup in patients with suspected multicystic dysplastic kidney.* *J. Urol.* 1997. 158(3). 1301-4.
15. Bruyn R.D., Gordon I., Rottenberg G.T. *The natural history of the multicystic dysplastic kidney in children.* *Br. J. Radiol.* 1997. 70. 347-50.
16. Ahonen S., Ala-Houhala M., Wikstrom S., Ylinen E. *Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney: if and when?* *Urology.* 2004. 63(4). 768-7.
17. Cohen-Overbeek T.E., Eijk L.V., Hollander N.S. et al. *Unilateral multicystic dysplastic kidney: a combined pre- and postnatal assessment.* *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002. 19. 180-83.
18. Aytac B., Sehitoglu I., Vuruskan H. *Multicystic dysplastic kidney: four-year evaluation.* *Turkish Journal of Pathology.* 2011. 27. 210-14.

Отримано/Received 28.05.2022

Рецензовано/Revised 09.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2022 ■

Information about authors

Olga Chub, PhD, nephrologist, Assistant at the Department of Cardiology, Therapy and Nephrology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7279-1935>.

Sergii Reshetniak, urologist, Training and Research Medical Complex "The University Clinic" KhNMU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6760-4309>.

Yurii V. Dumanskiy, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Leading Researcher of the Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of R. E. Kavetskiy, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2293-0869>.

Andrii Maltsev, Dr. Sci. (Medicine), Prof Department of Urology of the Kharkiv National Medical University, Head of Department Training and Research Medical Complex "The University Clinic" KhNMU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8704-8063>.

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

O.I. Chub^{1,2}, S.O. Reshetniak³, Yu.V. Dumanskiy⁴, A.V. Maltsev³

¹Medical Center "Rishon", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³Training and Research Medical Complex "The University Clinic" of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁴Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of R. E. Kavetskiy, Kyiv, Ukraine

Clinical case of hydronephrotic form of multicystic dysplastic kidney complicated by pyelonephritis in adults

Abstract. Multicystic dysplastic kidney (MCDK) is a renal dysplasia characterized by the presence of multiple cysts that are non-communicating, varying in size, separated by dysplastic parenchyma that consume the renal cortex resulting in a non-functional kidney with the absence of a normal pelvocaliceal system. The incidence of MCDK is approximately 1 : 4300 of live births, with males being affected more often than females. Many concurrent urinary tract abnormalities have been described in pa-

tients with MCDK. The most common and potentially significant urologic defect seen is vesico-ureteral reflux to the contralateral kidney. In our clinical case, multicystic dysplastic kidney complicated by hydronephrotic transformation and septic obstructive pyelonephritis, which developed on the base of undiagnosed vasorenal conflict.

Keywords: multicystic dysplastic kidney; hydronephrosis; complicated pyelonephritis; nephrostomy; antibacterial agents



Пам'ятка пацієнту

Біопсія нирки

Біопсія нирки є важливим дослідженням (золотим стандартом) для діагностики гломерулонефритів, деяких тубулоінтерстиціальних захворювань нирок тощо.

Що таке біопсія нирки?

Під час біопсії нирки невелика частина ниркової тканини вилучається за допомогою спеціальної атравматичної голки, потім зразок досліджується під мікроскопом. Біопсія нирки проводиться для точної діагностики типу гломерулонефриту, особливо на тлі системного червоного вовчака, деяких тубулоінтерстиціальних захворювань, окремих нефропатій тощо.

Коли рекомендується проводити біопсію нирки?

При деяких захворюваннях нирок, коли навіть детальний анамнез, фізичний огляд та планові обстеження не дозволяють установити правильний діагноз. У таких пацієнтів біопсія нирки може надати додаткову інформацію, що сприятиме встановленню правильного діагнозу. Найчастіше показаннями до біопсії нирки є наявний у сечі білок понад 1 г/л, швидке підвищення рівня креатиніну крові (зниження рШКФ) та ураження нирок на тлі системного червоного вовчака.

Як допомагає біопсія нирки?

Біопсія нирки допомагає встановити конкретний, точний діагноз деяких невизначених захворювань нирок, наприклад гломерулонефриту, деяких тубулоінтерстиціальних захворювань тощо. Завдяки цій інформації нефролог може планувати ефективну стратегію лікування й орієнтувати пацієнтів та їхні сім'ї щодо тяжкості захворювання та прогнозу його перебігу.

За допомогою якої методики проводиться біопсія нирки?

Найпоширеніший метод — це черезшкірна тонко-гольова біопсія (зазвичай проводиться в амбулаторних умовах), під час якої спеціальна голка проникає через шкіру в нирку. Іншим методом, який рідко застосовують, є відкрита біопсія, яка вимагає хірургічного втручання (проводиться в операційній).

Як проводиться біопсія нирки?

— Пацієнта госпіталізують, та він/вона надає свою згоду на проведення процедури.

— До проведення біопсії необхідно переконатися, що кров'яний тиск та коагулограма (аналіз крові на згортання) у межах норми. Якщо людина приймає препарати, що запобігають згортанню крові (наприклад, аспірин та клопідрогель), то рекомендується припинити прийом цих медикаментів щонайменше за 1–2 тижні до біопсії.

— З метою точного визначення положення нирок та місця біопсії проводять УЗД або КТ.

— Пацієнта просять лягти обличчям донизу — на живіт, спираючись на подушку або рушник. Під час процедури пацієнт у свідомості, не спить. Маленьким дітям біопсію нирки проводять під загальним наркозом, дитина спить.

— Після належного очищення шкіри місце біопсії знеболюють місцевим анестетиком, щоб мінімізувати дискомфорт і біль. За допомогою спеціальної голки для біопсії з нирки вилучають 2 або 3 невеликі нитки/стовпчики ниркової тканини. Потім ці зразки потрапляють до патологоанатома для гістопатологічного дослідження.

— Після процедури місце біопсії притискають, щоб запобігти кровотечі, та накладають холод на місце пункції. Пацієнт повинен суворо дотримуватись постільного режиму впродовж 2 годин, виписують пацієнта цієї ж доби.

— Пацієнту слід уникати важкої роботи чи фізичних вправ щонайменше 2–4 тижні після біопсії.

Чи є ризики від проведення біопсії нирки?

Як і при будь-якій хірургічній процедурі, після біопсії нирки в деяких пацієнтів можуть виникнути ускладнення. Помірний біль або дискомфорт у місці проколу, виділення червонуватої сечі один-два рази не рідкість, але зазвичай минають самостійно. У рідкісних випадках при тривалій кровотечі може знадобитися допомога лікаря. У вкрай рідкісних випадках тяжкої тривалої кровотечі вдаються до екстреного видалення нирки.

Іноді отриманої тканини нирки буває недостатньо для діагностики (приблизно 1 з 20 випадків). Тоді може знадобитися повторна біопсія нирки. Також повторна біопсія буває необхідною при тривалому лікуванні хвороб нирок, зазвичай не раніше ніж через 2 роки.

Підготував проф. Д.Д. Іванов ■