



Цей сайт призначений для медичних працівників

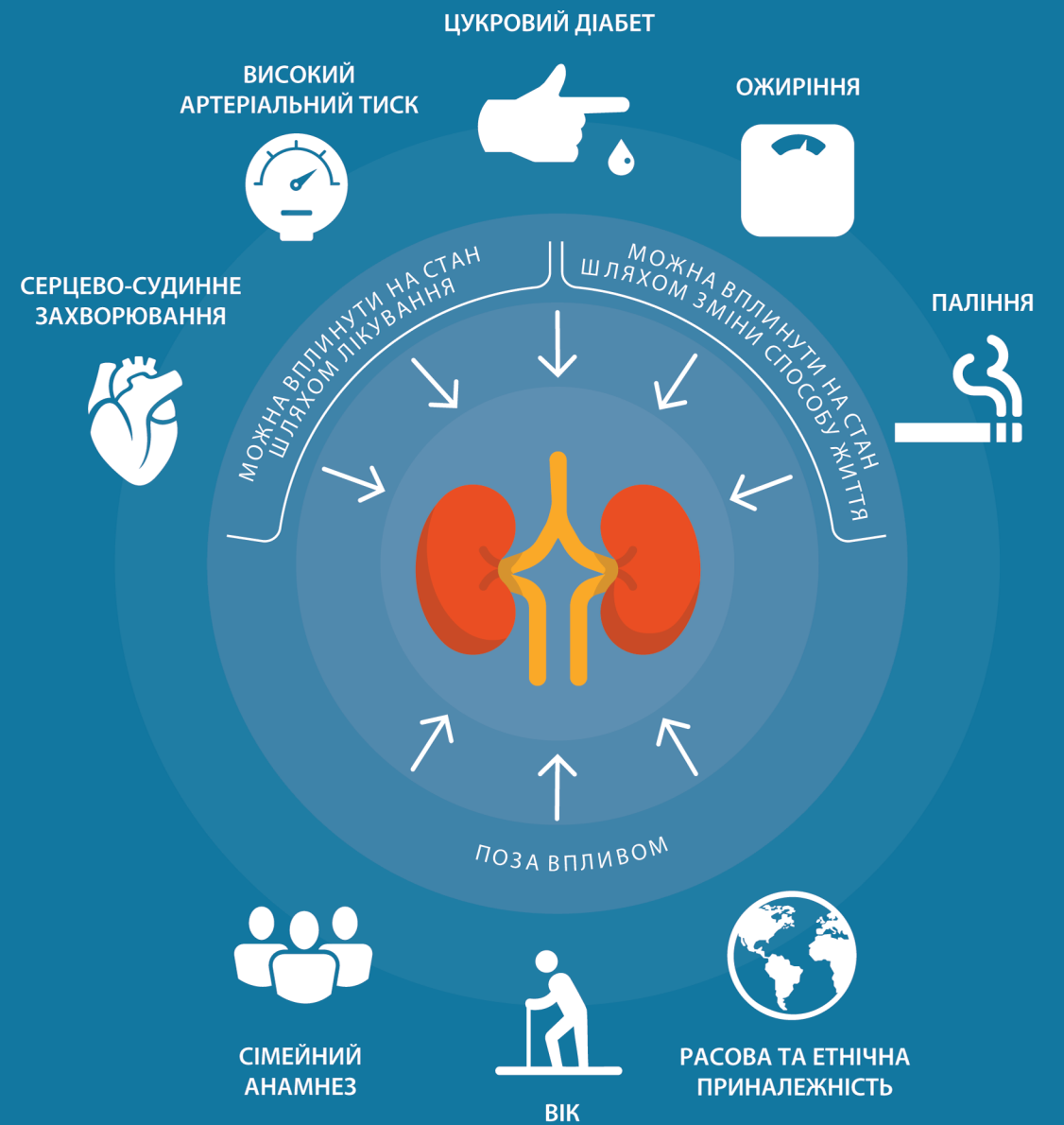
ЗМЕНШІТЬ ВНУТРІШНЬОКЛУБОЧКОВИЙ ТИСК ДІАГНОСТУЙТЕ ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК



www.diagnostuytehhn.com.ua

ДІЗНАЙТЕСЯ БІЛЬШЕ ПРО ВАЖЛИВІСТЬ
ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

ГРУПИ РИЗИКУ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ОБСТЕЖЕННЯ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК



Ghaderian SB et al. J Renal Inj Prev. 2014;3(4):109-110. Courser WG et al. Kidney Int. 2011;80(12):1258-1270. UA-4401 Approved June 2023

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

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ[®] KIDNEYS


ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

Том 12,
№ 3, 2023



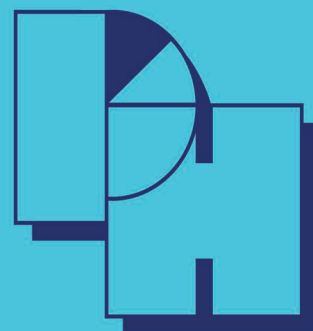
Не відволікайтеся на непотрібне

Том 12, № 3, 2023

НИРКИ. KIDNEYS

32-^{га} Міжнародна медична виставка

Public Health



PUBLIC HEALTH

4-6

ЖОВТНЯ

2023

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



**International
Dental
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER
EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua



Безкоштовний квиток на сайті
www.publichealth.com.ua
або скануй QR-код

**Ваш промокод
ZASLAVSKY**

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 12, № 3, 2023

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 12, № 3, 2023

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:

Національний університет
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

Заславський О.Ю.
Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

v_iliyna@ukr.net

Фото на обкладинці надане @mesangium88

Українською та англійською мовами

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

Видано Міністерством юстиції України 13.08.2021 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних 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 15.09.2023 р., протокол № 4

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 7,90.
Зам. 2023-kidneys-45. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасечніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Kirill Komissarov (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© НУОЗУ імені П.Л. Шупика, 2023

© Іванов Д.Д., 2023

© Заславський О.Ю., 2023



Co-founders:

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Cover: photo provided @mesangium88

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 24960-14900ПР.

Issued by State Registration Service of Ukraine 13.08.2021.

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

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Shupyk National University of Public Health of Ukraine Education dated 15.09.2023, Protocol № 4

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7,90.

Order 2023-kidneys-45. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Kirill Komissarov (International Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2023

© Ivanov D.D., 2023

© Zaslavsky O.Yu., 2023

Дослідження III фази:
Канефрон® Н (ВНО 1045)
як монотерапія в лікуванні
гострих неускладнених
циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (ВНО 1045) за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

*Wagenlehner et al. Неантибактеріальна рослинна терапія (ВНО 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багаточентрове дослідження неменшої ефективності фази. III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Настанови

Хронічна хвороба нирок (ХХН). Раннє виявлення та втручання у первинній медико-санітарній допомозі 8

Panagiotis I Georgianos, Rajiv Agarwal
Артеріальна гіпертензія при хронічній хворобі нирок — стандарт лікування 2023 10

Оригінальні статті

W.K. Yaseen
Післяопераційні наслідки черезшкірної нефролітомії 12

Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Louis Fernando Robles Fernandes, Vianey Guadalupe Tellez Bolaños, José Carlos Ortiz Diaz, María Inés Gil Arredondo
Швидкопрогресуючий гломерулонефрит і АНЦА-негативний раусі-імунний васкуліт: незвичайні прояви. Клінічний випадок 16

Srija Yadav Kadari, Swarna Deepak Kuragayala, Nagender Devulapally, Sivateja Kuruvada
Кореляція рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі як ранній діагностичний маркер гострого ураження нирок у пацієнтів із сепсисом 20

Мирошниченко М.С., Мішин Ю.М., Пасієшвілі Н.М., Капустник Н.В., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Марченко І.А., Мирошниченко С.О.
Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми 28

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Guidelines

Chronic kidney disease (CKD). Early detection and intervention in primary health care 8

Panagiotis I Georgianos, Rajiv Agarwal
Hypertension in chronic kidney disease — treatment standard 2023 10

Original Articles

W.K. Yaseen
Postoperative sequelae of percutaneous nephrolithotomy 12

Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Louis Fernando Robles Fernandes, Vianey Guadalupe Tellez Bolaños, José Carlos Ortiz Diaz, María Inés Gil Arredondo
Rapidly progressive glomerulonephritis and ANCA-negative pauci-immune vasculitis: an unusual presentation. A case report 16

Srija Yadav Kadari, Swarna Deepak Kuragayala, Nagender Devulapally, Sivateja Kuruvada
Correlation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels as an early diagnostic marker for acute kidney injury in patients with sepsis 20

M.S. Myroshnychenko, Yu.M. Mishyn, N.M. Pasiyeshvili, N.V. Kapustnyk, M.M. Mishyna, Yu.A. Mozgova, I.A. Marchenko, S.O. Myroshnychenko
Etiological features of urinary tract infections in pregnant women: current state of the problem 28

Огляд

Review

*Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.,
Пилипенко О.В., Мартиненко Д.А.*
Ниркова дисфункція при загальному
перегріванні (літературний огляд) 34

*O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin,
O.V. Pylypenko, D.A. Martynenko*
Renal dysfunction in general overheating
(literature review) 34

Клінічне спостереження

Clinical Observation

Завальна І.М.
Вплив інгібіторів АПФ на перебіг SARS-CoV-2
у пацієнта з уже існуючою хронічною
хворобою нирок: клінічний випадок 41

I.M. Zavalna
Effect of ACE inhibitors on the course
of SARS-CoV-2 in a patient with pre-existing
chronic kidney disease: a clinical case 41

Денова Л.Д.
Вплив антиоксидантної терапії
на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта
з коморбідністю 45

L.D. Denova
The effect of antioxidant therapy
on the course of predialysis chronic kidney
disease in a patient with comorbidity 45

Для наших пацієнтів

For Our Patients

Сечокам'яна хвороба: як не допустити
утворення каменів і позбутися їх 52

Urinary stone disease: how to prevent
the formation of stones and get rid of them... 52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.411>



Шановні колеги!

Слоган цього номера: «Не відволікайтеся на непотрібне». Цього разу притча буде англійською.

A Gnat buzzes around the meadows when he spots a Bull standing quietly in the long grass. Observing that the Bull is quite at peace, the Gnat decides to rest upon his horn. After resting for a short time, the Gnat decides it was ready to again take flight. Before leaving, the Gnat suddenly apologizes to the Bull. "I'm sorry for bothering you today, you must be glad I'm about to leave," says the Gnat. "It didn't matter," replies the Bull. "I didn't even realize you were there".

З повагою, Дмитро Іванов ■





Хронічна хвороба нирок (ХХН)
Раннє виявлення та втручання
у первинній медико-санітарній допомозі



ХХН погано діагностується та недостатньо піддається лікуванню в суспільстві¹
Раннє виявлення, стратифікація ризику та лікування можуть зменшити захворюваність і рівень смертності від ХХН і пов'язаних з нею ускладнень, таких як ССЗ²

Крок 1
Визначте осіб, які перебувають у групі ризику

Основні клінічні фактори ризику розвитку ХХН:

- Артеріальна гіпертензія
- Цукровий діабет
- ССЗ
- Сімейний анамнез ХХН

Враховуйте інші фактори:

- Системне захворювання з ураженням нирок (наприклад, СЧВ)
- Ожиріння
- Генетичні фактори ризику (наприклад, АДПХН)
- Вплив нефротоксинів навколишнього середовища
- Демографічні дані — похилий вік, расова/етнічна приналежність
- ГУН в анамнезі

Крок 2
Проведення обстеження дорослих пацієнтів з групи високого ризику для виявлення ХХН (не для всього населення)

Оцінка функції нирок — **рШКФ**

- рШКФ, розрахована на основі креатиніну сироватки та/або цистатину С ТА

Оцінка ураження нирок — **альбумінурія**

- САК або тест-смужка* (якщо показник САК недоступний)

Якщо САК ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)
АБО
рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²

Повторний аналіз через 3 місяці

Якщо САК < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль)
ТА
рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м²

Повторний аналіз принаймні раз на рік[†]

Крок 3
Поставити діагноз ХХН

Якщо низький рівень рШКФ або високий показник САК спостерігаються протягом > 3 місяців, **поставити діагноз ХХН**

Крок 4
Стратифікація та лікування (також див. табл. 1)

		Категорії альбумінурії		
		A1 < 30 мг/г < 3 мг/ммоль	A2 30–299 мг/г 3–29 мг/ммоль	A3 ≥ 300 мг/г ≥ 30 мг/ммоль
Категорії рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Опис і діапазон			
	≥ 90 G1	Моніторинг (1)	Лікування (1)	Лікування та консультація (3)
	60–89 G2	Моніторинг (1)	Лікування (1)	Лікування та консультація (3)
	45–59 G3a	Лікування (1)	Лікування (2)	Лікування та консультація (3)
	30–44 G3b	Лікування (2)	Лікування та консультація (3)	Лікування та консультація (3)
	15–29 G4	Лікування та консультація (3)	Лікування та консультація (3)	Лікування та консультація (4+)
< 15 G5	Лікування та консультація (4+)	Лікування та консультація (4+)	Лікування та консультація (4+)	

Адаптовано на основі de Zeeuw et al. 2022³

Низький ризик

Стабільне захворювання **АБО НЕМАЄ ХХН за відсутності інших маркерів ураження нирок**[†]
Вимагає вимірювань раз на рік або раніше у разі появи нових симптомів / факторів ризику.

Помірно підвищений ризик Вимагає вимірювань принаймні раз на рік	Високий ризик Вимагає вимірювань принаймні двічі на рік
Дуже високий ризик Лікування за погодженням з нефрологом	
Вимагає вимірювань принаймні тричі на рік	Вимагає ретельного моніторингу принаймні чотири рази на рік (кожні 1–3 місяці)

Крок 5
Консультація нефролога

Необхідно вжити заходів на основі категорій ризику прогресування ХХН, захворюваності та смертності, а також частоти моніторингу (див. вище).

Перед початком лікування спеціалісти, які надають первинну медико-санітарну допомогу, повинні проконсультуватися з нефрологом; деякі пацієнти можуть перебувати під безпосереднім наглядом нефролога за наявності показань (див. таблицю 3).

Хронічна хвороба нирок (ХХН) Раннє виявлення та втручання у первинній медико-санітарній допомозі

Таблиця 1. Лікування для сповільнення прогресування ХХН, зниження ризику смерті та лікування супутніх захворювань:

Зміна способу життя	
Відмова від куріння; регулярні фізичні вправи; збалансоване харчування (уникати надмірного споживання білка та обробленої їжі, обмежити споживання натрію до < 2 г/добу)	
Медичне лікування	
Лікуйте цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та ССЗ: оптимізуйте артеріальний тиск і глікемічний контроль	Забезпечення адекватного медичного лікування згідно з керівними документами для уповільнення прогресування ХХН і зниження ризику ССЗ: максимально переносимі дози ІАПФ/БРА, інгібіторів НЗКГТ2, нестероїдних АМР з доведеною користю в дослідженнях результатів з боку нирок і серцево-судинної системи при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2); також необхідно розглянути ліпідознижувальну терапію (статини) та/або антитромбоцитарну терапію (для пацієнтів із ХХН з ризиком розвитку атеросклеротичних явищ)
Міркування	
Коригування доз препаратів на основі рШКФ; слід проявляти обережність при призначенні анальгетиків, протимікробних, гіпоглікемічних, хіміотерапевтичних препаратів або антикоагулянтів; слід уникати застосування нефротоксинів (наприклад, НПЗП) та деяких контрастних речовин	

Таблиця 2. Моніторинг прогресування ХХН і супутніх захворювань

Прогресування ХХН і супутні захворювання	Що слід контролювати
Моніторинг ССЗ і дисліпідемія	ХХН рШКФ, САК, аналіз сечі (осад сечі) Артеріальний тиск, стратифікація ризику серцево-судинних захворювань, ліпідний статус
Цукровий діабет	Рівень цукру в крові, HbA1c

Визначити ускладнення ХХН: анемія, мінеральні та кісткові порушення, метаболічний ацидоз тощо.

Таблиця 3. Додаткові міркування для консультації нефролога

- Незрозуміле, прогресуюче зниження рівня рШКФ на ≥ 5 мл/хв/1,73 м² протягом 12 місяців або раптове зниження рівня рШКФ протягом кількох днів або тижнів
- Значима альбумінурія/протеїнурія або гематурія незрозумілого походження
- Стійка гіперкаліємія, стійка до лікування артеріальна гіпертензія (визначається як неконтрольована артеріальна гіпертензія при застосуванні трьох гіпотензивних препаратів, включно з діуретиком), рецидивуюче утворення каменів у нирках або спадкові захворювання нирок (наприклад, АДПХН)
- Інші виявлені ускладнення (анемія, мінеральні та кісткові порушення, метаболічний ацидоз тощо)

Консультація нефролога може бути проведена для визначення інших причин, які піддаються лікуванню, або для розробки плану лікування. Хоча деякі пацієнти можуть і надалі отримувати лікування у нефролога, більшість повернуться до первинної медико-санітарної допомоги.

Розгляньте можливість використання інших рекомендацій програми KDIGO: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf; KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>; KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>; KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf>

Висновки

*Якщо альбумінурія виявлена за допомогою тест-смужки, використовуйте показник САК для кількісного визначення виведення альбуміну з сечею.¹ Повторний аналіз на основі оцінки кожного окремого пацієнта принаймні раз на рік. ⁴ Відхилення від норми показників осаду сечі, порушення електролітного балансу через порушення з боку каналців, гістологічні порушення з боку нирок, структурні порушення, виявлені за допомогою візуалізаційного обстеження (наприклад, полікістоз нирок, рефлюкс-нефропатія), або трансплантація нирки в анамнезі.

Скорочення

АДПХН — аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок; АМР — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II; ГУН — гостре ураження нирок; ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; HbA1c — глікозильований гемоглобін; НПЗП — нестероїдний протизапальний препарат; НЗКГТ2 — натрій-залежний котранспортер глюкози-2; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ССЗ — серцево-судинне захворювання; СЧВ — системний червоний вовчак; САК — співвідношення альбумін/креатинін у сечі; ХХН — хронічна хвороба нирок; ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу; G означає категорію ШКФ; KDIGO — програма «Хвороби нирок: поліпшення глобальних результатів лікування» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Посилання

1. Sundström J зі співавт. Lancet Reg Health Eur 2022; 20: 100438.
2. Shlipak MG зі співавт. Kidney Int 2021; 99 (1): 34–47.
3. Adapted from de Boer IH et al. AADA/KDIGO Consensus Report: Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Diabetes Care 2022; In press by Adapted from de Boer IH et al. Kidney International (2022); <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/ADA-KDIGO-Consensus-Report-Diabetes-CKD-KI-2022.pdf>.

PCDE схвалює та підтримує клінічний односторінковий документ (Clinical One Pager) щодо первинної медико-санітарної допомоги з метою раннього виявлення та втручання при ХХН.

Друкується з дозволу Romane Blondel (rblondel@theisn.org)

Артеріальна гіпертензія при хронічній хворобі нирок — стандарт лікування 2023

Hypertension in chronic kidney disease — treatment standard 2023

Panagiotis I Georgianos, Rajiv Agarwal. Hypertension in chronic kidney disease — treatment standard 2023. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023. gfad118. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad118>

Частина 1.

«Коротко»

— Вимірювання артеріального тиску експертного рівня відтепер застосовується не лише для досліджень, але і для щоденної практики.

— Дієтичне обмеження натрію може поліпшити АТ у людей і забезпечити недорогі переваги для здоров'я.

— Інгібітори АПФ або БРА залишаються препаратами першого вибору у фармакотерапії гіпертензії в пацієнтів із ХХН і дуже високою альбумінурією.

— Спіронолактон є стандартним засобом лікування резистентної гіпертензії, але пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії обмежує його широке використання в пацієнтів із ХХН середнього і прогресуючого ступеня.

— Тіазидоподібний діуретик хлорталідон є ефективним у поліпшенні контролю АТ у пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² і є альтернативним терапевтичним варіантом для лікування резистентної гіпертензії при пізніх стадіях ХХН.

— Припинення прийому інгібіторів АПФ або БРА у пацієнтів з пізньою і прогресуючою ХХН перед початком діалізу не приводить до стабілізації зниження функції нирок протягом тривалого часу.

— Новіші препарати для зниження АТ, такі як нестероїдний АМР оцедуренон, інгібітор альдостеронсинтази баксдростат і подвійний антагоніст рецепторів ендотеліну апроцитентан, на сьогодні досліджуються в клінічних випробуваннях, що дає надію на поліпшення контролю АТ з меншою кількістю побічних ефектів і кращою переносимістю лікування в недалекому майбутньому.

Частина 2.

Стратегії індивідуалізації антигіпертензивної терапії

Початок та інтенсифікація антигіпертензивної терапії повинні ґрунтуватися щонайменше на вимірюваннях АТ, проведених у стандартизованих умовах, як рекомендовано в настановах.

Дієтичне обмеження натрію є важливим компонентом лікування гіпертензії, особливо в пацієнтів із ХХН.

Box 1.

“In a nutshell”

— Research grade BP measurement is no longer for research alone but for everyday practice.

— Dietary Na restriction can improve BP in individuals and provide low-cost public health benefits.

— ACEIs or ARBs remain the first-line choice in pharmacotherapy of hypertension in patients with CKD and very high albuminuria.

— Spironolactone is the standard-of-care treatment of resistant hypertension, but the associated risk of hyperkalemia limits its broad utilization in patients with moderate-to-advanced CKD.

— The thiazide-like diuretic chlorthalidone is effective in improving BP control in patients with an eGFR < 30 mL/min/1.73 m² and serves as an alternative therapeutic option for managing resistant hypertension in advanced CKD.

— Discontinuation of ACEIs or ARBs in patients with advanced and progressive CKD nearing the initiation of dialysis does not result in stabilization of the long-term decline in kidney function.

— Newer BP-lowering medications, such as the non-steroidal MRA ocedurenone, the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat and the dual endothelin receptor antagonist aprocitentan, are currently under investigation in clinical trials, offering hope for improved BP control with fewer adverse events and better treatment tolerability in the near future.

Box 2.

Strategies for the individualization of antihypertensive treatment

The initiation and intensification of antihypertensive therapy should be guided at least by BP measurements taken under standardized conditions, as recommended by guidelines.

Dietary Na restriction is an important component of management of hypertension, especially among patients with CKD.

При виборі відповідного антигіпертензивного засобу слід враховувати наявність і тяжкість альбумінурії. У пацієнтів із ХХН із дуже високою альбумінурією за відсутності протипоказань інгібітори АПФ або БРА рекомендуються як антигіпертензивні засоби першого вибору.

Пацієнтам із ХХН від помірного до прогресивного ступеня і резистентною гіпертензією, які не переносять додаткову терапію спіронолактоном, уведення полімеру, що зв'язує калій, може знизити ризик гіперкаліємії, щоб забезпечити більш наполегливе застосування спіронолактону. На сьогодні невідомо, чи ця стратегія призводить до більшого регресу пов'язаного з гіпертензією ураження органів-мішеней, чи до поліпшення серцево-ниркових наслідків.

Тіазидоподібний діуретик хлорталідон є альтернативним вибором для лікування резистентної гіпертензії в пацієнтів із прогресуючою ХХН, але його застосування вимагає ретельного моніторингу АТ, електролітів у сироватці крові та функції нирок для запобігання побічним ефектам.

Пацієнтам, які одночасно приймають петльовий діуретик, хлорталідон можна призначати в нижчій початковій дозі (тобто 12,5 мг через день) у надії поліпшити контроль АТ із меншою кількістю побічних ефектів.

Настанови не рекомендують β-блокатори як терапію першої лінії, але ця категорія препаратів корисна для лікування гіпертензії в пацієнтів із ХХН за певними показаннями (наприклад, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду або після гострого інфаркту міокарда).

Частина 3.

Ключові розробки та майбутні можливості фармакотерапії гіпертензії

— Серед пацієнтів із ХХН стадії 3b/4 і неконтрольованою гіпертензією нестероїдний АМР оцедуренон знизив систолічний АТ на 84-й день з мінімальним супутнім ризиком гіперкаліємії.

— Серед пацієнтів із резистентною гіпертензією, порівняно з плацебо, інгібітор альдостеронсинтази баксдростат знижував автоматизований офісний рівень САТ у дозозалежному режимі протягом 12 тижнів лікування. Під час випробування не спостерігалось смертей, серйозних побічних явищ і ознак недостатності кори надниркових залоз.

— У пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією подвійний антагоніст рецепторів ендотеліну апроцитантан був вищим за плацебо в зниженні систолічного АТ на 4-му тижні, і цей ефект зниження АТ зберігався на 40-му тижні. Пастозність або незначні набряки були найчастішою побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням.

— Інгібітори НЗКТГ-2 і нестероїдний АМР фінеренон є новими методами лікування, які поліпшують ниркові та серцево-судинні результати в пацієнтів з альбумінуричною ХХН. Непрямі порівняння показують, що фінеренон демонструє більш потужне зниження амбулаторного АТ порівняно з інгібіторами НЗКТГ-2, що означає, що зниження АТ може відігравати різну роль в опосередкуванні серцево-ниркового захисту, який забезпечують ці дві категорії препаратів. ■

Choice of the appropriate antihypertensive agent should take into consideration the presence and severity of albuminuria. In CKD patients with very high albuminuria, in the absence of contraindications, ACEIs or ARBs are recommended as the antihypertensive agents of first choice.

For patients with moderate-to-advanced CKD and resistant hypertension who cannot tolerate add-on therapy with spironolactone, the administration of a potassium-binding polymer can mitigate the risk of hyperkalemia to enable the more persistent use of spironolactone. Whether this strategy results in greater regression of hypertension-related target-organ damage or in improved cardiorenal outcomes is currently unknown.

The thiazide-like diuretic chlorthalidone is an alternative choice for managing resistant hypertension in patients with advanced CKD, but its use requires careful monitoring of BP, serum electrolytes and kidney function for the prevention of adverse events.

In patients who are concomitantly treated with a loop diuretic, chlorthalidone can be administered at a lower starting dose (i.e. 12.5 mg every other day) in the hope of improving BP control with fewer adverse events.

β-blockers are not recommended by guidelines as first-line therapies, but this drug category is useful for the treatment of hypertension in CKD patients with specific indications (i.e. heart failure with reduced ejection fraction or after an acute myocardial infarction).

Box 3.

Key developments and future opportunities in pharmacotherapy of hypertension

— Among patients with stage 3b/4 CKD and uncontrolled hypertension, the non-steroidal MRA ocedurenone lowered systolic AOBP at Day 84 with a minimal associated risk of hyperkalemia.

— Among patients with resistant hypertension, as compared with placebo, the aldosterone synthase inhibitor baxdrostat lowered unattended automated office SBP in a dose-dependent manner over 12 weeks of treatment. No deaths, serious adverse events and signs of adrenocortical insufficiency were observed over the course of the trial.

— In patients with resistant hypertension, the dual endothelin receptor antagonist aprocitanan was superior to placebo in reducing systolic AOBP at Week 4 and this BP-lowering action was sustained at Week 40. Mild-to-moderate edema was the most frequent treatment-related adverse event.

— SGLT-2 inhibitors and the non-steroidal MRA finerenone are novel therapies that improve kidney and cardiovascular outcomes in patients with albuminuric CKD. Indirect comparisons show that finerenone provokes a more potent reduction in ambulatory BP as compared with SGLT-2 inhibitors, implying that BP lowering might play a differential role in mediating the cardiorenal protection afforded by these two drug categories. ■

Переклад: к.м.н. М.Д. Іванова; редакція: проф. Д.Д. Іванов ■

W.K. Yaseen

Baghdad Medical City Complex, Ministry of Health, Baghdad, Iraq

Postoperative sequelae of percutaneous nephrolithotomy

Abstract. Background. Risk factors of postoperative complications during percutaneous nephrolithotomy (PCNL) include stone burden, the preoperative microbiological status of urine, comorbidity, age, operative time, intraoperative level of sterility, and antibiotic prophylaxis. The study aimed to assess the sequelae of these complications. **Materials and methods.** This retrospective study was conducted on patients treated by PCNL under fluoroscopic guidance for a one-year duration. The demographic data, body mass index, stone burden, stone density, number, duration of surgery, and postoperative complications were recorded. **Results.** Out of 50 patients, 32 (64 %) developed a fever. White blood cell count was significantly high among those patients. The age of the patients, gender, body mass index, and hospital stay were insignificant variables. Stone burden, prolonged surgery duration, prone position during surgery, and the use of pneumatic lithotripsy were significant variables. **Conclusions.** Increased stone burden, prolonged duration of surgery, prone position, and pneumatic lithotripsy during PCNL are significant risk factors for developing postoperative complications, mainly fever.

Keywords: renal stone; percutaneous nephrolithotomy; fever; pneumatic lithotripsy

Introduction

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the recommended management for renal stones > 2 cm. PCNL has significantly reduced morbidity and mortality, but infection and bleeding are still the most common complications [1]. Other postoperative complications include a reduction in outflow leading to increase intra-renal pelvic pressure (IRP). Persistent high IRP leads to systemic fluid absorption, pyelo-tubular backflow, and forniceal rupture leading to stone and debris formation. In addition, debris and bacteria released from stone lead to bacteremia, postoperative fever, and septicemia [2]. The incidence of post-PCNL sepsis is low (1 %), but the death rate is as high as 66 to 80 % [3]. Clinically, maintaining an IRP of < 30 mmHg is acquired during percutaneous intra-renal techniques [4].

Materials and methods

In a clinical study conducted at the Department of Urology, among subjects have nephrolithiasis undergoing PCNL. Preoperatively patients were assessed and demographic parameters of the patients, history, and physical examination were documented. CT KUB or CT IVU was obtained for all. The stone burden was calculated (area). Investigations were done including urine culture sensitivity. Individuals who have grown in the culture of urine were

prescribed seven days of oral antibiotics. All the surgeries were performed by experienced urologists. All the procedures were done under spinal anesthesia. A prophylactic antibiotic (ceftriaxone 1 g) was given. A Foley catheter was inserted and the ureteral catheter was secured. The trans-papillary puncture was done under fluoroscopic guidance. The stone was fragmented and removed by irrigation flow. The strategies include totally tubeless, or gold standard. Postoperatively, individuals were treated with IV fluids, antibiotics, and analgesics with a proton pump inhibitor. Patients were discharged after 72 hours or when they were clinically stable. Postoperative complications are categorized according to the modified Clavien-Dindo classification [5–10]. Data analysis was done using the SPSS20 (IBM Corp., NY, USA). For baseline characteristics, we used the chi-square test or Fisher's exact test in categories and the t-test or Mann-Whitney U test for continuous data. A p-value < 0.05 was considered significant.

Results

A total of 50 patients were treated with PCNL. Male to female ratio was 2 : 1. IRP elevated more than 35 mmHg was seen in 40 (80 %) and 10 (20 %) had less than 35 mmHg. Mean age and mean BMI was found insignificant in the development of stone (Table 1).

The majority of the patients underwent mini-PCNL (n = 45) and hence there was no significant difference. A total of 44 patients underwent PCNL by using pneumatic lithotripsy and the remaining 6 underwent PCNL using shock pulse. A significantly high number of patients (n = 37) patients in the prone position had raised IRP > 35 mmHg. Thirty-two patients developed postoperative fever (Fig. 1). As depicted in Table 2, GI complications, according to Clavien-Dindo classification, were found in 68 %, GII in 24 %, and 8 % had GIII. However, no grade IV was recorded.

Discussion

With the dramatic raising in stone disease occurrences, the use of PCNL to manage a large stone has continued to rise [11]. The success of stone surgery is measured by the

duration of surgery, stone-free rate, hospital stay, complications, and cost-effective. Infectious after PCNL are most common and bacteremia is the most of the cases determined. Although these lead to sepsis are rare, which potentially end with life-threatening outcomes [12].

During PCNL, continuous pressurized irrigation is used to washout blood clots and debris for active removal of the stone fragments after lithotripsy [13, 14].

There are different studies documented post-PCNL high-grade fever, the incidence ranged between 10 to 32 %. In this work, a postoperative fever was recorded in 32 cases. The high rate of fever was reported by Gutierrez et al. [3] and Troxel and Low [15].

In one randomized single-blind trial by Omar et al. [16] randomized cases that high-pressure irrigation elevated the risk of complications.

Table 1. Patients' basic characteristics

Parameters	IRP > 35 mmHg (n = 34)	IRP < 35 mmHg (n = 16)	P-value
Male/female, %	80	20	0.1
Mean age, years	42.15 ± 12.89	38.67 ± 14.39	0.9
Mean BMI, kg/m ²	25.32 ± 4.20	25.45 ± 3.30	0.9

Table 2. Postoperative complication according to modified Clavien-Dindo classification

Complications	Elevated IRP	Normal IRP	P-value
GI	26	8	0.001
GII	10	2	
GIII	2	2	
GIV	0	0	

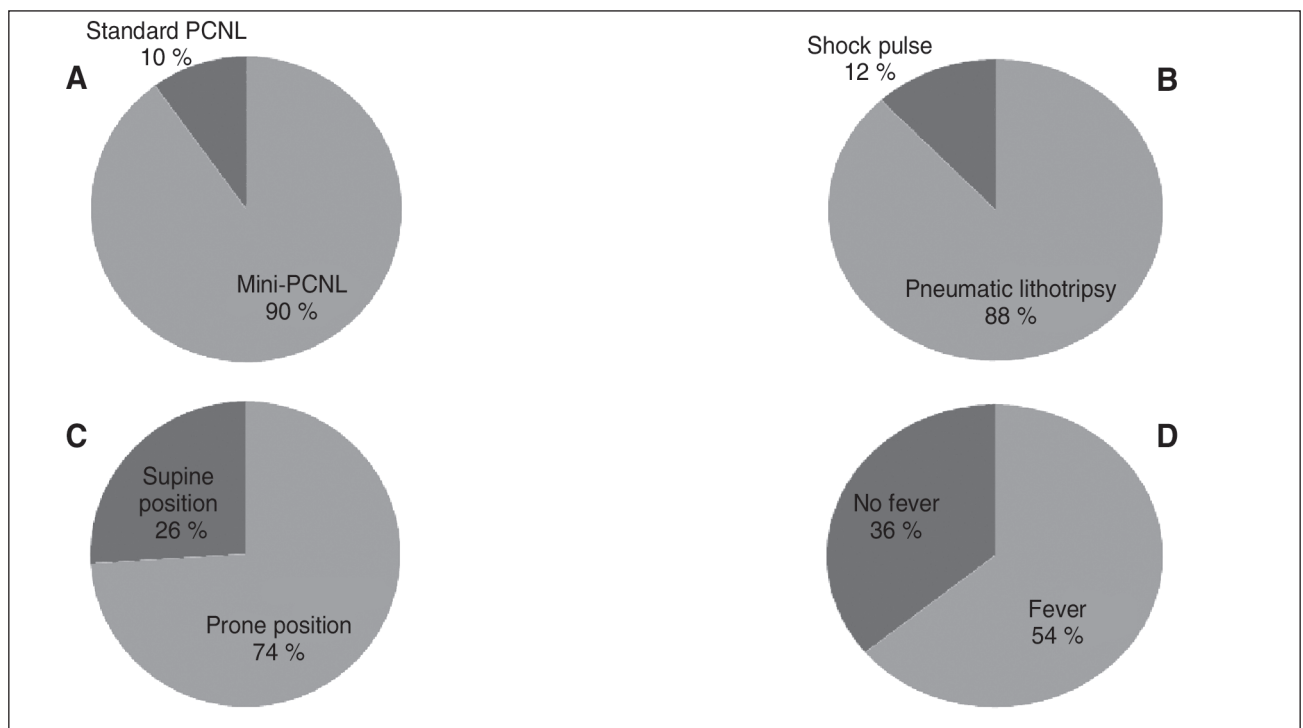


Figure 1. A — types of PCNL, B — types of lithotripsy, C — patients' position, D — accompanied fever

Troxel with Low [15] measured IRP using a ureteral occlusion balloon catheter and a urodynamic system. In contrast, they did not record any association of IRP 30 mmHg or greater with postoperative fevers [15, 16]. Cheng Wu et al. [17] found a significant association between higher IRP and increased incidence of postoperative fever where 43.83 % (100/228) patients had IRP > 30 mmHg and 28 patients developed a fever. They analyzed that the longer accumulated period of IRP > 30 mmHg for > 60 sec predicted the fever.

The female sex is recognized to be a risk for post-PCNL fever development [18]. In this study, male to female ratio was 2 : 1 among raised IRP group and was not a risk for developing a fever.

A comparative study of mini-PCNL and standard PCNL by Zhong Wen et al. [20] and Cheng Wu et al. [17] showed that mini-PCNL was correlated with higher IRP and significantly associated with postoperative fever. In this study the majority of cases were mini-PCNL and we could not find statistical significance among them.

Liangren Liu et al. [18] in their systematic review and meta-analysis including 389 patients found that PCNL in the supine position spends a shorter time than the prone, but both situations have insignificant influence. Falahatkar et al. [21] mentioned in their prospective analytical cross-sectional study, fever was associated with 7.5 % (25/330) which was not found significant. The patients with supine, access sheath remains angled horizontally when compared with prone, which falls pressure in the collecting system that facilitates the stone fragments to get out through the sheath.

This study was done in only one center within a short period and with a relatively small patient number. This study failed to compare mini PCNL and standard PCNL and different energy sources on postoperative fever due to disparity in the number of cases.

An elevated stone development and burden correlated with long surgery time, the position of the patient during the operation, and lithotripsy types. Postoperative complications including fever and bleeding most common after percutaneous nephrolithotomy, however, it has significantly dropped morbidity and mortality.

Limitations of the study. This study was done in only one center within a short period and with a relatively small patient number. This study failed to compare mini PCNL and standard PCNL and different energy sources on postoperative fever due to disparity in the number of cases.

Conclusions

An increased stone burden, prolonged duration of surgery, prone position, and pneumatic lithotripsy during PCNL represent a significant risk for postoperative infective complications development especially fever.

References

1. Sano T., Ichiba N., Masui K., Haitani T., Takimoto K. et al. Computed tomography detected pyelovenous backflow associated with complete ureteral obstruction. *IJU Case Rep.* 2019 Sep 1. 2(6). 321-323. doi: 10.1002/iju.5.12117.
2. Lojanapiwat B., Kitiratrakarn P. Role of preoperative and intraoperative factors in mediating infection complication following

percutaneous nephrolithotomy. *Urol. Int.* 2011. 86(4). 448-52. doi: 10.1159/000324106.

3. Gutierrez J., Smith A., Geavlete P., Shah H., Kural A.R. et al.; CROES PCNL Study Group. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J. Urol.* 2013 Oct. 31(5). 1135-40. doi: 10.1007/s00345-012-0836-y.

4. Dogan H.S., Guliyev F., Cetinkaya Y.S., Sofikerim M., Ozden E., Sahin A. Importance of microbiological evaluation in management of infectious complications following percutaneous nephrolithotomy. *Int. Urol. Nephrol.* 2007. 39(3). 737-42. doi: 10.1007/s11255-006-9147-9.

5. Shin T.S., Cho H.J., Hong S.H., Lee J.Y., Kim S.W., Hwang T.K. Complications of Percutaneous Nephrolithotomy Classified by the Modified Clavien Grading System: A Single Center's Experience over 16 Years. *Korean J. Urol.* 2011 Nov. 52(11). 769-75. doi: 10.4111/kju.2011.52.11.769.

6. Kadlec A.O., Greco K.A., Fridirici Z.C., Hart S.T., Vellos T.G., Turk T.M. Comparison of complication rates for unilateral and bilateral percutaneous nephrolithotomy (PCNL) using a modified Clavien grading system. *BJU Int.* 2013 Apr. 111(4, Pt B). E243-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11589.x.

7. De la Rosette J., Assimos D., Desai M., Gutierrez J., Lingeman J. et al.; CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J. Endourol.* 2011 Jan. 25(1). 11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.

8. Torrecilla C., Vicéns-Morton A.J., Meza I.A., Colom S., Echeverry B. et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy in the prone position according with modified Clavien-Dindo grading system. *Actas Urol. Esp.* 2015 Apr. 39(3). 169-74. doi: 10.1016/j.acuro.2014.07.006 (in English, Spanish).

9. Aljuhayman A., Abunohaiah I., Addar A., Alkhashan M., Ghazwani Y. Assessment of lower calyceal single-access percutaneous nephrolithotomy for staghorn stones: a single-surgeon and a single-center experience at KAMC, Riyadh. *Urol. Ann.* 2019 Jan-Mar. 11(1). 62-65. doi: 10.4103/UA.UA_77_18.

10. Kara C., Değirmenci T., Kozacioglu Z., Gunlusoy B., Koras O., Minareci S. Supracostal Approach for PCNL: Is 10th and 11th Intercostal Space Safe According to Clavien Classification System? *Int. Surg.* 2014 Nov-Dec. 99(6). 857-62. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00167.1.

11. Labadie K., Okhunov Z., Akhavein A., Moreira D.M., Moreno-Palacios J. et al. Evaluation and comparison of urolithiasis scoring systems used in percutaneous kidney stone surgery. *J. Urol.* 2015 Jan. 193(1). 154-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.104.

12. Draga R.O., Kok E.T., Sorel M.R., Bosch R.J., Lock T.M. Percutaneous nephrolithotomy: factors associated with fever after the first postoperative day and systemic inflammatory response syndrome. *J. Endourol.* 2009 Jun. 23(6). 921-7. doi: 10.1089/end.2009.0041.

13. Akbulut F., Ucpinar B., Savun M., Kucuktopcu O., Ozgor F. et al. A Major Complication in Micropercutaneous Nephrolithotomy: Upper Calyceal Perforation with Extrarenal Migration of Stone Fragments due to Increased Intrarenal Pelvic Pressure. *Case Rep. Urol.* 2015. 2015. 792780. doi: 10.1155/2015/792780.

14. Nagele U., Nicklas A. Vacuum cleaner effect, purging effect, active and passive wash out: a new terminology in hydrodynamic stone retrieval is arising — does it affect our endourologic routine? *World J. Urol.* 2016 Jan. 34(1). 143-4. doi: 10.1007/s00345-015-1575-7.

15. Troxel S.A., Low R.K. Renal intrapelvic pressure during percutaneous nephrolithotomy and its correlation with the development of postoperative fever. *J. Urol.* 2002 Oct. 168(4, Pt 1). 1348-51. doi: 10.1097/01.ju.0000030996.64339.f1.

16. Omar M., Noble M., Sivalingam S., El Mahdy A., Gamal A. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome after Percutaneous Nephrolithotomy: A Randomized Single-Blind Clinical Trial Evaluating the Impact of Irrigation Pressure. *J. Urol.* 2016 Jul. 196(1). 109-14. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.104.

17. Wu C., Hua L.X., Zhang J.Z., Zhou X.R., Zhong W., Ni H.D. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017 Jan. 33(1). 36-43. doi: 10.1016/j.kjms.2016.10.012.

18. Liu L., Zheng S., Xu Y., Wei Q. Systematic review and meta-analysis of percutaneous nephrolithotomy for patients in the supine versus prone position. *J. Endourol.* 2010 Dec. 24(12). 1941-6. doi: 10.1089/end.2010.0292.

19. Shahrour K., Tomaszewski J., Ortiz T., Scott E., Sternberg K.M. et al. Predictors of immediate postoperative outcome of single-tract percutaneous nephrolithotomy. *Urology.* 2012 Jul. 80(1). 19-25. doi: 10.1016/j.urology.2011.12.065.

20. Zhong W., Zeng G., Wu K., Li X., Chen W., Yang H. Does a smaller tract in percutaneous nephrolithotomy contribute to high renal pelvic pressure and postoperative fever? *J. Endourol.* 2008 Sep. 22(9). 2147-51. doi: 10.1089/end.2008.0001.

21. Falahatkar S., Moghaddam K.G., Kazemnezhad E., Farzan A., Aval H.B. et al. Factors affecting complications according to the modified Clavien classification in complete supine percutaneous nephrolithotomy. *Can. Urol. Assoc. J.* 2015 Jan-Feb. 9(1-2). e83-92. doi: 10.5489/cuaj.2248.

Received 20.06.2023

Revised 04.07.2023

Accepted 10.07.2023 ■

Information about author

W.K. Yaseen, Department of Urology, Baghdad Medical City Complex, Ministry of Health, Baghdad, Iraq; e-mail: Medicalresearch22@yahoo.com; https://orcid.org/0000-0001-8689-5818

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

Information about funding. None of the research funding used.

W.K. Yaseen

Baghdad Medical City Complex, Ministry of Health, Baghdad, Iraq

Післяопераційні наслідки черезшкірної нефролітомії

Резюме. Актуальність. Фактори ризику післяопераційних ускладнень під час черезшкірної нефролітомії (ЧШНЛ) включають каменеутворення, передопераційний мікробіологічний статус сечі, супутню патологію, вік, тривалість втручання, інтраопераційний рівень стерильності та антибіотико-профілактику. Дослідження спрямоване на оцінку наслідків цих ускладнень. **Матеріали та методи.** Це ретроспективне дослідження було проведено за участю пацієнтів, яким проведено ЧШНЛ під флюороскопічним контролем, протягом одного року. Реєстрували демографічні дані, індекс маси тіла, каменеутворення, щільність і кількість каменів, тривалість операції та післяопераційні ускладнення. **Результати.** Із 50

хворих у 32 (64 %) розвинулася лихоманка. Кількість лейкоцитів була вірогідно високою в цих пацієнтів. Вік хворих, стать, індекс маси тіла та перебування в лікарні були незначущими змінними. Каменеутворення, тривала операція, положення під час втручання та використання пневматичної літотрипсії вважалися вагомими змінними. **Висновки.** Посилення каменеутворення, тривала операція, положення лежачи та пневматична літотрипсія під час ЧШНЛ є суттєвими факторами ризику розвитку післяопераційних ускладнень, головним чином лихоманки.

Ключові слова: нирковий камінь; черезшкірна нефролітомія; лихоманка; пневматична літотрипсія

UDC 616.611-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.415>

Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Louis Fernando Robles Fernandes, Vianey Guadalupe Tellez Bolaños, José Carlos Ortiz Díaz, María Inés Gil Arredondo
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico

Rapidly progressive glomerulonephritis and ANCA-negative pauci-immune vasculitis: an unusual presentation. A case report

Abstract. Rapidly progressive glomerulonephritis corresponds to a clinical scenario of glomerular damage involving rapid deterioration of renal function with multiple etiologies. Within these, 85 % of cases are associated with pauci-immune vasculitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). However, a remaining subgroup may present ANCA-negative results. The clinical presentation often involves a decline in the glomerular filtration rate, sometimes requiring renal replacement therapy, as well as extrarenal manifestations such as diffuse alveolar hemorrhage. Confirmatory diagnosis is achieved through renal biopsy, negative serology for ANCA, and exclusion of other etiologies. According to international clinical practice guidelines, the recommended treatment for both entities is the same, with the addition of renal replacement therapy if necessary. However, the prognosis tends to be unfavorable with little to no recovery of renal function. This case presents a female patient in the early decades of life with ANCA-negative, rapidly progressive, pauci-immune glomerulonephritis.

Keywords: rapidly progressive glomerulonephritis; pauci-immune vasculitis; ANCA-negative results

Introduction

Crescentic or rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) represents a severe form of glomerular damage characterized by disruption of the glomerular basement membrane, resulting in extracapillary proliferation that may or may not be accompanied by fibrinoid necrosis. By affecting the integrity of the glomerular capillaries, it allows the interaction between inflammatory mediators and leukocytes, leading to the maturation and activation of macrophages, as well as proliferation of parietal epithelial cells that culminate in the formation of crescents. Clinically, this results in rapid loss of renal function manifested as oligoanuria, non-nephrotic range proteinuria, and dysmorphic hematuria [1, 2].

The causes of RPGN are divided into three types: type I attributed to anti-glomerular basement membrane antibodies, type II caused by immune complexes, and finally, type III attributed to pauci-immune etiology. 85 % of cases have positive ANCA, while the remaining 5–10 % are ANCA-negative [3]. Thus, ANCA-negative pauci-immune vasculitis represents an unusual and infrequent presenta-

tion of RPGN with few cases describes in international literature and no cases reported in Mexico. This case presents a patient with a debut of RPGN, with suggestive clinical manifestations of vasculitis, with negative ANCA serology, confirmed by histological findings as pauci-immune glomerulonephritis.

Case description

Female of 18 years of age, with a history of diffuse sclerosing papillary thyroid cancer diagnosed 2 years ago, treated with total thyroidectomy 2 years ago + 200 mCi radioiodine, currently in remission and on hormonal replacement therapy with levothyroxine 100 µg every 24 hours. She presents with non-productive cough, dyspnea, paresthesia, weight loss of approximately 5 kilograms, and muscle spasms beginning 2 weeks before her admission. A week later, she develops a fever of 38 °C, somnolence, lethargy, decreased urine volume, and gross hematuria. She goes to the emergency room where she is neurologically assessed with a Glasgow Coma Scale score of 12 points (O2, M6, V4), high blood pressure 155/95 mmHg, heart rate of 110 bpm,

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Издавецъ Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

For correspondence: Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Nephrology Resident Physician at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Cuauhtémoc St., 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720, Mexico City, Mexico; e-mail: zitlali.paulin@gmail.com; tel. +52(55)44687735

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

bilateral crepitant rales, oxygen saturation of 91 % by pulse oximetry, respiratory rate of 22 rpm, non-specific abdomen, and intact extremities, with decreased strength of 3/5 on the Daniels scale. A urinary catheter is inserted, and a urine output of 10 ml with dark color is obtained within 2 hours. The following urgent laboratory tests and imaging studies are requested:

- complete blood count: Hb 8.1 g/dl, WBC 17,140 cells/mm³, platelets 172,000/μl;
- renal function tests: creatinine 13.98 mg/dl (estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI 2021 at 4 ml/min/1.73 m²), urea 323 mg/dl, BUN 110 mg/dl, sodium 147 mEq/l, potassium 6.2 mEq/l, chloride 105 mEq/l, bicarbonate 15 mmol/l;
- urinalysis: specific gravity 1.015, pH 9, leukocyte esterase 100 Leu/μL, negative nitrites, protein 75 mg/dl, leukocyte sediment 10–12 per field, > 100 red blood cells per field;
- rapid antigen test for SARS-CoV-2: negative;
- chest CT scan shows multiple bilateral bronchiectasis with apical predominance and areas of ground-glass opacities compatible with community-acquired pneumonia;
- C-ANCA PR3 negative, P-ANCA MPO negative;
- ANA 1 : 160 granular pattern, negative anti-dsDNA, negative anti-Ro and anti-La, negative anti-Sm, negative anticardiolipin IgG and IgM;
- normal levels of C3 and C4, negative cryoglobulins, C-reactive protein 2.8 mg/dl;
- normal levels of IgA, IgE, and IgM, decreased IgG.

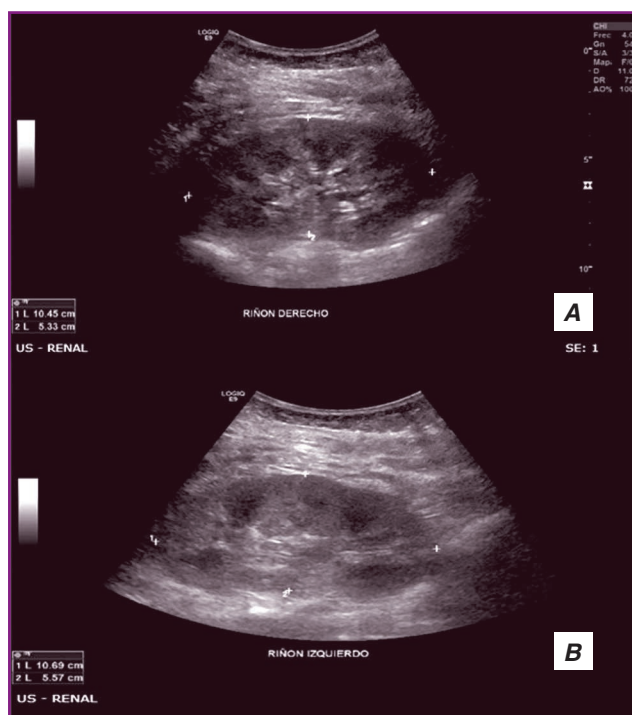


Figure 1. Bilateral renal ultrasound. A — right kidney, B — left kidney. Both kidneys have a normal morphology, position, and echogenicity. The cortico-medulla relationship is preserved. The dimensions of the left kidney are 10.6 × 9.5 × 4 cm, and the dimensions of the right kidney are 10.4 × 5.3 × 4 cm. There is no dilation in the renal pelvis or calyces, and no renal calculi are observed

Due to anuria and biochemical findings indicating the need for urgent dialysis, a vascular access is established, and 3 hemodialysis sessions are performed. A baseline serum creatinine of 0.63 mg/dl prior to the current illness is documented. Renal ultrasound shows preserved size and morphology (Fig. 1). After resolving the need for dialysis, a renal biopsy is performed considering RPGN with differential diagnoses of IgA nephropathy versus pulmonary — renal syndrome. Initial immunosuppressive management is initiated with boluses of methylprednisolone 500 mg for 3 days.

The final histopathological diagnosis reveals segmental necrotizing vasculitis with extracapillary proliferative glomerulonephritis (Fig. 2). Immunofluorescence testing is performed with negative results for IgG, IgM, IgA, C1q, C3, albumin, kappa, and lambda. Only fibrinogen shows a weak positive result (+1) in the crescents.

Given the histopathological findings consistent with ANCA-negative pauci-immune vasculitis, further studies are conducted to intentionally rule out a paraneoplastic origin due to the history of papillary thyroid cancer, confirming complete remission of the oncological disease. Additionally, an infectious origin is ruled out through urine culture, peripheral and central blood cultures, and chest tomography showing resolution of pneumonia but suggestive findings of incipient alveolar hemorrhage.

Due to the severity of the clinical condition, progressive deterioration of renal function with serum creatinine at onset > 4 mg/dl, and the development of incipient alveolar hemorrhage as evidenced in imaging studies, it is decided to initiate dual therapy with cyclophosphamide and rituximab reaching an accumulative dosage of 3 and 2 g, respectively. Close monitoring of renal function and scheduled hemodialysis sessions are implemented. In the subsequent months after hospital discharge, a serum creatinine curve showed a decreasing trend, allowing for a gradual reduction in the dose of renal replacement therapy (Fig. 3). After 4 months of initiation of immunosuppressive treatment, the serum creatinine level reaches 2.52 mg/dl, corresponding to an estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI 2021 of 27 ml/min/1.73 m², classified as stage KDIGO G4. As a result, it is decided to discontinue renal replacement therapy and continue with medical surveillance only.

Discussion

RPGN is a glomerular syndrome characterized by rapid and persistent deterioration of renal function, subnephrotic range proteinuria, hematuria, and hypertension [11]. This syndrome is considered a hallmark of pauci-immune vasculitis, of which those with positive ANCA have an incidence of 20 cases per million. However, there is a subgroup where ANCA negativity is present in 10 % of cases, representing an incidence of 2 cases per 1 million [4, 5].

ANCA-negative vasculitis is primarily limited to the kidneys, with fewer systemic implications such as fever, arthralgia, or weight loss [13]. It usually occurs in younger patients, and histopathologically, glomerular lesions are particularly more severe compared to those with positive ANCA [2].

In a large cohort of 213 patients with RPGN studied by the Chapel Hill group in the United States, the probability of ANCA negativity was approximately 10–20 and 20–30 % when the intensity of immunoglobulin staining was 0 and 1+, respectively, on a scale of 0 to 4+. Therefore, around

10–30 % of patients with pauci-immune RPGN do not have ANCA [2, 6].

Renal biopsy is necessary for the differential diagnosis of pathologies presenting as a rapidly progressive syndrome. In our case, a young female patient presented with systemic manifestations and gradual deterioration of renal function requiring renal replacement therapy. In addition to negative antineutrophil cytoplasmic antibodies, other causes of RPGN, such as systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy, were ruled out based on the clinical context, age group, and gender of the patient. IgA nephropathy can present as a rapidly progressive syndrome in 5–10 % of cases [5, 6].

The pathological anatomy of ANCA-negative pauci-immune vasculitis often shows segmental fibrinoid necrosis with leukocytic and leukocytoclastic infiltration on light microscopy [12]. Fibrinoid necrosis leads to sclerosing lesions that can be associated with thrombosis, and the presence of crescents is a pathognomonic feature. Depending on the evolving stage, crescents can be classified as cellular, fibrocellular, or fibrous [1]. Immunofluorescence typically shows weak or absent deposits of immunoglobulins and/or C3 [7], leading to the term pauci-immune when staining is $\leq 2+$ for any immunoreactant [8].

Although no specific studies have focused on the treatment of ANCA-negative vasculitis, current international clinical practice guidelines recommend similar treatment to patients with ANCA-positive vasculitis, with comparable outcomes in both cases. The treatment depends on the severity of the clinical presentation and ranges from mild cases treated with mycophenolate mofetil to a combination of renal replacement therapy and immunosuppressive therapies in cases of greater severity [9, 14]. Currently, the first-line treatment remains the therapy with cyclophosphamide as well as corticosteroid therapy for inducing remission, although in select cases, the use of biological therapy with rituximab can also be considered [10, 14]. In this case, it was decided to initiate an immunosuppressive regimen with steroid pulses, rituximab, and cyclophosphamide. The patient received 3 pulses of methylprednisolone, a cumulative dose of 3 g of cyclophosphamide, and 2 g of rituximab, respectively. The decision for induction therapy should not be solely based on biopsy findings; renal function recovery can be achieved even with unfavorable histopathology [9]. In our patient's case, she had 50% interstitial fibrosis and 79% crescent formation in the biopsy sample. Renal function was closely monitored, and significant improvement was observed after 4 months of treatment, allowing the discontinuation of renal replacement therapy as the estimated glomerular filtration rate remained at 27 ml/min/1.73 m².

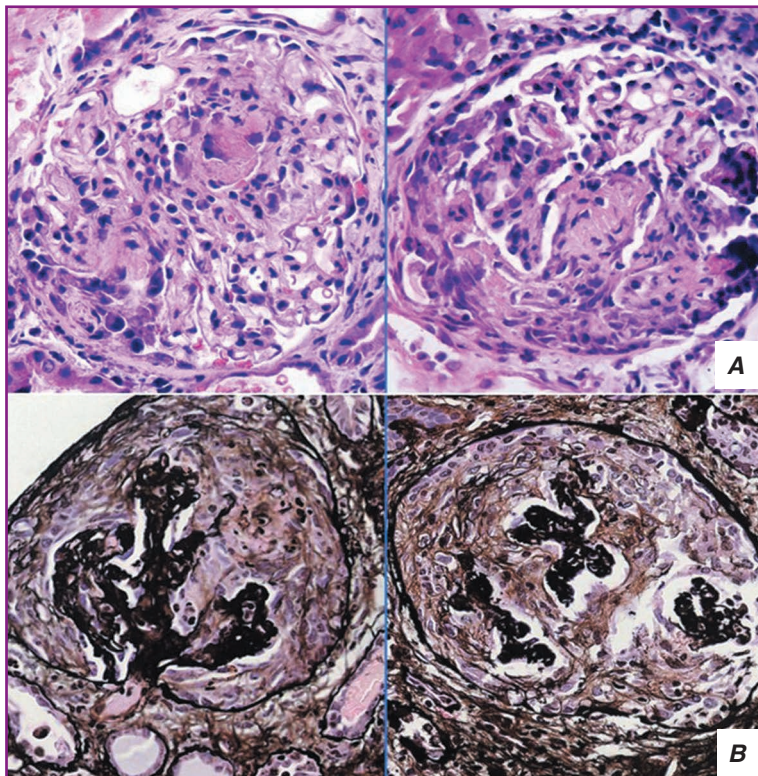


Figure 2. Renal cortex biopsy with a total of 61 glomeruli.

A — hematoxylin and eosin staining showing arteries and arterioles without significant histological alterations, tubular atrophy/interstitial fibrosis in 50 %, 40 % interstitial inflammation, focal interstitial hemorrhage, 21 % of glomeruli with focal sclerosis, 79 % with crescent formation, 26 % with fibrinoid necrosis, and 45 % with neutrophil infiltration. B — Jones staining revealing evidence of fibrous crescents in 14 %, fibrocellular crescents in 45 %, and cellular crescents in 39 %

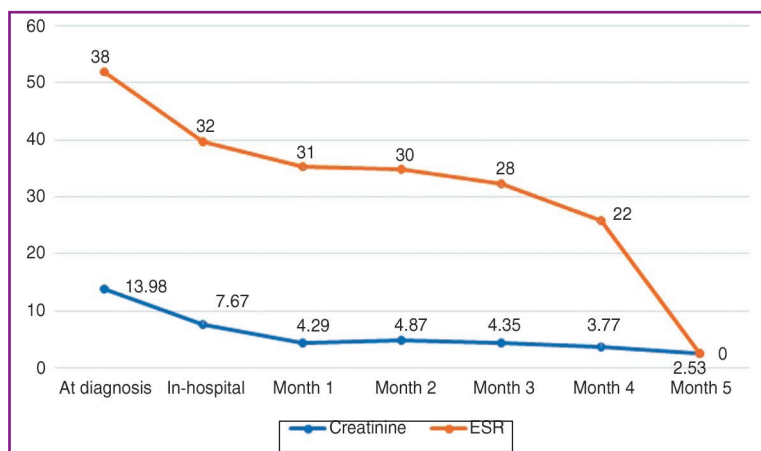


Figure 3. Follow-up of serum creatinine and erythrocyte sedimentation rate as an inflammation marker from diagnosis until the end of treatment, which concluded with successful withdrawal of renal replacement therapy

Currently, the patient maintains stable renal function, strict management of factors contributing to renal progression, and no clinical or biochemical signs of disease relapse.

References

- Ramos J.M., Medina A.B., Fernández M.P. Glomerulonefritis agudas y rápidamente progresivas. *Medicine*. 2019. 12. 4717-4724. doi: 10.1016/j.med.2019.05.029.
- Chen M., Kallenberg C.G.M., Zhao M.-H. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nature Reviews Nephrology*. 2009. 5(6). 313-318. doi: 10.1038/nrneph.2009.67.
- Jennette J.C., Nachman P.H. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017 Oct 6. 12(10). 1680-1691. doi: 10.2215/CJN.02500317.
- Chen M. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007. 18. 599-605.
- Kim M., Kim Y.U., Boo S.J., Kim S.M., Kim H.W. Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune glomerulonephritis with massive intestinal bleeding. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2015 Sep. 34(3). 180-4.
- Eisenberger U., Fakhouri F., Vanhille P., Beaufile H., Mahr A., Guillevin L. et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Jul 1. 20(7). 1392-9.
- Moroni G., Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: early treatment is a must. *Autoimmun. Rev*. 2014 Jul. 13(7). 723-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007.
- Sethi S., Zand L., De Vriese A.S., Specks U., Vrana J.A. et al. Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017. 32 (suppl. 1). i139-i45. doi: 10.1093/ndt/gfw299.
- Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J., Bridoux F., Burdge K.A. et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*. 2021. 100(4). doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- Parmar M.S., Bashir K. Crescentic Glomerulonephritis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
- Jennette J.C., Thomas D.B. Pauci-immune and antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis and vasculitis. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Ed. by Jennette J.C., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 643-674.
- Syed R., Rehman A., Valecha G., El-Sayegh S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis: An ANCA-Associated Vasculitis. *Biomed. Res. Int*. 2015. 2015. 402826. doi: 10.1155/2015/402826.
- Shah S., Havill J., Rahman M.H., Geetha D. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clinical Rheumatology*. 2015. 35(4). 953-960. doi: 10.1007/s10067-015-3086-8.
- Shu K.-H., Chiang W.-C., & Chiu Y.-L. Anti-CD20 therapy and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017. 116(4). 215-216. doi: 10.1016/j.jfma.2015.12.003.

Received 24.06.2023

Revised 05.07.2023

Accepted 12.07.2023 ■

Information about authors

Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Nephrology Resident Physician at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; e-mail: zitlali.paulin@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3833-9187>

Louis Fernando Robles Fernandes, Internal Medicine Resident Physician at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; e-mail: louis.roblesmi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0387-8797>

Vianey Guadalupe Tellez Bolaños, Internal Medicine Resident Physician at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; e-mail: vianey_tellez@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4613-3805>

José Carlos Ortiz Díaz, Nephrology Resident Physician at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; e-mail: ortizdiaz.josecarlos@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-8655-9392>

María Inés Gil Arredondo, Nephrologist Physician Affiliated with the Nephrology Department at Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico; e-mail: drainsgil@gmail.com

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

Zitlali Guadalupe Paulín Zepeda, Louis Fernando Robles Fernandes, Vianey Guadalupe Tellez Bolaños, José Carlos Ortiz Díaz, María Inés Gil Arredondo
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexico

Швидкопрогресуючий гломерулонефрит і АНЦА-негативний раусі-імунний васкуліт: незвичайні прояви. Клінічний випадок

Резюме. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит відповідає клінічному сценарію ураження клубочків, що включає швидке погіршення функції нирок різноманітної етіології. Серед цих випадків 85 % пов'язані з раусі-імунним васкулітом з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА). Однак решта підгрупи може мати негативні за АНЦА результати. Клінічні прояви часто включають зниження швидкості клубочкової фільтрації, що іноді вимагає замісної ниркової терапії, а також екстрауренальні симптоми, такі як дифузна альвеолярна кровотеча. Діагноз підтверджують за допомогою біопсії нирки,

негативного серологічного тесту на АНЦА та виключення іншої етіології. Згідно з міжнародними рекомендаціями з клінічної практики, рекомендоване лікування для обох захворювань є однаковим із додаванням замісної ниркової терапії, якщо необхідно. Проте прогноз, як правило, несприятливий із незначним відновленням функції нирок або без нього. Описано випадок АНЦА-негативного швидкопрогресуючого раусі-імунного гломерулонефриту в пацієнтки перших десятиліть життя.

Ключові слова: швидкопрогресуючий гломерулонефрит; раусі-імунний васкуліт; АНЦА-негативні результати

УДК 616.61-003.7-08-06:616.61-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.416>

Srija Yadav Kadari, Swarna Deepak Kuragayala, Nagender Devulapally, Sivateja Kuruvada
Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India

Correlation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels as an early diagnostic marker for acute kidney injury in patients with sepsis

Abstract. Background. The exact association between urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and acute kidney injury (AKI) is unknown in a critical care setting, in which the population is heterogeneous and the aetiology of AKI is unclear. Aim of this study is to clarify if uNGAL level is an early diagnostic marker for AKI in patients with sepsis. **Materials and methods.** The current study was conducted on 86 sepsis patients. The prevalence of AKI was identified among them. The role of uNGAL in predicting AKI development, mortality rate and length of the intensive care unit (ICU) stay were analyzed. Sensitivity and specificity were calculated, and the area under the receiver operating characteristic curve was considered as the optimal uNGAL cut-off level for detecting all classifications of AKI. **Results.** Most patients belonged to the age group of 51–60 years and their mean age was 54.6 years. Most patients (65.11 %) were males. 26.75 % had both type 2 diabetes mellitus and hypertension. AKI was detected in 89 % of subjects in the current study, as per KDIGO definition. 15.12 % of patients had stage 1 CKD, 15.12 % had stage 2 CKD, and stage 3 CKD was diagnosed in 4.65 % of cases. Mortality rate was 11 %, and 89 % of patients were discharged. The mean ICU length of stay among patients with AKI is 8.9 days. There is significant association between the mean ICU length of stay and AKI presence ($p = 0.03$). 17.4 % ($n = 15$) of patients required renal replacement therapy. There is a very significant difference in mean baseline uNGAL in patients with and without AKI: 149.9 and 73.2 ng/ml, respectively ($p = 0.0006$). This indicated that baseline uNGAL levels predict AKI. The mean uNGAL in people with AKI was 356 ng/ml and in those without AKI, it was 95 ng/ml. There is a very significant difference in mean uNGAL 48 hours after in patients with and without AKI ($p < 0.0001$). At a cut-off value of 120, there were 69 true positive cases, 9 true negative cases, 0 false positive cases, and 8 false negative cases. Based on these, the sensitivity of uNGAL at baseline in detecting AKI is 89.61 %, specificity is 100 %, and accuracy is 90.70 %. At a cut-off point of 120, there were 77 true positive cases, 8 true negative cases, 1 false positive case, and 0 false negative cases. Based on these, the sensitivity of uNGAL 48 hours after was 100 %, specificity 88.89 %, and accuracy was 98.84 %. There is a significant association between uNGAL levels and the ICU length of stay ($p = 0.00$). **Conclusions.** Sensitivity analysis was done in cut-off value of 120 for urinary NGAL in predicting AKI. From these results we conclude that urinary NGAL at the time of ICU admission is a reliable marker of renal function in sepsis patients. There is a significant correlation between AKI presence and urinary NGAL, and the ICU length of stay. We recommend not to use uNGAL alone in predicting AKI. It should be combined with glomerular filtration rate to reliably detect AKI development. Study findings indicate that sepsis patients with elevated uNGAL require proper management with close monitoring of blood pressure, urine output and appropriate doses of diuretics to avoid the development of AKI.

Keywords: acute kidney injury; urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin; specificity; renal replacement therapy

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

For correspondence: Swarna Deepak Kuragayala, Associate Professor, General Medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India; e-mail: drksdeepak@gmail.com

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

Introduction

Severe acute kidney injury (AKI) raises the mortality and morbidity of hospitalized patients. Recent studies suggest that a small decrease in renal function, as indicated by serum creatinine, is a predictor of mortality and duration of hospital stay. Laboratory literature showed that early intervention is required and essential in preventing various pathophysiologic events that cause AKI. But serum creatinine, the vital AKI biomarker that is used in various clinical settings, is often a late marker of reduced glomerular filtration rate. This limits the ability to identify AKI at an early stage and initiate appropriate clinical action. So, currently, the research was focused on detecting earlier markers of AKI [1, 2]. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a 25 kDa protein that was isolated as a significant biomarker of AKI through genomic microarray technology [3]. It is expressed in low quantities usually, but it raises significantly in the presence of epithelial injury and inflammation [4]. The study done by Mishra et al. [5] found a great rise in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) two days before the rise of serum creatinine in patients with AKI after cardiopulmonary bypass. These findings were also confirmed in a study done on AKI adults after cardiac surgery, which identified that uNGAL was significantly increased 1–3 hours after surgery. Some other studies found a strong relationship between uNGAL and AKI in transplantation of kidney, diarrhoea-associated haemolytic-uremic syndrome, and lupus nephritis [6, 7].

AKI is a very common entity in admitted patients. In the United States, around 1 % of hospital-admitted patients have AKI. AKI affects patient management to a significant extent in terms of treatment options. Most of the medications or procedures that use contrast media may have to be delayed due to the presence of AKI. As most of the drugs are excreted through the kidney, doses should be modified due to decreased renal function. It may be even necessary to frequently monitor drug levels. Around 95 % of nephrologist consultations are due to AKI. Hence, AKI is an important contributor to extended hospital stays and morbidity [8].

It is unknown exactly the link between uNGAL and AKI in a critical care setting, in which the population is heterogeneous, and the aetiology of AKI is unclear. Also, the prevalence of sepsis in the intensive care unit (ICU) may reduce the usage of uNGAL as a biomarker of renal injury. Hence, in the current research, we studied uNGAL concentrations in critically ill patients with sepsis to determine, if there is an association between uNGAL and AKI.

The current study was carried out at Apollo Health City, Jubilees Hills, Hyderabad, Telangana. It is a tertiary care centre attached to a general hospital with 550 beds. All facilities were available in the Department of General Medicine to assess the parameters mentioned in this study. The investigator of this study was well qualified to conduct the study. Medical and surgical ICUs were available at our tertiary care centre to deal with any emergencies arising during the study tenure.

The purpose of this study is to know if uNGAL levels as an early diagnostic marker for acute kidney injury in patients with sepsis and to predict acute kidney injury in critically ill

patients earlier and to evaluate the outcomes in the form of length of the hospital stay, requirement of renal transplantation and mortality rate in patients with AKI.

Materials and methods

The current study was conducted in the Department of General Medicine, Apollo Health City, Jubilee Hills, Hyderabad, India.

Study period: 18 months, January 2021 to July 2022.

Data collection: 17 months, August 2021 to November 2022.

Type of study: prospective, observational study. The study is prospective as the assessments were done two times, at baseline and again 48 hours after ICU admission. The study is observational, as intervention is in the form of therapy was not given to all study patients, as a part of the study. The study participant's clinical environment was not changed, so the study is an observational study.

Source of data: after getting approval from the Institutional Ethics Committee, patients admitted into ICU of our tertiary care institution was taken as study sample.

Sampling procedure: convenience sampling. It is a kind of non-probability sampling procedure, in which the sample is taken from a group of people who are easy to reach. It is also known as grab or availability sampling.

Sample size calculation. As per the study of Alobaidi [9], the prevalence of AKI in sepsis is 4.2 %.

$$N = Z^2PQ / E^2,$$

where N is sample size; P is prevalence; $Q = 1 - P$; E is error (5 %); Z is confidence levels (98 %). $N = 88$.

The minimum sample size is 88. We included 88 patients but the data was incomplete for 2 subjects, so we did the data analysis for 86 patients.

All 86 patients provided informed consent to participate in the study.

Inclusion criteria: patients aged above 18 years admitted into AIMS with sepsis, males and females.

Exclusion criteria: patients who underwent kidney transplantation; pregnant and lactating women; patients who had cardiorespiratory arrest 72 hours before biomarker assessment; patients in stage 4 and stage 5 of chronic kidney disease; patients with confirmed or suspected acute glomerulonephritis, acute interstitial nephritis, post renal CKD, renal vasculitis; patients who stayed in ICU for AKI for less than 24 hours. Exclusion criteria were assessed mainly through oral history, medical records and lab tests to rule out the above-mentioned conditions.

Methodology

After getting informed consent from all patients, uNGAL assessment was done for all patients included in the study, done within 72 hours of ICU admission. Baseline uNGAL is the estimated value of uNGAL at the time of admission. Peak value of uNGAL is the maximum value during hospital stay.

All subjects were daily monitored for serum creatinine, urine output, length of stay, need for renal replacement therapy was assessed.

A clean midstream urine sample (10 mL) was collected in a sterile test tube and centrifuged at 5,000 rpm for 15 minutes.

The supernatant was transferred to an Eppendorf tube and stored at -80°C until assayed for urine NGAL. Test was performed on the same equipment by the same operator in the Hospital of Apollo Institute of Medical Sciences and Research.

Urine is analyzed for NGAL at the time of admission (classified uNGAL-1) and at 48 hours after admission (uNGAL-2) using the BioVendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, which is a sandwich enzyme immunoassay for the quantitative measurement of human NGAL as per producer protocol.

Primary outcome was levels of uNGAL and its correlation with AKI, secondary outcome — to know hospital mortality, length of stay.

Parameters assessed:

- age;
- gender;
- incidence of AKI;
- presence of co-morbidities, if yes — what are they;
- CKD if present, stage of CKD;
- uNGAL at baseline;
- uNGAL 48 hours after admission;
- serum creatinine at baseline and daily assessment;
- urine output at baseline and at 48 hours;
- cut-off uNGAL with sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive value (NPV).

AKI is defined and classified as per KDIGO criteria. Worsening AKI is defined as an increase in the RIFLE category (from Risk to Injury, Risk to Failure, or Injury to Failure) within 48 hours after enrollment.

Baseline serum creatinine is defined as the lowest creatinine value in the last 6 months before AKI or for those without this measurement, the lowest value achieved during hospitalization in the absence of dialysis.

Day 0 is defined as the calendar day of admission and thus its length varies depending on the time of presentation.

We did complete clinical workup for all the cases which includes detailed history from relatives, physical examination, vitals, and systemic examination.

Statistical analysis

The following assumption on the data was made:

1. Dependent variables are normally distributed.
2. Skewed variables were converted into log values to attain normal distribution.

The data collected was processed in MS Excel 2019 and analysis was carried out using Microsoft Excel and statistical software called Epi Info free version 7.2.5.0. P-value < 0.05

was considered statistically significant. Frequencies and percentages were also used. Mean and SD were used. Categorical findings were assessed with chi-square test. Quantitative measures were assessed using an unpaired t-test.

Sensitivity and specificity were calculated, and the area under a receiver operating characteristic curve was considered as the optimal uNGAL cut-off level for detecting all classifications of AKI.

Ethical statement. Permission from the Institutional ethical committee attached to AIMS, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana was taken before conducting the study. Every patient was explained the whole process and advantages of availing their data for the study. Patients were also told that their information will be kept confidential. After she/he accepts, an informed consent form was given in the local language or understandable language and the person was asked to sign it or put a thumb impression. They were assured that their doubts, if any to be clarified at any time.

Results

The current study was conducted on 86 patients admitted with sepsis in ICU at our tertiary care centre. AKI presence was predicted using uNGAL levels.

Demographics. Most patients (27.9 %) were in the age group of 51 and 60 years, followed by 23.26 % of patients were in 61 to 70 years, 17.4 % were in 41 to 50 years, 10.47 % were in 31 to 40 years, 9.3 % were in 71 to 80 years, 5.81 % were in 21 to 30 years, 2.33 % of patients were in 18 to 20 years age group. The mean age of study population was 54.6 years. Most of the patients (65.11 %) were males in the current study.

Co-morbidities. Totally 32.55 % of patients had no co-morbidities in this study. 8.14 % had type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. 26.75 % had both type 2 diabetes mellitus and hypertension. 11.63 % had hypertension alone. 20.93 % had type 2 diabetes mellitus alone.

AKI was observed in 89.53 % ($n = 77$) of subjects as per KDIGO definition. 88.37 % of patients were discharged in stable condition, and the mortality rate was 11.63 %. Among 77 patients with AKI, 10 patients were expired.

The mean ICU length of stay in patients with AKI is 8.9 days. This was more compared to ICU length of stay among patients with no AKI. There is significant association between ICU length of stay and AKI presence (Table 1).

Relation between age and AKI presence. There is significant association between the mean age of patients with AKI and without AKI, as per t-test ($P = 0.02$). The mean age in patients with AKI is 55.9 years and the mean age in patients without AKI is 43.8 years (Table 2).

Table 1. Association between hospital stay and AKI presence (t-test, $p = 0.03$)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	9.0000	52.0000	5.7778	6.9444	2.6352	
Yes	77.0000	691.0000	8.9740	18.2362	4.2704	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	3.0000	4.0000	5.0000	7.0000	10.0000	4.0000
Yes	1.0000	6.0000	8.0000	12.0000	18.0000	7.0000

Renal replacement therapy. Totally 17.4 % (n = 15) of patients required renal replacement therapy. Whereas among 77 patients with AKI, 15 patients needed renal replacement therapy. According to KDIGO, 15.12 % (n = 13) of patients had stage 1 CKD, 15.12 % (n = 13) of patients had stage 2 CKD, 4.65 % (n = 4) had stage 3 CKD, and 65.12 % (n = 56) of subjects had no CKD.

Association between uNGAL-1 and AKI presence. There is significant difference in mean uNGAL-1 in patients with AKI and in patients without AKI, as per t-test (p = 0.0006). The mean uNGAL in patients with AKI is 149.9 ng/ml. The mean uNGAL in patients without AKI is 73.2 ng/ml. This indicated that baseline uNGAL levels predict AKI (Table 3).

UNGAL at 48 hours and AKI presence. There is a very significant difference in mean uNGAL at 48 hours in patients with AKI and in patients without AKI, as per t-test (p = 0.00). The mean uNGAL in patients with AKI is 356 ng/ml. The mean uNGAL in patients without AKI is 95 ng/ml (Table 4).

Serum creatinine at baseline, after 24 and 48 hours. Mean serum creatinine was normal during the time of admission.

But the mean serum creatinine was elevated by 24 and 48 hours of admission. The mean serum creatinine at 24 hours is 2.30 ± 0.88 mg/dl. The mean serum creatinine at baseline is 0.85 ± 0.24 mg/dl. The mean serum creatinine at 48 hours is 2.46 ± 1.26 mg/dl.

Role of serum creatinine at baseline in detecting AKI. There is no significant difference in baseline mean serum creatinine in patients with and without AKI, as per t-test (p = 0.21). The mean serum creatinine in patients with AKI at baseline is 0.87 mg/dl. The mean serum creatinine in patients without AKI is 0.75 mg/dl. This indicates that baseline serum creatinine didn't detect AKI.

Sensitivity, specificity, and accuracy of uNGAL at baseline in detecting AKI. At a cut-off value of 120, there were 69 true positive cases, 9 true negative cases, 0 false positive cases, and 8 false negative cases. Based on these, the sensitivity of uNGAL at baseline in detecting AKI is 89.61 %, specificity is 100 %, and accuracy is 90.70 % (Table 6).

Sensitivity, specificity, and accuracy of uNGAL at 48 hours in detecting AKI. At a cut-off value of 120, there were 77 true

Table 2. Association between age and AKI presence (t-test, p = 0.04)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	9.0000	395.0000	43.8889	319.1111	17.8637	
Yes	77.0000	4309.0000	55.9610	202.4064	14.2270	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	18.0000	34.0000	47.0000	52.0000	72.0000	18.0000
Yes	24.0000	47.0000	59.0000	65.0000	91.0000	60.0000

Table 3. Mean uNGAL levels at baseline in AKI and non-AKI patients (t-test, p = 0.0006)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	9.0000	659.0000	73.2222	1236.1944	35.1596	
Yes	77.0000	11544.0000	149.9221	3952.2570	62.8670	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	15.0000	61.0000	80.0000	98.0000	118.0000	15.0000
Yes	28.0000	122.0000	128.0000	172.0000	390.0000	128.0000

Table 4. Mean uNGAL levels at 48 hours in AKI and non-AKI patients (t-test, p < 0.0001)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	9.0000	863.0000	95.8889	867.8611	29.4595	
Yes	77.0000	27470.0000	356.7532	2370.5830	48.6886	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	26.0000	95.0000	100.0000	116.0000	124.0000	116.0000
Yes	269.0000	313.0000	352.0000	395.0000	461.0000	312.0000

Table 5. Role of serum creatinine at baseline in predicting AKI (t-test, p = 0.1873)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	9.0000	6.8200	0.7578	0.1065	0.3264	
Yes	77.0000	64.4400	0.8708	0.0527	0.2295	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	0.4600	0.5200	0.6700	0.7500	1.4000	0.4600
Yes	0.3500	0.6800	0.8300	1.0800	1.3200	0.9000

positive cases, 8 true negative cases, 1 false positive case, and 0 false negative cases. Based on these, the sensitivity was 100 %, specificity is 88.89 %, and accuracy is 98.84 % (Table 7).

Relation between uNGAL at baseline and mortality rate. Baseline uNGAL levels predicted mortality rate. Baseline uNGAL levels were significantly higher in patients who expired, compared to patients who were discharged in stable condition, as per t-test ($p = 0.03$).

Relation between uNGAL at baseline and ICU length of stay. UNGAL levels at baseline predicted ICU stay, patients with more uNGAL levels at baseline had prolonged hospital stay, as per ANOVA ($p = 0.00$).

Urine output was reduced in 49 (56.98 %) patients during day 1. Urine output was reduced in 49 patients during day 2.

Mean TLC count. The mean TLC count was 12,013 cells/cc.

Table 6. Sensitivity, specificity, accuracy of uNGAL at baseline in detecting AKI, %

Statistics	Value	95% CI
Sensitivity	89.61	80.55 to 95.41
Specificity	100.00	66.37 to 100.00
Disease prevalence	89.53	81.06 to 95.10
PPV	100.00	
NPV	52.94	36.86 to 68.43
Accuracy	90.70	82.49 to 95.90

Table 7. Sensitivity, specificity, accuracy of uNGAL at 48 hours in detecting AKI

Statistics	Value	95% CI
Sensitivity	100.00	95.32 to 100.00
Specificity	88.89	51.75 to 99.72
Disease prevalence	89.53	81.06 to 95.10
PPV	98.72	92.39 to 99.80
NPV	100.00	
Accuracy	98.84	93.69 to 99.97

Table 8. Relation between uNGAL at baseline and mortality rates (t-test, $p = 0.0366$)

AKI	Observation	Total	Mean	Variance	Std Dev.	
No	76.0000	9453.0000	124.3816	4410.5058	66.4116	
Yes	10.0000	1734.0000	173.4000	7173.3778	84.6958	
AKI	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
No	12.0000	102.0000	115.0000	119.0000	390.0000	118.0000
Yes	61.0000	112.0000	149.5000	251.0000	320.0000	118.0000

Table 9. TLC levels

Obs.	Total	Mean	Std Dev.		
86.0000	1033185.0000	12013.7791	4890		
Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	Mode
1110.0000	8500.0000	12000.0000	15600.0000	26410.0000	10000.0000

Discussion

We included 86 patients in the current study based on sample size calculation and eligibility criteria. The clinical, demographic and renal profile was assessed for all patients. Association between categorical findings were done using a chi-square test. Percentages and frequencies were also used for every parameter. Association between numerical findings were done using t-test. ANOVA test is used wherever necessary. Sensitivity analysis was done for cut-off value of 120 for uNGAL in predicting AKI.

Acute kidney injury was seen in 89 % of subjects in the current study, as per KDIGO definition. There is significant association between the mean age of patients with AKI and without AKI, as per t-test. The mean age in patients with AKI is 55.9 years and the mean age in patients without AKI is 43.2 years in the current study.

In a study done by Rocha et al. [10], among 75 patients, 47 patients had AKI, 28 patients without AKI. The prevalence of AKI was 60 %.

The mean age in patients with AKI was 71.3 years. The mean age in patients without AKI was 71.7 years. There is no significant association between the mean age of patients with AKI and without AKI, as per t-test ($P = 0.82$), in contrast to our study. AKI presence was defined as per KDIGO criteria based on raise in serum creatinine or a decrease of urine output, similar to the current study.

Co-morbidities. 32.55 % of patients had no co-morbidities in the current study. 8.14 % had type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. 26.75 % had both type 2 diabetes mellitus and hypertension. 11.63 % had hypertension alone. 20.93 % had type 2 diabetes mellitus alone.

15.12 % of patients had stage 1 CKD. 15.12 % of patients had stage 2 CKD. 4.65 % had stage 3 CKD. 65.12 % of subjects had no CKD in our study.

In the study of Rocha, 60 among 75 sepsis patients had hypertension. The most common co-morbidity was hypertension followed by type 2 diabetes mellitus. Diabetes was seen in 33.3 % patients. Chronic kidney disease was seen in 49.3 % of patients. COPD was seen in 22.7 % of patients.

Prevalence of AKI. Acute kidney injury was seen in 89.5 % of subjects in the current study, as per KDIGO definition.

In a study by Radhey Shyam et al. [11] among 150 patients with septicaemia, 25.33 % had AKI. They come under group 1 and 74.67 % had no AKI. They come under group 2. Among 25.33 % of patients with AKI, 28.95 % had stage 1 AKI, 34.25 % had stage 2 AKI and 36.8 % had stage 3 AKI.

Mortality and morbidity in patients with sepsis and AKI. The mortality rate is 11.63 %. 89 % of patients got discharged in stable condition in the current study.

There is no significant association between mortality and AKI presence in our study, as per the chi-square analysis.

Among 77 patients with AKI, 10 patients expired. The mean ICU length of stay in patients with AKI is 8.9 days. This was more compared to ICU length of stay among patients with no AKI. There is significant association between ICU length of stay and AKI presence.

In the study of Radhey Shyam et al., 60.0 % of patients were discharged from the hospital. 40 % were expired. The mortality rate is more in group 1 compared to group 2 patients who don't have AKI. There is a significant difference in mortality rates in patients with AKI and without AKI, in contrast to our study.

The mean ICU length of stay was more in group II (21.29 ± 1.89 days) compared to group I (13.67 days). There is no statistically significant difference between two groups in contrast to the current study.

In the study of Rocha, the in-ICU mortality was 53.3 %. The reason for this could be due to inclusion of only elderly patients. The mortality rate is more compared to other studies [12, 13].

We believe there were differences because these studies also included elderly patients in general wards of the hospital and not only in ICUs.

The mortality rate of AKI sepsis patients was 63.8 % which was significantly higher than patients without AKI.

In a prospective [14] study done on elderly AKI patients, who were aged more than 60 years, performed in Brazil, mortality rate of the elderly AKI patients was 54 %.

Kohli et al. [15] reported in 2007, in a prospective study that there is high mortality rate of 61 % in the elderly patients with AKI aged above 60 years in a tertiary care center of India.

Due to old age, elderly septic AKI patients are more prone to develop multi organ dysfunction syndrome, which will raise the mortality rate. So, it is vital to pay more attention to treatment of sepsis and co-morbidities of elderly AKI patients. Also, the diagnosis in elderly patients can be delayed or difficult, due to loss of muscle mass, and low baseline creatinine level, hiding an increase of its values, justifying the search for biomarkers like NGAL.

Urinary NGAL levels. There is significant difference in mean uNGAL-1 in patients with AKI and in patients without AKI, as per t-test ($p = 0.0006$). The mean uNGAL in patients without AKI is 73.2. The mean uNGAL in patients with AKI is 149.9. This indicated that baseline uNGAL levels predict AKI.

There is a very significant difference in mean uNGAL at 48 hours in patients with AKI and in patients without AKI, as per t-test ($p = 0.00$). The mean uNGAL in patients with AKI is 356. The mean uNGAL in patients without AKI is

95. This indicated that uNGAL levels at 48 hours also predict AKI in our study.

In sepsis, kidney is one of the most commonly affected organs. Around 47.0 % AKI cases are associated with sepsis, as per Singbartl et al. [16].

It is difficult to use NGAL to detect AKI associated with sepsis, as NGAL levels raises in sepsis irrespective of AKI presence.

Rocha et al. showed that there is no significant difference in the mean urinary NGAL levels at baseline and after 48 hours between survivors and non-survivor AKI patients with sepsis, which is in contrast to the current study ($p = 0.08$ and $p = 0.13$).

Kim et al. study demonstrated that NGAL to be one useful predictor of AKI in patients with sepsis, but there is no significant difference in uNGAL concentration in patients with and without AKI [17].

Accuracy of NGAL in detecting AKI. At a cut-off value of 120, there were 69 true positive cases, 9 true negative cases, 0 false positive cases, and 8 false negative cases. Based on these, the sensitivity of uNGAL at baseline in detecting AKI is 89.61 %, specificity is 100 %, accuracy is 90.70 % at day 1.

At a cut-off value of 120, there were 77 true positive cases, 8 true negative cases, 1 false positive case, and 0 false negative cases. Based on these, the sensitivity was 100 %, specificity is 88.89 %, accuracy is 98.84 % at day 2.

Park H.S. et al. [18] reported a higher urinary NGAL in AKI with sepsis patients compared to sepsis without AKI and they also found good predictive power of NGAL in identifying AKI with sepsis. The AUC for predicting AKI was more for urinary NGAL of 0.820 compared to serum procalcitonin concentration of 0.76.

In the study of Rocha et al., it was found that mean uNGAL as an excellent predictor of AKI. The sensitivity and specificity were more than 89 % at baseline, similar to the current study. The accuracy of NGAL on days 1 and 2 as predictors of mortality was intermediate, with sensitivity between 65 and 77 % and specificity less than 60 %, which was less compared to our study. The study finally found that uNGAL was an excellent predictor of AKI in septic patients and anticipate the diagnosis of AKI in 2 days. At a cut-off value of uNGAL of 12.21, the sensitivity to predict AKI is 71.5 %, specificity is 54 %. At a cut-off value of uNGAL of 13.29, the sensitivity to predict AKI is 65 %, specificity is 51 %. Specificity was less compared to sensitivity.

In the study of Munna Lal Patel et al. [19], urinary NGAL levels were measured at 12, 24 and 48 hours of ICU admission of sepsis patients. The mean uNGAL levels at 12 hours were 80.00 ± 7.00 ng/mL and 128.13 ± 22.46 ng/mL at 24 hours. They were significantly higher compared to non-AKI sepsis patients, similar to the current study.

At baseline or 12 hours, at uNGAL cut-off value of 34.32 ng/mL, it had a sensitivity and specificity of 86.36 % and 80.60 % in predicting AKI. At the cut-off value of 199.99 ng/mL, the sensitivity and specificity were 90.0 and 64.66 % in predicting AKI. Specificity was less compared to sensitivity.

Previous studies reported that the incidence of AKI among elderly patients ranged from 22 to 40 %, with most of the patients in stage 1 disease [20, 21].

Stage of AKI. In our current study, 15 % of patients belonged to stage 1 of CKD. Whereas in a study of Rocha et al., 62.7 % of patients had AKI and most of them had AKI stage 3, which is in disagreement with the previous studies.

Strengths of this study

This study assessed the renal profile of patients with sepsis. Urinary NGAL levels at time of admission alerted to take early steps to prevent significant morbidity and mortality and need for renal replacement therapy.

The study helped to identify various risk factors of AKI. It helps to improve clinical outcomes and prevent various complications.

The information of study findings helps clinicians to manage sepsis patients effectively.

Co-morbidities were identified all subjects due to various lab tests done.

Economic benefit to patients

A part of travel expenses was reimbursed to all subjects for travelling to our institution regularly.

ICU treatment medications were provided free of cost to all patients.

All the lab investigations were done free of cost to all subjects.

Recommendations for future studies

1. Studies comparing the efficacy and safety of various treatment regimens can be done.

2. Multicenter studies including various tertiary care hospitals and certain specialized clinics could be done as more patient populations from different backgrounds could be involved.

3. Meta-analysis of existing research could be done.

4. Studies can be done on the comparison of AKI pattern in patients from rural and urban areas and among patients with various socioeconomic status can be done

5. Studies on assessing cardiac profile in AKI patients with sepsis can be done.

6. Studies on comparing cases and controls like case-control study on patients with and without AKI can be done.

Limitations of the current study

In this study, the sample size was 86, indicating that the study sample was small, and the primary limitation was the interpretation of results. Results for small studies were less reliable compared to larger studies. Larger studies with more subjects produce narrow confidence intervals (95 to 99 %) and more accurate results.

Conclusions

From these results, we conclude that urinary NGAL at the time of ICU admission is a reliable marker of renal function in sepsis patients. There is significant correlation between AKI presence and urinary NGAL, and ICU length of stay. We recommend not to use uNGAL alone in predicting AKI. It should be combined with glomerular filtration rate to reliably detect AKI development. These study findings indicate that sepsis patients with elevated uNGAL require proper

management with close monitoring of blood pressure and urine output and appropriate doses of diuretics to avoid the development of AKI. Future studies should be done in various clinical settings on larger numbers of patients and healthy individuals to confirm the effectiveness of urinary NGAL in determining renal function and disease progression.

References

1. Bonventre J.V., Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int.* 2004. 66. 480-485. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x.
2. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., Li J.Y., Paragas N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006 Jul. 15(4). 442-9. doi: 10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58.
3. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997. 45. 17-23. doi: 10.1006/geno.1997.4896.
4. Carlson M., Raab Y., Seveus L., Xu S., Hallgren R., Venge P. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut.* 2002. 50. 501-506. doi: 10.1136/gut.50.4.501.
5. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005. 365. 1231-1238. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
6. Brunner H.I., Mueller M., Rutherford C., Passo M.H., Witte D. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006. 54. 2577-2584. doi: 10.1002/art.22008.
7. Trachtman H., Christen E., Cnaan A., Patrick J., Mai V. et al., Investigators of the HUS-SYNSORB Pk Multicenter Clinical Trial. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21. 989-994. doi: 10.1007/s00467-006-0146-y.
8. Winther-Jensen M., Kjaergaard J., Lassen J.F., Køber L., Torp-Pedersen C. et al. Use of renal replacement therapy after out-of-hospital cardiac arrest in Denmark 2005–2013. *Scand. Cardiovasc. J.* 2018 Oct. 52(5). 238–243. doi: 10.1080/14017431.2018.1503707.
9. Alobaidi R., Basu R.K., Goldstein S.L., Bagshaw S.M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2015 Jan. 35(1). 2-11. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
10. Da Rocha E.P., Yokota L.G., Sampaio B.M., Cardoso Eid K.Z., Dias D.B. et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Excellent Predictor of Acute Kidney Injury in Septic Elderly Patients. *Aging Dis.* 2018 Apr 1. 9(2). 182-191. doi: 10.14336/AD.2017.0307.
11. Shyam R., Patel M.L., Kumar D., Sachan R., Chaudhary S.C., Gupta K.K. The prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis-associated acute kidney injury: a prospective observational study. *Int. J. Crit. Illn. Sci.* 2020 Sep. 10(Suppl. 1). 6-10. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_80_19.
12. Cao Y., Wang R.H. Associations among Metabolism, Circadian Rhythm and Age-Associated Diseases. *Aging Dis.* 2017 May 2. 8(3). 314-333. doi: 10.14336/AD.2016.1101.
13. Mahajan S., Tiwar S., Bhowmik D., Agarwal S.K., Tiwari S.C., Dash S.C. Factors affecting the outcome of acute renal failure among the elderly population in India: a hospital-based study. *Int. Urol. Nephrol.* 2006. 38. 391-6.

14. Sesso R., Roque A., Vicioso B., Stella S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004 Sep. 44(3). 410-9.
15. Kohli H.S., Bhat A., Aravindan, Sud K., Jha V. et al. Spectrum of renal failure in elderly patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2006. 38(3-4). 759-65. doi: 10.1007/s11255-006-0089-z.
16. Singbartl K., Kellum J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012 May. 81(9). 819-25. doi: 10.1038/ki.2011.339.
17. Kim H., Hur M., Cruz D.N., Moon H.W., Yun Y.M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin. Biochem.* 2013 Oct. 46(15). 1414-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.069.
18. Park H.S., Kim J.W., Lee K.R., Hong D.Y., Park S.O. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury in sepsis patients in the emergency department. *Clin. Chim. Acta.* 2019 Aug. 495. 552-555. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.005.
19. Patel M.L., Sachan R., Shyam R., Kumar S., Kamal R., Misra A. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2016 Jul 11. 9. 161-9. doi: 10.2147/IJNRD.S106781.
20. Chronopoulos A., Rosner M.H., Cruz D.N., Ronco C. Acute kidney injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med.* 2010 Sep. 36(9). 1454-64. doi: 10.1007/s00134-010-1957-7.
21. Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C. et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am. J. Kidney Dis.* 2014 Jan. 63(1 Suppl.). A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001.

Received 02.08.2023

Revised 14.08.2023

Accepted 16.08.2023 ■

Information about authors

Srija Yadav Kadari, Post-graduate, General Medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India; e-mail: drsrija.kadari@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9272-480X>.

Swarna Deepak Kuragayala, Associate Professor, General medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research. Hyderabad, Telangana, India; e-mail: drksdeepak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6817-307X>.

Nagender Devulapally, Professor, Department of General medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India; e-mail: ndevulapally1957@gmail.com

Sivateja Kuruvada, Post-graduate, General Medicine, Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India; e-mail: sivateja9959@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-8914-6707>

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

Information about funding. There were no sources of funding to declare.

Srija Yadav Kadari, Swarna Deepak Kuragayala, Nagender Devulapally, Sivateja Kuruvada
Apollo Institute of Medical Sciences and Research, Hyderabad, Telangana, India

Кореляція рівнів ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, у сечі як ранній діагностичний маркер гострого ураження нирок у пацієнтів із сепсисом

Резюме. Актуальність. Невідомий точний зв'язок між ліпокаліном, асоційованим із желатиназою нейтрофілів, у сечі (uNGAL) та гострим пошкодженням нирок (ГПН) у реанімаційних умовах, коли популяція є гетерогенною, а етіологія ГПН неясна. **Мета:** з'ясувати, чи є рівні uNGAL раннім діагностичним маркером ГПН у пацієнтів із сепсисом. **Матеріали та методи.** Поточне дослідження проведено за участю 86 хворих на сепсис, серед яких було визначено поширеність ГПН. Проаналізовано роль uNGAL у прогнозуванні розвитку ГПН, рівня смертності та тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії. Були розраховані чутливість і специфічність, а площа під кривою робочої характеристики приймача вважалася пороговим рівнем uNGAL, оптимальним щодо виявлення всіх типів ГПН. **Результати.** Більшість пацієнтів належали до вікової групи 51–60 років, середній вік становив 54,6 року. Більшість хворих (65,11 %) були чоловіками, 26,75 % мали цукровий діабет 2-го типу та гіпертензію. ГПН спостерігалось в 89 % суб'єктів поточного дослідження згідно з визначенням KDIGO. XXH 1-ї стадії діагностовано в 15,12 % пацієнтів, 2-ї — у 15,12 %, 3-ї стадії — у 4,65 %. Рівень смертності становив 11 %, 89 % пацієнтів були виписані. Середня тривалість перебування хворих із ГПН у реанімації становить 8,9 дня. Існує значний зв'язок між середньою тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії і наявністю ГПН ($p = 0,03$). Замість ниркової терапії потребували 17,4 % ($n = 15$) пацієнтів. Існує вірогідна різниця в середньому базовому рівні uNGAL в осіб із ГПН та без нього: 149,9 і 73,2 нг/мл відповідно ($p = 0,0006$). Це вказує на те, що базові рівні uNGAL дозволяють спрогнозувати ГПН. Середнє значення uNGAL у хворих із ГПН становить 356 нг/мл, в осіб без ГПН — 95 нг/мл. Че-

рез 48 годин спостерігається дуже значна різниця в середньому рівні uNGAL у пацієнтів із ГПН та без нього ($p < 0,0001$). При граничному значенні 120 було 69 істинно позитивних, 9 істинно негативних, 0 хибнопозитивних і 8 хибнонегативних випадків. Виходячи з цього, чутливість uNGAL на початковому рівні у виявленні ГПН становить 89,61 %, специфічність — 100 %, а точність — 90,70 %. При граничному значенні 120 було 77 істинно позитивних випадків, 8 істинно негативних випадків, 1 хибнопозитивний випадок і 0 хибнонегативних випадків. З огляду на це чутливість uNGAL через 48 годин становила 100 %, специфічність — 88,89 %, а точність — 98,84 %. Існує вірогідний зв'язок між рівнем uNGAL і тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії ($p = 0,00$). **Висновки.** Аналіз чутливості проводився при пороговому значенні 120 для uNGAL щодо прогнозування ГПН. Таким чином, ми робимо висновок, що uNGAL на момент надходження у відділення інтенсивної терапії є надійним маркером функції нирок у пацієнтів із сепсисом. Існує суттєва кореляція між наявністю ГПН, рівнем uNGAL та тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії. Ми рекомендуємо не використовувати тільки uNGAL для прогнозування ГПН — його слід поєднувати зі швидкістю клубочкової фільтрації, щоб надійно діагностувати ГПН. Результати дослідження вказують на те, що пацієнти із сепсисом і підвищеним рівнем uNGAL потребують належного лікування з ретельним контролем артеріального тиску та виділення сечі, уживання відповідних доз діуретиків, щоб уникнути розвитку ГПН.

Ключові слова: гостре ураження нирок; ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, у сечі; специфічність; замісна ниркова терапія

УДК 616.6-022.7-092-02:618.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.417>

Мирошніченко М.С.¹, Мішин Ю.М.¹, Пасієшвілі Н.М.², Капустник Н.В.², Мішина М.М.¹,
Мозгова Ю.А.¹, Марченко І.А.¹, Мирошніченко С.О.³

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр», м. Харків, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство Ізюмської міської ради «Центральна міська лікарня Піщанської Богоматері», м. Ізюм, Україна

Етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок: сучасний стан проблеми

Резюме. Актуальність. Інфекції сечової системи у вагітних жінок посідають провідне місце в структурі екстрагенітальної патології. **Мета дослідження:** визначити етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок. **Матеріали та методи.** До дослідження увійшло 89 вагітних жінок з інфекціями сечової системи. Матеріалом для мікробіологічного дослідження була сеча, зразки якої забиралися в день госпіталізації вагітної перед початком її лікування. Ідентифікація мікроорганізмів проводилася за допомогою тест-систем «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®» (ErbLaChema, Чеська Республіка). Приготування суспензій мікроорганізмів з визначеною концентрацією мікробних клітин здійснювалося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера Multiskan EX (тип 355). **Результати.** Провідними збудниками інфекцій сечової системи у вагітних жінок Харківської області є *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, серед яких превалюють *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*. Виділений спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи не залежить від віку вагітної жінки. В етіологічній структурі інфекцій сечової системи вагітних жінок 1-ше і 2-ге рангові місця у I–III триместрах вагітності посідають *Escherichia coli* і *Proteus mirabilis*; 3-тє рангове місце у I триместрі посідає *Enterococcus faecalis*, у II триместрі — *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*, у III триместрі — *Streptococcus pyogenes*. Етіологічна структура інфекцій сечової системи у вагітних жінок визначається топографією запального процесу. Так, у жінок з безсимптомною бактеріурією 1-ше рангове місце посідає *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Escherichia coli*, 3-тє місце — *Proteus vulgaris* та *Enterococcus faecalis*; при хронічному пієлонефриті 1-ше рангове місце — *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*; при гострому пієлонефриті 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*; при уретриті 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; при циститі 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Висновки.** Визначені авторами етіологічні особливості інфекцій сечової системи різної топографії запального процесу бактеріальної етіології необхідно враховувати при лікуванні даної категорії вагітних жінок.

Ключові слова: етіологія; інфекції сечової системи; вагітна жінка

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Мирошніченко Михайло Сергійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

For correspondence: Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Nauky avenue, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

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

Вступ

Інфекції сечової системи у вагітних жінок посідають провідне місце в структурі екстрагенітальної патології та характеризуються розвитком запального процесу інфекційного генезу в будь-якому відділі даної системи, починаючи від уретри й закінчуючи нирками. Інфекції сечової системи, за даними різних учених, діагностують у 14–60 % вагітних жінок [1, 2]. Дана патологія у вагітних жінок представлена широким спектром захворювань — безсимптомною бактеріурією, уретритом, циститом, пієлонефритом [3].

Симптоми інфекцій сечової системи у вагітних жінок часто менш специфічні порівняно з невагітними жінками, у яких типових клінічних симптомів даної патології достатньо для її діагностики [4]. Інфекція часто починається як безсимптомна бактеріурія, яка прогресує до інфекцій нижніх шляхів (цистит) у 30 % пацієнтів і може призвести до інфекцій верхніх шляхів (пієлонефрит) у понад 50 % випадків вагітних жінок [5].

Найбільш частими факторами ризику розвитку інфекцій сечової системи в жінок під час вагітності є багатоплідність, активне статеве життя і безліч статевих партнерів, цукровий діабет, анемія, інфекції сечової системи в анамнезі, імунодефіцитні стани, аномалії сечової системи [6].

Інфекції сечової системи вагітної жінки чинять несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів, стан здоров'я матері й нащадків [7], що актуалізує проведення комплексних досліджень, спрямованих на вивчення етіопатогенетичних особливостей даної патології, розширення спектра діагностичних критеріїв, удосконалення лікувально-профілактичних заходів.

Питання етіології інфекцій сечової системи у вагітних жінок у літературі висвітлені широко, проте відомості є досить суперечливими і дещо застарілими. Інфекції сечової системи вагітних частіше спричинені грамнегативними мікроорганізмами порівняно з грам-позитивними [8]. Відомо, що спектр збудників різних інфекцій, а також їх властивості можуть змінюватися з часом, істотно відрізнятися в різних регіонах, тобто мати певні територіальні особливості.

Мета дослідження — визначити етіологічні особливості інфекцій сечової системи у вагітних жінок.

Матеріали та методи

До дослідження увійшло 89 вагітних жінок з інфекціями сечової системи, які були госпіталізовані до Кошівського недержавного підприємства Харківської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр». Характеристика досліджуваних випадків наведена в табл. 1. Подальший аналіз випадків з інфекціями

сечової системи у вагітних жінок залежно від топографії запального процесу бактеріального генезу подано на рис. 1. Переважна більшість випадків, як зазначено на рис. 1, припадала на безсимптомну бактеріурію та хронічний пієлонефрит.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження була сеча, зразки якої забиралися в день госпіталізації вагітної перед початком її лікування і доставлялися до лабораторії з дотриманням загальноприйнятих вимог і правил [9]. Результати мікробіологічного дослідження зразків сечі інтерпретували на основі підрахунку колоній бактерій. Інфекції сечової системи діагностували при виявленні $\geq 5 \times 10^4$ КУО/мл у зразках сечі, отриманих при катетеризації, або $\geq 1 \times 10^5$ КУО/мл — у зразках середньої порції ранкової сечі.

Ідентифікація мікроорганізмів проводилася за допомогою тест-систем «МІКРО-ЛА-ТЕСТ®» (ErbaLachema, Чеська Республіка), які призначено для проведення стандартної ідентифікації з використанням мікрометодів.

Приготування суспензій мікроорганізмів з визначеною концентрацією мікробних клітин здійснювалося за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чеська Республіка) за шкалою

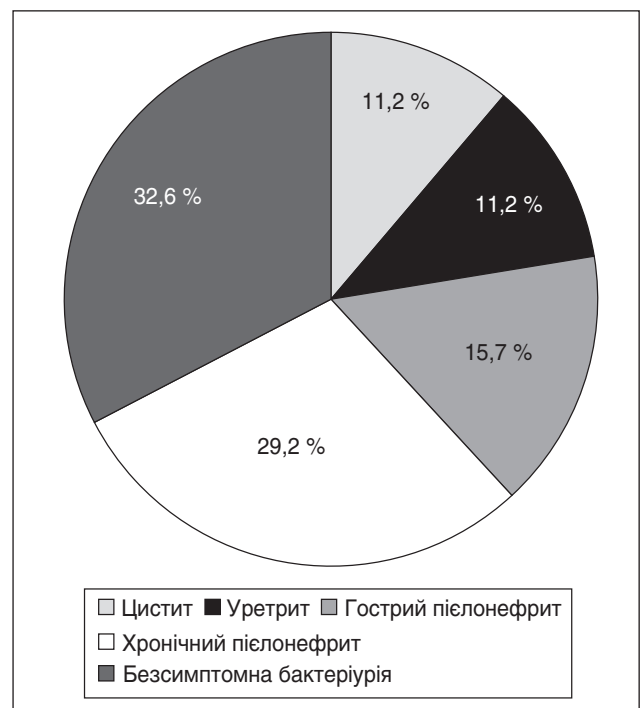


Рисунок 1. Аналіз інфекцій сечової системи у вагітних жінок залежно від топографії запального процесу бактеріального генезу

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних випадків

Кількість випадків	I триместр вагітності		II триместр вагітності		III триместр вагітності	
	Вік вагітної жінки, років					
	≤ 30	> 30	≤ 30	> 30	≤ 30	> 30
Абсолютна (n)	16	14	14	15	17	13
Відносна (%)	18,0	15,7	15,7	16,9	19,1	14,6

McFarland згідно з інструкцією до приладу. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера Multiskan EX (тип 355), що являє собою фотометр зі змінними фільтрами, який здатен проводити стандартні фотометричні вимірювання.

Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Середні значення показників порівнювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати

Мікробіологічне дослідження сечі у вагітних жінок з інфекціями сечової системи виявило такі інфекційні агенти: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 2). Серед етіологічної різноманітності збудників інфекцій сечової системи у вагітних жінок 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli* (26 випадків, 29,2 %), 2-ге рангове місце — *Proteus mirabilis* (25 випадків, 28,1 %), 3-тє рангове місце — *Streptococcus pyogenes* (12 випадків, 13,5 %).

Проведений аналіз етіологічної структури інфекцій сечової системи в жінок з урахуванням триместру вагітності виявив, що в I триместрі 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Proteus mirabilis*, 3-тє місце — *Enterococcus faecalis*; у II триместрі вагітності 1-ше місце посідає *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Proteus mirabilis*, 3-тє місце — *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*; у III триместрі вагітності 1-ше місце посідає *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Escherichia coli*, 3-тє місце — *Streptococcus pyogenes*. Отже, в усіх триместрах вагітності в етіологічній структурі інфекцій сечової системи жінок 1-ше і 2-ге рангові місця не відрізнялися, проте 3-тє рангове місце мало певні відмінності.

Проведений порівняльний аналіз випадків інфекцій сечової системи, викликаних різними етіологічними чинниками, у вагітних жінок віком до 30 років і після 30 років не виявив значимих відмінностей, що подано на рис. 3.

У подальшому було проведено аналіз збудників інфекцій сечової системи у вагітних жінок з урахуванням топографії запального процесу бактеріальної етіології (рис. 4).

У жінок з безсимптомною бактеріурією серед етіологічних чинників 1-ше рангове місце посідає *Proteus mirabilis* (11 випадків, 37,9 %), 2-ге місце — *Escherichia coli* (8 ви-

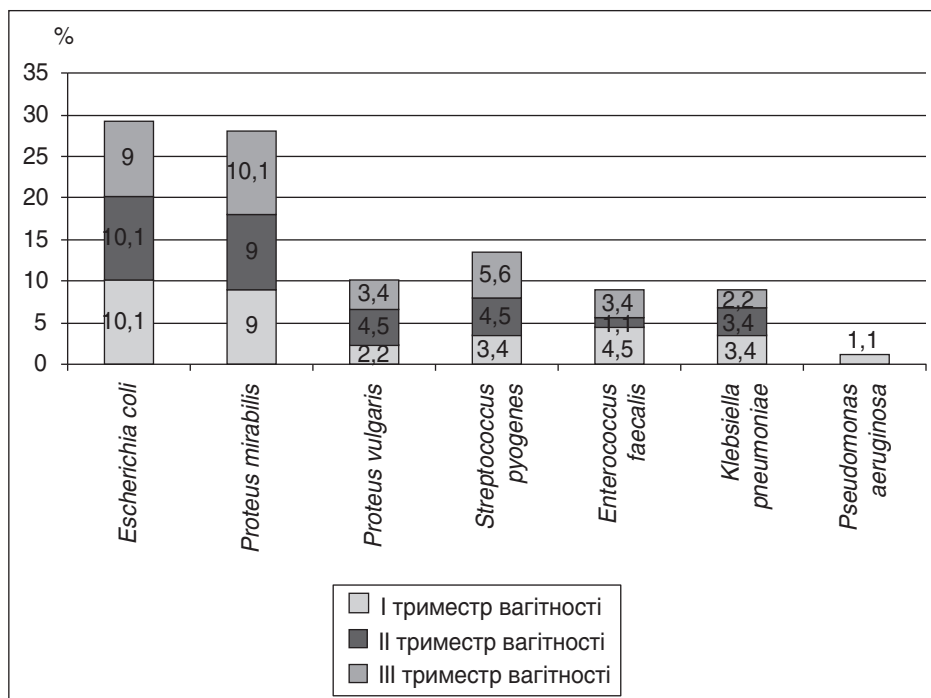


Рисунок 2. Аналіз етіологічних чинників інфекцій сечової системи в жінок залежно від триместру вагітності (по осі X — назва інфекційного агента, по осі Y — відносна кількість випадків (%))

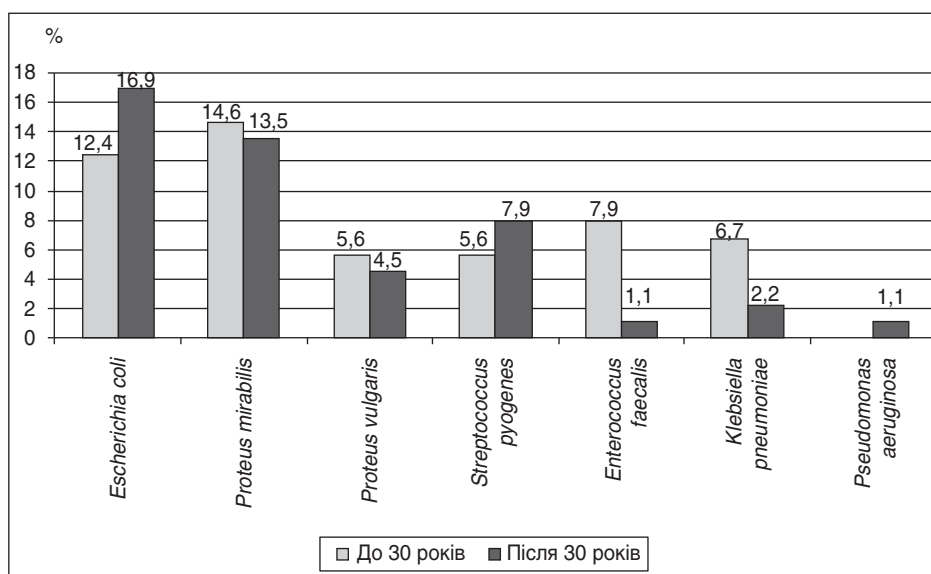


Рисунок 3. Аналіз етіологічних чинників інфекцій сечової системи у вагітних жінок залежно від їх віку (по осі X — назва інфекційного агента, по осі Y — відносна кількість випадків (%))

падків, 27,6 %), 3-тє місце — *Proteus vulgaris* (3 випадки, 10,3 %) і *Enterococcus faecalis* (3 випадки, 10,3 %).

У випадках хронічного пієлонефриту 1-ше рангове місце посідає *Proteus mirabilis* (10 випадків, 38,5 %), 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes* (7 випадків, 26,9 %), 3-тє місце — *Escherichia coli* (4 випадки, 15,4 %) і *Proteus vulgaris* (4 випадки, 15,4 %).

У жінок з гострим пієлонефритом 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli* (5 випадків, 35,7 %), 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes* (3 випадки, 21,4 %), 3-тє місце — *Proteus mirabilis* (2 випадки, 14,3 %), *Enterococcus faecalis* (2 випадки, 14,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (2 випадки, 14,3 %).

У вагітних жінок з уретритом 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli* (4 випадки, 40 %), 2-ге місце — *Enterococcus faecalis* (2 випадки, 20 %), *Klebsiella pneumoniae* (2 випадки, 20 %), 3-тє місце — *Proteus mirabilis* (1 випадок, 10 %), *Proteus vulgaris* (1 випадок, 10 %).

У жінок з циститом 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli* (5 випадків, 50 %), 2-ге рангове місце — *Proteus mirabilis* (1 випадок, 10 %), *Proteus vulgaris* (1 випадок, 10 %), *Enterococcus faecalis* (1 випадок, 10 %), *Klebsiella pneumoniae* (1 випадок, 10 %), *Pseudomonas aeruginosa* (1 випадок, 10 %).

Обговорення

Під час мікробіологічного дослідження сечі вагітних жінок з інфекціями сечової системи авторами були визначені такі провідні збудники даної патології: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, що узгоджується з даними літератури [10]. Проведене авторами ранжирування етіологічних збудників інфекцій сечової системи у вагітних жінок дозволило виділити 1-ше, 2-ге і 3-тє рангові місця, які посіли, відповідно, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*. Превалювання *Escherichia coli* серед етіологічних чинників розвитку інфекцій сечової системи у вагітних жінок деякі вчені пояснюють тим, що кислотність сечі при вагітності досягає відсотка, який сприяє росту кишкової палички [11].

Патогени, відповідальні за розвиток інфекцій сечової системи під час вагітності, згідно з даними багатьох учених, подібні до тих, що зустрічаються в загальній популяції [12].

Розвиток інфекцій сечової системи визначається ві-

рулентністю бактерій і їх сприйнятливостю організмом людини [13]. Під час фізіологічного перебігу вагітності, як відомо, у жіночому організмі виникають певні фізичні, гормональні й функціональні зміни, які на тлі зниженого імунітету сприяють виникненню, загостренню або прогресуванню інфекцій сечової системи [10, 14].

Ризик розвитку інфекцій сечової системи у вагітної жінки підвищений починаючи з 6-го тижня гестації, він досягає пікового рівня з 22-го по 24-й тиждень [8]. У вагітних жінок імовірність розвитку інфекцій сечової системи збільшується у випадках наявності в них інфекційно-запальних процесів у статевій системі [14].

Інфекції сечової системи, згідно з даними літератури, частіше діагностують у вагітних жінок віком до 30 років [13]. У проведеному авторами дослідженні виділений спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи у вагітних жінок віком до 30 років і після 30 років не мав значимих відмінностей.

Авторами було проведено аналіз етіологічної структури інфекцій сечової системи з урахуванням триместру вагітності. Під час останнього було визначено, що в I, II і III триместрах вагітності 1-ше і 2-ге рангові місця в більшості випадків посідали *Escherichia coli* і *Proteus mirabilis* відповідно. 3-тє рангове місце у I триместрі посідає *Enterococcus faecalis*, у II триместрі — *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*, у III триместрі — *Streptococcus pyogenes*.

Етіологічна структура інфекцій сечової системи у вагітних жінок з урахуванням топографії запального процесу бактеріального генезу мала певні особливості. Авторами було зазначено, що в жінок з безсимптомною бактеріурією 1-ше рангове місце посідали

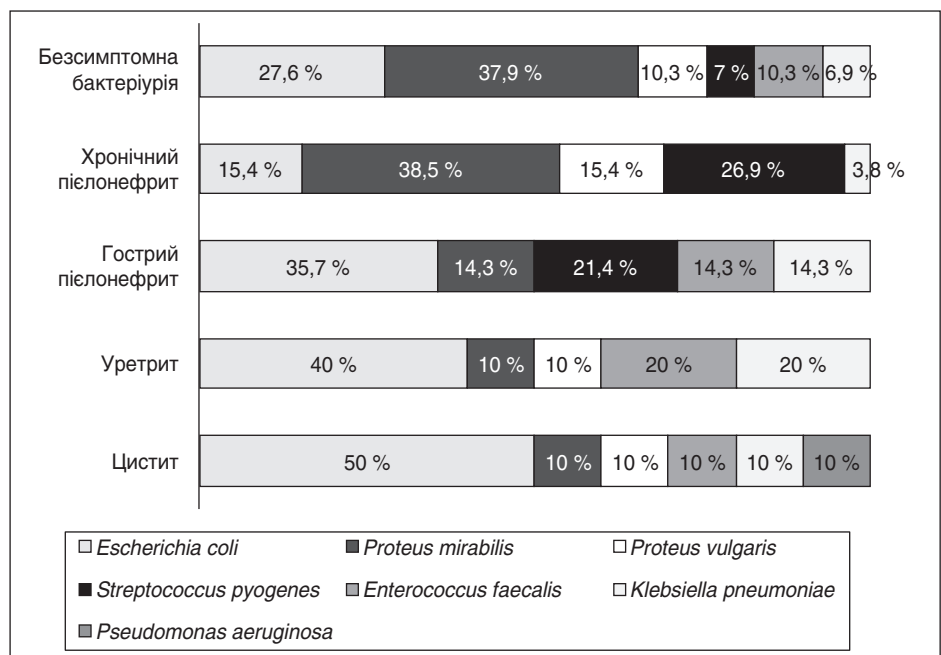


Рисунок 4. Аналіз етіологічних чинників безсимптомної бактеріурії, гострого і хронічного пієлонефриту, уретриту, циститу у вагітних жінок (по осі X — відносна кількість випадків (%), по осі Y — назва патології)

Proteus mirabilis, 2-ге місце — *Escherichia coli*, 3-тє місце — *Proteus vulgaris* і *Enterococcus faecalis*. При хронічному пієлонефриті 1-ше рангове місце посідає *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Escherichia coli* і *Proteus vulgaris*. При гострому пієлонефриті 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*. При уретриті 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*. При циститі 1-ше рангове місце посідає *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Визначені авторами етіологічні особливості інфекцій сечової системи різної топографії запального процесу бактеріальної етіології необхідно враховувати при лікуванні даної категорії вагітних жінок.

Висновки

1. Провідними збудниками інфекцій сечової системи у вагітних жінок Харківської області є *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, серед яких превалюють *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*. Виділений спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи не залежить від віку вагітної жінки.

2. В етіологічній структурі інфекцій сечової системи вагітних жінок 1-ше і 2-ге рангові місця в I—III триместрах вагітності посідають *Escherichia coli* і *Proteus mirabilis*; 3-тє рангове місце у I триместрі посідає *Enterococcus faecalis*, у II триместрі — *Proteus vulgaris* і *Streptococcus pyogenes*, у III триместрі — *Streptococcus pyogenes*.

3. Етіологічна структура інфекцій сечової системи у вагітних жінок визначається топографією запального процесу бактеріального генезу. У жінок із безсимптомною бактеріурією 1-ше рангове місце посідає *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Escherichia coli*, 3-тє місце — *Proteus vulgaris* і *Enterococcus faecalis*; при хронічному пієлонефриті 1-ше рангове місце — *Proteus mirabilis*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Escherichia coli* і *Proteus vulgaris*; при гострому пієлонефриті 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Streptococcus pyogenes*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*; при уретриті 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, 3-тє місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*; при циститі 1-ше рангове місце — *Escherichia coli*, 2-ге місце — *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Список літератури

1. Ruiz-Rodríguez M., Sánchez-Martínez Y., Suárez-Cadena F.C., García-Ramírez J. Prevalence and characterization of urinary tract infection in socially vulnerable pregnant women from

Bucaramanga, Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2021. 69(2). e77949. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.77949>.

2. Corrales M., Corrales-Acosta E., Corrales-Riveros J.G. Which antibiotic for urinary tract infections in pregnancy? A literature review of international guidelines. *J. Clin. Med.* 2022. 11(23). 7226. doi: [10.3390/jcm11237226](https://doi.org/10.3390/jcm11237226).

3. Johnson C.Y., Rocheleau C.M., Howley M.M., Chiu S.K., Arnold K.E., Ailes E.C. Characteristics of women with urinary tract infection in pregnancy. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2021. 30(11). 1556-1564. doi: [10.1089/jwh.2020.8946](https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8946).

4. Werter D.E., Kazemier B.M., van Leeuwen E., de Rotte M.C.F.J., Kuil S.D., Pajkrt E., Schneeberger C. Diagnostic work-up of urinary tract infections in pregnancy: study protocol of a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022. 12(9). e063813. doi: [10.1136/bmjopen-2022-063813](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063813).

5. Baer R.J., Nidey N., Bandoli G., Chambers B.D., Chambers C.D., Feuer S. et al. Risk of early birth among women with a urinary tract infection: a retrospective cohort study. *A.J.P. Rep.* 2021. 11(1). e5-e14. doi: [10.1055/s-0040-1721668](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721668).

6. Balachandran L., Jacob L., Al Awadhi R., Yahya L.O., Ca-troon K.M., Soundararajan L.P. et al. Urinary tract infection in pregnancy and its effects on maternal and perinatal outcome: a retrospective study. *Cureus*. 2022. 14(1). e21500. doi: [10.7759/cureus.21500](https://doi.org/10.7759/cureus.21500).

7. Cohen R., Gutvirtz G., Wainstock T., Sheiner E. Maternal urinary tract infection during pregnancy and long-term infectious morbidity of the offspring. *Early Hum. Dev.* 2019. 136. 54-59. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.07.002).

8. Ranjan A.K., Sridhar S.T., Matta N., Chokkakula S., Ansari R. Prevalence of UTI among pregnant women and its complications in newborns. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2017. 10. 45-49.

9. Bilko I.P. Requirements for taking and delivering material for microbiological research. *Modern Infections*. 2001. (3). 106-109. (In Ukrainian).

10. Nana T., Bhoora S., Chibabhai V. Trends in the epidemiology of urinary tract infections in pregnancy at a tertiary hospital in Johannesburg: are contemporary treatment recommendations appropriate? *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2021. 36(1). a328. <https://doi.org/10.4102/sajid.v36i1.328>.

11. El-Kashif M.M.L. Urinary tract infection among pregnant women and its associated risk factors: a cross-sectional study. *Biomed. Pharmacol. J.* 2019. 12(4). 2003-2010.

12. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch. Med. Sci.* 2015. 11(1). 67-77. doi: [10.5114/aoms.2013.39202](https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202).

13. Laari J.L., Anab M., Jabong D.P., Abdulai K., Alhassan A.R. Maternal age and stage of pregnancy as determinants of UTI in pregnancy: a case of Tamale, Ghana. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2022. 3616028. doi: [10.1155/2022/3616028](https://doi.org/10.1155/2022/3616028).

14. Hoffelder L.P., Bocchi M.H.M., Nascimento T.F., Borges V.T.M., Bocchi S.C.M. Pre-natal non-drug interventions to prevent urinary infection: integrative review. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023. 6(3). 13271-13286. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-380>.

Отримано/Received 08.08.2023

Рецензовано/Revised 25.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2023 ■

Information about authors

Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>

Yuriy M. Mishyn, PhD student, Department of General and Clinical Pathophysiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2226-2944>

Nana M. Pasiyeshvili, MD, PhD, Professor, Director, Public Nonprofit Organization of the Kharkiv District Council "Regional Clinical Perinatal Centre", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8016-4288>

Nataliia V. Kapustnyk, MD, PhD, Professor, Head of the Gynecological Department, Public Nonprofit Organization of the Kharkiv District Council "Regional Clinical Perinatal Centre", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4875-398X>

Maryna M. Mishyna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>

Yuliya A. Mozgova, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6770-9397>

Iryna A. Marchenko, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5583-9768>

Sergiy O. Myroshnychenko, Obstetrician-gynecologist, Public Nonprofit Organization of the Izium City Council "Central City Hospital of Sandy Mother of God", Izium, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4723-1490>

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

M.S. Myroshnychenko¹, Yu.M. Mishyn¹, N.M. Pasiyeshvili², N.V. Kapustnyk², M.M. Mishyna¹, Yu.A. Mozgova¹, I.A. Marchenko¹, S.O. Myroshnychenko³

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Public Nonprofit Organization of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Perinatal Centre", Kharkiv, Ukraine

³Public Nonprofit Organization of the Izium City Council "Central City Hospital of Pisky Mother of God", Izium, Ukraine

Etiological features of urinary tract infections in pregnant women: current state of the problem

Abstract. Background. Urinary tract infections in pregnant women occupy a leading place in the structure of extragenital pathology. The purpose of the study is to determine the etiological features of urinary tract infections in pregnant women. **Materials and methods.** The study included 89 pregnant women with urinary tract infections. The material for microbiological research was urine, the samples of which were collected on the day of hospitalization of a pregnant woman before treatment. Identification of microorganisms was carried out with the use of MIKROLATEST® test systems (Erba Lachema, Czech Republic). Preparation of bacterial suspensions with a certain concentration of microbial cells was carried out using Densi-La-Meter electronic device (PLIVA-Lachema a.s., Czech Republic) according to the McFarland scale. Optical density was measured using a Multiskan EX microplate reader (type 355). **Results.** *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* are the leading pathogens of urinary tract infections in pregnant women of the Kharkiv region; *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes* are predominant ones. The selected spectrum of etiological factors of urinary tract infections does not depend on the age of a pregnant woman. In the etiological structure of the urinary tract infections in pregnant women, *Escherichia coli*

and *Proteus mirabilis* take the first and the second place during the first three trimesters of pregnancy. The third place in the first trimester belongs to *Enterococcus faecalis*, in the second trimester — to *Proteus vulgaris* and *Streptococcus pyogenes*, in the third trimester — to *Streptococcus pyogenes*. The etiological structure of urinary tract infections in pregnant women is determined by the topography of the inflammatory process. Thus, in women with asymptomatic bacteriuria, *Proteus mirabilis* takes the first place, *Escherichia coli* — the second place, *Proteus vulgaris* and *Enterococcus faecalis* — the third place; in acute pyelonephritis, the first place belongs to *Escherichia coli*, the second place to *Streptococcus pyogenes*, the third place to *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*; in urethritis, *Escherichia coli* takes the first place, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* — the second place, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* — the third place; in cystitis, the first place belongs to *Escherichia coli*, the second place to *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusions.** The etiological features of urinary tract infections with different topography of the inflammatory process of bacterial etiology determined by the authors must be taken into account in the treatment of this category of pregnant women.

Keywords: etiology; urinary tract infections; pregnant woman

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.V. Pylypenko, D.A. Martynenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Renal dysfunction in general overheating (literature review)

Abstract. Over the past 30 years, climate change has taken one of the leading places among the ten main causes of death due to natural disasters. Rising temperatures have been shown to increase emergency department admissions for a wide range of kidney diseases, including acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease, kidney stones, and urinary tract infections. The occupational effect of heat stress is also associated with AKI, which can quickly progress to acute kidney failure with high mortality. The basis of the pathogenetic mechanisms of heat-induced AKI is a decrease in the circulating blood volume and electrolyte disturbances due to increased perspiration. Water evaporation from the surface of the skin contributes to dehydration with an increase in serum osmolarity. In response to this, vasopressin is activated, the specific gravity of urine increases, and the amount of urine decreases. The glomerular filtration rate progressively decreases. Hypokalemia develops, which changes to hyperkalemia within 12 hours. Tubular endothelium is damaged, which leads to microthrombosis of afferent and efferent renal arteries, the development of an inflammatory response, and exhaustion of the renal interstitium. Possible rhabdomyolysis and myoglobinemia with subsequent tubular obstruction worsen existing kidney damage. According to the leading mechanism of damage, there are two types of acute heat damage to the kidneys: classical rhabdomyolysis and acute interstitial nephritis. Although modern medical advances have contributed to the development of effective treatment and management strategies (rapid cooling, extracorporeal detoxification methods, etc.), mortality in kidney damage due to general overheating has decreased slightly over the past decades. For health care and industry researchers, it is necessary to identify the harmful occupational conditions that lead to heat stress nephropathy and to develop certain occupational safety strategies.

Keywords: climate change; general overheating of the body; heat damage to the kidneys; nephropathy; nephrolithiasis

Global warming is an extremely important problem today. In European countries, including Ukraine, this process progresses almost twice as fast as in other countries, that is, today we are on the edge of a climate crisis. According to the results of numerous modern studies, it has been proven that the average temperature increase throughout the world during the last 50 years is approximately 0.8 °C, while it is expected that it will increase by another 3–4 °C by the end of this century [1–3]. There is an assumption that over the next decades in Ukraine, the temperature term “winter” will lose its previous meaning. Over the past 30 years, climate change has taken one of the leading places among the ten main global causes of death due to natural disasters [4, 5]. In the sum-

mer of 2022, the UNIAN news agency reported on abnormal heat in European countries, a state of emergency was introduced in some places, and more than a thousand deaths were registered [6]. Thermal damage is becoming an increasingly common phenomenon in the world and represents a certain problem of military medicine [7, 8], limiting the safety of people who live and work in hot climates [5], workers of hot workshops, stokers, glassblowers, cooks, etc. [9].

Classic heat stress occurs without physical exertion when heat production and gain exceed output, and exertional heatstroke in healthy young and physically active people is usually caused by significant mechanical work [10, 11]. Military, athletes and agricultural workers mostly experience

heat stress due to physical exertion. However, temperature damage can occur even in a state of rest due to the indirect infrared radiation from the massive metal surfaces of the vehicle [12]. The threat of excessive professional overheating also exists in developing countries and in formal labor sectors. Occupational hazards reach a high level in tropical countries with low- or middle-income levels, where informal sectors of the population are common, often working with high physical load in hot, densely populated regions with a disregard for safety rules [5, 9, 13]. Elderly people, people who use alcohol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, psychodysleptics, etc. are most vulnerable to heat injury and its most frequent complication, acute kidney injury (AKI). In neuroleptic malignant syndrome, AKI occurred in 30 % of patients, of which 8 % required renal replacement therapy. Women are more prone to functional oligoanuria than men due to dehydration [9, 14].

In heat injury, AKI can rapidly progress to acute renal failure with high mortality. Although modern medical advances have contributed to the development of effective treatment and management strategies (rapid cooling, extracorporeal detoxification methods, etc.), mortality in AKI due to general overheating has decreased slightly over the past decades [15–17].

The kidneys play a unique role in protecting the body from dehydration in the heat, but as a result they themselves most often suffer in case of heat injury. The kidneys perform the most important function of stabilizing blood volume to maintain blood pressure, as well as extracellular and intracellular osmolality (“internal environment”), which ensures normal metabolism. One of the most important functions is the concentration of urine, when the kidneys minimize fluid loss, ensuring the excretion of nitrogenous waste. Unfortunately, the high metabolic rate, as well as the concentrated excretion of waste, make the kidneys very susceptible to damage due to climate change. Rising temperatures have been shown to increase emergency department admissions for a wide range of kidney diseases, including AKI, chronic kidney disease (CKD), kidney stones, and urinary tract infections [18]. The occupational effect of heat stress is also associated with a higher incidence of kidney failure and a decrease in the workplace productivity of people with impaired kidney function [19]. Thus, the potential influence of global warming and extreme temperatures on the frequency of AKI is a certain problem of our time [2, 3]. Renal dysfunction of various severity is a documented symptom that occurs in approximately 25–35 % of cases of general overheating [10, 11, 20–23]. During the abnormal heat in the city of Chicago in 1995, 53 % of patients with heatstroke were diagnosed with acute renal failure [2, 14, 24].

An analysis of the results of a multicenter study indicates a 30% increase in the incidence of AKI at high temperatures [25]. The existing situation became the basis for the formation of a hypothesis according to which kidney damage can proceed as a “heat stress” nephropathy [5, 13].

Thermal injury-induced AKI can be related to many factors, such as direct heat stress, prerenal injury (caused by hypovolemia), renal failure, rhabdomyolysis, and inflammatory responses. Disseminated intravascular coagulation

(DIC) due to the heat stress can lead to multiple organ dysfunction, including AKI and electrolyte imbalance [26]. The combination of AKI with DIC is accompanied by an increase in mortality by 50–70 % and requires dialysis treatment and a long stay in a hospital [10, 11, 17, 26, 27].

The main pathogenetic mechanisms of AKI include a decrease in blood volume, microthrombosis of afferent and efferent renal arteries, obturation of renal tubules, direct nephrotoxic effect, and renal interstitial exhaustion [28]. Evaporation of water from the surface of the skin contributes to dehydration with an increase in serum osmolarity. Due to the activation of vasopressin, the specific gravity of urine increases (> 1.020 g/l). At the beginning of the process, the glomerular filtration rate remains at an acceptable level, but with the progression of dehydration, it decreases. Until recently, it was believed that such kidney dysfunction is completely reversible, but if ischemia has not already led to acute renal failure. Hyperthermia causes a temporary change in kidney function and, accordingly, in the scintigraphic picture during radionuclide renography. Radionuclide renography is recommended at normothermia, as the analysis at a higher body temperature can lead to false results [29]. Electrolyte abnormalities and renal dysfunction often develop in severe cases of hyperthermia. Upon admission to the hospital, hypokalemia (which after 12 hours was replaced by normo- or hyperkalemia in 56.4 % of patients), hypophosphatemia, hyponatremia, hypocalcemia, and hypomagnesemia were observed in most victims [26]. In the future, the development of the following electrolyte and biochemical disorders is possible: hypernatremia, hyper-/hypocalcemia, hyperphosphatemia, coagulopathy, oliguria, myoglobinuria with the development of acute renal failure. Heatstroke usually leads to stupor and multiple organ failure, and the degree of kidney damage directly depends on the central body temperature [5]. A drop in blood pressure and hypokalemia lead to a sharp decrease in glomerular filtration rate and damage to the endothelium of the renal tubules. Tubular dysfunction can also be associated with myoglobinuria (tubular obstruction) and DIC [23, 27].

High metabolic work, as well as concentrated removal of waste products make the kidneys very sensitive to damage due to climatic anomalies [2, 3]. Glomerular filtration rate decreases by 15–25 % after a temperature increase of 2 °C and changes even more as the central temperature increases. Concentrations of serum creatinine and urea increase, and the albumin/creatinine ratio decreases [29]. Stimulation of the renin-angiotensin system during hyperthermia inhibits renal blood flow [30].

Heat stress causes destabilization of the intestinal barrier that leads to the release of endotoxins from the intestinal lumen into the interstitium and blood flow, which triggers a cytokine cascade and ultimately leads to a systemic inflammatory response syndrome [16, 31]. In addition, the results of several studies also proved that the course of AKI is associated with an increase in myeloperoxidase level, the effect of tumor necrosis factor α against the background of early expression of interleukin-6 [16, 26, 32].

AKI is closely related to the morpho-functional state of macrophages [33, 34] and remodeling of the renal inter-

stitium [35]. Multivariate analysis indicated that increased levels of laboratory markers of inflammation such as lymphocytes and neutrophils and coagulation dysfunction (D-dimers) correlated with the degree of overheating. An increase in hematocrit by 15–20 % was mostly observed in women (69.4 %) [9, 36]. With overheating, induced microthrombosis, aggregation and the process of consumption/use of platelets lead to thrombocytopenia. The exact mechanism of thrombocytopenia development in hyperthermia with AKI has not been fully elucidated [16]. The results of separate studies prove that the platelet count $< 90 \cdot 10^9/l$ is recognized as an independent predictor of AKI in patients with heatstroke. The immune response in victims was mostly strong, and excessive activation of inflammatory cells and damage to the endothelium led to the development of AKI [37, 38]. Serum creatinine levels were significantly higher 24 hours after admission to the intensive care unit, and 18 % of patients required renal replacement therapy. Renal failure was more severe in those who died than in those who survived [14].

Rhabdomyolysis is a syndrome characterized by leakage of muscle cell contents into the bloodstream. Repeated heat stress and analgesia combined with muscle overexertion can lead to mild or overt rhabdomyolysis, hyperosmolarity, hyperthermia, and extracellular fluid depletion. Rhabdomyolysis due to general overheating and physical overload is accompanied by a sharp increase in blood and urine of uric acid with crystalluria, extracellular fluid volume deficit and, as a result, renal hypoperfusion, hypokalemia and hyperosmolarity-mediated mechanisms that trigger the activation of the intrarenal polyol-fructokinase pathway and affect vasopressin [2, 9, 23].

As a complication of rhabdomyolysis, AKI occurs quite often and accounts for about 8–15 % of all cases of kidney damage in the United States, and the frequency of AKI in rhabdomyolysis can reach 55 %. The highest frequency of rhabdomyolysis is determined in patients with classic heatstroke. Classic manifestations of rhabdomyolysis include myalgias, limb weakness, and pigmenturia due to myoglobinuria without hematuria. Mortality in these cases can reach 70 %, especially in cases of delayed treatment and the presence of multiple organ failure [39–41]. Massive rhabdomyolysis can follow physical exertion, especially in combination with other risk factors, such as extremely hot and humid conditions, poor physical condition, and hypokalemia. In addition to severe dehydration and fluid sequestration in damaged muscles, AKI in case of rhabdomyolysis is the result of direct tubular toxicity caused by circulating vasoconstrictor ischemia, activation of the renin-angiotensin and sympathetic nervous systems, and hyperproduction of antidiuretic hormone. By itself, myoglobin practically does not have a noticeable nephrotoxic effect on the tubules, but until the moment when the urine acquires an acidic reaction. In the pathogenesis of AKI during rhabdomyolysis against the background of an acidic reaction of urine, myoglobin is deposited in the lumen of the tubules in the form of granules and lumps, causing obstruction of the convoluted tubules that leads to a direct nephrotoxic effect, resulting in vasoconstriction and impaired renal microcirculation.

Pigment myoglobinuric nephrosis develops, hemodynamic disorders by the “shock kidney” type and filtration of myoglobin through the walls of the nephron are observed [42, 43]. When the serum myoglobin level reaches 100 mg/dL, the color of the urine becomes reddish brown. When making a differential diagnosis of myoglobinuria, other causes of pigmenturia (prolonged compression syndrome, poisoning, etc.) should also be taken into account [10, 44]. In this case, it is advisable to consider urine alkalization as a therapeutic and preventive measure, especially in patients with metabolic acidosis [40, 45].

The muscle cell is affected by direct damage to the membrane or as a result of depletion of energy substrates, then calcium enters the intracellular space, activating proteases and stimulating apoptosis. Hyperproduction of reactive oxygen species causes mitochondrial dysfunction. Edema, ischemia, and cell necrosis aggravate metabolic acidosis, with electrolyte disturbances perpetuating an intracellular vicious cycle that in the end leads to cytolysis [26, 41, 46].

The main regulators of internal body temperature are mitochondrial function and metabolism, and almost 50 % of energy expenditure is directed to maintain internal body temperature. When mitochondria make adenosine triphosphate, they also make heat; these processes occur in opposition as follows: the more efficient the oxidative phosphorylation, the more adenosine triphosphate is formed and the less heat is produced. However, if the proton gradient created by the mitochondrial electron transport chain is leaky, the distributive gradient leads to a decrease in adenosine triphosphate production and an increase in heat production (“uncoupling” phenomenon) [29].

There are 2 types of acute heat damage to the kidneys. One form is classical rhabdomyolysis (usually with a creatine phosphokinase (CPK) level $> 1,000 \mu\text{g/L}$), often associated with hyperuricemia and signs of dehydration. This form may be most common in heatstroke with physical exertion. Another form is associated with a normal or slightly elevated level of CPK and is more common in epidemic heatstroke. Indeed, in contrast to rhabdomyolysis, in which the injury is more similar to an acute tubular injury, the second form of AKI presents clinically as acute interstitial nephritis with leukocytosis in the urine and hematuria, and renal biopsy reveals acute tubulopathy. This condition is believed to result from temperature-induced ischemia, oxidative stress, and depletion of intracellular energy stores [2].

The risk of AKI in rhabdomyolysis is usually low when the level of CPK at the time of admission to the medical institution is less than 20,000 units/l. Nevertheless, AKI, as before, remains in the risk group even with such low values of CPK as 5,000 units/l in the presence of other accompanying conditions (sepsis, severe dehydration, acidosis). In addition to rhabdomyolysis, all three risk factors can coexist with severe heat injury. Usually, the cause of rhabdomyolysis is obvious from the patient’s history or from the circumstances immediately preceding the disease, the provoking factor is not determined only in isolated cases [41].

The results of many studies have also shown that plasma methemoglobin $\geq 1,000 \text{ ng/ml}$, CK $> 1,000 \text{ IU/L}$ (which is 5 times the upper limit of normal) and serum creatinine

above 1.5 mg/dL should be considered independent risk factors of AKI in heat injury. In some cases, at the beginning of the process development, the creatinine clearance may be elevated that leads to a false assessment of the course of AKI; in this case, the study of glomerular filtration rate will be more informative [17, 26, 41, 47, 48].

The following can also be used as metabolic markers of AKI in thermal injury: increased biosynthesis of unsaturated fatty acids (may contribute to the progression of AKI), increased activity of calsequestrin-1, a new marker of malignant hyperthermia [16, 49].

An increase in serum creatinine and oliguria combined with rhabdomyolysis and coagulopathy increase the frequency of AKI and mortality [10, 41, 50]. The results of research by military medics suggest that one in six victims of heat damage ($> 40^{\circ}\text{C}$) will develop an AKI [12].

The KDIGO criteria and classification of the AKI severity have an important role in predicting mortality and risk of CKD. Numerous studies have shown that AKI is associated with an increase in the short- and long-term risks of the end-stage CKD and the fatal outcome [47]. Some studies reported that the level of CPK $> 10,000$ IU/L (50 times higher than the norm) is valuable in predicting renal failure in patients with heat injury [19, 48], but in our opinion, this characterizes the patient's condition, which a priori requires the use of extracorporeal detoxification methods [42, 43, 51].

Persistent oliguria that persists after a patient is brought out of shock should warn about the risk of developing acute renal failure. When the latter occurs, hypokalemia always changes to hyperkalemia [27].

Complications of heat injury can also be acute tubular necrosis, chronic progressive interstitial nephritis with impaired kidney function [5], nephrolithiasis, renal colic, kidney tumors, etc. [25].

The morphological manifestation of AKI is often acute tubular necrosis, which develops as a result of dehydration, pigment load, and urate nephropathy. Morphological studies demonstrate dilatation of glomerular capillaries, hemorrhages into the interstitium, and vascular stasis in small and large vessels [52]. Histologically, glomerular edema, inflammatory cell infiltration, vacuolar dystrophy of endothelial cells and the presence of erythrocytes in the tubular lumen are visualized, which is a characteristic sign of hyperemic inflammation and indicates a high risk of hemorrhage [16]. The morphologic state in cases of heat injury is not mediated by common causes such as glomerulonephritis, hypertension, or diabetes, but is histologically characterized by a predominant pattern of chronic interstitial damage and inflammation, often with some shrinkage of glomerular basement membranes and glomerulosclerosis [53].

Acute renal failure due to acute tubular necrosis develops in 5–25 % of cases. Laboratory changes include low plasma osmolarity, hyperkalemia, hypocalcemia, hyponatremia, high CPK levels (over 10,000 IU/L), moderate proteinuria, presence of sediment and fat droplets in urine [22, 23].

It is assumed that bleeding, and not apoptosis, may be the characteristic trigger for hyperthermic-associated AKI. Moreover, the induced systemic inflammatory response syndrome and secondary hyperfibrinolysis can become

other causes of kidney hyperemia and edema, which is morphologically somewhat different from the picture of usual acute tubular necrosis [16].

It should be noted that the forecast until 2050, based on the climate model of warming, predicts an increase in the incidence of urolithiasis by 30 % during life in some climatic zones [9].

Heatstroke is also usually associated with electrolyte imbalance. One study of 66 patients with heatstroke during exercise reported AKI in 91 %, hyponatremia in 53 %, hypokalemia in 71 %, hypophosphatemia in 59 %, hypocalcemia in 51 %, and hypomagnesemia in 35 % of cases [26]. In particular, low serum potassium, phosphate, and magnesium levels were associated with increased urinary excretion of these electrolytes, suggesting a tubular defect. Other possible causes include the loss of sodium and potassium through sweat.

Some subjects also have respiratory alkalosis, which is known to lower serum phosphate levels, although metabolic acidosis appears to be more common [2]. Heat stress and dehydration also play a role in the formation of kidney stones, and inadequate drinking can increase the risk of recurrent urinary tract infections. The resulting social and economic consequences include disability or loss of productivity and employment.

Given an increase in global temperatures, it is necessary to better understand how heat stress can cause kidney disease, how to best ensure optimal rehydration, and find ways to prevent the negative consequences of chronic exposure to high temperatures [2, 3]. In people who suffered from the effects of high temperatures for a short time, nephrolithiasis was observed more often than other damage to the urinary system, but had a faster course. General overheating statistically significantly increased the risk of nephrolithiasis by 32 % [25, 54]. In addition, clinical studies show that heat exposure and dehydration cause concentrated and acidic urine, which can lead to urate crystallization in the urine with tubular damage. Nephrolithiasis is becoming widespread; it is assumed that one of its causes is an increase in temperature associated with climate change. In the United States, for example, the "stone belt" that characterizes the hotter regions of the southern United States is projected to shift northward as the climate continues to warm. Experimental studies show that the main substance of kidney stones associated with heat stress is uric acid due to its increased formation after muscle damage caused by physical exercises and acidification of urine, which occurs during an increase in its density [2]. Chronic or repeated episodes of heat stress with dehydration ultimately lead to abnormal repair mechanisms, renal fibrosis, vascular refinement, and glomerulosclerosis [9]. Recently, epidemics of CKD have been observed worldwide, which have been documented in agricultural communities in Central America, southern Mexico (Veracruz), India (Andhra Pradesh), Sri Lanka (North Central Province), central Florida and the Central Valley of California [2, 55–57]. The frequency of CKD in these regions is almost 9 times higher than in other populations. High incidence rates are observed among sugarcane pickers in the hottest lowlands of the Pacific in Nicaragua

and El Salvador, where the prevalence of CKD is 18 % compared with 1 % in cooler conditions. The suspicion of the toxic effect of pesticides was refuted [9].

The underrepresentation of these workers in social security systems, as well as the inability to create organized public health systems in these countries make community-level incidence studies extremely necessary [10, 41, 50]. Since the risk of AKI increases with high temperatures, it would be appropriate to inform the public and study kidney diseases, primarily nephrolithiasis, in hot conditions [25]. For researchers in the field of health care and industry, it is necessary to identify harmful occupational conditions that contribute to nephropathy during heat stress, and to develop certain strategies for occupational health issues [9].

References

1. Doyle K. Rise in heat waves tied to kidney disease “epidemics”. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Online. 2016 May 5. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-heatwaves-kidney-disease-idUSKCN0Y22H4>.
2. Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Newman L.S. Climate Change and the Kidney. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2019. 74(3). 38-44. doi: 10.1159/000500344.
3. Johnson R.J., Wesseling C., Newman L.S. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *The New England Journal of Medicine*. 2019. 380. 1843-1852. doi: 10.1056/NEJMra1813869.
4. Fischer E.M., Knutti R. Anthropogenic contribution to global occurrence of heavy precipitation and high temperature extremes. *Nature Climate Change*. 2015. 5(6). 560-564.
5. Sato Y., Roncal-Jimenez C.A., Andres-Hernando A. Increase of core temperature affected the progression of kidney injury by repeated heat stress exposure. *The American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 2019. 317. 1111-1121. doi: 10.1152/ajprenal.00259.2019.
6. Grigorenko M. Infernal heat terrorizes Europe: more than a thousand deaths and temperature records. *UNIAN Information Agency*. 2022 July 19. Available from: <https://www.unian.ua/pogoda/news/speka-v-yevropi-ponad-tisyacha-lyudey-zaginuli-vstanovleni-temperaturni-rekordi-sinoptik-11909250.html> (in Ukrainian).
7. Goforth C.W., Kazman J.B. Exertional heat stroke in navy and marine personnel: a hot topic. *Critical Care Nurse*. 2015. 35. 52-59. doi: 10.4037/ccn2015257.
8. Bedno S.A., Li Y., Han W. Exertional heat illness among overweight U.S. Army recruits in basic training. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2010. 81(2). 107-111. doi: 10.3357/ASEM.2623.2010.
9. Nerbass F.B., Pecoits-Filho R., Clark W.F. Occupational Heat Stress and Kidney Health: From Farms to Factories. *Kidney International Reports*. 2017. 2(6). 998-1008. doi: 10.1016/j.ekir.2017.08.012.
10. Trujillo M.H., Fragachán C.G. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury due to Severe Heat Stroke. *Case Reports in Critical Care*. 2011. 951719. 1-4. doi: 10.1155/2011/951719.
11. Dennen P., Douglas I.S., Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Critical Care Medicine*. 2010. 38(1). 261-275.
12. Carter R., Chevront S.N., Williams J.O. Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005. 37. 1338-1344. doi: 10.1249/01.mss.0000174895.19639.ed.
13. Glaser J., Lemery J., Rajagopalan B. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: the case for heat stress nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 11. 1472-1483. doi: 10.2215/CJN.13841215.
14. Walter E.J., Hanna-Jumma S., Carraretto M. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*. 2016. 20. 200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.
15. Inoue N., Sato A., Ikawa Y. Successful treatment of exertional heat stroke using continuous plasma diafiltration. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016. 31. 490-492. doi: 10.1002/jca.21439.
16. Xue L., Guo W., Li L. Metabolomic profiling identifies a novel mechanism for heat stroke-related acute kidney injury. *Molecular Medicine Reports*. 2021. 23(4). 241. doi: 10.3892/mmr.2021.11880.
17. Wu M., Wang C., Liu Z. Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with Acute Kidney Injury inpatient with Exertional Heatstroke: an Over 10-Year Intensive Care Survey. *Front. Medicine (Lausanne)*. 2021. 8. 678434. doi: 10.3389/fmed.2021.678434.
18. Borg M., Nitschke M., Williams S., McDonald S., Nairn J., Bi P. Using the excess heat factor to indicate heatwave-related urinary disease: a case study in Adelaide, South Australia. *International Journal of Biometeorology*. 2019 Apr. 63(4). 435-447. doi: 10.1007/s00484-019-01674-5.
19. Dally M., Butler-Dawson J., Krisher L., Monaghan A., Weitzenkamp D. et al. The impact of heat and impaired kidney function on productivity of Guatemalan sugarcane workers. *PLoS One*. 2018. 13(10). e0205181. doi: 10.1371/journal.pone.0205181.
20. Epstein Y., Yanovich R. Heatstroke. *The New England Journal of Medicine*. 2019. 380. 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMra1810762.
21. Liu S.Y., Wang Q., Lou Y.P. Interpretations and comments for expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Military Medical Research*. 2020. 7(1). 37. doi: 10.1186/s40779-020-00266-4.
22. Helman R.S., Alcock J. How is rhabdomyolysis managed in heat stroke. *Medscape*. 2022 July 21. Available from: <https://www.medscape.com/answers/166320-61864/how-is-rhabdomyolysis-managed-in-heat-stroke>.
23. Bondar M.V., Pylypenko M.M., Ovsienko T.V., Nevmerzhytskyi I.M. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive therapy. *Emergency Medicine*. 2018. 2(89). 7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596 (in Ukrainian).
24. Dematte J.E., O'Mara K., Buescher J. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Annals of Internal Medicine*. 1998. 129(3). 173-181. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00001.
25. Lee W.S., Kim W.S., Lim Y.C. High Temperatures and Kidney Disease Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2019. 52(1). 1-13. doi: 10.3961/jpmph.18.149.
26. Satirapoj B., Kongthaworn S., Choovichian P. Electrolyte disturbances and risk factors of acute kidney injury patients receiving dialysis in exertional heat stroke. *BMC Nephrology*. 2016. 17(55). 1-6. doi: 10.1186/s12882-016-0268-9.
27. Vizir V.A., Buryak V.V. Diseases caused by the action of thermal factors (heat and cold) on the body. *Zaporizhzhia*, 2015. 70 p. (in Ukrainian).

28. Carney E.F. Acute kidney injury: proximal tubule cells modulate inflammation after renal injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2015. 11. 254. doi: 10.1038/nrneph.2015.40.
29. Mustafa S., Elgazzar A.H., Essam H. Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *American Journal of Nephrology*. 2007. 27(3). 315-321. doi: 10.1159/000102597.
30. Badoer E. Role of the hypothalamic PVN in the regulation of renal sympathetic nerve activity and blood flow during hyperthermia and in heart failure. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 2010. 298(4). 839-846. doi: 10.1152/ajprenal.00734.2009.
31. Mittal R., Coopersmith C.M. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends in Molecular Medicine*. 2014. 20. 214-223. doi: 10.1016/j.molmed.2013.08.004.
32. Peng N., Geng Y., Zhang S. Correlation of kidney injury and inflammatory response in rats with classic severe heatstroke. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015. 27. 327-331. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.002.
33. Okubo K., Kurosawa M., Kamiya M. Macrophage extracellular trap formation promoted by platelet activation is a key mediator of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nature Medicine*. 2018. 24. 32-38. doi: 10.1038/nm.4462.
34. Allison S.J. Acute kidney injury: macrophage extracellular traps in rhabdomyolysis-induced AKI. *Nature Reviews Nephrology*. 2018. 14. 141. doi: 10.1038/nrneph.2018.5.
35. Kurts C., Ginhoux F., Panzer U. Kidney dendritic cells: fundamental biology and functional roles in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. 16. 391-407. doi: 10.1038/s41581-020-0272-y.
36. Fan H., Zhao Y., Zhu J.H. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with heat stroke. *Renal Failure*. 2015. 37. 877-881. doi: 10.3109/0886022X.2015.1022851.
37. Messerer D.A.C., Halbgebauer R., Nilsson B. Immunopathophysiology of trauma-related acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2021. 17. 91-111. doi: 10.1038/s41581-020-00344-9.
38. Gong L., Pan Q., Yang N. Autophagy and inflammation regulation in acute kidney injury. *Frontiers in Physiology*. 2020. 11. 576463. doi: 10.3389/fphys.2020.576463.
39. LoVecchio F., Pizon A.F., Berrett C., Balls A. Outcomes after environmental hyperthermia. *American Journal of Emergency Medicine*. 2007. 25(4). 442-444.
40. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2007. 2(3). 210-218.
41. Hernandez J.J., González F.M.M., Ledesma K.L.W. Acute Kidney Injury and Mortality in Patients with Rhabdomyolysis Due to Heat Stroke. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2021. 1(6). 147-150. doi: 10.47191/ijmscrs/v1-i6-05.
42. Krishtafor D.A., Klygunenko O.M., Kravets O.V., Yekhalov V.V., Stanin D.M. Dynamics of biochemical markers of rhabdomyolysis in multiple trauma. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2022. 18(5). 12-17. doi: 10.22141/2224-0586.18.5.2022.1506 (in Ukrainian).
43. Kravets O.V., Klygunenko O.M., Yekhalov V.V., Gashinova K.Y., Stanin D.M. et al. Prolonged compression syndrome: educational and methodological manual for intern doctors of various specialties. Lviv: Novyi Svit 2000; 2021. 194 p. (in Ukrainian).
44. Kobelyatskyi Y.Y., Tsarev A.V., Iovenko I.A., Dubina V.N., Yakovenko D.P. et al. Rhabdomyolysis due combat mine blast injury: current principles and own experience of intensive care. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2017. 2(81). 128-134. doi: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99704 (in Ukrainian).
45. Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *The New England Journal of Medicine*. 2009. 361(1). 62-72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
46. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care*. 2016. 20(1). 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.
47. Urabe D., Kotani Y., Tsujimoto T. Increased Creatinine Clearance in Acute Kidney Injury due to Heat Stroke. *Journal of Medical Cases*. 2018. 9(3). 90-91. doi: 10.14740/jmc3007w.
48. Scalco R.S., Snoeck M., Quinlivan R. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2016. 2. e000151. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000151.
49. Protasi F., Paolini C., Dainese M. Calsequestrin-1: a new candidate gene for malignant hyperthermia and exertional/environmental heat stroke. *The Journal of Physiology*. 2009. 587. 3095-3100. doi: 10.1113/jphysiol.2009.171967.
50. Missel B., De Jonghe B., Bastuji-Garin S. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple-center risk-factor study. *Critical Care Medicine*. 2006. 34(4). 1087-1092. doi: 10.1097/01.CCM.0000206469.33615.02.
51. Kravets O.V., Yekhalov V.V., Sedinkin V.A. Optimized life support in accidental general hypothermia (scientific and literature review). *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2022. 18(1). 12-20. doi: 10.22141/2224-0586.18.1.2022.1453 (in Ukrainian).
52. Vlad M., Ionescu N., Ispas A.T. Morphological changes during acute experimental short-term hyperthermia. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2010. 51(4). 739-744.
53. Wijkström J., Leiva R., Elinder C.G. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013. 62. 908-918. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.019.
54. Turner L.R., Barnett A.G., Connell D., Tong S. Ambient temperature and cardiorespiratory morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2012. 23(4). 594-606. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182572795.
55. Turner L.R., Barnett A.G., Connell D., Tong S., Mix J., Elon L. Hydration Status, Kidney Function, and Kidney Injury in Florida Agricultural Workers. *Occupational & Environmental Medicine*. 2018 May. 60(5). e253-260. doi: 10.1097/JOM.0000000000001261.
56. Moyce S., Mitchell D., Armitage T., Tancredi D., Joseph J., Schenker M. Heat strain, volume depletion and kidney function in California agricultural workers. *Occupational & Environmental Medicine*. 2017 Jun. 74(6). 402-409. doi: 10.1136/oemed-2016-103848.
57. Badurdeen Z., Nanayakkara N., Ratmatunga N.V., Wazil A.W., Abeysekera T.D., Rajakrishna P.N. Chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka is a possible sequel of interstitial nephritis! *Clinical Nephrology*. 2016. 86(13). 106-109. doi: 10.5414/CNP86S115.

Received 05.07.2023

Revised 23.07.2023

Accepted 26.07.2023 ■

Information about authors

Olha Kravets, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: suesaliy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Vladyslav Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Olha Pylypenko, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kvasha.olia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9836-0968>

Danylo Martynenko, Resident Doctor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kubactyc@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-1265-9438>

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Authors' contributions. *O.V. Kravets* — conceptualization, methodology, review, editing; *V.V. Yekhalov* — conceptualization, methodology, writing, original draft; *V.A. Sedinkin, O.V. Pylypenko* — review, editing; *D.A. Martynenko* — translation.

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Пилипенко О.В., Мартиненко Д.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ниркова дисфункція при загальному перегріванні (літературний огляд)

Резюме. За останні 30 років глобальне потепління поклало одне з провідних місць серед десяти основних причин летальності внаслідок стихійних лих. Відомо, що підвищення температур збільшує кількість невідкладних госпіталізацій з приводу широкого спектра захворювань нирок, включаючи гостре пошкодження нирок (ГПН), хронічну хворобу нирок, сечокам'яну хворобу та інфекції сечовивідних шляхів. Виробнича діяльність у спекотних умовах також часто супроводжується ГПН, що може швидко перейти до гострої ниркової недостатності з високою летальністю. В основі патогенетичних механізмів індукованого перегрівання ГПН лежать зменшення об'єму циркулюючої крові й електролітні порушення внаслідок збільшення перспірації. Випаровування води з поверхні тіла призводить до дегідратації та підвищення осмолярності плазми. У відповідь на це активується вазопресин, збільшується питома вага сечі, зменшується кількість сечі. Прогресивно знижується швидкість клубочкової фільтрації. Розвивається гіпокаліємія, що протягом 12 годин змінюється на гіперкаліємію. Відбувається ушкодження ендотелію

каналів, яке призводить до мікротромбозів аферентних та еферентних ниркових артерій, розвитку запальної відповіді та виснаження ниркового інтерстицію. Можливий рабдоміоліз та міоглобінемія з наступною обструкцією каналів погіршують існуюче пошкодження нирок. Відповідно до провідного механізму пошкодження виділяють два типи теплового ГПН: класичний рабдоміоліз та гострий інтерстиціальний нефрит. Хоча сучасні медичні досягнення сприяли розробці ефективних стратегій лікування й менеджменту (швидке охолодження, екстракорпоральні методи детоксикації тощо), за останні десятиліття летальність при ураженні нирок унаслідок загального перегрівання знизилася незначно. Дослідникам у сфері охорони здоров'я та промисловості необхідно визначити шкідливі професійні умови, що призводять до нефропатії при тепловому стресі, та розробити певні стратегії з питань охорони праці.

Ключові слова: глобальне потепління; загальне перегрівання організму; теплове ушкодження нирок; нефропатія; нефролітаз

Завальна І.М.

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

Вплив інгібіторів АПФ на перебіг SARS-CoV-2 у пацієнта з уже існуючою хронічною хворобою нирок: клінічний випадок

Резюме. Наявність хронічної хвороби нирок у поєднанні з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня та її медикаментозна корекція інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) значно впливають на стан здоров'я пацієнтів, які інфіковані SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 як інструмент для проникнення в клітину використовує РААС, а саме рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 2. Мета роботи: оцінка динаміки клініко-лабораторних показників у пацієнта з SARS-CoV-2-асоційованою нефропатією на тлі прийому інгібіторів АПФ. У цій статті описаний клінічний випадок з власної практики автора. **Висновки.** Своєчасне призначення етіотропної терапії COVID-19 суттєво зменшує ускладнення перебігу хронічної хвороби нирок із артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: SARS-CoV-2-асоційована нефропатія; ренін-ангіотензин-альдостеронова система; інгібітори АПФ; клінічний випадок; хронічна хвороба нирок

Вступ

Серцево-судинні захворювання, як і хронічна хвороба нирок (ХХН), входять до четвірки основних факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19 [1]. Нерідко люди з артеріальною гіпертензією (АГ) не знають про наявність у них зниженої функції нирок, яка стає випадковою знахідкою на тлі вірусної інфекції [1–10]. Зменшення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) у такій ситуації може мати транзитний характер або ставати погіршуючим фактором вже існуючої, можливо, раніше не діагностованої хронічної хвороби нирок [1, 7, 8, 11–17]. Аналіз ниркових подій на тлі COVID-19 показав велику складність проблеми коронавірусної інфекції, що назвали синдемією. «Синдемія» — термін, запропонований у 1990-х роках антропологом Мерріл Зінгер: «Дві або більше хвороби взаємодіють таким чином, що завдають більшої шкоди, ніж проста сума двох захворювань» [1]. Інфекція SARS-CoV-2 викликає генералізоване запалення ендотелію та вазодилатацію, що підтверджує причинність COVID-19 як судинного захворювання. Отже, розвиток судинних реакцій визначає тканини-мішені при коронавірусній інфекції. Вивчення особливостей функціо-

нального стану нирок у людей з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня, які захворіли на COVID-19, стало метою цієї статті [1–7, 11–15, 18].

Мета: на прикладі клінічного випадку з власної практики оцінити динаміку клініко-лабораторних показників у пацієнта з SARS-CoV-2-на тлі ХХН, який приймає інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) еналаприл.

На проведення клініко-лабораторно-інструментального дослідження отримано інформовану згоду пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнт В., 61 рік, з діагнозом: ХХН 3-ї ст. (рШКФ 48 мл/хв/1,73 м²) мембранопроліферативний гломерулонефрит (тип I/III — нефробиопсія 16.06.2022). Співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) 36 мг/ммоль. Артеріальна гіпертензія II ст., 2-го ст., ризик 4. Анемія легкого ступеня.

Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріями KDIGO 2012 року і відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004

(із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012).

З анамнезу хвороби відомо, що в квітні 2021 року з'явилися набряки на нижніх кінцівках. У лютому 2022 року стан погіршився: з'явилася задишка, загальна слабкість, збільшилися периферичні набряки, збільшилися цифри артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт.ст. У червні 2022 року у зв'язку з розвитком нефротичного синдрому для визначення подальшої тактики лікування та прогнозу хвороби була проведена нефробиопсія.

У біопсії до 8 клубочків.

Клубочки нормальних розмірів, з ознаками помірної проліферації мезангію, потовщенням гломерулярних базальних мембран, ділянками їх розшарування і гіалінозу капілярних петель. Більшість каналців з ознаками помірної атрофії. Деякі містять гіалінові циліндри. Судини середнього калібру з помірними ознаками фіброзу. Судини дрібного калібру з ознаками гіалінозу. Інтерстицій у стані помірної атрофії.

Ознак активного запалення немає.

Songo Red (амілоїд) — реакція негативна (0).

IgG — виражене позитивне забарвлення (+++).

IgA — позитивна реакція помірного ступеня вираженості (++).

IgM — слабка позитивна реакція помірного ступеня вираженості (+).

IgG4 — негативне забарвлення (0).

CD3 — виражене позитивне забарвлення (+++).

C1q — негативне забарвлення (0).

PLA2R — реакція негативна (0).

Kappa light chains — негативне забарвлення (0).

Lambda light chains — негативне забарвлення (0).

Fibrinogen — негативне забарвлення (0).

З урахуванням анамнезу, даних клінічних обстежень, даних морфологічного, гістохімічного й імуногістохімічного досліджень картина відповідає мембранопроліферативному гломерулонефриту (тип I/III), зміни тубулоінтерстиційного апарату відображають хронічний неспецифічний ішемічний процес без ознак активного запалення. Незважаючи на задовільні розміри біопсії, мала кількість клубочків може свідчити про оліgoneфронію (вроджена мала кількість клубочків) або хронічні ішемічні зміни.

На фоні нефротичного синдрому розвинулась анасарка (плеврит, асцит, перикардит). Отримував лікування сеансами ізольованої ультрафільтрації з інфузією 20% альбуміну.

Захворів на COVID-19 у грудні 2022 року (полімеразна ланцюгова реакція двічі позитивна) після підтвердженого COVID-19 у членів родини, до цього був вакцинований двократно Pfizer.

До моменту захворювання отримував еналаприл 10 мг, розувастатин 5 мг, торасемід 10 мг, ксипамід 20 мг, апіксабан 5 мг. Артеріальний тиск був у межах 125–135/75–85 мм рт.ст.

При клінічному обстеженні пацієнта В. було виявлено пастозність нижніх кінцівок, індекс Кетле 29,4 кг/м². Індекс Чарлсона — 6 балів. Індекс Кердо — -18. Лабораторне обстеження: загальний аналіз крові: еритроци-

ти — 4,1 Т/л, гемоглобін — 120 г/л, лейкоцити — 9,4 Г/л, тромбоцити — 181 Г/л, швидкість осідання еритроцитів — 25 мм/год; біохімічне дослідження крові: креатинін — 225 мкмоль/л, сечовина — 16,8 ммоль/л, сечова кислота — 344 мкмоль/л, натрій — 142 ммоль/л, калій — 5,65 ммоль/л, хлор — 105,2 ммоль/л, загальний білок — 50 г/л, альбумін — 30 г/л, загальний білірубін — 6,3 мкмоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, загальний холестерин — 8,3 ммоль/л, паратиреоїдний гормон — 36,12 пг/мл; загальний аналіз сечі: мутність — не виявлено, питома вага — 1,020; уробіліноген, білірубін, кетони, нітрити і цукор — не виявлено, рН — 5,0; білок (кількісно) — 2,8 г/л, еритроцити — 0–2 в п/з, незмінені еритроцити — 0–2 в п/з, лейкоцити — 2–4 в п/з, епітелій плоский — 4–6 у п/з, циліндри гіалінові — 2–4 в п/з. УЗД нирок: права нирка — 124 × 58 мм, не збільшена. Розташована типово. Контури рівні, чіткі. Форма незмінена. Паренхіма середньої ехогенності, містить кісти 4–11 мм. Кортико-медулярна диференціація збережена. Васкуляризація не змінена. Товщина паренхіми відповідає нормативним значенням. Збиральна система не розширена. Ліва нирка: 119 × 60 мм, не збільшена. Розташована типово. Контури рівні, чіткі. Форма незмінена. Паренхіма середньої ехогенності, містить кісти 8–13 мм. Кортико-медулярна диференціація збережена. Васкуляризація не змінена. Товщина паренхіми відповідає нормативним значенням. Збиральна система не розширена. Висновок: ультразвукові ознаки кіст нирок.

Було призначено комбіновану терапію: осельтамівір 75 мг двічі на добу та уміфеновір 200 мг чотири рази на добу.

На фоні своєчасного призначення етіотропної терапії COVID-19 перебігав у легкій формі. Але негативний вплив на функцію нирок усе ж таки був виявлений. Так, у пацієнта збільшився рівень креатиніну крові (225 мкмоль/л) і САК (85 мг/ммоль), протеїнурія зросла до 6 г. На фоні прийому еналаприлу відзначалось суттєве зниження АТ (90/60), у зв'язку з чим пацієнт був змушений пропускати прийом препарату. Проте даний ефект був миттєвий, і АТ повернувся до вихідного рівня через 2 тижні.

Також спостерігалось відновлення функції нирок протягом наступних 6–8 тижнів. Креатинін знизився до 175 мкмоль/л, САК — до 66 мг/ммоль.

Цей клінічний випадок демонструє ускладнення, які виникають у пацієнтів із ХХН при COVID-19. Подані нами раніше результати спостережень за такими пацієнтами свідчать про зниження функції нирок, підвищення протеїнурії, а в пацієнтів, які отримують іАПФ, — значне зниження АТ [2]. Проте ці ускладнення багато в чому залежать від ефективності терапії COVID-19 і, відповідно, перебігу хвороби. У наведеному клінічному спостереженні від'ємний ПЛР-тест на COVID-19 був задокументований через 7 діб від початку комбінованої антивірусної терапії, а очікуване погіршення клініко-лабораторних показників мало більш швидкий оборотний перебіг, ніж в аналізованій нами когорті [17].

Висновки

1. У даного пацієнта з SARS-CoV-2 на тлі вже існуючої ХХН 3-ї ст. відзначено швидко оборотну позитивну динаміку клініко-лабораторних показників і поліпшення якості життя на тлі прийому іАПФ (еналаприл).

2. Перебіг COVID-19 у пацієнтів з ХХН та артеріальною гіпертензією, які приймають іАПФ, супроводжується суттєвим зниженням АТ, зниженням рШКФ, підвищенням САК, але ці ефекти можуть мати транзиторний характер, що задокументовано в поданому клінічному випадку (відновлення цифр АТ до вихідного рівня спостерігалось протягом 2 тижнів, відновлення рШКФ — протягом 6–8 тижнів).

3. Своєчасне призначення етіотропної терапії суттєво впливає на зменшення тяжкості перебігу захворювання.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано за власні кошти автора, здобувача наукового ступеня (доктора філософії з медицини) поза аспірантурою.

Автор висловлює подяку завідувачу кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій НМУ ім. О.О. Богомольця, професору, д.м.н. Д.Д. Іванову за допомогу в написанні статті.

Список літератури

- Zavalna I.M. Renal function in patients with chronic kidney disease and hypertension degree 1–2 against the background of SARS-CoV-2. *J. Kidneys*. 2023 March 31. 12(1). 26–36 (in Ukraine). DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.390>.
- Ivanov D., Gozhenko A., Ivanova M., Zavalna I., Crestanello T. The dynamics of hypertension and renal function in CKD and non-CKD patients affected with COVID-19 — final results of BIRCOV trial. *Eur. J. Clin. Exp. Med.* 2023. 21(2). 230–238. doi: 10.15584/ejcem.2023.2.3
- Gressens S.B., Leftheriotis G., Dussaule J.C., Flamant M., Levy B.I., Vidal-Petiot E. Controversial Roles of the Renin Angiotensin System and Its Modulators During the COVID-19 Pandemic. *Front. Physiol.* 2021 Feb 22. 12. 624052. doi: 10.3389/fphys.2021.624052. PMID: 33692701; PMCID: PMC7937723.
- Coto E., Avanzas P., Gómez J. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur. Cardiol.* 2021 Mar 9. 16. e07. doi: 10.15420/ecr.2020.30. PMID: 33737961; PMCID: PMC7967817.
- Rieder M., Wirth L., Pollmeier L., Jeserich M., Goller I., Baldus N. et al. Serum ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. *Am. J. Hypertens.* 2021 Apr 2. 34(3). 278–281. doi: 10.1093/ajh/hpaa169. PMID: 33043967; PMCID: PMC7665331.
- Costa L.B., Perez L.G., Palmeira V.A., Macedo E., Cordeiro T., Ribeiro V.T. et al. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020 Sep 16. 8. 559841. doi: 10.3389/fcell.2020.559841. PMID: 33042994; PMCID: PMC7525006.
- Azineira Nobrega Cruz N., Gonçalves de Oliveira L.S., Tedesco Silva H. Jr, Osmar Medina Pestana J., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the pathogenesis of renal abnormali-

ties observed in patients with COVID-19. *Front Physiol.* 2021 August 23. 12.700220. doi: 10.3389/fphys.2021.700220. PMID: 34497535; PMCID: PMC8419418.

8. Farouk S.S., Fiaccadori E., Cravedi P., Campbell K.N. COVID-19 and the kidney: what we think we know and what we don't. *J. Nephrol.* 2020 Dec. 33(6). 1213–1218. doi: 10.1007/s40620-020-00789-y. Epub 2020 July 20. PMID: 32691342; PMCID: PMC7370875.

9. Hardenberg J.B., Stockmann H., Aigner A., Gotthardt I., Enghard P., Hinze C. et al. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney Int. Rep.* 2021 Apr. 6(4). 905–915. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.011. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33817450; PMCID: PMC8007085.

10. Shukla A.K., Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2021 Mar. 28(2). 129–139. doi: 10.1007/s40292-021-00439-9. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33635533; PMCID: PMC7908946.

11. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021 May. 40(5). 905–919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389262; PMCID: PMC7778857.

12. Oleksandr J., Krakovsky J.L., Richard V., Buganik B.; Medici-nes, COVID-19 Working Group of the French Society of Pharmacology and Therapeutics. The renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. June 2020. 81(2–3). 63–67. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005. Epub 2020 April 21. PMID: 32370986; PMCID: PMC7172808.

13. Albashir A.A.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Inhibitors and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *South Med. J.* 2021 Jan. 114(1). 51–56. doi: 10.14423/SMJ.000000000001200. PMID: 33398362; PMCID: PMC7769064.

14. Alcocer-Díaz-Barreiro L., Cossio-Aranda J., Verdejo-Paris J., Odín-de-Los-Ríos M., Galván-Oseguera H., Álvarez-López H., Alcocer-Gamba M.A. COVID-19 and the renin, angiotensin, aldosterone system. A complex relationship. *Arch. Cardiol. Mex.* 2020. 90(Supl). 19–25. English. doi: 10.24875/ACM.M20000063. PMID: 32523145.

15. Khaazal S., Harb J., Rima M., Annweiler C., Wu Y., Cao Z. et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2. 27(9). 2903. doi: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC9101946.

16. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.L., Navis G.J., Gordijn S.J. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020. 251(3). 228–248. doi: 10.1002/path.5471. Epub 2020, 10 червня. PMID: 32418199; PMCID: PMC7276767.

17. Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022. 26(1). 34–43 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-34-43.

18. Curran C.S., Rivera D.R., Kopp J.B. COVID-19 Usurps Host Regulatory Networks. *Front. Pharmacol.* 2020 Aug 14. 11. 1278. doi: 10.3389/fphar.2020.01278. PMID: 32922297; PMCID: PMC7456869.

Отримано/Received 29.07.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2023 ■

Information about author

Zavalna Iryna, Assistant at the Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>

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

Information about funding. The work was carried out at the own expense of the author, the recipient of a scientific degree (doctor of philosophy in medicine) outside of postgraduate studies.

I.M. Zavalna

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Effect of ACE inhibitors on the course of SARS-CoV-2 in a patient with pre-existing chronic kidney disease:
a clinical case**

Abstract. The presence of in combination with hypertension stage 1–2 and its medical correction using renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors significantly affects the health of patients who are infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 uses RAAS as a tool to penetrate the cell, namely the receptor of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2. The purpose of the work: to assess the dynamics of clinical and laboratory indicators in a patient with SARS-CoV-

2-associated nephropathy against the background of taking ACE inhibitors. This article describes a clinical case from the author's own practice. Timely prescription of etiotropic therapy for coronavirus disease 19 significantly reduces complications of chronic kidney disease course with hypertension.

Keywords: SARS-CoV-2-associated nephropathy; renin-angiotensin-aldosterone system; angiotensin-converting enzyme inhibitors; clinical case; chronic kidney disease

УДК 616.61-008.331.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.420>

Денова Л.Д.

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

Вплив антиоксидантної терапії на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта з коморбідністю

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

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

Вступ

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

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

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

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

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

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

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

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

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

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

Полікістоз нирок

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

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

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

Таблиця 1

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

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

Подагра та гіперурикемія

Подагра є найпоширенішою запальною артропатією. В усьому світі на подагру страждає до 6 % населення; 1,4 % населення Китаю, 2,4 % — Великобританії та 3,9 % — США [11, 12].

У дорослих зі збереженою функцією нирок поширеність подагри зростає з 1 до 2 % (гіперурикемія — до 11 %), у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії — до 32 % (гіперурикемія — до 80 %). У 70 % пацієнтів з подагрою та у 50 % пацієнтів із гіперурикемією є ХХН ≥ 2 стадії. ХХН сприяє зниженню екскреції UA із сечею. У пацієнтів з ХХН за гіперурикемію вважають рівень UA в сироватці крові у жінок > 6 мг/дл і у чоловіків > 7 мг/дл. Гіперурикемія дуже часто спостерігається при гіпертонії та ЦД типу 2. Між рівнем UA в сироватці крові та поширеністю ЦД, гіпертонії та ХХН існує прямий зв'язок [13]. Підвищення UA у сироватці на 1 мг/дл збільшує смертність (на 8–9 %) і загальний ризик ішемічної хвороби серця (на 20 %) [11].

Ксантиноксидоредуктаза регулює метаболізм UA шляхом конвертації гіпоксантину в ксантин, а потім у UA, яка розкладається (за допомогою урикази) до алантоїну, який, у свою чергу, розкладається (за допомогою уреаз) до аміаку [11]. На прогресування ХХН UA має вплив через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальної дисфункції та оксидантного стресу, що порушує секрецію та баланс між вазоконстрикторами (ангіотензин II, ендотелін-1 та тромбоксан A₂) та вазодилаторами (простагландин I₂ (простациклін), оксид азоту) [11]. Утворення активних форм кисню (АФК) (пероксинітрид) пошкоджує ДНК, викликає перекисне окиснення ліпідів і загибель клітин [11].

Діабетична нефропатія

463 мільйони людей у всьому світі страждають на ЦД (одне із основних неінфекційних захворювань). У 2045 році, можливо, кількість хворілих збільшиться до 700 мільйонів. У пацієнтів із захворюваннями нирок ЦД посідає основне місце серед чинників смертності та захворюваності [14, 15]. Запідозрити діабетичну нефропатію (ДН) у пацієнта з ЦД типу 2 можна за наявності альбумінурії і/або діабетичної ретинопатії [4].

ДН на пізній стадії ускладнюється діабетичним нирковим фіброзом, який характеризується масивним відкладанням колагену (з накопиченням ЕСМ) та заміщенням сполучною тканиною паренхіми нирки (з утворенням рубця) [15–22].

Ознаки ДН: потовщення базальної мембрани, розширення мезангіалу та підвищення проникності судин для альбуміну, що індукуються неферментативною глікацією колагену та ламініну [14]. Гломерулосклероз та ниркова недостатність теж пов'язані з надмірним накопиченням кінцевих продуктів прогресуючого глікування (RAGE). Пригнічення експресії RAGE може зменшити структурні зміни в ниркових клубочках з ранньою дисфункцією [14, 23].

Антиоксидантна терапія

Глутатіон

Глутатіон (GSH) є трипептидом: γ -Glu-Cys-Gly (глутамат-цистеїн-гліцин). Має тиольну групу залишку цистеїну, за рахунок чого функціонує як відновник, а також нуклеофільний центр. Є дві форми GSH: окиснена (GSSG) дисульфідна та відновлена (GSH) тиолова форми (рис. 1, 2). Концентрація GSH і GSSG у клітинах ссавців 1–10 мМ (відновлена форма — 98 %). Стандартний уявний окисно-відновний потенціал (E°) GSH –288 mV. Знаходиться між найбільш позитивним O₂/H₂O (+849 mV) та найбільш негативним H⁺/H₂ (–423 mV) редокс-пари [24, 25].

GSH і глутаредоксини діють на відновлення дисульфідних зв'язків, внаслідок чого GSH окиснюється до GSSG, який, у свою чергу, відновлюється нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-залежною (НАДФН, відновлена форма) глутатіонредуктазою [24].

У плазмі крові та позаклітинних рідинах рівень GSH — кілька μ M; однак у деяких позаклітинних рідинах (рідина слизової оболонки легень) було виявлено рівні 100–400 μ M [24].

Амідний зв'язок (між γ -карбоксилем глутаміну та аміноланцюгами цистеїну) заважає розщепленню GSH циркулюючими сироватковими та клітинними пептидазами. Гамма-глутамілтранспептидаза (GGT) гідролізує цей амідний зв'язок до Cys-Gly та γ -Glu. Cys-Gly, у свою чергу, розщеплюється внутрішньоклітинними Cys-Gly пептидазами і/або мембранозв'язаними дипептидазами. Cys-Gly і/або його окремі одиниці (Cys, Gly і γ -Glu) використовуються клітинами для внутрішньоклітинного синтезу GSH. У протоках нирок і підшлункової залози GGT має найвищий рівень і експресується на поверхні просвіту абсорбційних та екскретивних клітин. Однак він майже відсутній у гепатоцитах і серцевих міоцитах. Унаслідок генетичного порушення (відсутність активності GGT на апікальній поверхні проксимальних каналців нирки) виникає глутатіонурія [24].

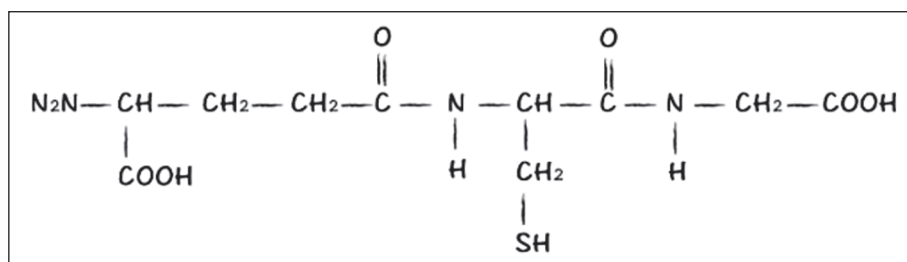


Рисунок 1. GSH, відновлена тиолова форма

Убіхінон

Коензим Q₁₀ (CoQ₁₀) є головним жиророзчинним антиоксидантом, який синтезується в організмі людини та захищає всі клітинні мембрани від пошкодження вільними радикалами. CoQ₁₀ в мітохондріях бере участь у створенні аденозинтри-

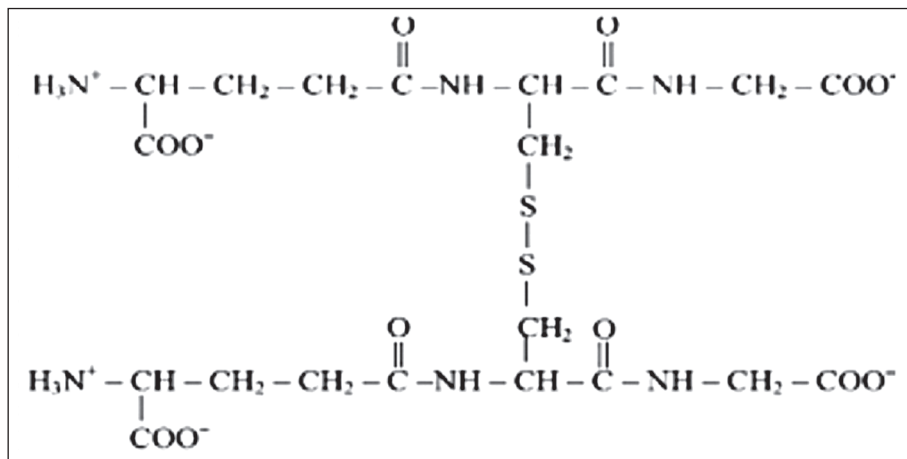


Рисунок 2. GSH, окиснена дисульфідна форма

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

Біодоступність CoQ₁₀ низька (близько 5 %) через особливості хімічної структури, а саме CoQ₁₀ має одну з найбільш гідрофобних молекул (рис. 3). CoQ₁₀ засвоюється, як і всі інші жиророзчинні речовини [26]. У дванадцятипалій кишці CoQ₁₀ міцелізується. Є припущення, що носій для полегшення надходження CoQ₁₀ в ентероцити — це транспортер холестерину NCPC₁L₁ (Niemann-Pick C₁ Like₁). В ентероциті молекули CoQ₁₀ поміщені в хіломікрони, які потрапляють в лімфатичну систему, а звідти — у кровообіг, де транспортують CoQ₁₀ в печінку. В печінці CoQ₁₀, як правило, потрапляє в ліпопротеїди низької щільності і ліпопротеїди дуже низької щільності для подальшого транспортування [26].

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

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

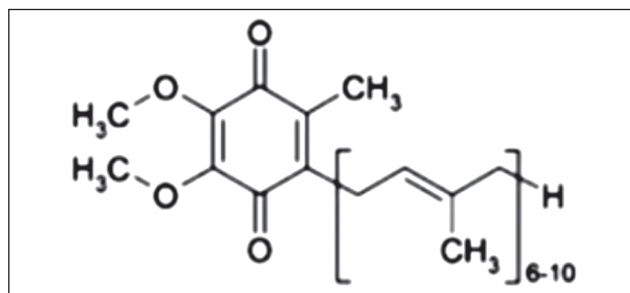


Рисунок 3. Хімічна структура убіхінону

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

Роль фітотерапії в лікуванні ХХН

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

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

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

Клінічний випадок

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Висновки

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

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

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

Список літератури

1. Denova L.D. 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. *Ukr. J. Kidneys*. 2022. 2(11). 7-20. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363> [In Ukrainian].
2. Denova L.D., Ivanov D.D. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. *Ukr. J. Kidneys*. 2023. 2(12). 26-41. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.403> [In Ukrainian].
3. Kang E., Li Y., Kim B., Huh K.Y., Han M., Ahn J.H., et al. Identification of Serum Metabolites for Predicting Chronic Kidney Disease Progression according to Chronic Kidney Disease Cause. *Metabolites*. 2022 Nov 16. 12(11). 1125. doi: <http://doi.org/10.3390/metabo12111125>. PMID: 36422264; PMCID: PMC9696352.
4. Oh K.H., Park S.K., Park H.C., Chin H.J., Chae D.W., Choi K.H., et al.; Representing KNOW-CKD Study Group. KNOW-CKD (KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease): design and methods. *BMC Nephrol*. 2014 May 19. 15. 80. doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2369-15-80>. PMID: 24884708; PMCID: PMC4050398.
5. Duni A., Liakopoulos V., Roumeliotis S., Peschos D., Dounouzi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int. J. Mol. Sci*. 2019 Jul 29. 20(15). 3711. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms20153711>. PMID: 31362427; PMCID: PMC6695865.
6. Denova L.D., Ivanov D.D. Quality of life of patients with predialysis chronic kidney disease, its relationship with oxidant stress and uromodulin excretion. *Ukr. J. Kidneys*. 2023. 1(12). 12-20. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.389> [In Ukrainian].
7. Qu L., Jiao B. The Interplay between Immune and Metabolic Pathways in Kidney Disease. *Cells*. 2023 Jun 8. 12(12). 1584. doi: <http://doi.org/10.3390/cells12121584>. PMID: 37371054; PMCID: PMC10296595.
8. Shao G., Zhu S., Yang B. Applications of Herbal Medicine to Treat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Front. Pharmacol*. 2021 Apr 27. 12. 629848. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2021.629848>. PMID: 33986666; PMCID: PMC8111540.
9. Yu A.S.L., Shen C., Landsittel D.P., Harris P.C., Torres V.E., Mrug M., et al.; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2018 Mar. 93(3). 691-699. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.027>. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29290310; PMCID: PMC5826779.
10. Miskulin D.C., Abebe K.Z., Chapman A.B., Perrone R.D., Steinman T.I., Torres V.E., et al.; HALT-PKD Study. Health-related quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 1-4: a cross-sectional study. *Am. J. Kidney Dis*. 2014 Feb. 63(2). 214-26. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.017>. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24183837; PMCID: PMC4075014.
11. Lee Z.C., Santosa A., Khor A.Y.K., Sriranganathan M.K. The Singapore Experience with Uncontrolled Gout: Unmet Needs in the Management of Patients. *Cureus*. 2023 Mar 25. 15(3). e36682. doi: <http://doi.org/10.7759/cureus.36682>. PMID: 36987445; PMCID: PMC10039979.
12. Li Z., He L., Jiao J., Jia J., Xing H., Zhou T., et al. Musculoskeletal Ultrasound Evaluates Renal Injury and Predicts Renal Outcome in Patients with Gout. *Kidney Dis. (Basel)*. 2022 Nov 21. 9(2). 94-103. doi: <http://doi.org/10.1159/000528200>. PMID: 37065606; PMCID: PMC10091006.
13. Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G., Lanaspá M.A., Piani F., Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int. Rep*. 2022 Dec 5. 8(2). 229-239. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>. PMID: 36815099; PMCID: PMC9939362.
14. Panizo S., Martínez-Arias L., Alonso-Montes C., Cannata P., Martín-Carro B., Fernández-Martín J.L., et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int. J. Mol. Sci*. 2021 Jan 2. 22(1). 408. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010408>. PMID: 33401711; PMCID: PMC7795409.
15. Hsu Y.C., Ho C., Shih Y.H., Ni W.C., Li Y.C., Chang H.C., Lin C.L. Knockout of KLF10 Ameliorated Diabetic Renal Fibrosis via Downregulation of DKK-1. *Molecules*. 2022 Apr 20. 27(9). 2644. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27092644>. PMID: 35565995; PMCID: PMC9105565.
16. Sun Y.C., Qiu Z.Z., Wen F.L., Yin J.Q., Zhou H. Revealing Potential Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration in Patients with Renal Fibrosis Based on Machine Learning Analysis. *J. Immunol. Res*. 2022 Apr 20. 2022. 3027200. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3027200>. PMID: 35497880; PMCID: PMC9045970.
17. Braga P.C., Alves M.G., Rodrigues A.S., Oliveira P.F. Mitochondrial Pathophysiology on Chronic Kidney Disease. *Int. J.*

Mol. Sci. 2022 Feb 4. 23(3). 1776. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031776>. PMID: 35163697; PMCID: PMC8836100.

18. Wang S., Liang Y., Dai C. Metabolic Regulation of Fibroblast Activation and Proliferation during Organ Fibrosis. *Kidney Dis. (Basel)*. 2022 Mar 3. 8(2). 115-125. doi: <https://doi.org/10.1159/000522417>. PMID: 35527985; PMCID: PMC9021660.

19. Wang J., Li J., Zhang X., Zhang M., Hu X., Yin H. Molecular mechanisms of histone deacetylases and inhibitors in renal fibrosis progression. *Front. Mol. Biosci.* 2022 Sep 6. 9. 986405. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.986405>. PMID: 36148005; PMCID: PMC9485629.

20. Wei H.T., Xu Y., Tan X.Y., Jing H.Y., Ma Y.R. Shen-Kang Injection Attenuates Renal Fibrosis by Inhibiting EMT and Regulating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Evid Based Complement Alternat. Med.* 2022 Jun 28. 2022. 9705948. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9705948>. PMID: 35800011; PMCID: PMC9256403.

21. Amatruda J.G., Katz R., Sarnak M.J., Gutierrez O.M., Greenberg J.H., Cushman M., et al.; CKD Biomarkers Consortium. Biomarkers of Kidney Tubule Disease and Risk of End-Stage Kidney Disease in Persons With Diabetes and CKD. *Kidney Int. Rep.* 2022 Apr 5. 7(7). 1514-1523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.03.033>. PMID: 35812302; PMCID: PMC9263389.

22. Zhang Y., Jin D., Duan Y., Zhang Y., Duan L., Lian F., Tong X. Bibliometric Analysis of Renal Fibrosis in Diabetic Kidney Disease From 1985 to 2020. *Front. Public Health.* 2022 Feb 4. 10.

767591. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.767591>. PMID: 35186833; PMCID: PMC8855938.

23. Denova L.D., Ivanov D.D. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of CKD. *Ukr. J. Kidneys.* 2022. 1(11). 57-65. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.360>.

24. Vašková J., Kočan L., Vaško L., Perjési P. Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules.* 2023 Feb 2. 28(3). 1447. doi: [10.3390/molecules28031447](https://doi.org/10.3390/molecules28031447). PMID: 36771108; PMCID: PMC9919958.

25. Giustarini D., Milzani A., Dalle-Donne I., Rossi R. How to Increase Cellular Glutathione. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 13. 12(5). 1094. doi: [10.3390/antiox12051094](https://doi.org/10.3390/antiox12051094). PMID: 37237960; PMCID: PMC10215789.

26. Mantle D., Lopez-Lluch G., Hargreaves I.P. Coenzyme Q10 Metabolism: A Review of Unresolved Issues. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jan 30. 24(3). 2585. doi: [10.3390/ijms24032585](https://doi.org/10.3390/ijms24032585). PMID: 36768907; PMCID: PMC9916783.

27. Jarmuszkiewicz W., Dominiak K., Budzinska A., Wojcicki K., Galganski L. Mitochondrial Coenzyme Q Redox Homeostasis and Reactive Oxygen Species Production. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2023 Mar 23. 28(3). 61. doi: [10.31083/j.fbl2803061](https://doi.org/10.31083/j.fbl2803061). PMID: 37005764.

Отримано/Received 18.07.2023

Рецензовано/Revised 04.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2023 ■

Information about authors

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

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

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

L.D. Denova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

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

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

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



Пам'ятка пацієнту

Сечокам'яна хвороба: як не допустити утворення каменів і позбутися їх

Доведено, що кожна десята людина впродовж життя матиме камені в нирках. Поширеність сечокам'яної хвороби (СКХ) дедалі збільшується через зменшення фізичної активності та зміни в харчуванні урбанізованого населення. Давайте разом знайдемо відповіді на ваші найчастіші питання, що надходять на адресу редакції журналу.

1. Основні причини розвитку сечокам'яної хвороби: чи винні генетика, гормональне тло, вік тощо?

Так, усі ці фактори беруть участь, а також багато інших. Наприклад, СКХ частіше розвивається в урбанізованих місцях проживання, у сучасного покоління, ніж у попередніх, залежить від харчування... Отже, достеменно не відомі критичні фактори розвитку СКХ, тому її профілактика — процес досить обтяжливий.

2. Якщо виявлено солі в сечі та пісок у нирках, яку терапію може призначити пацієнту на початковій стадії сімейний лікар при оксалурії, уратурії, фосфатурії, змішаних формах?

Є три основних фактори, які провокують прогресування наявного надлишку солей до справжньої СКХ: мала кількість сечі (менше за 1 л на добу, проте вірогідно нижня межа не відома), наявність інфекції сечових шляхів і рН сечі. Тому сімейний лікар зазвичай визначає кількість добової сечі, кількість і якість солей у добовій сечі та її рН, а також наявність лейкоцитів і нітритної реакції або бактеріурії. А дали формуються рекомендації: кількість сечі на добу повинна сягати 1,5–1,8 л, сеча повинна бути стерильною, а відповідно до рН сечі призначаються її модифікатори, щоб солі переходили в розчинну форму, наприклад, за наявності уратів у кількості, що перевищує фізіологічну, призначається олужнення сечі, адже урати формують камені саме в кислому середовищі. Дуже важливим є визначення нормального пасажу сечі, для чого за даними ультразвукового дослідження (УЗД) та оцінки уродинаміки сімейний лікар може дати додаткові рекомендації, наприклад призначити препарати, що гальмують збільшення передміхурової залози за наявності її гіпертрофії. Наприклад, відомо, що її гіпертрофія зменшує швидкість току сечі та становить додатковий ризик утворення каменів при наявному надлишку кристалів солі, що нерідко називають піском.

3. Які групи препаратів чи конкретні препарати (міжнародні непатентовані найменування) найефективніші? Що нового сьогодні з'явилося в цьому напрямі, які нові підходи чи препарати?

Найсучасніші настанови з приводу лікування СКХ від Європейської асоціації урологів, що з'явилися в бе-

резні 2023 р., не внесли доповнень у лікування. Ці методи відомі й суттєво не змінюються останні 10 років, проте вони, на жаль, не є 100% ефективними. Залишається необхідним підтримувати кількість сечі понад 2 л на добу (у середньому 2,5 л), стерильність сечі, «недружню» до каменю рН сечі й добрий пасаж сечі. Проте я, як нефролог, можу в міждисциплінарному полі дати деякі поради. Перша порада: лікуйтесь в уролога, бо це спеціаліст із лікування СКХ. Під наглядом сімейного лікаря можна спробувати препарати, які збільшують кількість сечі, якщо людині це не вдається зробити самостійно, — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Вони потребують стерильної сечі й жорсткого контролю, але гарантовано дають 2,5–3 л сечі на добу. Профілактика виникнення інфекції може проводитись за допомогою препарату пембіна блю, природного барвника разом із журавлиною, профілактика втрати функції нирок відбувається при застосуванні препарату лібера.

4. Якщо вже утворилися дрібні камені, чи змінюється тактика лікування і в чому саме? Що порекомендувати в плані цитратної терапії?

Передусім треба визначитись зі складом каменів, для чого можливе проведення рентгеноконтрастної спектроскопії каменю (якщо він вийшов) або застосування ядерної спектроскопії. Орієнтовано на його склад вказує добуве виділення солей за результатами аналізу транспорту солей. Друге — впевнитись у відсутності бактерій у сечі, для чого послідовно виконуються 2–3 посіви сечі. Знов слід повернутись до кількості сечі, що виділяється за добу. Після цього підбирається цитратна суміш.

5. Ниркова колька: які заходи й препарати вживати, щоб не посунути камені й у той же час зупинити напад?

Зазвичай призначаються знеболювальні, спазмолітики й тамсулозин. Їх вибір визначається конкретною ситуацією. Водне навантаження може проводитись тільки в умовах урологічного відділення, адже пасаж каменю може викликати розвиток гострого ураження нирки або навіть обох нирок (рефлекторно).

6. Якщо наявність солей ускладнюється запальним процесом, які групи препаратів може призначити сімейний лікар?

За результатами аналізу посіву сечі визначаються антибіотики, до яких чутлива флора, що викликає запальний процес. Лікар спирається на токсичність антибіотика до нирок, попередню історію його призначення,

найбільшу можливу ефективність. На жаль, антибіотики не завжди вирішують проблеми інфікованого каменю, бо він має багат шарову структуру, яка вже, імовірно, відображає попередню історію інфікування. Тому доцільним є призначення довготривалої антибактеріальної/уроантисептичної профілактики, наприклад, зазначеним вище препаратом пембіна блю і, можливо, формування імунітету, наприклад, при застосуванні уриваку.

7. Які ускладнення можуть виникати при тривалому сольовому діатезі (чи можливі набряки, збільшення розмірів нирки, порушення її функції, інші нефрологічні проблеми, артеріальна гіпертензія тощо)? Що додати до терапії в таких випадках?

Сольовий діатез — це напівдіагноз. Проте, дійсно, тривала кристалурія сама може бути проявом захворювання, наприклад ендокринного, і може викликати необоротні процесі в нирках, наприклад розвиток інтерстиціального нефриту. Тому перша порада: не нехуйте несподівану знахідкою при УЗД нирок, якщо там виявлені солі або їх конгломерати. Друге: зробіть аналіз крові, принаймні на креатинін, сечовину і сечову кислоту, і загальний аналіз сечі. А потім проконсультуйтеся у свого сімейного лікаря.

Топ 6 порад для профілактики

Національний нирковий фонд (НКФ) надав поради для профілактики каменеутворення в нирках і застеріг від помилок, поширених серед населення, а можливо, і в рекомендаціях лікарів.

1. Слідкуйте за потовиділенням, це не про «вигання» солей з організму. Сауни, гаряча йога і важкі фізичні вправи можуть призвести до утворення каменів у нирках через значну втрату води організмом, а отже, і до зниження утворення сечі, особливо влітку. Тож пийте багато води під час занять спортом чи іншої діяльності, що викликає підвищене потовиділення, щоб не дати змоги мінералам створювати концентрації, при яких відбувається утворення каменів у нирках і сечовивідних шляхах.

2. Каміні оксалату кальцію є найпоширенішим типом каменів у нирках. Тому утвердилася хибна думка, що обмеження вживання продуктів, багатих на оксалати, зменшить формування оксалатних каменів. Однак це не зовсім так. Більшість каменів формуються, коли оксалат кальцію зв'язується з кальцієм у момент утворення сечі в нирках. Тому не зменшуйте кількість оксалатів у їжі, принаймні це нерозумно з точки зору забезпечення організму необхідними речовинами. Просто вживайте продукти, багаті оксалатами та каль-

цієм, одночасно. Тоді вони зв'язуватимуться між собою в шлунку й кишечнику до потрапляння в нирки, що зменшить ризик утворення каменів.

Джерела оксалатів: фрукти та овочі, горіхи, насіння, зерна, бобові і навіть шоколад і чай. Високий вміст оксалатів мають: арахіс, ревінь, шпинат, буряк, шоколад і солодка картопля.

3. Кальцій не ворог. Дієта з низьким вмістом кальцію фактично збільшує ризик розвитку каменів у нирках. Не зменшуйте його споживання!

4. Наступними за частотою поширення є каміні сечової кислоти (урати), до утворення яких може призводити надмірне споживання м'яса та інших продуктів з високим вмістом білка (пуринів), особливо печінки, язика, анчоусів, сардин, бекону, яловичини, цвітної капусти, тріски, шинки, телятини й оленини. Тож обмежити їх у своєму раціоні таки варто.

5. Якщо каміні уже з'явилися, згадайте про лимонад — натуральні цитрати соків, які в ньому містяться, перешкоджають утворенню каменів. Однак купуйте лимонад без цукру або самі приготуйте такий напій, змішуючи сік лайма або лимона з водою і замінником цукру, якщо це необхідно.

6. Один камінь утворюється рідко. Якщо він уже з'явився, це підвищує ризик повторного каменеутворення. Тому не ігноруйте перший дзвіночок — зверніться на консультацію до лікаря і дотримуйтеся його приписів.

Курортне лікування: яку воду пити?

Досить ефективними є лікування і профілактика сечокам'яної хвороби в санаторно-курортних умовах. В Україні з цією метою можна скористатися курортами Трускавця, Сваляви, Морщина. Мінералізована вода містить певну кількість солей, що зменшує кристалізацію сечі та має сечогінну дію. Відомі також лікувальні властивості демінералізованих вод, які отримують шляхом дистиляції або зворотного осмосу, нерідко з наступними заморожуванням і відтаванням. Однак їх недоліком є їхня «штучність». Останнім часом дедалі більше привертають увагу низькомінералізовані натуральні води з органічною складовою. Вони зустрічаються дуже рідко, у Європі це курорт Ф'юджі. Природна низькомінералізована вода краще, ніж дистильована, сприяє розчиненню оксалатних каменів. Крім того, підтверджено її профілактичну дію щодо повторного каменеутворення і діуретичний ефект.

Підготував проф. Д. Іванов ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

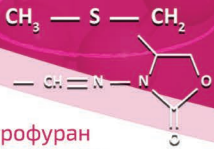
ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



нітрофуран
останнього
покоління¹

МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ¹⁻⁴

- Широкий спектр дії (трихомонада, мікоплазма, бактеріальна флора)²⁻⁴
- Мінімальний рівень резистентності патогенів²⁻⁴
- Добре проникає в тканину передміхурової залози³⁻⁴



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР, таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду *Candida*). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** **Вульвовагінальні інфекції.** *Дорослі:* 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера, які можливо, які місцеве лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. *Діти від 10 років і старші:* рекомендована доза становить 10 мг на 1 кг на добу, розділена на 2 прийом. Приймають препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** *Дорослі:* рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. *Діти від 6 років і старші:* рекомендована доза становить 10-20 мг на 1 кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийом. Приймають після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекції сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Діючою речовиною Макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойна і протигрибкова активність. Ніфуратель є протибактеріальним засобом для грампозитивних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus spp.* Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5 % ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлений у внутрішньоселезінковій циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nituratel. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 1985.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, РП/С № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.
3. Княгавко А.В. Оптимізація лікування хронічного простатита і вторинної преекстремної емпульсії. *Журнал «Урологія»*, № 4, 2019.
4. Княгавко А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. *Журнал «Репродуктивное здоровье женщины»*, № 4, 2020.

Схема лікування хронічного простатиту^{3, 4}

Лікування	1-7-й день лікування	Наступні 10 днів лікування
Левофлоксацин	0,5 г 1 раз в день	
Орнідазол	0,5 г 3 рази в день	
Ніфуратель (Макмірор)		2 табл. 3 рази в день

Квітень 2021



Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтиці С.р.л. Віа Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі — 20089 Роццано (MI) — Італія.

Dileo
FARMA

04119, м. Київ,
вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27