

КОМЕНТАР РЕДАКТОРА / EDITOR'S COMMENTARY

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ: ЕВОЛЮЦІЯ ОЦІНКИ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ, – НОВА ФОРМУЛА ЕКФС М. Колесник, Н. Степанова (Україна)	3
---	---

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ/ PROBLEMS OF ORGANIZATION AND ECONOMICS OF NEPHROLOGICAL CARE

ОНКОНЕФРОЛОГІЧНА ДОПОМОГА: ЧОМУ ВОНА НЕОБХІДНА І ЯК ЇЇ СТВОРИТИ В УКРАЇНІ М.О. Колесник (Україна)	7
--	---

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ /CLINICAL CASE REPORTS

FUNCTION-PRESERVING HIGH-DOSE ADAPTIVE RADIOTHERAPY FOR RENAL PELVIC CANCER IN A SOLITARY FUNCTIONING KIDNEY WITH SEVERE DYSFUNCTION Yukihiro Nama, Etsuko Tate (Japan)	14
INTRADIALYTIC HYPERTRIGLYCERIDEMIA CAN BE ASSOCIATED WITH PRIAPISM: A CASE REPORT OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA WITH RENAL FAILURE Nabadwip Pathak, Sunil Kumar Nanada, Moses Ambriose (India)	19

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

INVESTIGATING THE NEPHROTOXIC EFFECTS OF MEDROXYPROGESTERONE IN FEMALE ALBINO RATS Mohammed N. Abed, Mohannad E. Qazzaz, Fawaz A. Alassaf (Iraq)	25
PREVALENCE AND RISK FACTORS OF NEW-ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE Fatih Gokhan Akbay, Zeki Toprak, Pinar Seymen (Turkey)	34
RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL WITH VITAMIN D STATUS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A CROSS-SECTIONAL STUDY Andi Puspa Ratu, Haerani Rasyid, Syakib Bakri, Andi Makbul Aman Mansyur, Harun Iskandar, Arifin Seweng (Indonesia)	43
ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ТА НАТРІЙРЕГУЛЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ДЕСИНХРОНОЗУ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ О.М. Гутнік, О.В. Сілкова, Д.О. Хміль, В.О. Костенко (Україна)	52
ПОКАЗНИКИ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК УРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАЦІЄНТІВ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ РЕГІОНАХ В.Є. Дряньська, С.П. Пасечніков, К.Р. Нуріманов, М.В. Мітченко, Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова, Н.А. Севастьянова, О.В. Шуляк (Україна)	62

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

КООРДИНАЦІЯ З ПЕДІАТРОМ: ГОСТРИЙ ПОСТСТРЕПТОКОВОЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ С. П. Фоміна (Україна)	74
---	----

У СКОРБОТІ... / IN GRIEF..

ПАМ'ЯТІ ГЕОРГІЯ МИКОЛАЙОВИЧА ДРАННІК	89
--	----

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ	91
-----------------------------	----



Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (82) 2024

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор: Колесник Микола Олексійович
Заступник головного редактора: Степанова Наталя Михайлівна
Відповідальний секретар: Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

Бурлака Євгенія Анатоліївна	Фоміна Світлана Петрівна
Деміхова Надія Володимирівна	Alper Alp
Дряньська Вікторія Євгенівна	Raymond T. Krediet
Дудар Ірина Олексіївна	Jolanta Malyszko
Зуб Лілія Олексіївна	Francesco P. Schena
Король Леся Вікторівна	Vladimir Tesar
Сагалевич Андрій Ігорович	Christoph Wanner
Стаховський Едуард Олександрович	Andrzej Więcek
Сусла Олександр Богданович	

Засновник – Національний нирковий фонд України

Журнал зареєстровано у Державному Реєстрі суб'єктів у сфері друкованих медіа, ідентифікатор медіа R30-02569
(Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення №298 від 08.02.2024 р.).

Журнал внесено до категорії «А» переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.04.2022 №320).

Репозитарне зберігання та представлення журналу на порталі "Наукова періодика України"
Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

Індексація журналу:

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National Repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Видається за наукової підтримки Національного ниркового фонду України.

Рекомендовано до друку Науковою радою Національного ниркового фонду України (протокол № 2 від 20.05.2024 р.).

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@gmail.com

Здано в набір 20.05.2024. **Підписано до друку** 05.06.2024
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 050624

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (067) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2024



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

National Kidney Foundation of Ukraine

 ISSN 2304-0238

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

 ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

Nº 2 (82) 2024

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief: Mykola Kolesnyk
Deputy Editor: Natalia Stepanova
Executive secretary: Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Alper Alp
Ievgeniia Burlaka
Nadiia Demikhova
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Svitlana Fomina
Lesya Korol
Raymond T. Krediet
Jolanta Malyszko

Andriy Sahalevych
Francesco P. Schena
Eduard Stakhovsky
Oleksandr Susla
Vladimir Tesar
Christoph Wanner
Andrzej Wi cek
Liliia Zub

Founder – National Kidney foundation of Ukraine

The Journal is registered in the State Register of Subjects in the Field of Printed Media, with the media identifier R30-02569
(Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting № 298 dated February 8, 2024).

The Journal is included in the category "A" of the list of scientific professional editions of Ukraine
(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated April 07, 2022, №320).

Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine"
by the Vernadsky National Library of Ukraine

Journal indexing:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National Repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Recommended for publication by the Academic Council of the National Kidney Foundation of Ukraine
(Protocol № 2 dated May 20, 2024).

Edition 500 copies

Address: Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@gmail.com
tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87.

Put in a set on May 20, 2024. **Signed to print** June 05, 2024.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. Conventionally printed sheets 11,2. Order № 050624

Print LLC "Polygraph plus"

Certificate of entry into the State Register of publishing entities №. 5041 (DK series) dated January 26, 2016.

03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (067) 466-14-42

e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in the original language
(Ukrainian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

The editorial office does not always agree with the authors.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial office

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2024



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Editor's Commentary

M. Kolesnyk, N. Stepanova

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.01

Editorial: The evolution of glomerular filtration rate estimation: Embracing the new EKFC equation

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

Citation:

Kolesnyk M., Stepanova N. Editorial: The evolution of GFR estimation: Embracing the new EKFC equation. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.01.

Addressing the accurate staging of chronic kidney disease (CKD) represents a formidable challenge worldwide, resonating deeply within Ukraine's healthcare landscape. The intricacies of estimating CKD stages often result in the dilemma of its under- or overestimation, magnifying the urgency for precise assessment methods [1, 2]. The estimation of glomerular filtration rate (GFR) is a cornerstone in the assessment of kidney function, guiding diagnosis, management, and therapeutic decisions in patients with kidney disease. Traditional approaches, such as the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, though widely utilized, grapple with inherent limitations, potentially compromising diagnostic accuracy [3]. To confront this critical issue, the European Kidney Function Consortium (EKFC) has introduced new equations for GFR estimation using both creatinine and cystatin C, which promise to enhance the precision and applicability of kidney function assessment. Moreover, a recent KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease has recommended using the combination of creatinine and cystatin C (creatinine and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate [eGFR_{Cr-cys}]) for assessment GFR category (1B) [4]. However, the successful integration of the EKFC equation into clinical practice necessitates widespread awareness and adoption among healthcare professionals. This editorial aims to introduce the Ukrainian nephrology community, as well as a broad readership of the journal, to this innovative approach to kidney health assessment.

Article history:

Received February 17, 2024

Received in revised form
March 09, 2024

Accepted March 10, 2024

The limitations of creatinine-based GFR estimation. Serum creatinine, a byproduct of muscle metabolism, has been the backbone of GFR estimation for decades. However, its utility is marred by significant limitations. Creatinine production varies with muscle mass, diet, and other physiological processes, leading to inaccuracies in GFR estimation, especially in individuals with atypical body compositions or dietary habits [5, 6]. Creatinine-based GFR estimation can also be less accurate in specific populations, such as the elderly, individuals with extreme body compositions, and those with acute kidney injury [3]. In these cases, the equations may not accurately reflect kidney function, leading to potential misclassification of CKD stages. Moreover, creatinine clearance exceeds GFR because creatinine is not only filtered by the glomeruli but also secreted by the proximal tubule. This can lead to an overestimation of GFR. Conversely, in conditions where muscle mass is reduced, such as in elderly or malnourished individuals, GFR may be underestimated [3, 5]. Lastly, some medications can inhibit tubular secretion of creatinine, thereby increasing serum creatinine levels without a corresponding decrease in GFR, leading to an overestimation of CKD severity [7].

The role of cystatin C in enhancing GFR estimation. Cystatin C, a low molecular weight protein produced at a constant rate by all nucleated cells, offers a promising alternative or complementary biomarker for GFR estimation [8]. One of the key advantages of cystatin C is its independence from muscle mass, making it particularly valuable in populations where muscle mass may vary significantly, such as the elderly, individuals with malnutrition, or those with muscle wasting conditions [9]. This independence from muscle mass confers cystatin C with greater accuracy in estimating GFR, especially in patients with early-stage kidney disease where changes in muscle mass may not yet significantly

affect creatinine levels [8, 9]. Studies have demonstrated that cystatin C has a higher diagnostic sensitivity for abnormal GFR compared to creatinine [10]. This means that cystatin C is more likely to identify patients with reduced kidney function.

Introducing the EKFC equation. The EKFC has developed a new equation that incorporates both serum creatinine and cystatin C levels, aiming to overcome the limitations of previous formulas. This innovative approach is grounded in extensive research and validation across various populations [11–13]. The EKFC equation is race- and sex-free, addressing ethical concerns associated with previous equations and promoting a more inclusive and equitable assessment of kidney function. By combining both markers, the EKFC equation offers a more reliable estimate of GFR, particularly in individuals where discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based estimates exist. This approach aligns with the principles of personalized medicine, emphasizing tailored healthcare interventions based on individual patient characteristics.

However, the successful integration of the EKFC equation into clinical practice requires widespread awareness and adoption among healthcare profession-

als. To facilitate this, the EKFC has made a **calculator available online at ekfccalculator.pages.dev**, and there are ongoing efforts to develop additional tools to improve the implementation of these equations. These tools are crucial for enabling healthcare providers to easily apply the EKFC equation in their clinical practice, ensuring that patients benefit from the most accurate and equitable assessment of kidney function available.

In conclusion, the development of the EKFC equation marks a pivotal moment in the evolution of GFR estimation. As the medical community continues to embrace the EKFC equation, it is crucial to familiarize healthcare providers with its application and implications. We sincerely believe that the evidence, as outlined above, and this editorial support the widespread adoption of the EKFC eGFR equations in Ukraine.

Key words: Chronic kidney disease, glomerular filtration rate, European Kidney Function Consortium, equation.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

Authors' contributions. Both authors made equal contributions to this editorial.

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, 2024.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua



© Колесник М. О., Степанова Н. М., 2024

УДК: 616.61-008.6-003.2

М. Колесник, Н. Степанова

Редакційна інформація: еволюція оцінки швидкості клубочкової фільтрації, – нова формула ЕКФС

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

Досконале визначення стадії хронічної хвороби нирок (ХНН) є серйозною проблемою як у світі загалом, так і в закладах охорони здоров'я України зокрема. Складність оцінки стадії ХНН часто призводить до гіпо- чи гіпердіагностики, посилюючи необхідність більш точних методів визначення ШКФ [1, 2]. Оцінка ШКФ є наріжним каменем оцінки функції нирок, діагностики та лікування пацієнтів з захворюваннями нирок. Традиційні підходи, такі як формула Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), хоча й широко використовується, має обмеження, які призводять до зниження точності визначення стадії ХНН [3]. Нещодавно, European Kidney Function Consortium (EKFC) представив нову формулу для оцінки ШКФ з використанням як креатиніну, так і цистатину С, яка підвищує точність оцінки функції нирок. Більше того, KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline з діагностики та лікування ХНН рекомендує використовувати комбінацію креатиніну та цистатину С (розрахована швидкість клубочкової фільтрації на основі креатиніну та цистатину С [eGFR_{Cr-cys}]) для оцінки категорії ШКФ (1В) [4]. Однак успішна інтеграція нової формули ЕКФС у клінічну практику вимагає усвідомлення необхідності її прийняття медичними працівниками. Ця редакційна стаття має на меті ознайомити україн-

Mykola Kolesnyk
director@inephrology.kiev.ua

ську нефрологічну спільноту, а також широку аудиторію читачів журналу з цим інноваційним підходом оцінки функції нирок.

Обмеження оцінки ШКФ на основі креатиніну. Сироватковий креатинін, побічний продукт м'язового метаболізму, протягом десятиліть був основою оцінки ШКФ. Проте, утворення креатиніну змінюється залежно від м'язової маси, дієти та інших фізіологічних процесів, що призводить до неточностей оцінки ШКФ, особливо в осіб з нетиповими структурою тіла (наприклад ампутувана нижня кінцівка) або харчовими звичками [5, 6]. Оцінка ШКФ на основі креатиніну також може бути менш точною у осіб певних популяцій, таких як люди похилого віку, особи з екстремальним складом тіла або хворі з гострим ураженням нирок [3]. В таких випадках формула СКD-EPI може неточно відображати функцію нирок, що призводить до потенційно неправильної класифікації стадії ХХН. Крім того, кліренс креатиніну перевищує ШКФ, оскільки креатинін фільтрується не тільки клубочками, але також секретується проксимальними канальцями, що може призводити до завищення ШКФ. І, навпаки, в умовах, коли м'язова маса зменшена, наприклад у людей похилого віку або людей з харчовою недостатністю, ШКФ, розрахована на основі креатиніну, може бути хибно-заниженою [3, 5]. Насамкінець, деякі лікарські засоби можуть пригнічувати канальцеву секрецію креатиніну, таким чином підвищуючи рівень креатиніну в сироватці без відповідного зниження ШКФ, що призводить до переоцінки тяжкості ХХН [7].

Роль цистатину С у покращенні оцінки ШКФ. Цистатин С, білок з низькою молекулярною масою, який з постійною швидкістю продукується усіма ядромісткими клітинами і є альтернативою або додатковим біомаркером ШКФ [8]. Однією з ключових переваг цистатину С є його незалежність від м'язової маси, що надає перевагу його застосуванню у людей похилого віку або з недостатністю харчування [9]. Ця незалежність цистатину С від м'язової маси забезпечує більшу точність ШКФ у пацієнтів із ранньою стадією ХХН, оскільки зміни м'язової маси можуть ще суттєво не впливати на рівень креатиніну [8, 9]. Дослідження продемонстрували, що цистатин С має вищу діагностичну

чутливість для ШКФ порівняно з креатиніном [10]. Це означає, що цистатин С з більшою ймовірністю визначить пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Впровадження формули ЕКФС. За для усунення обмежень попередніх рівнянь на основі креатиніну, ЕКФС розробив нову формулу, яка включає концентрації креатиніну та цистатину С сироватки крові. Цей інноваційний підхід ґрунтується на масштабних дослідженнях різних груп населення [11–13]. Формула ЕКФС не залежить від раси та статі, вирішує етичні проблеми, пов'язані з попередніми рівняннями, і сприяє більш комплексній та точній оцінці функції нирок. Поєднуючи обидва маркери, формула ЕКФС пропонує більш надійну оцінку ШКФ, особливо у осіб з суттєвими розбіжностями між оцінками на основі креатиніну та цистатину С. Цей підхід узгоджується з принципами персоналізованої медицини, наголошуючи на індивідуальних медичних втручаннях на основі особливостей конкретного пацієнта.

Однак успішна інтеграція формули ЕКФС у клінічну практику вимагає широкого усвідомлення необхідності її прийняття медичними працівниками. З цією метою, ЕКФС розробив **онлайн-калькулятор, доступний за цим посиланням ekfccalculator.pages.dev**. Зусилля з розробки додаткових інструментів для покращення реалізації цього рівняння тривають. Такі інструменти мають вирішальне значення для того, щоб медичні працівники могли легко застосовувати формулу ЕКФС у клінічній практиці, гарантуючи, що пацієнти отримують найточнішу оцінку функції нирок.

Таким чином, розробка рівняння ЕКФС знаменує собою ключовий момент в еволюції оцінки ШКФ. Оскільки медичне співтовариство тільки розпочинає впровадження формули ЕКФС в медичну практику, вкрай важливо ознайомити лікарів з можливістю застосування ЕКФС ШКФ.

Ми щиро віримо, що докази зазначені вище і ця редакційна інформація сприятимуть широкому впровадженню формули ЕКФС ШКФ в Україні.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, Європейський консорціум функції нирок, рівняння.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів.

References (Література):

1. De Broe ME, Gharbi MB, Zamd M, Elseviers M. Why overestimate or underestimate chronic kidney disease when correct estimation is possible? *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2):ii136-ii141. doi: 10.1093/ndt/gfw267.
2. Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Bagdasarova I, Fomina S. Nephrology in Ukraine. In: Moura-Neto, J.A., Divino-Filho, J.C., Ronco, C. (eds) *Nephrology Worldwide*. Springer, Cham; 2021. p. 675–685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0_50.
3. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J*. 2021;14(8):1861–1870. doi: 10.1093/ckj/sfab042.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

5. *Boima V.* Creatinine based equations and glomerular filtration rate: interpretation and clinical relevance. *Ghana Med J.* 2016;50(3):119-121.
6. *Delanaye P, Cavalier E, Pottel H.* Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-308. doi: 10.1159/000469669.
7. *Samra M, Abcar AC.* False estimates of elevated creatinine. *Perm J.* 2012;16(2):51-2. doi: 10.7812/tpp/11-121.
8. *Ferguson TW, Komenda P, Tangri N.* Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.000000000000115.
9. *Yim J, Son NH, Kim KM, Yoon D, Cho Y, Kyong T, et al.* Establishment of muscle mass-based indications for the cystatin C test in renal function evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1021936. doi: 10.3389/fmed.2022.1021936.
10. *Delanaye P, Pottel H, Cavalier E, Flamant M, Stehlé T, Mariat C.* Diagnostic standard: assessing glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;gfad241. doi: 10.1093/ndt/gfad241. Epub ahead of print.
11. *Ma Y, Wei L, Yong Z, Yu Y, Chen Y, Zhu B, et al.* Validation of the European Kidney Function Consortium Equation in Chinese Adult Population: An Equation Standing on the Shoulders of Predecessors. *Nephron.* 2024;148(2):63-73. doi: 10.1159/000531030.
12. *Lees JS, Rutherford E, Stevens KI, Chen DC, Scherzer R, Estrella MM, et al.* Assessment of Cystatin C Level for Risk Stratification in Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2238300. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38300.
13. *Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al.* Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):333-343. doi: 10.1056/NEJMoa2203769.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Review article

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.02

Onconephrological care: Why it is necessary and how to organize it in Ukraine

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

Citation:

Kolesnyk M. Editorial: The evolution of GFR estimation: Embracing the new EKFC equation. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):7-13. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.02.

Resume. *In recent years, there has been a significant increase in the need for nephrologists to participate in the treatment of cancer patients. The reasons for this are the high incidence of kidney involvement in cancer patients and the increase in the prevalence of malignant processes in nephrological patients.*

There are many reasons for kidney damage in patients with oncopathology (drug-induced, paraneoplastic lesions, etc.), and in patients with chronic kidney disease (CKD) I-V, VD, and VT the risk of malignant diseases is significantly higher than in the general population. In both groups of patients, kidney function is a qualificatory determinant of the volume and effectiveness of treatment, duration, and quality of life.

The complexity of the relationship between oncopathology and the kidneys, acute kidney injury (AKI), CKD, and oncopathology dictates the urgent need for both training of specialists in onconephrology and determining the organizational principles of the functioning of this type of specialized medical care.

Thus, interdisciplinary knowledge and experience which will be implemented through the subspecialty "onconephrology", training of nephrologists in this important component of modern nephrology and the creation of outpatient or hospital units is a crucial stage in the organization of specialized medical care for nephrological patients in general and onconephrology profile in particular.

Conclusions. *Onconephrology is an important component of specialized medical care for cancer patients; Its implementation will improve the prevention, diagnosis of kidney damage, treatment outcomes, and the quality and duration of life of such patients.*

The National Expert Group "Onconephrology" of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplantation Specialists (UAN and KTS) through the creation of an appropriate specialization program in nephrology, training of nephrologists, oncologists, the use of all available forms of raising awareness can contribute to the development of onconephrological care in Ukraine.

Supercluster health care facilities of hospital counties will be the basic institutions for providing onconephrological care to patients.

Key words: *onconephrology, chronic kidney disease, acute kidney injury, glomerular filtration rate.*

Conflict of interest statement. The author declares no competing interest.

© M. Kolesnyk, 2024.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua

Article history:

Received January 27, 2024

Received in revised form
February 29, 2024

Accepted March 01, 2024



© Колесник М. О., 2024.

УДК: 616.61-006-085(477)

М.О. Колесник

Онконефрологічна допомога: чому вона необхідна і як її створити в Україні

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології
ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

Резюме. *Останніми роками спостерігається значне зростання необхідності участі нефрологів у лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Причинами цього є висока частота уражень нирок у онкохворих та зростання розповсюдженості злоякісних процесів у пацієнтів нефрологічного профілю.*

У пацієнтів з онкопатологією пошкодження нирок виникають з багатьох причин (медикаментозно індуковані, паранеопластичні ураження і т.п.), а у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-Vст., ВД, VT ризики виникнення злоякісних хвороб суттєво вищі, ніж в популяції.

У обох групах хворих функція нирок є визначальною детермінантою об'єму і ефективності лікування, тривалості та якості життя.

Складність взаємозв'язків між онкопатологією та нирками, гострим пошкодженням нирок (ГПН), ХХН і онкопатологією, диктує нагальну необхідність як підготовки спеціалістів з онконефрології так і визначення організаційних засад функціонування цього виду спеціалізованої медичної допомоги.

Отже, міждисциплінарні знання і досвід, які реалізуватимуться через субспеціальність «онконефрологія», тренінги нефрологів з цієї важливої складової сучасної нефрології та створення амбулаторних або госпітальних підрозділів, - визначальний етап організації спеціалізованої медичної допомоги нефрологічним хворим загалом і онконефрологічного профілю зокрема.

Висновки. Онконефрологія є важливою складовою спеціалізованої медичної допомоги онкохворим; її запровадження покращить профілактику, діагностику уражень нирок, результати лікування і т.ч. якість та тривалість життя таких пацієнтів.

Національна експертна група «онконефрологія» Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки (УАН і ФТН) через створення відповідної програми спеціалізації з нефрології, тренінгів нефрологів, онкологів, застосування всіх доступних форм підвищення їх інформованості сприятиме розвитку онконефрологічної допомоги в Україні.

Надкласстерні заклади охорони здоров'я госпітальних округів будуть базовими установами забезпечення онконефрологічної допомоги хворим.

Ключові слова: онконефрологія, хронічна хвороба нирок, гостре пошкодження нирок, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Останніми роками спостерігається значне зростання необхідності участі нефрологів у лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями [1]. Причинами цього є висока частота уражень нирок у онкохворих та зростання розповсюдженості злоякісних процесів у пацієнтів нефрологічного профілю [2].

У пацієнтів з онкопатологією пошкодження нирок виникають з багатьох причин (медикаментозно індуковані, паранеопластичні ураження і т.п.), а у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-Vст., ВД, VT ризики виникнення злоякісних хвороб суттєво вищі, ніж в популяції [3-8].

У обох групах хворих функція нирок є визначальною детермінантою об'єму і ефективності лікування, тривалості та якості життя [9-13].

Чим менша швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), тим вища смертність серед онкохворих [14].

Окрім того, зниження ШКФ на кожні 10 мл/хв підвищує ризик виникнення раку у хворих на ХХН на 29% [15]. У пацієнтів з ХХН ВД кумулятивний ризик розвитку злоякісних пухлин через п'ять років складає 9,5% [16]; хворі на ХХН VT мають у 2,1 рази більшу ймовірність розвитку раку, ніж у загальній популяції [17].

Складність взаємозв'язків між онкопатологією та нирками, гострим пошкодженням нирок (ГПН), ХХН і онкопатологією, диктує нагальну необхідність як підготовки спеціалістів з онконефрології, так і визначення організаційних засад функціонування цього виду спеціалізованої медичної допомоги [1].

Створення спеціалізованих міждисциплінарних клінік, наприклад, для лікування пацієнтів з серцево-судинними хворобами, хронічною обструктивною хворобою легень, хворобами опорно-рухового апарату, продемонстрували вищу клініч-

Микола Колесник
director@inphrology.kiev.ua

ну ефективність, зменшення кількості наступних госпіталізацій і їх тривалості [18-23].

Отже, міждисциплінарні знання і досвід, які реалізуватимуться через субспеціальність «онко-нефрологія», тренінги нефрологів з цієї важливої складової сучасної нефрології та створення амбулаторних або госпітальних підрозділів, — визна-

чальний етап організації спеціалізованої медичної допомоги нефрологічним хворим загалом і онко-нефрологічного профілю зокрема [24-25]. У таблиці 1 подані основні причини спрямування онкохворого до нефролога/онконефролога/онконефрологічного відділення.

Таблиця 1

Основні причини спрямування онкохворого до нефролога/онконефролога/онконефрологічного відділення [1, 26, 27]

ГПН, ГХН або ХХН до, під час або після діагностики/лікування онкопатології
Диселектролітемія та порушення кислотно-лужної рівноваги (КЛР)
Протеїнурія та/або лейкоцитурія чи еритроцитурія
Обрання хірургічної тактики та/або медикаментозного лікування у онкопацієнтів з ХХН, ГХН, ГПН
Оцінка ризику та визначення способів сповільнення прогресування ХХН у онкохворих
Оцінка можливості включення пацієнтів з раком в анамнезі до листа очікування трансплантації нирки
Онкоскринінг у хворих на ХХН I-V, VD, VT
Онкогематологічні хвороби (множинна мієлома, моноклональна гаммопатія, хронічна лімфоцитарна лейкемія, лімфоми) з ознаками ГПН, ГХН, ХХН Визначення доцільності початку або припинення діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) у онкохворого.

Навіть цей неповний перелік свідчить про важливість залучення нефрологів/онконефрологів до обстеження, вибору лікування, об'єму та тривалості моніторингу онкохворих.

Розвиток ГПН найбільш негативно впливає на всі складові діагностики та лікування онкохворого,

оскільки суттєво звужує або взагалі унеможлиблює їх здійснення незалежно від її причини [4, 7, 28, 29]. У таблиці 2 наведено основні причини ГПН у онкопацієнтів.

Таблиця 2

Гостре пошкодження нирок у онкопацієнтів [1]

Постренальне/ обструктивне	Пухлини сечовивідних шляхів
	Зовнішня компресія сечовивідних шляхів збільшеними лімфовузлами, пухлинами черевної порожнини або тазу
	Ретроперитонеальний фіброз унаслідок променевої терапії
Паренхіматозне	Тубулоінтерстиціальне
	Контраст-індукована ГПН
	Медикаментозно-індукована ГПН (діуретики, НСПЗП; аміноглікозиди, амфотерицин В, інгібітори кальциневрину)
	Тубулярна токсичність після застосування лікарських засобів (ЛЗ) платини або метотрексату
	Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (НСПЗП, антибіотики, алопуринол)
	Імуномедійований інтерстиціальний нефрит після застосування інгібіторів контрольних точок
	Синдром лізису пухлин
Циліндрова нефопатія (мієломна нирка)	

Продовження таблиці 2

Паренхіматозне (продовження)	Інфільтрація нирок у разі лімфолейкозу
	Печінкова венооклюзивна хвороба
	Гломерулярні
	Паранеопластичний гломерулонефрит
	Пошкодження подоцитів після застосування анти-VEGF терапії, інгібіторів mTog, біфосфонатів, інтерферону)
	Імуно-медійований гломерулонефрит, асоційований із застосуванням інгібіторів контрольних точок
	AL-амілоїдоз, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит
	Судинне
Променева нефропатія, нефропатія внаслідок застосування анти-VEGF, гемцитабіну, мітоміцину С, інгібіторів контрольних точок	
Преренальне	Гіповолемія внаслідок блювоти, діареї; сепсис, гіперкальціємія, діуретики, НСПЗП, інгібітори АПФ/БРА, інгібітори кальциневрину

Скорочення: АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; НСПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; VEGF - vascular endothelial growth factor (фактор росту судинного ендотелію).

Розрахункова ШКФ є дуже важливим показником для правильного вибору та коригування доз ЛЗ, у тому числі потенційно нефротоксичних. Пошуки кращого методу оцінки ШКФ як у загальній популяції так і у онкохворих продовжуються [30, 31, 32]. Формула СКД-ЕРІ з використанням визначень креатиніну та цистатину демонструє

прийнятну кореляцію з фактичною ШКФ [33, 34]. Точне вимірювання ШКФ за допомогою методів сцинтиграфії з технецієм-99 m ДТРА є золотим стандартом.

Диселектролітемія у онкохворих потребує своєчасної діагностики та корекції, оскільки може бути життєзагрожуючою (Табл. 3).

Таблиця 3

Причини диселектролітемії у онкопацієнтів [1]

Гіпонатріємія	Втрати через шлунково-кишковий тракт, тіазиди, неадекватна інфузійна терапія
	Цироз печінки, ГПН
	Гіпотиреоз, недостатність надниркових залоз
	Паранеопластичний синдром неадекватного синтезу антидіуретичного гормону (дрібноклітинний рак легенів, рак голови та шиї, рак головного мозку тощо)
	Синдром неадекватного вивільнення антидіуретичного гормону внаслідок застосування лікарських засобів (циклофосфамід, вінкрисдин, вінбластин, цисплатин)
Гіпокаліємія	Діуретики, шлунково-кишкові втрати, постобструктивна поліурія
	Цисплатин, іфосфамід, амфотерицин В, аміноглікозиди
	Ектопічна секреція АКТГ (карциноїдні пухлини бронхів, дрібноклітинний рак та аденокарцинома легень)
Гіперкаліємія	ГПН
	Недостатність надниркових залоз
	Синдром лізису пухлини
Гіперкаліємія	Інгібітори кальциневрину, НПЗЛЗ, триметоприм/сульфаметоксазол
Гіпофосфатемія	Кахексія, недоїдання, дефіцит вітаміну D
	Лікарські засоби платини
	Синдром Фанконі (множинна міелома)
	Онкогенна остеомаліяція (хондросаркома, остеобластома, гемангіоперицитом)

Продовження таблиці 3

Гіперкальціємія	Секреція PTHrP пухлиною (епідермоїдна карцинома легенів, шийки матки або шлунку)
	Остеоліз (множинна мієлома, метастазування в кістки пухлин молочної залози, передміхурової залози, нирок, карциноми легень)
	Гіпер продукція 125-ОН-вітаміну D (лімфоми)
Гіпомагніємія	Лікарські засоби платини, цетуксимаб, панітумумаб
	Петльові діуретики, інгібітори протонної помпи

Скорочення: *АКТГ* – адренкортикотропний гормон; *ЗСН* – застійна серцева недостатність; *НПЗЛЗ* – нестероїдні протизапальні лікарські засоби PTHrP - parathyroid hormone-related protein (протеїн, пов'язаний із паратиреоїдним гормоном)

Подані дані свідчать про нагальну необхідність в Україні кардинального покращення професійної підготовки нефрологів з питань онконефрології, створення міждисциплінарних груп відповідно до варіанту онкопатології (онкогематологи, урологи, пульмонологи і т.д.), а в перспективі організація відповідних амбулаторних та/чи госпітальних відділень.

Можливі шляхи вирішення вище перелічених проблем в Україні [35, 36, 37].

1. Організувати в структурі Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки національну експертну групу з онконефрології, яка сприятиме розвитку онконефрологічної допомоги в Україні.
2. Експертна група створить розділ «онконефрологія» для програми спеціалізації з нефрології і програму відповідного тренінгу та забезпечить їх проведення.
3. В штаті надкластерного закладу охорони здоров'я передбачити посади онконефрологів.
4. Поетапно усі сертифіковані нефрологи мають пройти тренінги з онконефрології на рівні надкластерних закладів охорони здоров'я в кожному госпітальному окрузі.
5. Формалізувати створення функціональних міждисциплінарних команд відповідного на-

прямку онкології з залученням нефролога, онконефролога.

6. Створити реєстр онконефрологічних пацієнтів у кожному госпітальному окрузі.

Висновки. Онконефрологія є важливою складовою спеціалізованої медичної допомоги онкохворим; її запровадження покращить профілактику, діагностику уражень нирок, результати лікування і т.ч. якість та тривалість життя таких пацієнтів.

Національна експертна група «онконефрологія» Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки (УАН і ФТН) через створення відповідної програми спеціалізації з нефрології, тренінгів нефрологів, онкологів, застосування всіх доступних форм підвищення їх інформованості сприятиме розвитку онконефрологічної допомоги в Україні.

Надкластерні заклади охорони здоров'я госпітальних округів будуть базовими установами забезпечення онконефрологічної допомоги хворим.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування. Робота виконана без фінансової підтримки.

Інформація про внесок кожного учасника. Робота виконана одноосібно.

Література (References):

1. *Alonso F, Auñón P, Cavero T, Salgueira M, Praga M, Quiroga B, et al.* Monographic consultation of onconephrology. Rationale and implementation. *Nefrologia.* 2021;41(2):154-164. doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.006.
2. *Li Y, Chen X, Wang Y, Hu J, Hu J, Jiang W, et al.* Epidemiology of acute kidney injury and associated factors among patients with malignancy: Analysis of hospital inpatient database in Shanghai, China. *J Onco-Nephrol.* 2019; 3: 39-48. doi: 10.1177/2399369319830096.
3. *Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Srensen HT.* Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399-406. doi: 10.1016/j.ejim.2011.05.005.
4. *Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al.* Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007;110(6):1376-84. doi: 10.1002/cncr.22904.
5. *Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al.* Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010;103(12):1815-21. doi: 10.1038/sj.bjc.6605979.

6. *Wong G, Staplin N, Emberson J, Baigent C, Turner R, Chalmers J, et al.* Chronic kidney disease and the risk of cancer: an individual patient data meta-analysis of 32,057 participants from six prospective studies. *BMC Cancer*. 2016;16:488. doi: 10.1186/s12885-016-2532-6.
7. *Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J.* Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int*. 2013;84(1):34-44. doi: 10.1038/ki.2012.484.
8. *de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF, et al.* Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología*. 2019;39(5):473-481. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.016.
9. *Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA.* Onconephrology: a decalogue. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):515-9. doi: 10.1093/ndt/gfv320.
10. *Salahudeen AK, Bonventre JV.* Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):26-30. doi: 10.1681/ASN.2012070690.
11. *Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK.* Onconephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int*. 2014;85(5):1002-4. doi: 10.1038/ki.2014.29.
12. *Finkel KW, Howard SC.* Onco-nephrology: an invitation to new field. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2389-90. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5622.
13. *Capasso A, Benigni A, Capitanio U, Danesh FR, Di Marzo V, Gesualdo L, et al.* Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int*. 2019;96(3):555-567. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043.
14. *Iff S, Craig JC, Turner R, Chapman JR, Wang JJ, Mitchell P, Wong G.* Reduced Estimated GFR and Cancer Mortality. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):23-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.008.
15. *Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC.* Association of XXH and Cancer Risk in Older People. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1341-50. doi: 10.1681/ASN.2008090998.
16. *Butler AM, Olshan AF, Kshirsagar AV, Edwards JK, Nielsen ME, Wheeler SB, Brookhart MA.* Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996-2009. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):763-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.12.013.
17. *Au E, Wong G, Chapman JR.* Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):508-520. doi: 10.1038/s41581-018-0022-6.
18. *Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P.* Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of ГПН in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):347-54. doi: 10.2215/CJN.03530412.
19. *Cerqueiro Gonzalez JM, Terrón Pérez F, Abeledo Vázquez C, López Díaz MJ, Matesanz Fernández M, Casariego Vales E.* Resultados asistenciales de una consulta monográfica para pacientes con insuficiencia cardíaca. Estudio de cohortes. *Galicia Clin*. [Internet]. 2010; 71 (3): 103-110. Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/grupos/cardiac/umipic/resultados%2Fresultados-pre-umipic%2Fresultados-uic-h-lugo-galicia-clinica-2010.pdf>
20. *Fuster A, Chacon L, Bauza J, S. Torres, Mir I.* Efficacy of a special COPD consultation in reducing hospital admissions and emergency room visits. *Eur Respir J*. [Internet]. 2013; 42,Suppl. 57: 1869. Available from: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=127272>.
21. *Cisneros C, Diaz-Campos RM, Marina N, Melero C, Padilla A, Pascual S, et al.* Accreditation of specialized asthma units for adults in Spain: an applicable experience for the management of difficult-to-control asthma. *J Asthma Allergy*. 2017 May 9;10:163-169. doi: 10.2147/JAA.S131506.
22. *Bilbao Goyoaga T, Quilez N, Comeche L, Alvaro J, Diez M, Perez R, et al.* More than two years of a monographic consultation on control of chronic home oxygen therapy. *Eur Respir J*. 2011;38:542.
23. *Calvet Fontova J, Orellana C, Navarro N, Garcia-Manrique M, Galisteo C, Gratacos J, et al.* Monographic Consultation of patients with knee osteoarthritis with joint effusion: specific care model. Experience after one year. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1183. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3970.
24. ACERCA (Acreditación de Calidad de las Unidades de Enfermedad Renal Crónica Avanzada). Available from: <https://senefro.org/modules.php?name=grupos&dop=viewgroup&idgroup=14244&idgroupcontent=1704>.
25. *Arjona Barrionuevo Jde D, Gonzales Vargas-Machuca M, Guerrero Márquez FJ, Gil-Sacaluga L, Gentil-Govantes MA.* Utility of a cardiorenal monographic consultation to reduce the cardiovascular mortality of the renal transplant patient. *J Cardiol Cardiovasc Sci*. 2019;3(3):1-8. doi: 10.29245/2578-3025/2019/3.1170.
26. *Rosner MH, Perazella MA.* Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1770-1781. doi: 10.1056/NEJMra1613984.
27. *Lam AQ, Humphreys BD.* Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1692-700. doi: 10.2215/CJN.03140312.

28. *Izzedine H, Perazella MA.* Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):504-514. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.
29. *Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S.* Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep.* 2016 Sep 21;2(1):108-123. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.055.
30. *de Francisco ALM, Arias Guillén M, Pérez-Valderrama B, Sebastia C.* Post-contrast acute kidney injury in cancer patients. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(6):563-567. doi: 10.1016/j.nefro.2019.02.001.
31. *Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, Caires RA, Burdmann EA.* Assessment of Kidney Function in patients with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):49-56. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.010.
32. *Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD.* How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer.* 2020;132:141-149. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.026.
33. *Chancharoenthana W, Wattanatorn S, Vadcharavivad S. et al.* Agreement and precision analyses of various estimated glomerular filtration rate formulae in cancer patients. *Sci Rep.* 2019; 9: 19356. doi: 10.1038/s41598-019-55833-0.
34. *He L, Li J, Zhan J, Yi F, Fan X, Wei Y, Zhang W.* The value of serum cystatin C in early evaluation of renal insufficiency in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(3):561-571. doi: 10.1007/s00280-018-3762-x.
35. *Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JS.* Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc.* 2018;11:49-61. doi: 10.2147/JMDH.S117945.
36. *Cosmai L, Porta C, Perazella MA, Launay-Vacher V, Rosner MH, Jhaveri KD, et al.* Opening an onconephrology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1503-1510. doi: 10.1093/ndt/gfy188.
37. *Deiaki pytannia orhanizatsii spromozhnoi merezhi zakladiv okhorony zdorovia: postanova KMU vid 28.02.2023 № 174.* [Internet]. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deiaki-pytannia-orhanizatsii-spromozhnoi-merezhi-zak-a174>. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Case Report

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.03

Yukihiro Hama, Etsuko Tate

Function-preserving high-dose adaptive radiotherapy for renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney with severe dysfunction: A case report

Department of Radiation Oncology, Edogawa Hospital, Tokyo, Japan

Citation:

Hama Y, Tate E. Function-preserving high-dose adaptive radiotherapy for renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney with severe dysfunction. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):14-18. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.03.

Article history:

Received March 19, 2024

Received in revised form
March 27, 2024

Accepted March 27, 2024

Abstract. *It is challenging to treat renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney and severe kidney dysfunction while preserving renal function. A 78-year-old man with renal pelvic cancer and G4 chronic kidney disease was treated with high-dose adaptive radiotherapy using helical tomotherapy with a total dose of 74 Gy in 37 fractions. His serum creatinine level before radiotherapy was 190.1 $\mu\text{mol/L}$, which temporarily increased to 442.1 $\mu\text{mol/L}$ at 9 months after radiotherapy, but gradually decreased to 181.3 $\mu\text{mol/L}$ 2 years later with medical treatment. Follow-up MRI showed complete tumor regression 5.5 years after radiotherapy, and dialysis was avoided. High-dose adaptive radiotherapy may be a viable option for a solitary functioning kidney and severe renal dysfunction complicated by renal pelvic cancer.*

Keywords: kidney neoplasms, chronic kidney disease, intensity-modulated radiotherapy, transitional cell carcinoma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© Y. Hama, E. Tate, 2024

Correspondence should be addressed to Yukihiro Hama: yjhama2005@yahoo.co.jp



© Хама Ю., Тейт Е., 2024.

УДК: 616.61-006.6+616.61-007.21]:615.849.5

Юкіхіро Хама, Ецуко Тате

Функціонально-зберігаюча високодозова адаптивна променева терапія раку ниркової миски у пацієнта з хронічною хворобою єдиної функціонуючої нирки: клінічний випадок

Відділення радіаційної онкології, медичний центр Едогава, Токіо, Японія

Резюме. Адаптивна променева терапія раку ниркової миски має суттєві обмеження у пацієнтів з нирковою недостатністю. Цей клінічний випадок демонструє успішне лікування 78-річного чоловіка із раком ниркової миски та хронічною хворобою нирок IV стадії, який отримував високодозову адаптивну променеву терапію із застосуванням спіральної томотерапії із загальною дозою 74 Гр за 37 фракцій. Рівень креатиніну сироватки до променевої терапії становив 190,1 мкмоль/л, який тимчасово підвищився до 442,1 мкмоль/л через 9 місяців після променевої терапії, але поступово знизився до 181,3 мкмоль/л через 2 роки після променевої терапії без лікування гемодіалізом. Контрольна МРТ показала повну регресію пухлини через 5,5 років після променевої терапії, а діалізу вдалося уникнути. Адаптивна променева терапія у високих дозах може бути життєздатним варіантом для пацієнтів з раком ниркової миски єдиної функціонуючої нирки та нирковою недостатністю.

Ключові слова: новоутворення нирок, хронічна хвороба нирок, високодозова променева терапія, перехідно-клітинний рак.

Introduction. Most people live normal lives with only one kidney, either due to congenital agenesis or secondary causes such as injury, resection, or dysfunctional disease [1]. However, if the only remaining kidney is affected by cancer, surgical resection may cure the cancer, but dialysis or kidney transplantation will be required [2]. In general, radiotherapy for renal pelvic cancer is given at a total dose of 35 to 55 Gy in standard fractionated doses of 1.8 to 2.0 Gy per fraction over 4 to 6 weeks [3]. Here we report a case of successful high-dose adaptive radiotherapy with helical tomotherapy for renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney with severe renal dysfunction.

Case Report. A 78-year-old man presented with macroscopic hematuria. Ultrasonography showed left-sided hydronephrosis and a renal pelvic tumor in the left renal pelvis. The right kidney was atrophied and not functioning. After a biopsy of the left renal pelvic tumor, he was diagnosed with moderately differentiated urothelial carcinoma of the renal pelvis and a double J ureteral stent was placed to relieve the hydronephrosis (Fig. 1a and 1b).

His kidney function was severely impaired and surgery was not indicated, so he was referred to our department for radiotherapy. On admission, he was diagnosed with G4 chronic kidney disease with a serum creatinine level of 2.15 mg/dl and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 24.0 mL/min/m² (Table 1).

Contrast-enhanced CT in the excretory phase showed contrast excretion in the left kidney (Fig. 1c). However, the right kidney was atrophic with little or no contrast excretion, indicating that the kidney was not functioning. Since the stent was placed prior to referral, his hydronephrosis had resolved. MRI revealed a heterogeneous isointensity mass on T2-weighted and short tau inversion recovery (STIR) images (Fig. 1d). The tumor in the left renal pelvis showed a high signal on diffusion-weighted imaging (DWI) (Fig. 1e) and low signal on apparent diffusion coefficient (ADC) map (Fig. 1f) without direct invasion into the renal parenchyma. An arteriovenous fistula was surgically created in the left arm to provide long-term vascular access for hemodialysis, but blood flow through the arteriovenous shunt was insufficient for dialysis at the time of referral. High-dose adaptive radiotherapy with helical tomotherapy was used to control the tumor while avoiding immediate hemodialysis.

The patient underwent CT and MRI simulation, and fusion images of non-contrast CT and STIR images were generated using Monaco 5.0 treatment planning software (Elekta AB, Stockholm, Sweden). Gross tumor volume (GTV) was defined on STIR images, and planning target volume (PTV) was defined as 0.5-1 mm margin expansion from GTV. The prescribed dose to the D95% of the PTV (the dose covering 95% of the PTV) was 74 Gy in 37 fractions over 7.5 weeks (Fig. 2a-c).

Yukihiro Nama

yjhama2005@yahoo.co.jp

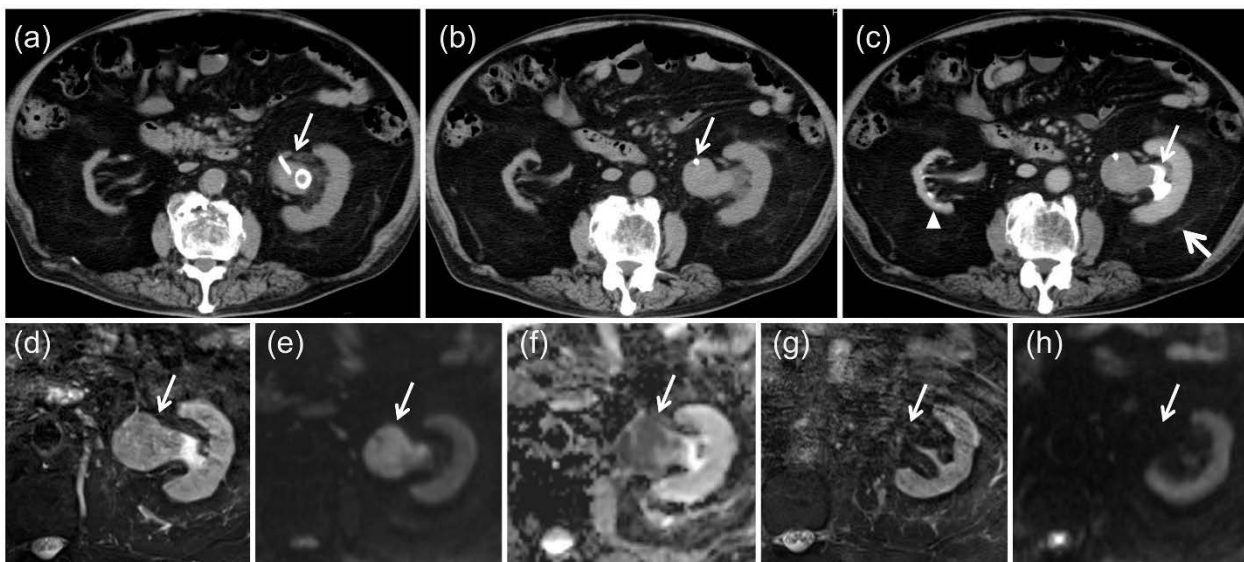


Fig. 1. A 78-year-old man with renal pelvic cancer and severe kidney dysfunction of a solitary functioning kidney. (a) The J stent is visible in the left renal pelvis on non-contrast CT (arrow); (b) The J stent is surrounded by a tumor in the left renal pelvis (arrow); (c) Contrast-enhanced CT in the excretory phase showed contrast excretion (small arrow) in the left kidney. Perinephric inflammation or edema is noted (large arrow), suggesting post-renal pyelonephritis. the right kidney was atrophic with little or no contrast excretion, indicating that the kidney was not functioning (arrowhead); (d) Transverse short tau inversion recovery image shows a mass with heterogeneous isointense signal in the left renal pelvis (arrow); (e) The tumor showed high signal on diffusion-weighted imaging (arrow); (f) Apparent diffusion coefficient map generated from diffusion-weighted imaging showed a heterogeneous hypointense mass (arrow); (g) Transverse short tau inversion recovery image shows complete disappearance of the tumor in the left renal pelvis (arrow) 5.5 years after radiotherapy; (h) There was no hyperintense lesion in the left renal pelvis on diffusion-weighted imaging (arrow) 5.5 years after radiotherapy.

Table 1

Peripheral blood laboratory parameters before radiotherapy, at 9 months after radiotherapy, and at 2 years after radiotherapy

	Unit	Before radiotherapy	9 mo. after radiotherapy	2 yrs. after radiotherapy
White blood cell	x10 ¹² /L	6.5	5.6	5.1
Red blood cell	x10 ¹² /L	3.34	3.76	3.58
Hemoglobin	g/L	102	117	111
Platelet	x10 ⁹ /L	287	202	208
Blood urea nitrogen	mg/dl (mmol/L)	54 (19.3)	99 (35.4)	44 (15.7)
Creatinine	mg/dl (mmol/L)	2.15 (190.1)	5.00 (442.1)	2.05 (181.3)
Calcium	mg/dl (mmol/L)	9.0 (2.25)	8.4 (2.10)	8.3 (2.07)
Phosphate	mg/dl (mmol/L)	3.7 (1.19)	5.3 (1.71)	2.5 (0.81)
C-reactive protein	mg/dl	2.61	1.17	1.12

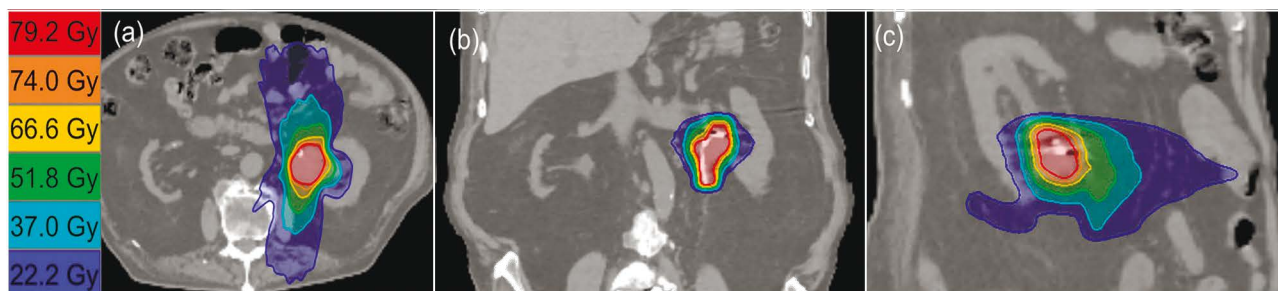


Fig. 2. Radiotherapy isodose line distribution. Isodose lines are displayed on (a) transverse, (b) coronal, and (c) sagittal CT imaging. Isodose lines with corresponding actual radiation doses were given over 37 fractions.

The treatment plan was carried out using intensity-modulated radiation therapy (TomoTherapy, Accuray, Madison, WI, USA), and the maximum dose within PTV was not constrained. We tried to keep his D1cc of the small bowel and colon to less than 56 Gy and the average dose to the left kidney to less than 10 Gy. To reduce the dose to the left kidney, adaptive radiotherapy planning was performed in the same manner as the initial planning when 46 Gy and 66 Gy were delivered. Radiotherapy was administered as planned and there were no adverse events. At the end of all radiotherapy sessions, the average renal dose was 10 Gy, with 27% of the left kidney volume receiving 16 Gy. His serum creatinine level temporarily increased to 5.00 mg/dl 9 months after radiotherapy, but gradually decreased to 2.05 mg/dl 2 years after radiotherapy (see Table 1) with antihypertensive medication and diuretics, and did not require dialysis. Follow-up MRI showed complete tumor regression (Fig. 1g and h) 5.5 years after radiotherapy, and dialysis was avoided.

Discussion. As far as we know, there is no positive result of primary radiotherapy without surgical resection or chemotherapy. Adjuvant radiotherapy alone or as an adjunct to chemotherapy may improve outcomes in high-risk patients, while primary radiotherapy may be an option in inoperable patients [3]. However, the role of definitive radiotherapy has yet to be determined. It is generally difficult to treat renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney while preserving renal function. Furthermore, it becomes even more difficult in cases of severe renal dysfunction. In this case of a solitary functioning kidney, we successfully avoided dialysis with high-dose adaptive radiotherapy for renal pelvic cancer complicated by stage 4 (G4) chronic kidney disease [2]. It has been recommended that a mean kidney dose of less than 10 Gy is considered optimal for renal preservation during radiotherapy, and the volume of the kidney receiving 16 Gy should be kept below 35% to minimize nephrotoxicity [4]. In this case, the average kidney dose was limited to 10 Gy, and the volume of the left kidney receiving 16 Gy was 27%, within the ideal dose constraint [4]. The reason for the transient decline in renal function 9 months after radiotherapy is thought to be due to radiation-induced kidney damage [5]. In the case of a solitary functioning kidney with stage 4 chronic kidney disease, radiation-induced kidney damage may still occur even when dose constraints are followed, so care should be taken to minimize radiation-induced kidney damage.

This case report has several strengths. First, this is the first demonstration that high-dose adaptive radiotherapy can preserve renal function and avoid dialysis even in a solitary functioning kidney complicated by severe renal dysfunction. If renal pelvic cancer can be

cured while preserving kidney function, even if the cancer is in a solitary functioning kidney, it may not only improve the patient's quality of life but also prolong survival. It has been reported that the typical median survival rate for advanced kidney disease patients on dialysis was 6 to 22 months [6]. Second, the use of adaptive radiotherapy techniques can reduce PTV during the course of radiotherapy [7], ultimately reducing the dose to the renal parenchyma and minimizing radiation-induced kidney damage.

There are several limitations to this case report. First, the treatment period is as long as 7.5 weeks. The long treatment time allowed the tumor to shrink throughout treatment, which in turn allowed for the effective implementation of adaptive radiotherapy. Second, a single case report cannot be generalized to other cases of patients with solitary-functioning kidneys complicated by cancer. Given the rarity of patients with solitary functioning kidney in a state of severely impaired renal function who develop malignancies, it is currently difficult to establish a generalized treatment for patients with similar conditions. Further research will ensure the feasibility and efficacy of high-dose adaptive radiotherapy for renal pelvic cancer in a solitary functioning kidney complicated by severe renal dysfunction.

Conclusions. In conclusion, a single case report cannot be generalized to others without further scientific verification, but high-dose adaptive radiotherapy may be an alternative treatment for the solitary functioning kidney with severe renal failure complicated by malignancy.

Ethics statement. All procedures were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Institutional review board approval was waived because every treatment was approved by the national health insurance. Written informed consent was obtained from the patient for the use of clinical data.

Competing interests. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder.

Authors' contributions. Yukihiro Hama and Etsuko Tate were equally involved in the data collection, interpretation, and analysis, wrote the paper. Both authors critically revised the report, commented on drafts of the manuscript, and approved the final report.

Data availability statement. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References:

1. Kim S, Chang Y, Lee YR, Jung HS, Hyun YY, Lee KB, et al. Solitary kidney and risk of chronic kidney disease. *Eur J Epidemiol*. 2019 Sep;34(9):879-888. doi: 10.1007/s10654-019-00520-7.
2. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
3. Zalay O, Yan M, Sigurdson S, Malone S, Vera-Badillo FE, Mahmud A. Adjuvant Radiotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2022 Dec 20;30(1):19-36. doi: 10.3390/curroncol30010002.
4. Kunogi H, Yamaguchi N, Terao Y, Sasai K. Dosimetric predictors of nephrotoxicity in patients receiving extended-field radiation therapy for gynecologic cancer. *Radiat Oncol*. 2021 Feb 4;16(1):25. doi: 10.1186/s13014-021-01755-z.
5. Ali M, Koo K, Chang D, Chan P, Oon SF, Moon D, et al. Low rate of severe-end-stage kidney disease after SABR for localised primary kidney cancer. *Radiat Oncol*. 2024 Feb 15;19(1):23. doi: 10.1186/s13014-024-02413-w.
6. Wong SPY, Rubenzik T, Zelnick L, Davison SN, Loudon D, Oestreich T, et al. Long-term Outcomes Among Patients With Advanced Kidney Disease Who Forgo Maintenance Dialysis: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222255. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2255.
7. Price AT, Schiff JP, Laugeman E, Maraghechi B, Schmidt M, Zhu T, et al. Initial clinical experience building a dual CT- and MR-guided adaptive radiotherapy program. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023 Jul 22;42:100661. doi: 10.1016/j.ctro.2023.100661.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;**eISSN 2616-7352****Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>****Case report****Nabadwip Pathak¹, Sunil Kumar Nanda², Moses Ambriose³**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.04

Intradialytic hypertriglyceridemia can be associated with priapism: A case report of congenital adrenal hyperplasia with kidney failure¹Department of Nephrology, All India Institute of Medical Science, Bathinda, India²Department of Biochemistry, Pondicherry Institute of Medical Science, Puducherry, India³Department of Pathology, Pondicherry Institute of Medical Science, Puducherry, India

Citation:

Pathak N, Nanda SK, Ambriose M. Intradialytic hypertriglyceridemia can be associated with priapism: A case report of congenital adrenal hyperplasia with kidney failure. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):19-24. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.03.

Abstract. Data on kidney failure in patients with congenital adrenal hyperplasia are rare. To the best of our knowledge, there is no data on how to manage patients with congenital adrenal hyperplasia during hemodialysis sessions. We report a case of a fifteen-year-old boy with a known case of congenital adrenal hyperplasia since 8 months of age who presented with advanced uremia and severe hyperkalemia for which he was initially started on hemodialysis without pre-HD hydrocortisone, during which he developed recurrent intradialytic hypotension. Subsequently, when intradialytic serum cortisol levels were monitored with different hydrocortisone regimens, a serum cortisol level greater than 25 mcg/dl during HD was not associated with significant intradialytic complications. The target was 28 mg of injected hydrocortisone followed by a maintenance dose of 6 mg/hr starting at the end of the first hour of dialysis. He developed intradialytic hypertriglyceridemia-associated priapism, which improved after the correction of the iron deficiency. Intradialytic hypertriglyceridemia was of higher magnitude during heparin-free HD than during HD with heparin. In conclusion, a target serum cortisol concentration > 25 mcg/dl during HD helps reduce intradialytic complications in patients with congenital adrenal hyperplasia and renal failure. Exogenous glucocorticoid administration can be associated with intradialytic hypertriglyceridemia-associated priapism in iron-deficient patients.

Keywords: adrenal insufficiency, congenital adrenal insufficiency, hemodialysis, hypertriglyceridemia, priapism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© N. Pathak, S. K. Nanda, M. Ambriose, 2024.

Correspondence should be addressed to Nabadwip Pathak: kirtigd@gmail.com

Article history:

Received April 06, 2024

Received in revised form

April 20, 2024

Accepted April 22, 2024



© Патак Н., Нанда С.К., Амбріоз М., 2024

УДК 616.61-085.38-073.27:611.45-007.61]:616.69-008.11

Навадвіп Патак¹, Суніл Кумар Нанда², Мойсей Амбріоз³

Інтрадіалізна гіпертригліцеридемія може бути асоційована з пріапізмом: клінічний випадок вродженої гіперплазії надниркових залоз з нирковою недостатністю

¹Відділення нефрології Всеіндійського інституту медичних наук, Батінда, Індія

²Відділ біохімії, Інститут медичних наук Пондичеррі, Пудучеррі, Індія

³Відділення патології, Інститут медичних наук Пондичеррі, Пудучеррі, Індія

Резюме. Дані щодо ниркової недостатності у пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз є рідкісними. Наскільки нам відомо, немає даних щодо ведення пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз на гемодіалізі. У цій статті ми повідомляємо про клінічний випадок вродженої гіперплазії надниркових залоз у п'ятнадцятирічного хлопчика, діагностовану у віці 8 місяців. Через уремичні симптоми та гіперкаліємію, пацієнту розпочали лікування методом гемодіалізу без додаткового введення гідрокортизону, під час якого розвинулась рецидивна інтрадіалізна гіпотензія. Згодом, коли інтрадіалізні рівні кортизолу сироватки почали контролювати за допомогою різних режимів гідрокортизону. Концентрація кортизолу в сироватці крові вище 25 мкг/дл під час гемодіалізу не була асоційована із значними інтрадіалізними ускладненнями. З цієї метою вводили 28 мг гідрокортизону з наступною підтримуючою дозою 6 мг/год, починаючи з кінця першої години діалізу. На цьому фоні у пацієнта розвинувся пріапізм, асоційований з інтрадіалісною гіпертригліцеридемією, який покращився після корекції дефіциту заліза. Інтрадіалізна гіпертригліцеридемія була вищою під час ГД без гепарину, ніж за гепаринізації. Підсумовуючи, цільова концентрація кортизолу в сироватці > 25 мкг/дл під час ГД допомагає зменшити інтрадіалізні ускладнення у пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз і нирковою недостатністю. Введення екзогенних глюкокортикоїдів може бути пов'язане з пріапізмом, асоційованим з інтрадіалісною гіпертригліцеридемією, у зв'язку з дефіцитом заліза.

Ключові слова: надниркова недостатність, вроджена надниркова недостатність, гемодіаліз, гіпертригліцеридемія, пріапізм.

Introduction. The prevalence of congenital adrenal hyperplasia (CAH) is 1 case per 16,000 people [1]. Kidney failure in patients with CAH is rare (1). To the best of our knowledge, no data have mentioned how to manage adrenal insufficiency during hemodialysis sessions in CAH patients. A study by Alhabari et al. showed that predialysis hydrocortisone administration reduces the risk of intradialytic hypotension, and the same protocol was initially attempted in our patient [2]. We report a case of CAH with end-stage kidney disease on maintenance hemodialysis. In this study, we also mentioned how we managed adrenal insufficiency without adverse effects in the patient and mentioned one episode of dialysis-related hypertriglyceridemia-associated priapism. To the best of our knowledge, there is no data on glucocorticoid-associated hemodialysis-related hypertriglyceridemia causing priapism.

Case presentation. A fifteen-year-old boy with a known case of congenital adrenal hyperplasia since the age of eight months presented with nausea and

vomiting with a serum creatinine of 14.0 mg/dl, blood urea 300 mg/dl, serum sodium 137 mmol/l and serum potassium of 7 mmol/l. He was started on hemodialysis via a temporary hemodialysis catheter while continuing his usual daily hydrocortisone dosing. Although his ultrafiltration volume in the HD session was nil, he developed recurrent intradialytic hypotension, and the hemodialysis session was stopped after 1.5 hrs. Ultrasound of the abdomen revealed bilateral shrunken kidneys. He was diagnosed with congenital adrenal insufficiency due to 21 hydroxylase deficiency at the age of eight months based on elevated 17-OH progesterone levels and very low early morning serum cortisol.

Subsequent 2-3 hemodialysis sessions were performed with an injection of 100 mg of hydrocortisone 1 hr before starting the hemodialysis session (the protocol used by Alhawari et al.), with a UF goal of 1-1.5 l depending on interdialytic weight gain. Although there were no episodes of intradialytic hypotension, he developed severe intradialytic hypertension (SBP increased from 140 mmHg to more than 200 mmHg), which was followed by a pulmonary edema. The subsequent two HD sessions were performed while keeping DNa 2 mmol/l less than SNa, but he developed severe intradialytic hypertension with pulmonary edema.

The subsequent three sessions were performed with the same dialysate prescription with a similar ultrafiltration goal but with a reduction in pre-HD hy-

Nabadwip Pathak
nabapthk88@gmail.com

drocortisone from 100 mg to 50 mg, following which an intradialytic hypertension episode did not occur. He developed tiredness and intradialytic hypotension in the last 2 hrs of dialysis and 4th hour of HD,

respectively, in all three sessions. During the evaluation, the serum cortisol levels were 15.8 mcg/dl and seven mcg/dl at the end of the 3rd and 4th hours of hemodialysis, respectively (Fig. 1).

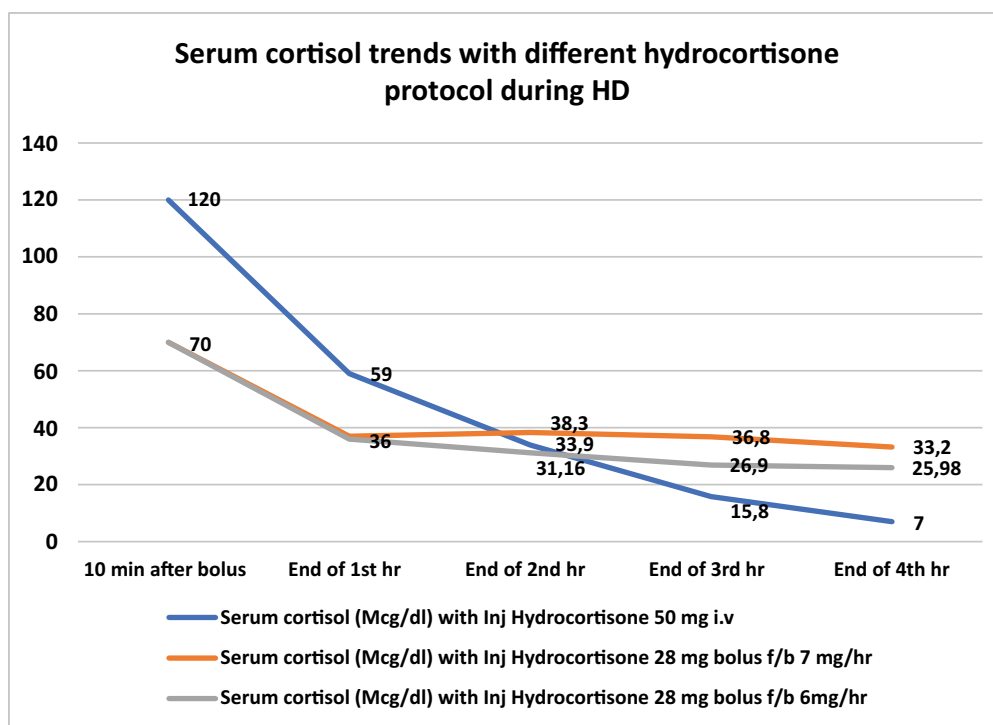


Fig. 1. During hemodialysis sessions, serum cortisol(microgram/dl) hourly trends with three intravenous hydrocortisone regimens.

By measuring the serum cortisol concentration every 30 minutes during HD, we found that the serum cortisol concentration decreased to 50% within approximately 1 hour. Based on a study by Charmandari et al., the serum cortisol concentration was checked at 10 min post i.v. administration of 50 mg of hydrocortisone to obtain a peak concentration of 120 mcg/dl, resulting in a volume distribution of approximately 40 L. The cortisol concentration reached approximately 60 mcg/dl and 30 mcg at the end of the 1st and 2nd hr, respectively. Based on a study by Letizia et al., we kept the target serum cortisol concentration above 35 mcg/dl throughout the HD session. We targeted a peak double the planned target concentration, 70 mcg/dl, to address the possibility of uremia-associated glucocorticoid resistance. To achieve the same results, a 28 mg loading dose was given with a probable Vd of 40 to obtain a peak of 70 mcg/dl, and at the end of the first hour, the dose reached 35 mcg. To maintain the level above 35 mcg, 7 mg/hr was added as a continuous infusion to add 17.5 mcg/l/hr at a probable Vd of 40 liters and prevent a decrease in the hydrocortisone level below the target serum cortisol value. The above regimen reduced intradialytic hypotension episodes with occasional intradialytic hypertension episodes.

Later, whenever he was tired or hypotensive, his serum cortisol concentration was less than 25 mcg/dl. The target serum cortisol concentration was maintained above 25 mcg/dl, for which the regimen consisted of a 28 mg bolus f/b 6 mg/hr (starting at the end of the 1st hr). The last hydrocortisone protocol was not associated with intradialytic hypertension or intradialytic hypotension. We followed the same hydrocortisone prescription during the next three years during hemodialysis sessions without any intradialytic complications (see Fig. 1).

Two years later, he developed post-hemodialysis prolonged penile erection, which lasted for 24 hours and gradually resolved but recurred again after the subsequent 2 HD sessions, and it lasted for one day both times. During the biochemical evaluation, he was found to have milky plasma due to hypertriglyceridaemia (serum triglyceride > 1000 mg/dl), but his fasting serum triglyceride level was 124 mg/dl the next day in the early morning. The subsequent hemodialysis was heparin-free, given the possible need for need for surgical intervention, and hourly serum triglyceride levels were checked during HD, which showed increasing serum triglyceride levels (Fig. 2).

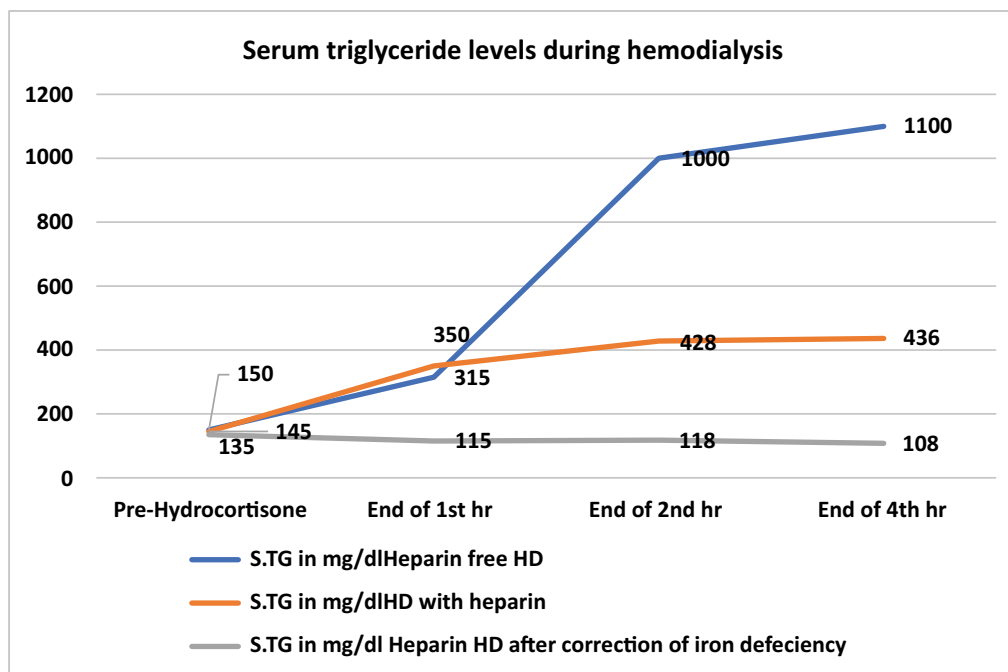


Fig. 2. Serum triglyceride levels before dialysis and during hemodialysis: hemodialysis without heparin, hemodialysis with heparin, and hemodialysis after iron deficiency is corrected.

During subsequent hemodialysis with heparin, there was also an increasing trend in the serum triglyceride level, but to a lesser degree (see Fig. 2). On evaluation, Doppler did not show any evidence of reduced flow in a penile vessel or any collection abutting the penile vessel. Hence managed conservatively. His Hb was 6.0 gm/dl, and his serum ferritin level reached 45 ng/ml; hence, he received parental iron supplementation. In subsequent hemodialysis sessions, the hourly serum cortisol values did not indicate intradialytic hypertriglyceridemia (see Fig. 2). He did not develop any such events in the future.

Discussion. In the general population, early morning fasting cortisol levels less than five mcg/dl suggest adrenal insufficiency, which is confirmed by an ACTH stimulation test, in which serum cortisol levels less than 18 mcg/dl indicate adrenal insufficiency [3]. Whether these cut-off values apply to end-stage kidney disease patients is unclear. An early morning serum cortisol concentration less than 8.45 mcg/dl has the highest sensitivity and specificity for detecting adrenal insufficiency in hemodialysis patients [4, 5]. A higher early morning cortisol level for the diagnosis of adrenal insufficiency in hemodialysis patients could be due to end-organ glucocorticoid resistance in kidney failure patients [6].

In our case, the cortisol cut-off during hemodialysis was initially more than 35 mcg/dl based on a study by Letizia et al., in which the mean (+ standard deviation) serum cortisol post-HD was 34.56 ± 14.3 mcg/dl [7]. However, later, whenever his serum cortisol concentration was less than 25 mcg/dl, he developed intradialytic hypotension and tiredness despite a minimal ultrafiltration target. Hence, we later changed the target to more than 25 mcg/dl, after which no additional intradialytic

complications were observed. Considering the above observation, we kept serum cortisol above 25 mcg/dl due to the dialysis session, which is higher than the cutoff for the definition of adrenal insufficiency post-ACTH stimulation test. Similarly, higher baseline and post-ACTH stimulation serum cortisol cut-offs are observed in severe sepsis patients for the diagnosis of adrenal insufficiency, which could be due to end-organ glucocorticoid resistance, as observed in kidney failure patients [8, 9]. To ascertain the serum cortisol level cut-off to prevent adrenal crisis, we relied on symptoms such as intradialytic hypotension and intradialytic tiredness rather than serum 17OHP, as there is a lag period of 60-90 min between the change in the serum cortisol level and 17OHP, which makes it a poor marker [10].

Details of loading dose calculation and maintenance dose calculation were done with the help of previous studies, as mentioned below.

As shown in previous studies, the loading dose was calculated by estimating the volume of distribution after measuring peak serum cortisol levels after 10 min of intravenous 50 mg of hydrocortisone [11].

$$\text{Volume of distribution} = \frac{\text{Total drug amount}}{\text{Peak drug concentration}} \quad [12].$$

$$\begin{aligned} V_d &= 50 \text{ mg} / 120 \text{ mcg/dl} \\ &= 41.6 \text{ liter} \end{aligned}$$

Initially, the dosage was calculated to maintain a serum cortisol concentration greater than 35 mcg/dl during HD

$$\text{Loading dose} = \text{Desired concentration} \times \text{Volume of distribution} (V_d)$$

(to make calculation easy, V_d was kept 40 l, which is close to the calculated value)

$$= 70 \text{ mcg/dl} \times 40 \text{ litres} = 28 \text{ mg}$$

The target concentration of cortisol at the onset of HD was kept twice as high as that during the rest of the HD duration due to the possibility of maximum glucocorticoid resistance at the onset of HD compared to that during the HD session due to the higher concentration of uremic toxins. Studies have shown reduced glucocorticoid receptor affinity in chronic kidney failure patients, but to the best of our knowledge, there is no data on the effect of dialysis therapy on glucocorticoid resistance [13].

The subsequent concentration was > 35 mcg/dl, for which maintenance dosing was started after the completion of the 1st hr of HD, as the concentration was expected to reach > 35 mcg/dl by that time. At the end of the 2nd hour without any hydrocortisone supplementation, the serum cortisol concentration was reduced to 17.5 mcg/dl; to prevent further decreases in the serum cortisol concentration after the 1st hour of HD, we calculated the maintenance dose:

Maintenance dose = *Clearance* \times *Target concentration* [12].

$$\begin{aligned} & (\text{half-life}-1 \text{ hr}; V_d 40 \text{ l hence clearance}-20 \text{ l/h}) \\ & = 20 \text{ l/h} \times 35 \text{ mcg/l} \\ & = 7 \text{ mg/hr} \end{aligned}$$

Later, we reduced the maintenance dose to 6 mg/hr to maintain the target between 25 and 30 mcg/dl.

Two years after the initiation of HD, he developed recurrent episodes of priapism lasting for more than 24 hrs, starting on the day of HD, and was observed to be associated with intradialytic hypertriglyceridemia. Studies have shown an association between hypertriglyceridemia and priapism due to increased viscosity, distortion of erythrocyte morphology, increased erythrocyte aggregation and adhesiveness, and decreased capillary flow [14]. One possible reason for intradialytic hypertriglyceridemia could be acute exposure to high-dose glucocorticoids, although there is little literature supporting this possibility [15]. Glucocorticoid exposure has been shown to be associated with increased lipolysis and to potentiate lipogenesis via insulin [16].

The intradialytic hypertriglyceridemia did not recur after he received parental iron therapy for iron deficiency. Experimental data have shown the role of iron deficiency in reducing the beta-oxidation of fatty acids and promoting hepatic lipogenesis. In the iron deficiency state, the hepatic carnitine required by long-chain

fatty acid transporters is reduced, as iron is a cofactor of the enzyme synthesizing it [17]. The severity of intradialytic hypertriglyceridemia was greater in patients with heparin-free HD than in those with heparin HD, possibly due to the role of heparin in increasing lipoprotein lipase activity [18].

From the findings of our study, we can suggest the following recommendations. Firstly, the Intraadialytic serum cortisol target must be kept higher than the general population's post-ACTH stimulation cutoff of serum cortisol.

Secondly, Intradialytic hypertriglyceridemia could be a possible cause of priapism in hemodialysis patients who are receiving hydrocortisone during hemodialysis sessions.

Thirdly, an Iron deficient state could be a cause of steroid-associated acute hypertriglyceridemia. Hence, in patients with steroid-associated acute hypertriglyceridemia, iron status should be evaluated.

To confirm all the above observations, a study with a larger sample size is required.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study to discuss the management of adrenal insufficiency in end-stage kidney disease patients. A target serum cortisol concentration > 25 mcg/dl during HD helps reduce intradialytic complications in patients with congenital adrenal hyperplasia and renal failure. This is also the first study to state that exogenous glucocorticoid administration can be associated with intradialytic hypertriglyceridemia-associated priapism in iron-deficient patients.

Funding. The authors did not receive financial support from any organization for the paper submitted.

Data availability. The data used during the current study are available from the corresponding author on request.

Consent of publication. The patient's parent has provided written consent for the publication of the case report.

Competing Interest. The authors declare that they have no competing interests.

Author's contributions.

Nabadwip Pathak: Manuscript writing and making the main contribution to its content;

Sunil Kumar Nanda: Data collection and editing;

Moses Ambriose: Editing the manuscript.

References:

1. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Hur E, Dheir H, Simsir A, et al. Congenital adrenal hyperplasia: a rare cause of renal failure and a successful renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2012;78(2):145-8. doi: 10.5414/cn107032.
2. Alhawari HH, Alshelleh S, Alhawari HH, Alawwa IA, AlRyalat SA, Mesmar A, et al. Effect of Hydrocortisone on Intradialytic Hypotension: A Preliminary Investigational Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4987547. doi: 10.1155/2020/4987547.

3. *Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
4. *Ohashi N, Sakao Y, Sato T, Ishigaki S, Isobe S, Fujikura T, et al.* Characteristics of adrenal insufficiency in hemodialysis patients. *Ren Replace Ther.* 2021;7(17):1. doi: 10.1186/s41100-021-00337-9.
5. *Brotzer L, Nickler M, Kim MJ, Mueller B, Blum CA.* Adrenal function testing in dialysis patients - a review of the literature. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):360. doi: 10.1186/s12882-021-02541-5.
6. *Frezza G, Colli LM, De Antonio SR, De Castro M.* Glucocorticoid resistance in dialysis patients reduces long-term graft survival after kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 2014;30(4):145-8. doi: 10.1016/j.trim.2014.04.002.
7. *Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, Cerci S, Morabito S, Cinotti GA, Scavo D.* Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 1996;30(5):399-402. doi: 10.3109/00365599609181317.
8. *Prigent H, Maxime V, Annane D.* Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Crit Care.* 2004;8(2):122-9. doi: 10.1186/cc2374.
9. *Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P.* Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1319-26. doi: 10.1164/rccm.200509-1369OC.
10. *Hindmarsh PC, Honour JW.* Would Cortisol Measurements Be a Better Gauge of Hydrocortisone Replacement Therapy? Congenital Adrenal Hyperplasia as an Exemplar. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:2470956. doi: 10.1155/2020/2470956.
11. *Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC.* Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol.* 2001;169(1):65-70. doi: 10.1677/joe.0.1690065.
12. *Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN.* Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1254-1263. doi: 10.2215/CJN.05150418.
13. *De Antonio SR, Saber LT, Chriguer RS, de Castro M.* Glucocorticoid resistance in dialysis patients may impair the kidney allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1422-8. doi: 10.1093/ndt/gfm788.
14. *Gerstenbluth RE, Kick PS, Srodes AD, Seftel AD.* Priapism secondary to hypertriglyceridemia. *J Urol.* 2003;169(3):1088. doi: 10.1097/01.ju.0000052645.28725.af.
15. *Al-Ansari RY, Abu Shaigah FA, Alromaih L, Osman M.* Steroid induced hypertriglyceridemia in pregnant woman with immune thrombocytopenia – case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;77:103636. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103636.
16. *Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR.* Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol.* 2008;197(2):189-204. doi: 10.1677/JOE-08-0054.
17. *Ahmed U, Latham PS, Oates PS.* Interactions between hepatic iron and lipid metabolism with possible relevance to steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(34):4651-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4651.
18. *Persson E.* Lipoprotein lipase, hepatic lipase and plasma lipolytic activity. Effects of heparin and a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Acta Med Scand Suppl.* (Internet). 1988;724:1-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2843005/>.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

Mohammed N. Abed, Mohannad E. Qazzaz, Fawaz A. Alassaf

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.05

Investigating the nephrotoxic effects of medroxyprogesterone in female albino rats

College of Pharmacy, University of Mosul, Iraq

Citation:

Abed MN, Qazzaz ME, Alassaf FA. Investigating the nephrotoxic effects of medroxyprogesterone in female albino rats. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82): 25-33. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.05.

Abstract. *Progestins, though integral to various bodily functions as endogenous hormones, have been associated with adverse effects when administered exogenously in excessive amounts. This study investigates the impact of medroxyprogesterone (MePro) on kidney function, examining biochemical parameters, histology, and oxidative stress markers.*

Methods. *Twenty healthy adult female Albino rats were assigned to four groups: Group 1 consisted of 10 rats before MePro treatment, Group 2 comprised the same rats 8 weeks after intramuscular MePro administration (3.5 mg/week), Group 3 served as the control group, and Group 4 represented the same rats as Group 3 at the conclusion of the study. Serological and histological markers of renal damage, as well as parameters of oxidative stress (malondialdehyde, MDA) and antioxidant status (total antioxidant status, TAS), were investigated in female albino rats following MePro administration.*

Results. *MePro administration resulted in notable increases in weight, urea, creatinine, and MDA levels, alongside a decrease in TAS compared to baseline levels ($p < 0.001$). Conversely, the control groups showed no significant changes in these parameters over time. Creatinine levels and oxidative stress markers in Group 2 were notably higher than those in Groups 3 and 4 ($p < 0.001$). Post-MePro administration, renal histopathology revealed significant deposition of hyaline casts in the tubular lumens, along with vascular lesions, hemorrhage, and inflammation.*

Conclusions. *The decline in kidney function, antioxidant status, and propensity for renal injury associated with MePro use underscore its potential renal toxicity.*

Key words: *kidney function, medroxyprogesterone, progestins, renal toxicity, oxidative stress.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© M. N. Abed, M. E. Qazzaz, F. A. Alassaf, 2024.

Correspondence should be addressed to Mohammed N. Abed: m.n.abed@uomosul.edu.iq

Article history:

Received January 15, 2024

Received in revised form

February 02, 2024

Accepted February 12, 2024



© Абед М. Н., Каззас М. Е., Аласаф Ф. А., 2024.

УДК: 616.61:577.152.1:615.357]:599.323.4

Мохаммед Н. Абед, Моханнад Е. Каззас, Фаваз А. Аласаф

Дослідження нефротоксичних ефектів медроксипрогестерону у самок щурів-альбіносів

Фармацевтичний коледж Університету Мосула, Ірак

Резюме. Прогестини, синтетичні аналоги прогестерону, відіграють важливу роль у функціонуванні жіночого організму, але їх застосування в екзогенній формі у великих дозах може призвести до негативних наслідків. Це дослідження мало на меті визначити вплив медроксипрогестерону (MePro) на функцію нирок, гістологічний патерн ниркової тканини, та показники оксидативного стресу.

Методи. Двадцять здорових дорослих самок щурів-альбіносів було розподілено на чотири групи: Група 1 складалась з 10 щурів до лікування MePro, Група 2 включала тих самих щурів через 8 тижнів після внутрішньом'язового введення MePro (3,5 мг/тиждень), Група 3 служила контролем. Група 4 представляла тих самих щурів, що й Група 3 на момент завершення дослідження. Досліджували серологічні та гістологічні маркери ураження нирок, а також параметри оксидативного стресу (малоновий діальдегід, МДА) і антиоксидантний статус (загальний антиоксидантний статус, ЗАС) у самок щурів-альбіносів після введення MePro.

Результати. Застосування MePro призвело до помітного збільшення ваги, концентрації сечовини, креатиніну та МДА, а також зниження рівня ЗАС крові порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,001$). І навпаки, контрольні групи не показали значних змін досліджуваних параметрів з часом. Рівні креатиніну та маркери оксидативного стресу в групі 2 були помітно вищими, ніж у групах 3 і 4 ($p < 0,001$). За даними гістологічного дослідження, визначено значне відкладення гіалінових циліндрів у провітах каналців та виражені судинні зміни нирок щурів після введення MePro.

Висновки. Зниження функції нирок, антиоксидантного статусу та пошкодження нирок за даними гістологічного дослідження ниркової тканини, асоційовані з використанням MePro, підкреслюють його потенційну токсичність для нирок.

Ключові слова: функція нирок, медроксипрогестерон, прогестини, нефротоксичність, оксидативний стрес.

Introduction. Medroxyprogesterone (MePro), a 17α -derivative of hydroxyprogesterone, is synthetically prepared as an analog of progesterone [1]. Both hormones play critical roles in controlling the immune system. MePro is the most extensively prescribed injectable contraceptive since its introduction more than 3 decades ago. It is a contraceptive with long-action used by more than 20 million women currently around the world [2, 3]. MePro can also be used to treat menopause symptoms in combination with estrogen as a part of hormone replacement therapy. MePro is frequently utilized in malignancies, both in the endocrine treatment of hormone-related tumors, such as cancers of the breast, ovaries, and endometrium, and also as an adjunctive treatment in patients suffering from anorexia/cachexia syndrome [4, 5]. Additionally, to minimize the risk of uterine cancer, MePro is administered with estrogen as a replacement therapy [6]. When considering therapeutic decisions for postmenopausal women, analyzing the impact of hormon-

al replacement therapy on the kidneys is regarded as a critical clinical consideration [7]. Furthermore, the therapeutic potential of MePro could be halted if an adverse impact occurs, necessitating a re-evaluation of the drug's benefit/risk profile. Menstrual disorders, alterations in bleeding patterns, dizziness, headache, nervousness, weight fluctuations, abdominal discomfort, and exhaustion are among the most apparent side effects. In older women utilizing MePro with estrogen for postmenopausal hormone replacement therapy, a slight rise in relative risk of stroke and breast carcinoma, as well as a deterioration in cognitive ability, have been noted. Back pain, myalgia, gradually reduced libido or sexual dysfunction, sleeping problems, depression, nausea, debilitated bone mineral density throughout adolescence and facilitated bone loss in older age, leukorrhea, pelvic pain, breast pain, digestive problems, acne, vaginitis, alopecia, hot flashes, rash, and edema are some of the other side effects [8]. Moreover, women using MePro have a greater risk of acquiring HIV-1 infection due to the deterioration of the integrity of cervicovaginal mucosa in response to MePro [9]. Despite knowing that progestins are natural hormones produced by the body, excessive amounts can have negative health consequences, as seen by the above-mentioned side effects. Therefore, it is still questionable if progestins as birth control substances are allies or foes.

Mohammed N. Abed

m.n.abed@uomosul.edu.iq

The study aimed to explore the possible impact of MePro on the kidney by investigating the parameters of kidney function and kidney histological pattern, in addition to studying the outcomes of MePro on the oxidative stress markers and antioxidant status in female albino rats following the use of MePro.

Materials and methods. All experiments received approval from the university's animal welfare

committee, and ethical clearance was obtained from the Medical Research Ethics Collegiate Committee (code: CCMRE-phA-23-9). Prior to commencement, it was ensured that all animals were housed in suitable conditions and received appropriate care. The experimental design is depicted in Figure 1.

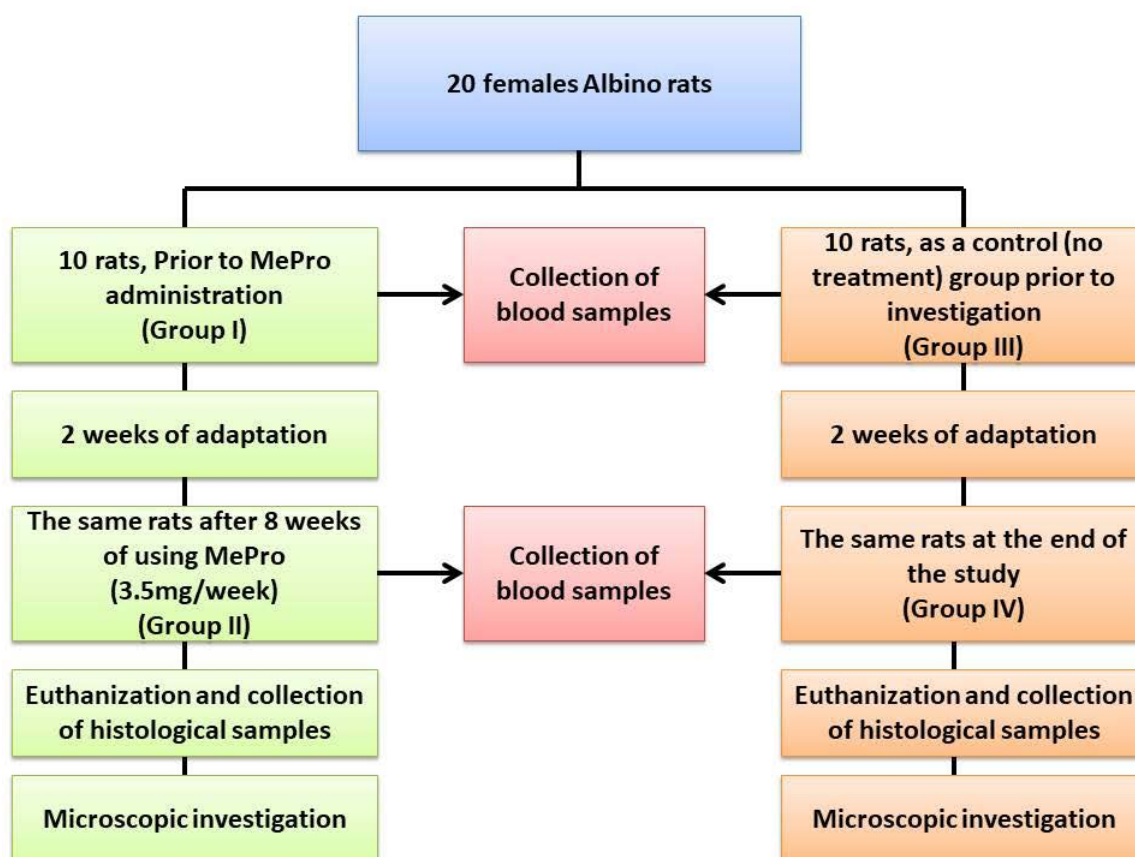


Fig. 1. The experiment design.

Twenty adult female albino rats were randomly assigned to groups of ten rats each, aged between 4-5 months and weighing between 175-275 g. The rats were sourced from the animal house at the College of Veterinary Medicine, University of Mosul, and the study was conducted from August 2022 to January 2023. Group I comprised female albino rats before MePro administration, while Group II consisted of the same animals after MePro administration. Group III served as the control group at the trial's onset, with Group IV representing the same animals as Group III at the trial's conclusion. The rats were housed in metal cages and acclimatized for two weeks, during which they were exposed to a 12/12-hour light/dark photoperiod, maintained at a humidity of approximately 45-50%, and kept at a temperature of $25 \pm 2^\circ\text{C}$, with free access to food and water. MePro was administered via intramuscular route at a dose of 3.5 mg/rat weekly for 8 weeks. Blood samples were collected from the lateral tail vein of all animals

at the beginning and end of the 8-week period. Prior to collection, the blood collection site was cleaned with 70% ethanol and locally anesthetized. The rat was restrained using a specific restrainer, and blood was withdrawn using a 21-gauge syringe, following recommended procedures outlined in the literature [10].

Biochemical measurements. To evaluate the renal function of rats, blood urea and serum creatinine levels were assessed. Urea levels were quantitatively determined using a colorimetric method with a kit from Biolabo, France. The assay utilized specific reagents including salicylate, nitroprussiate, urease, sodium hypochlorite, sodium hydroxide, and a standard urea solution, with spectrophotometer readings taken at a wavelength of 600 nm. Creatinine levels were measured using a kinetic colorimetric method based on the Jaff reaction, employing a kit from Roche/Hitachi cobas c systems, Germany, with reagents including potassium hydroxide, phosphate, and picric acid.

Malondialdehyde (MDA) levels were quantified using a lipid peroxidation assay kit from Abcam, UK. The assay involved the addition of thiobarbituric acid (TBA) solution to standards and samples, followed by incubation, cooling, transfer to a 96-well plate, and analysis with a microplate reader at 532 nm. Total antioxidant status (TAS) in plasma was estimated using Cayman's Antioxidant Assay kit from Cayman Chemical, USA. The kit provided lyophilized powders for various reagents including antioxidant assay buffer, chromogen, metmyoglobin, trolox, and hydrogen peroxide. Reagents were prepared according to the manufacturer's instructions, and absorbance readings for each sample and standard were obtained at 750 nm or 405 nm using a plate reader [11].

Animal euthanasia and kidney tissue collection.

At the end of the experiment, rats were euthanized to collect kidney tissue samples for histological examination. Euthanasia was conducted following guidelines

from the American Veterinary Medical Association (AVMA), using diethyl ether vapor inhalation in a glass desiccator.

Statistical analysis. The study data are presented as mean \pm SD (standard deviation). Pre-drug and post-drug administration effects within each group were compared using paired t-tests, as indicated in the text and figures. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical differences between the groups were analyzed using one-way ANOVA, followed by Tukey's post hoc test to determine significant differences in means, as specified. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. GraphPad Prism 8 was used for all statistical analyses.

Results. Biochemical Data Analysis. A significant increase in urea, serum creatinine, and MDA, along with a significant decrease in TAS, was observed when comparing pre- and post-administration results on the studied parameters ($p < 0.001$), as indicated in Table 1.

Table 1

Comparison of kidney function and oxidant/antioxidant status markers between medroxyprogesterone treated and control groups at baseline and end of study

Medroxyprogesterone treated group			
Parameter	Before	After	p.value
Urea (mg/dl)	29.6 \pm 4.4	33.5 \pm 4.3	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.32 \pm 0.05	1.05 \pm 0.12	<0.001
MDA (μ mol/L)	13.2 \pm 0.8	16.2 \pm 1	<0.001
TAS (mM)	1.44 \pm 0.1	1.15 \pm 0.1	<0.001
Control (untreated) group			
Urea (mg/dl)	30.7 \pm 2.9	30 \pm 3.4	NS
Creatinine (mg/dl)	0.33 \pm 0.04	0.34 \pm 0.03	NS
MDA (μ mol/L)	13.1 \pm 0.6	13.4 \pm 0.8	NS
TAS (mM)	1.42 \pm 0.12	1.43 \pm 0.08	NS

MDA: malondialdehyde, TAS: total antioxidant status, NS: non-significant.

In contrast, no deviations were observed in the tested values of the control group at the end of the investigation, as illustrated in Table 1.

Comparison of kidney function parameters among the four study groups revealed that blood urea levels in group 1 were significantly lower than in group 2 at $p < 0.001$. However, no other differences were observed between the other groups, as depicted in Figure 2A.

Serum creatinine levels exhibited significant changes after treatment (group 2) compared to before MePro administration (group 1), as well as control levels before and after the study endpoint, with $p < 0.001$. The data for creatinine before MePro administration were comparable to the control group, showing no significant difference, as illustrated in Fig. 2B.

Regarding oxidative stress parameters, the results indicated a statistically significant increase in serum MDA levels alongside a significant reduction in TAS in group 2 compared to the other groups included, at $p < 0.001$. No other noticeable differences were observed among the other studied groups, as outlined in Fig. 2C and D, respectively.

Observational results before dissection. Throughout the study period, no loss of any evaluated rats occurred in any of the groups. Overall, the rats exhibited normal physical activity and food consumption, with a significant increase in weight. Figure 3 compares the weights of rats before and after MePro administration across the studied groups, highlighting a notable difference, as depicted in the figure.

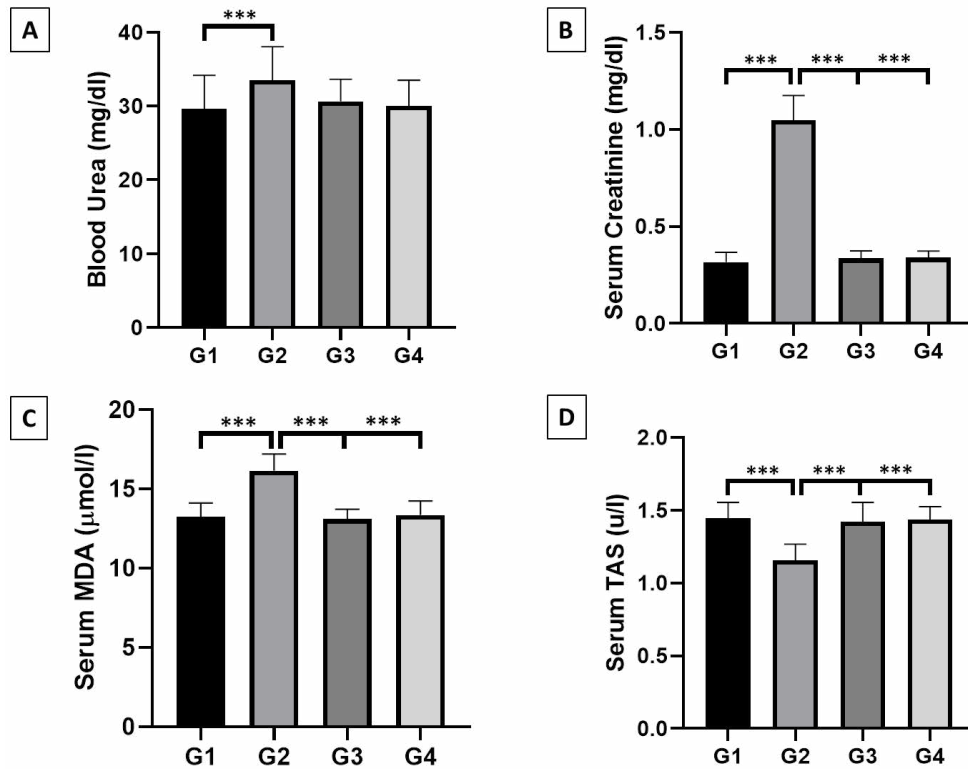


Fig. 2. Comparison of blood urea, serum creatinine, MDA, and TAS results between the explored groups.

The results are stated as mean±SD for each bar in the figure and the studied groups are shown to be different statistically (wherever specified at *** $p < 0.001$) via using one-way ANOVA. Such differences in mean values were judged using Tukey's post hoc test. (A) Comparison of blood urea between the studied groups shows a significant difference between G1 and G2. (B), (C) and (D) Comparison of serum creatinine, MDA and TAS, respectively, between the studied groups shows that G2 is significantly different from the other studied groups. G1: group 1. G2: group 2. G3: group 3. G4: group 4.

Abbreviations: MDA, malondialdehyde. TAS, total antioxidant status.

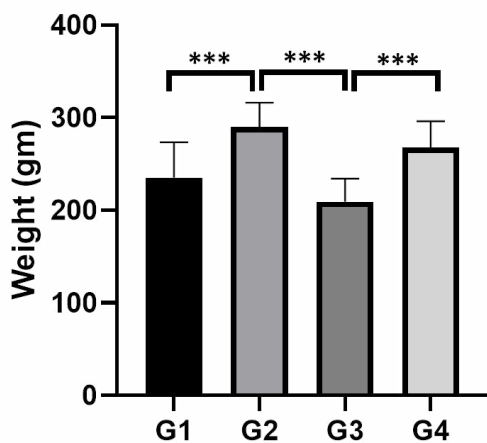


Fig. 3. Comparison of weight between the studied groups.

The results are formatted as mean±SD for each bar. Comparison between groups is indicated to be significant at *** $p < 0.001$, using one-way ANOVA. Such differences in mean values were judged using Tukey's post hoc test. G1: group 1. G2: group 2. G3: group 3. G4: group 4. gm: gram.

Kidney observations and histological findings. The kidney morphological observations revealed normal architecture of glomeruli and renal tubules among the control rats. The only exception was the presence of congestion in some blood vessels with mild hemorrhage (Fig. 4).

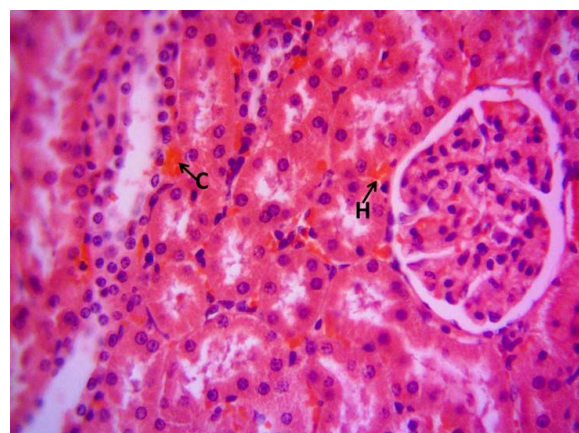


Fig. 4. Photomicrograph of the control's kidney at the end of the study period. The normal architecture of glomeruli and kidney tubules apart from the presence of mild congestion (C) and hemorrhage (H). H and E stain, 400X.

In contrast, renal histopathology following medroxyprogesterone use (Group 2) showed extensive deposition of hyaline casts in the renal tubule lumens, indicating tubular and interstitial lesions. Additionally, vascular lesions, hemorrhage, and inflammatory cell infiltration were evident, indicating a detrimental effect of MePro on the rats' kidneys (Fig. 5). This disparity in histological findings between the two groups clearly indicates the damaging effect of MePro on kidney tissue, leading to subsequent impairment in renal function.

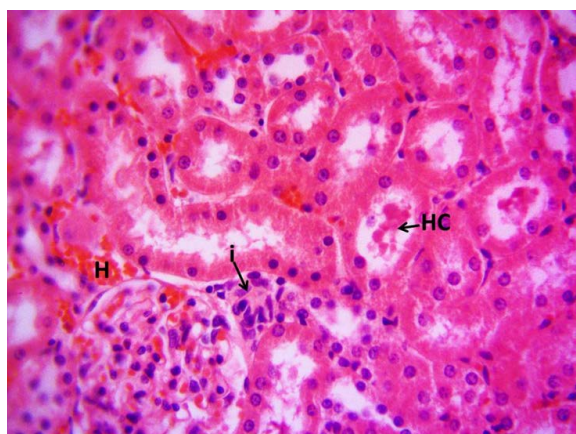


Fig. 5. Photomicrograph of kidney after 8 weeks of using medroxyprogesterone. Deposition of pretentious material (hyaline casts) in the lumen of renal tubules (HC), hemorrhage (H) with inflammatory cell infiltration (i). H and E stain, 400X.

Discussion. Progesterone, as a steroid sex hormone, has been proven to be crucial for a variety of bodily functions, including the stimulation and maintenance of pregnancy, reno-protection, in addition to regulation of the immune system. However, research revealed that such effects are not always true for exogenously administered sex hormones [12]. Oral estrogen therapy was shown to be associated with a decline in kidney function in postmenopausal females [13]. Similarly, exogenous progesterone has also been proven to have deleterious effects on the kidneys when compared to endogenous progesterone, with some studies having reported that the stronger the androgenic and progestational effect of progesterone, used mostly in contraceptive pills, the greater the stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the negative kidney outcomes [14]. Also, estradiol protected against proteinuria and glomerulosclerosis in ovariectomized rats with 5 out of 6 renal ablation, whereas rats injected with estradiol and progesterone had similar kidney damage as control. Progesterone, in this scenario, is predisposed to kidney damage [15]. The current study is in agreement with the above findings by demonstrating that MePro may have deleterious effects on the kidney as revealed from biochemical and observational investigations. Such a consequence can probably be augmented due to the negative effects of MePro on oxidative stress parameters. However, one study disagreed with this consequence by showing that acute progesterone administration was associated with reduced urinary

excretion of potassium in comparison to control with no other apparent changes in kidney function [16]. Obviously, sex hormones are linked with the advancement of chronic kidney damage to end-stage kidney disease (ESKD). But, on the other hand, ESKD has a clear sexual dimorphism in terms of incidence and prevalence. The incidence of ESKD is much higher in males than in females across all age categories, according to the research records [17, 18]. This is presumably because male hormones have negative impacts on oxidative stress, activation of the RAAS, and progressive fibrosis within the injured kidney [19]. Interestingly, the database of research also shows that the prevalence of chronic renal disease in males is substantially lower than in females [20]. In addition, the current research has revealed a negative impact of MePro on oxidative stress parameters, a case which could predispose to a wide range of adverse reactions if the drug is used chronically. Generally, the pathophysiology of several diseases and disorders including renal disorders has been linked to oxidative stress [21]. The high amount of reactive oxygen species (ROS) causes oxidative stress, which leads to either more ROS production or a reduction in antioxidant capacity. Oxidative stress occurs when cells produce more ROS than their intrinsic antioxidant capacity, resulting in damage to normal cells and tissues. ROS can attack basic organic substances such as proteins, nucleic acids, fatty acids (especially polyunsaturated), and, to a slightly lesser degree, carbohydrates [22]. This effect was noticed when MePro was administered with 17β -estradiol for 8 weeks in ovariectomized rats, where increased cardiac-ROS production and myocardial over-expression of NADPH oxidase subunits were increased and potentially linked to impaired left ventricular function. These findings support the hypothesis that adding MePro to a 17β -estradiol medication complicates post-myocardial infarction (MI) cardiovascular injury and thus helps to explain the negative results of prospective clinical investigations due to the disturbance of oxidant/antioxidant status [23]. Also, ovarian oxidative stress was prominent in female Wistar rats receiving depot of MePro for 4 weeks, indicating a negative role for MePro on antioxidant status [24]. The proposed mechanism of renal pathophysiology due to progesterone derivatives use is still unclear. However, progesterone may be converted into testosterone and dihydrotestosterone in the kidney by the 5- α reductase enzyme. As a result, part of the proposed progesterone's negative renal effects could be attributed to its androgenic actions [25]. Additionally, progesterone receptors have been detected in the medulla and cortex of both females and males, albeit they are mostly concentrated in distal tubule cells [26]. Progesterone occupies the mineralocorticoid receptor (MR) with an excessive affinity, where it can work as an MR antagonist [27]. Progesterone alone or in combination with estrogen attenuated kidney damage in rats mediated by the MR, proposing that progesterone may have functioned as an MR antagonist. Progesterone, on the other hand, could

be processed in the kidneys to some metabolites with a decreased potential for MR [28].

Considering the clinical implications, MePro administration in the present study was shown to harm the kidneys after 8 weeks of administration in female Albino rats. However, the use of this hormone in humans may extend extensively beyond such a period. Long-term exposure to MePro may subject the individuals to augmented deleterious consequences on the kidneys and is predicted to predispose them to further complications in the other organs and body systems. Commonly, prolonged usage of the slowly released depot of MePro acetate has been practiced in many clinical settings for controlling birth and as a replacement hormone [29]. A series of complications have been linked to the overuse of MePro for long periods, which may be due to reduced circulating estrogen. This action could predispose to multiple disadvantages including blood vessel problems, boosted mass of body fat, weight gain, amenorrhea, or irregular bleeding [30]. The Long-term use of these contraceptives at a young age may be associated with cardiovascular complications in the future due to endothelial dysfunction [31]. Additionally, investigating the effect of prolonged use of MePro (more than 2 years) on lipid profile in healthy women revealed a significant increase in LDL and cholesterol levels in comparison to the control [32]. Furthermore, lower extremities deep vein thrombosis, insulin resistance with abnormal high glucose levels, and increased fracture risk have been recently reported in a female who has received depot of MePro acetate for around 10 years [33]. All of these findings highlight the importance of following strict indications scenarios for this drug while paying more attention to the possible disadvantages on body organs. Moreover, monitoring the parameters of renal function, lipid profile, glycemic status and cardiovascular health are also advised in long-term users. It is also important to inform the women about predicted risks of prolonged use, where off-periods are recommended to avoid such complications.

While the present study used an animal model, translation of the observed nephrotoxic effects of MePro to real-world scenarios for women using this drug for contraception or hormone replacement therapy is essential. In general, there are many well-documented instances of drugs' effects in animals in which the revealed outcomes were applied to human models [34]. However, there is still little consensus on the impact of hormone replacement therapy on kidney function due to the limited and inconsistent clinical data in humans. Nonetheless, the revealed nephrotoxic potential of MePro in the present study may warn of the potential risk of using this hormone, especially for a long period. It has been shown in a survey of nephrologists that more than 43% of women are unaware of the effect of menopausal hormone replacement or contraceptives, indicating that increased awareness is needed in order to avoid the possible dangerous ef-

fects of exogenous hormones on the kidney and other organs in healthy women and in those with impaired renal function [35]. The present study used female rats at the age of fertility as a model to reveal that MePro administration has adverse outcomes on kidney function and histology. Such finding highlights that when MePro is administered to women may result in negative consequences on the kidneys, especially in those who are more susceptible to kidney damage or in patients with compromised renal function. Such findings may help healthcare professionals to decide the optimal choice of hormone replacement therapy on a personalized basis or to suggest other methods of contraception. Future studies are recommended to reveal the exact molecular mechanism through which MePro impact the overall health of the kidney and whether the produced renal toxicity is augmented with prolonged use of this drug.

Limitations. The primary limitation of the study was the small sample size. To extrapolate the findings, larger sample sizes and human-based clinical trials, especially those involving long-term administration of progestins with long elimination half-lives like MePro, are necessary.

Conclusions. The exogenously administered progesterone in this study predisposed to renal damage, reflected by a significant increase in urea and creatinine with kidney morphological changes and extensive deposition of hyaline casts in the lumen of renal tubules, vascular lesions, hemorrhage, and infiltration of inflammatory damage. Additionally, the oxidative stress status deteriorated, potentially exacerbating the negative impact on the kidneys and other organs. However, the specific underlying mechanisms behind the deleterious effects of exogenously administered progesterone on the kidney in premenopausal and postmenopausal females, as well as its impact on oxidative stress status, should be the focus of future investigations.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder.

Authors' contributions.

Mohammed N. Abed: conceptualization and design, experiment, data collection;

Mohannad E. Qazzaz: conceptualization and design, data analysis;

Fawaz A. Alassaf: experiment, data collection, and interpretation.

All authors have contributed equally in drafting the manuscript and approval of the final version.

Acknowledgment. We extend our special thanks and appreciation to the University of Mosul and the College of Pharmacy for their unwavering support throughout this study.

References:

1. Qazzaz ME, Abed MN, Alassaf FA, Jasim MHM, Alfahad M. Insights into the perspective correlation between vitamin D and regulation of hormones: sex hormones and prolactin. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2021;34(4):192–200. doi: 10.2478/cipms-2021-0035.
2. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Maggi E, Barkley MS. Medroxyprogesterone Acetate Decreases Th1, Th17, and Increases Th22 Responses via AHR Signaling Which Could Affect Susceptibility to Infections and Inflammatory Disease. *Front Immunol.* 2019;10:642. doi: 10.3389/fimmu.2019.00642.
3. Brownell EA, Fernandez ID, Howard CR, Fisher SG, Ternullo SR, Buckley RJJ, et al. A Systematic Review of Early Postpartum Medroxyprogesterone Receipt and Early Breastfeeding Cessation: Evaluating the Methodological Rigor of the Evidence. *Breastfeed Med.* 2012;7(1):10–8. doi: 10.1089/bfm.2011.0105.
4. Ibrahim SL, Abed MN, Mohamed G, Price JC, Abdullah MI, Richardson A. Inhibition of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase augments the sensitivity of ovarian and breast cancer cells to paclitaxel. *Br J Cancer.* 2023;128(5):896–906. doi: 10.1038/s41416-022-02095-9.
5. Uche FI, Abed MN, Abdullah MI, Drijfhout FP, McCullagh J, Claridge TWD, et al. Isochondrodendrine and 2'-norcocouline: additional alkaloids from *Triclisia subcordata* induce cytotoxicity and apoptosis in ovarian cancer cell lines. *RSC Adv.* 2017;7(70):44154–61. doi: 10.1039/C7RA08032H.
6. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):859–76. doi: 10.1097/AOG.0000000000001058.
7. Zimmerman MA, Ogola BO, Wilkinson MM, Visniauskas B, De Miguel C, Daniel JM, et al. Medroxyprogesterone opposes estradiol-induced renal damage in midlife ovariectomized Long Evans rats. *Menopause.* 2020;27(12):1411–9. doi: 10.1097/GME.0000000000001675.
8. Dragoman MV, Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104 mg/0.65 mL): A systematic review. *Contraception.* 2016;94(3):202–15. doi: 10.1016/j.contraception.2016.02.003.
9. Noguchi LM, Richardson BA, Baeten JM, Hillier SL, Balkus JE, Chirenje ZM, et al. Risk of HIV-1 acquisition among women who use different types of injectable progestin contraception in South Africa: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2015;2(7):e279–87. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00058-2.
10. Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(2):87–93. doi: 10.4103/0976-500X.72350.
11. Thanoon IAJ, Jasim MHM, Abed MN, Alassaf FA, Qazzaz ME, Alfahad M. Effects of Omega-3 on Renal Function Tests and Uric Acid Level in Healthy Volunteers. *Lat Am J Pharm.* [Internet]. 2021;40(10):2319–2323. Available from: http://www.latamjpharm.org/resumenes/40/10/LAJOP_40_10_1_6.pdf.
12. Burgner A, Hladunewich MA. Contraception and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(4):563–5. doi: 10.2215/CJN.09770819.
13. Ahmed SB, Culleton BF, Tonelli M, Klarenbach SW, MacRae JM, Zhang J, et al. Oral estrogen therapy in postmenopausal women is associated with loss of kidney function. *Kidney Int.* 2008;74(3):370–6. doi: 10.1038/ki.2008.205.
14. Sarna MA, Hollenberg NK, Seely EW, Ahmed SB. Oral contraceptive progestins and angiotensin-dependent control of the renal circulation in humans. *J Hum Hypertens.* 2009;23(6):407–14. doi: 10.1038/jhh.2008.148.
15. Antus B. Estradiol is nephroprotective in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):54–61. doi: 10.1093/ndt/18.1.54.
16. Elkarib AO, Garland HO, Green R. Acute and chronic effects of progesterone and prolactin on renal function in the rat. *J Physiol.* 1983;337:389–400. doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014630.
17. Latief M, Yadla M, Abbas F. Assessment of sex hormones and their correlation with the quality of life in male hemodialysis patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;3(75):28–33. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.04.
18. Hadid khalil A, Alassaf F, Abed M. Mechanisms and Linkage of Insulin Signaling, Resistance, and Inflammation. *Iraqi J Pharm.* 2024 Dec 22;21(1):1–8. doi: 10.33899/iph.2023.144181.1065.
19. Denova L. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications. *Ukr J Nephrol Dial.* 2023;3(79):54–67. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.
20. Valdivielso JM, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Sex hormones and their influence on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(1):1–9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000463.
21. Alfahad M, Qazzaz ME, Abed MN, Alassaf FA, Jasim MHM. Comparison of Anti-Oxidant Activity of Different Brands of Esomeprazole Available in Iraqi Pharmacies. *Syst Rev Pharm.* 2020;11(05):330–4. doi: 10.31838/srp.2020.5.48.

22. *Alfahad M, Jasim MHM, Qazzaz ME, Alassaf FA, Abed MN.* Proton pump inhibitors and peptic ulcer management: Antioxidant mechanisms. *J Drug Deliv Ther.* 2021;11(4-S):242–6. doi: 10.22270/jddt.v11i4-S.4955.
23. *Saeed K, Jo MH, Park JS, Alam SI, Khan I, Ahmad R, et al.* 17 β -Estradiol Abrogates Oxidative Stress and Neuroinflammation after Cortical Stab Wound Injury. *Antioxidants.* 2021;10(11):1682. doi: 10.3390/antiox10111682.
24. *Ismiyati A, Wiyasa IWA, Hidayati DYN.* Protective Effect of Vitamins C and E on Depot-Medroxyprogesterone Acetate-Induced Ovarian Oxidative Stress In Vivo. *J Toxicol.* 2016;2016:3134105:1–4. doi: 10.1155/2016/3134105.
25. *Yanes LL, Sartori-Valinotti JC, Reckelhoff JF.* Sex Steroids and Renal Disease. *Hypertension.* 2008;51(4):976–81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105767.
26. *Bumke-Vogt C, Bahr V, Diederich S, Herrmann S, Anagnostopoulos I, Oelkers W, et al.* Expression of the progesterone receptor and progesterone-metabolising enzymes in the female and male human kidney. *J Endocrinol.* 2002;175(2):349–64. doi: 10.1677/joe.0.1750349.
27. *Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE.* The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Comprehensive Physiology.* 2014;4(3):965–94. doi: 10.1002/cphy.c130044.
28. *Montezano ACI, Callera GE, Mota AL, Fortes ZB, Nigro D, Carvalho MHC, et al.* Endothelin-1 contributes to the sexual differences in renal damage in DOCA-salt rats. *Peptides.* 2005;26(8):1454–62. doi: 10.1016/j.peptides.2005.03.038.
29. *Upton K, Harmon QE, Heffron R, Hall JE, Wise LA, Wegienka G, et al.* Depot Medroxyprogesterone Acetate Use and Blood Lead Levels in a Cohort of Young Women. *Environ Health Perspect.* 2020;128(11):117004. doi: 10.1289/EHP7017.
30. *Dianat S, Fox E, Ahrens KA, Upadhyay UD, Zlidar VM, Gallo MF, et al.* Side Effects and Health Benefits of Depot Medroxyprogesterone Acetate: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):332–41. doi: 10.1097/AOG.0000000000003089.
31. *Sorensen MB, Collins P, Ong PJJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, et al.* Long-Term Use of Contraceptive Depot Medroxyprogesterone Acetate in Young Women Impairs Arterial Endothelial Function Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 2002;106(13):1646–51. doi: 10.1161/01.CIR.0000030940.73167.4E.
32. *Yadav BK, Gupta RK, Gyawali P, Shrestha R, Poudel B, Sigdel M, et al.* Effects of Long-term Use of Depo-medroxyprogesterone Acetate on Lipid Metabolism in Nepalese Women. *Korean Ann Lab Med.* 2011;31(2):95–7. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.2.95.
33. *Witczak W, Kukulska A, Szeliga A, Podfigurna-stopa A, Niwczyk O.* Multiple complications associated with prolonged depot medroxyprogesterone acetate treatment. Case report and mini-review of literature. *Gynecol Reprod Endocrinol Metab.* 2023;3:107–11. doi: 10.53260/grem.22302038.
34. *Denayer T, Stöhr T, Roy M Van.* Animal models in translational medicine: Validation and prediction. *New Horizons in Translational Medicine* 2014;2(1):5–11. doi: 10.1016/j.nhtm.2014.08.001.
35. *Ramesh S, James MT, Holroyd-Leduc JM, Wilton SB, Seely EW, Wheeler DC, et al.* Sex Hormone Status in Women With Chronic Kidney Disease: Survey of Nephrologists' and Renal Allied Health Care Providers' Perceptions. *Can J Kidney Heal Dis.* 2017;4:205435811773453. doi: 10.1177/2054358117734534.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

Fatih Gokhan Akbay¹, Zeki Toprak², Pinar Seymen³

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.06

Prevalence and risk factors of new-onset diabetes after transplantation: A single-center experience

¹University of Health Sciences, Gulhane Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Umraniye Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Kolan Hospital, Istanbul, Turkey

Citation:

Akbay FG, Toprak Z, Seymen P. Prevalence and risk factors of new-onset diabetes after transplantation: A single-center experience. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82): 34-42. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.06.

Abstract. *New-onset diabetes after transplantation (NODAT) is a serious complication following solid organ transplantation. NODAT occurs in 2.5% to 40% of all solid organ transplant recipients. The identification of high-risk patients and the implementation of measures to limit the development of NODAT can improve the long-term prognosis of patients. The present study aimed to assess NODAT frequency and risk factors in kidney transplant recipients.*

Methods. *A cohort of 103 kidney transplant patients was included in this retrospective single-center study, excluding 31 with pre-existing diabetes. The remaining 72 were divided into NODAT (n=17) and non-NODAT (n=55) groups. The logistic regression analysis was used to assess the risk factors for NODAT.*

Results. *NODAT occurred in 17 (23.6%) out of 72 patients without diagnosed diabetes before kidney transplantation. Age was significantly associated with increased NODAT risk (p<0.0001). Pre-transplant impaired fasting plasma glucose (FPG) and impaired glucose tolerance were significant predictors of NODAT. A statistically significant correlation was found between fasting plasma glucose (FPG) and postprandial blood glucose levels at various time points during the first month post-transplantation, and the development of NODAT. Similarly, patients requiring temporary insulin during hospitalization after transplantation had a significantly increased risk of NODAT. Multivariate analysis identified age ≥45 years (p=0.01), pre-transplant impaired FPG (p=0.001), post-transplant insulin requirement (p=0.01), and first-month tacrolimus levels (p=0.04) as statistically significant independent risk factors for NODAT development.*

Conclusion. *Age over 45 years, pre-transplant impaired FPG, perioperative insulin requirement, and first-month tacrolimus blood concentration were identified as independent factors associated with the development of NODAT.*

Keywords: *diabetes, kidney transplantation, risk factors, new-onset diabetes after transplantation.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© F. G. Akbay, Z. Toprak., P. Seymen, 2024

Correspondence should be addressed to Zeki Toprak: zktprk@gmail.com

Article history:

Received January 20, 2024

Received in revised form

February 26, 2024

Accepted February 27, 2024



© Акбай Ф. Г., Топрак З., Сеймен П., 2024

УДК 616.61-089.843-052:616.379-008.64]-039.1

Фатіх Гьокхан Акбай¹, Зекі Топрак², Пінар Сеймен³

Поширеність та фактори ризику посттрансплантаційного діабету: досвід одного центру

¹Університет медичних наук, навчально-дослідницька лікарня Гюльхане, Анкара, Туреччина

²Університет медичних наук, навчально-дослідницька лікарня Умраніє, Стамбул, Туреччина

³Госпіталь Колан, Стамбул, Туреччина

Резюме. Посттрансплантаційний цукровий діабет (ПТЦД) є серйозним ускладненням, яке діагностується у 2,5% - 40% усіх реципієнтів солідних органів. Виявлення пацієнтів групи високого ризику та впровадження заходів щодо обмеження розвитку ПТЦД може покращити віддалений прогноз пацієнтів. Це дослідження мало на меті оцінити частоту ПТЦД та визначити його фактори ризику у реципієнтів трансплантованої нирки.

Методи. У цьому ретроспективному одноцентровому дослідженні проаналізовано когорту з 103 пацієнтів після трансплантації нирки, за винятком 31 пацієнта з вже існуючим діабетом. Решта 72 були розділені на групи з ПТЦД ($n = 17$) і без ПТЦД ($n = 55$). Логістичний регресійний аналіз використовувався для оцінки факторів ризику ПТЦД.

Результати. ПТЦД діагностовано у 17 (23,6%) із 72 пацієнтів, які не мали цукрового діабету до трансплантації нирки. Ризик розвитку ПТЦД зростав з віком ($p < 0,0001$). Підвищення рівня глюкози крові перед трансплантацією та порушення толерантності до глюкози були значущими прогностичними факторами ПТЦД. Крім того, встановлено статистично значущу асоціацію між рівнем глюкози натще і постпрандіальним рівнем глюкози крові в різні періоди протягом першого місяця після трансплантації та розвитком ПТЦД. Подібним чином, пацієнти, які потребували тимчасового лікування інсуліном під час госпіталізації після трансплантації, мали значно підвищений ризик ПТЦД. Багатофакторний логістичний аналіз визначив вік ≥ 45 років ($p = 0,01$), підвищення рівня глюкози крові до трансплантації ($p = 0,001$), потребу в інсуліні після трансплантації ($p = 0,01$) та концентрацію такролімусу в перший посттрансплантаційний місяць ($p = 0,04$) як незалежні фактори ризику розвитку ПТЦД.

Висновок. Враховуючи зв'язок діабету з серцево-судинними ускладненнями, відторгненням транспланта, смертністю та зниженням якості життя, раннє виявлення пацієнтів групи високого ризику ПТЦД та профілактичні заходи мають вирішальне значення для покращення віддалених результатів лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, трансплантація нирки, фактори ризику, посттрансплантаційний діабет.

Introduction. New-onset diabetes after transplantation (NODAT) is a serious complication in patients receiving kidney and other solid organ transplants that significantly increases morbidity and mortality and decreases quality of life. In the literature, the incidence of NODAT ranges from 2.5% to 40% [1-3].

The diagnosis of NODAT is currently made using unmodified criteria for diagnosing diabetes in the general population. These criteria are based on the World Health Organization criteria proposed by the American Diabetes Association [4].

Many risk factors that cause diabetes mellitus in patients in the normal population are similar to the risk factors for diabetes mellitus that may develop after transplantation. These include age, obesity, African American and Hispanic race, family history, and im-

paired glucose tolerance (IGT). In addition, some risk factors are specific to the transplant population. Immunosuppressive agents, Human Leukocyte Antigens (HLA) incompatibility, donor gender, and underlying renal disease can be given as examples [5]. IGT before transplantation and the development of hyperglycemia in the perioperative period are increased risk factors for NODAT [6-8]. The risk of developing NODAT is increased by specific drugs administered following organ transplantation, particularly immunosuppressants such as glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors like cyclosporine and tacrolimus and mTOR kinase inhibitors like sirolimus and everolimus. Cytomegalovirus (CMV) infection, hepatitis C, male sex of the recipient and donor, and immunological reactions such as acute rejection are other risk factors for the development of NODAT [2, 9, 10].

NODAT increases the risk of major cardiovascular events, graft loss and death after transplantation [11, 12]. Identification of high-risk patients and implementation of measures to reduce the development of NODAT may improve the long-term survival of patients.

The present study aimed to assess NODAT frequency and risk factors in kidney transplant recipients.

Zeki Toprak
zktprk@gmail.com

Material and methods. Patients who underwent kidney transplantation at Istanbul Bilim University Faculty of Medicine Hospital between November 2010 and October 2012, were over 18 years of age, had no previous diagnosis of diabetes mellitus, had at least one year of follow-up, and had adequate data in the outpatient follow-up file were included in the study. The patients files were retrospectively reviewed; including information on age, gender, time to NODAT diagnosis, height, weight, body mass index (BMI) values before transplantation, BMI values at post-transplant follow-up, primary disease, history of dialysis, blood group, HLA tissue group, HLA tissue compatibility, age, gender of kidney donor, history of hepatitis B or C in the recipient, pre-transplant thyroid hormones, lipid profiles and post-transplant follow-up, pre and post-transplant magnesium values, pre and post-transplant systolic blood pressures, preoperative fasting, postprandial blood glucose (PBG) and HbA1c values, postoperative 1st week fasting and PBG values, postoperative insulin requirement, postoperative 2nd week, 3rd week, 1st month, 3rd month, 6th month, 12th month and 24th month FPG values, 3rd month and 1st year HbA1c values, 1st month, 3rd month, 6th month, 12th month and 24th month creatinine values, 1st month, 3rd month, 6th month, 12th month and 24th month immunosuppressive drug types and blood levels, pulse steroid history, history of cellular or humoral rejection, history of CMV infection, history of pyelonephritis, antihypertensive use and treatment regimens given to patients for NODAT were recorded.

The data obtained from patient files and hospital computer system records were evaluated using SPSS.20 statistical software. Descriptive statistics were conducted for the available variables, with the study endpoint defined as the development of NODAT. The normality of variable distribution was assessed using the Shapiro-Wilk W-test. Univariate analyses utilized Chi-square, independent samples T-test, and Mann-Whitney U-test. Odds ratios were calculated for these comparisons using multivariate logistic regression. Age, pre-transplant BMI, pre-transplant fasting plasma glucose (FPG), post-transplant FPG, FPG levels during post-transplant weeks 1 through 4, post-transplant 1-month BMI were variables with significant p-values in univariate analysis, which were then converted into dichotomous data (FPG ≥ 100 mg/dL, < 100 mg/dL; postprandial blood glucose (PBG) ≥ 140 mg/dL, < 140 mg/dL; BMI ≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²). Because of insufficient sample size and the risk of type II error, only the data with $p < 0.05$ (age ≥ 45 years, pre-transplant and 1st month BMI ≥ 30 kg/m², pre-transplant impaired FPG, IGT,

post-transplant 2nd, 3rd, 4th week impaired FPG, postoperative insulin requirement, 1st-month tacrolimus level) were included in the regression analysis with the backward stepwise elimination LR model. Among the variables with $p > 0.1$ at each step, those with the largest p value were excluded from the model. When at least 9 evaluations per variable were considered sufficient for the 12 variables included in the model, it was considered that there was sufficient sample size for multiple regression analysis. Since the standard error values obtained at the end of the analysis were < 2.0 , it was accepted that there was no collinearity between the variables. Multiple regression analysis results were reported as odds ratio (OR), 95% confidence interval (95% CI), p-value, B coefficient and standard error.

In order to evaluate the predictive risk factors for the diagnosis of NODAT, which was the endpoint of the study, patients were divided into two groups those who developed NODAT during follow-up and those who did not.

Results. Our study cohort consisted of 103 patients undergoing a kidney transplant at the Istanbul Bilim University Faculty of Medicine Hospital between November 2010 and October 2012. There were 31 patients who were diagnosed with diabetes prior to surgery and these were excluded from analysis. The remaining 72 patients were divided into two groups: 17 with NODAT and 55 without NODAT.

Of the 72 patients included in the study, 33 were male (46%) and 39 were female (54%). The mean age of the patients was 40.65 ± 12.6 years. 64 (89%) of the patients had a history of dialysis before transplantation. 8 patients (11%) had preemptive kidney transplantation. 13 patients (18%) had cadaveric transplantation and 59 patients (82%) had kidney transplantation from living donors. Of the kidney donors, 29 were male (40%) and 43 were female (60%). The mean age of the donors was 46.2 ± 13.6 years. 4 patients had a history of hepatitis B (5.6%) and 3 patients had a history of hepatitis C (4.2%).

During at least one year follow-up of the 72 study participants, NODAT developed in 17 patients (23.6%). Among these cases, NODAT was diagnosed in 11 patients (65%) within the first month, 4 patients (24%) within the first 6 months, and 2 patients (11%) within the first year.

No significant differences were observed between NODAT and non-NODAT groups in terms of gender, history of dialysis, history of hepatitis B or C infection, cadaveric or living kidney transplantation, donor age, and donor gender. The risk of NODAT development increased with age ($p < 0.0001$) (Table 1).

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the patients

Variable	All patients	NODAT (+)	NODAT (-)	P	OR (95% CI)
Number of patients (n, %)	72 (100%)	17 (23.6%)	55 (76.4%)	-	-
Age (years)	40.65 ± 12.6	51.4 ± 12.4	37 ± 10.8	<0.0001	-
≥45 Age (n, %) vs ≤45 Age (n, %)	30(42%) 42(58%)	15 2	15 40	<0.0001	20 (4.0-98.1)
Male (n, %)	33(46%)	8 (47.1%)	25 (45.5%)	0.9	1.06 (0.35-3.17)
Female (n, %)	39(54%)	9 (52.9%)	30 (54.5%)		
Cadaveric transplant (n, %)	13 (18%)	3(17.6%)	10 (18%)	0.9	1.03 (0.25-4.30)
Living transplant (n, %)	59 (82%)	14(82.4%)	45 (82%)		
History of dialysis (n, %)	64 (88.9%)	16 (94.1%)	48 (87.3%)	0.4	2.3 (0.26-20.44)
Age of donor (years)	46.2 ± 13.6	44.7 ± 13.8	46.7 ± 13.7	0.5	-
Donor gender					
Male (n, %)	29 (40%)	8 (47.1%)	21 (38%)	0.5	1.4 (0.48-4.31)
Female (n, %)	43 (60%)	9 (52.9%)	34 (62%)		
History of hepatitis B (n, %)	4 (5.6%)	1 (5.9%)	3 (5.5%)	0.9	1.08 (0.10-11.15)
History of hepatitis C (n, %)	3 (4.2%)	1 (5.9%)	2 (3.6%)	0.6	1.65 (0.14-19.47)

Abbreviations: NODAT: New-onset diabetes after transplantation.

During the pre-transplant period, 15 (21%) patients exhibited impaired fasting plasma glucose (FPG), and 11 (15%) had impaired glucose tolerance (IGT). Among the 17 patients who developed NODAT, 7 (41%) had im-

paired FPG and 6 (35%) had IGT pre-transplantation. Impaired FPG and IGT prior to transplantation were significantly associated with NODAT development ($p < 0.0001$, $p = 0.009$, respectively) (Table 2).

Table 2

The relationship between NODAT and height, weight, BMI, fasting and postprandial blood glucose and HbA1c levels of the patients before transplantation

Variable	All patients	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
Pre-transplant weight (kg)	64.3 ± 13.6	68.9 ± 13.7	62.8 ± 13.4	0.1	-
Height (cm)	165.4 ± 9.2	164.4 ± 9.9	165.7 ± 9.1	0.5	-
Pre-transplant BMI kg/m ²	23.5 ± 4.7	25.7 ± 6.1	22.8 ± 3.97	0.02	-
Pre-transplant BMI ≥30kg/m ²	6 (8.3%)	4 (23.5%)	2(3.5%)	0.009	8.1 (1.34-49.45)
Pre-transplant FPG (mg/dL)	89.2 ± 14.9	96.4 ± 24.1	87 ± 9.9	0.02	-
Pre-transplant PBG (mg/dL)	118.4 ± 20.9	132.1 ± 21.3	114 ± 19.1	0.002	-
Pre-transplant HbA1c (%)	5.2 ± 0.49	5.4 ± 0.5	5.2 ± 0.4	0.14	-

Abbreviations: NODAT: New-onset diabetes after transplantation, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose, PBG: Postprandial blood glucose

While height, weight, and HbA1c levels measured before kidney transplantation did not correlate significantly with NODAT development, body mass index (BMI), FPG, and postprandial blood glucose (PBG) levels were significant risk factors for NODAT. The likelihood of NODAT development was significantly higher in patients with a BMI above 30 compared to those with a BMI below 30 (OR=8.1, $p=0.009$) (see Table 2). Triglyceride levels, LDL levels, and hypertension, diagnostic criteria for metabolic syndrome, were not statistically significant for NODAT development.

Similarly, no significant association was found between low blood magnesium and TSH levels and NODAT development.

A significant correlation was observed between FPG levels during the first, second, and third weeks and PBG levels during the first week of the first month post-transplantation and NODAT development. Likewise, patients requiring temporary insulin during hospitalization after transplantation had a significantly increased risk of developing NODAT ($p<0.0001$) (Table 3).

Table 3

Postoperative insulin requirements and weekly blood glucose levels during the first month after transplantation and their relationship with NODAT

Variable	All patients	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
1st week FPG (mg/dL)	102.1 ± 21.6	114.2 ± 28.2	98.3 ± 17.8	0.007	-
1st week PBG (mg/dL)	144.2 ± 44.1	175.8 ± 58.8	135.1 ± 34.4	0.001	-
2nd week FPG (mg/dL)	102.6 ± 25.8	119.9 ± 36.1	97.2 ± 19.2	0.001	-
3rd week FPG (mg/dL)	100.2 ± 21.0	120.8 ± 27.8	93.8 ± 13.3	0.0001	-
4th week FPG (mg/dL)	102.7 ± 27.3	120.2 ± 30.9	97.3 ± 23.8	0.002	-
Postoperative insulin requirements (n, %)	11 (15.3%)	8 (47.1%)	3 (5.5%)	<0.0001	15.4 (3.42-69.31)

Abbreviations: NODAT: New-onset diabetes after transplantation, FPG: Fasting plasma glucose, PBG: Postprandial blood glucose

Although there was no correlation between weight and BMI and NODAT development in the first month post-transplantation, the incidence of NODAT was

significantly higher in patients with a BMI above 30 ($p=0.002$) (Table 4).

Table 4

First-month weight and BMI values of patients and their relationship with NODAT

Variable	All patients	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
1st month weight (kg)	64.6 ± 13.2	69.0 ± 12.5	63.2 ± 13.2	$p=0.1$	-
1st month BMI kg/m ²	23.6 ± 4.6	25.8 ± 5.9	22.9 ± 3.9	$p=0.09$	-
1st month BMI ≥30kg/m ²	7 (9.7%)	5(29%)	2(3.6%)	$p=0.002$	11.04 (1.90-63.88)

Abbreviations: NODAT: New-onset diabetes after transplantation, BMI: Body mass index

In addition to corticosteroids, all patients received calcineurin inhibitors and antimetabolites for immunosuppression. 66 patients (92%) were treated with tacrolimus and 6 patients (8%) were treated with cyclosporine. Of the patients diagnosed with NODAT, 15 (88%) were receiving tacrolimus and 2 (12%) were receiving cyclosporine. In patients without NODAT, 51 (93%) were on tacrolimus and 4 (7%) were on cyclosporine. No significant difference was found

between tacrolimus and cyclosporine use in terms of NODAT development ($p=0.5$). The mean tacrolimus blood level in the first month was 9.7 ± 3.1 ng/ml, 11.1 ± 3.1 ng/ml in patients who developed NODAT and 9.3 ± 3 ng/ml in patients who did not develop NODAT. A statistically significant correlation was found between the tacrolimus blood level in the first month and the development of NODAT ($p=0.04$) (Table 5).

Table 5

Association of immunosuppressive therapies and blood levels with NODAT

Variable	All patients	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
Tacrolimus (n, %) Cyclosporine (n, %)	66 (92%) 6 (8%)	15 (88%) 2 (12%)	51 (93%) 4 (7%)	0.5	0.58 (0.09-3.53)
Tacrolimus 1st month level (ng/ml)	9.7±3.1	11.1±3.17	9.3±3.0	0.04	-
Tacrolimus 3rd month level (ng/ml)	8.8±2.7	9.8±3.2	8.5±2.5	0.1	-
Tacrolimus 6th month level (ng/ml)	7.5±2.4	8.8±2.2	7.2±2.4	0.03	-
Tacrolimus 12th month level (ng/ml)	5.7±1.7	6.0±1.7	5.6±1.7	0.4	-
Tacrolimus 24th month level (ng/ml)	5.3±1.5	4.9±1.1	5.4±1.6	0.3	-
Cyclosporine C0 1st month level (ng/ml)	323±185)	318±61	326±236	0.3	-
Cyclosporine C0 3rd month level (ng/ml)	245±49	231±41	252±56.9	0.6	-
Cyclosporine C0 6th month level (ng/ml)	249±105	217±45	266±129	0.8	-
Cyclosporine C0 12th month level (ng/ml)	188±55	189±14	188±70.5	0.8	-
Cyclosporine C0 24th month level (ng/ml)	173±39	201±1.4	155±43.5	0.2	-
Mycophenolate mofetil (n, %) Mycophenolic acid (n, %)	54 18	13 (77%) 4 (23%)	41 (75%) 14 (25%)	0.8	0.90(0.25-3.22)
Steroid pulse (n, %)	23 (31%)	5 (29%)	18 (32%)	0.7	0.85 (0.26-2.80)

Abbreviations: NODAT: New-onset diabetes after transplantation

In the follow-up of patients who developed NODAT, a significant difference in tacrolimus levels was found at month 6 compared to patients without NODAT (p=0.03), but this difference was not observed at months 3, 12 and 24. While 29% of patients with NODAT received pulse steroid treatment, there was no significant difference compared to patients without NODAT (p=0.7) (Table 5). Similarly, no association was found between acute cellular and humoral rejection and the development of NODAT (p=0.2, p=0.3 respectively).

While the frequency of NODAT was increased in patients with CMV infection (12%) compared to those who did not develop NODAT (2%), it was not statistically significant (p=0.07).

In univariate analysis, age≥45 years (p<0.0001), pre-transplant and 1st month BMI≥30kg/m2 (p=0.009, p=0.002), postoperative insulin requirement (p<0.0001), pre-transplant and 2nd, 3rd, 4th week Impaired FPG (p<0.0001, p=0.001, p=0.004, p<0.0001), pre-transplant IGT (p=0.0001, p=0.001, p=0.004, p<0.0001), pre-transplant IGT (p=0.009) and tacrolimus blood level≥10ng/dl (p=0.006) were statistically significant in relation to the risk of developing NODAT.

Multivariate analysis revealed that age ≥45 years (p=0.01), pre-transplant impaired FPG (p=0.001), post-transplant insulin requirement (p=0.01) and tacrolimus level in the first month (p=0.04) were statistically significant independent risk factors for the development of NODAT (Table 6).

Table 6

Multivariate analysis results

Variable	Coefficient value	Standard mistake	HR	95% CI Lower limit	95% CI Upper limit	p
Age≥45	2.772	1.161	15.99	1.64	155.55	0.01
Pre-transplant Impaired FPG	3.709	1.158	40.82	4.21	395.23	0.001
Perioperative insulin requirement	3.354	1.336	28.6	2.087	392.08	0.01
1st month Tacrolimus level	0.337	0.164	1.4	1.016	1.93	0.04

Abbreviations: FPG: Fasting plasma glucose

Discussion. In previous studies, the incidence of NODAT was reported between 4% and 25% in renal transplant recipients, 2.5% and 25% in liver transplant recipients, 4% and 40% in heart transplant recipients, and 30% and 35% in lung transplant recipients [1, 2, 3, 13]. In our study, the prevalence of NODAT was 23.6%, which is similar to other studies.

Studies from the Organ Procurement and Transplantation Network / United Network for Organ Sharing database found that the relative risk increased by 90% in kidney recipients aged 45-49 years and by 160% in those aged over 60 years compared with kidney recipients aged 18-44 years [11]. Another study showed that the risk of NODAT increased 1.5-fold every 10 years with increasing age [14]. Similarly, the incidence of NODAT increased with age in our study. While 42% of our patients were aged 45 years or older, 50% of these patients were diagnosed with NODAT. As a result of univariate and multivariate analyses of our study, it was found that the development of NODAT increased 16-fold at the age of 45 years and older. This finding was similar to studies in the literature.

In the retrospective study conducted by Tokodai and colleagues on 158 kidney transplant patients, a significant relationship was found between the increase in BMI and the development of NODAT [15]. In our study, univariate analyses revealed that the pre-transplant BMI value was statistically higher in patients who developed NODAT compared to those who did not. No statistically significant difference was found between the BMI in the 1st month and the development of NODAT.

In a single-center retrospective study involving 254 kidney transplant patients conducted by Van Laecke and colleagues, it was demonstrated that hypomagnesemia in the first month after transplantation is associated with the development of NODAT, independent of the immunosuppressive regimen [16]. In a subsequent study by the same authors, pre-transplant hypomagnesemia and hypomagnesemia in the first month after liver transplantation were identified as independent risk factors for NODAT [17]. Post-transplant hypomagnesemia is often associated with the use of calcineurin inhibitors. In our study, hypomagnesemia was not found to be a significant risk factor for the development of NODAT. There was no difference in magnesium levels between patients who developed NODAT and others during their follow-up.

The diabetogenic effects of CMV infection on pancreatic beta cells are known [18]. In previous studies, asymptomatic CMV infection has been found to increase the risk of NODAT by 4 times [19]. In our study, no association was found between NODAT and symptomatic or asymptomatic CMV infection. This may be due to our limited sample size or the fact that a significant portion of patients received valganciclovir prophylaxis in the first three months after transplantation.

It is believed that Hepatitis C infection has a diabetogenic effect, especially when used in conjunction with tacrolimus [20]. In our study, no significant relation-

ship was found between Hepatitis C infection and NODAT. This may be attributed to our limited number of Hepatitis C patients and our use of cyclosporine instead of tacrolimus in patients with known Hepatitis C, which could have led to no observed increase in the frequency of NODAT development.

In a study involving 490 kidney transplant patients conducted by Cosio and colleagues, it was demonstrated that elevated pre-transplant glucose levels are a risk factor for the development of NODAT in the first year. When pre-transplant plasma FPG levels between 90mg/dl and 100mg/dl were considered as a reference, individuals with plasma glucose <90mg/dl were found to have a low risk for NODAT development (OR=0.46, p=0.01). As plasma glucose levels increased, an increase in the risk of NODAT was observed (FPG=101-109, OR=1.5, and FPG=110-125, OR=7.6, p<0.0001) [21]. In our study, similarly, both univariate and multivariate analyses revealed an increased risk of NODAT in individuals with impaired FPG (100-125mg/dl) pre-transplant (p<0.0001, OR=14). For those with IGT (PBG 140-199mg/dl), univariate analyses also showed a similar increase in the risk of NODAT (p=0.009, OR=5).

Post-transplant early glucose measurements may serve as predictors for the development of NODAT [22]. In a study by Rodrigo and colleagues, monitoring 208 kidney transplant patients without diabetes prior to transplantation, an FPG>126 on the 5th day was found to be associated with a 4-fold increase in the risk of NODAT [23]. In the study by Kuypers and colleagues, the normal finding of oral glucose tolerance tests on the 5th day was determined to reduce the risk of NODAT [10]. In our study, univariate analyses revealed a statistically significant relationship between post-transplant fasting blood glucose elevation in the 1st, 2nd, 3rd, and 4th weeks and PBG elevation in the 1st week with the development of NODAT.

The risk of NODAT is increased in patients with postoperative hyperglycemia requiring insulin use [8]. In one study, among 23 patients with perioperative transient hyperglycemia, 11 developed persistent hyperglycemia after maintaining normoglycemia for 6-12 months [7].

In our study, both univariate and multivariate analyses revealed an increased frequency of NODAT development in patients requiring insulin during the early postoperative period, specifically during the hospitalization period (p=0.01, HR=28). Although perioperative hyperglycemia may develop due to immunosuppressive protocols, it can assist in identifying patients at an increased risk for NODAT.

In a retrospective study conducted with patients from the OPTN/SRTR database, a significant decrease in the risk of NODAT was observed when patients receiving a steroid-free immunosuppressive regimen were compared to those receiving a steroid-based regimen [24].

In our patient group, as there was no steroid-free regimen, the impact of steroid treatment on NODAT could not be evaluated.

The use of calcineurin inhibitors, cyclosporine, and tacrolimus, is a known risk factor for the development of NODAT [14]. Compared to cyclosporine, tacrolimus generally has a more diabetogenic effect [25–28]. In our study, the number of patients using cyclosporine was very small compared to those using tacrolimus (1:11), so a statistically significant relationship between the two drugs and NODAT development could not be found. Similar to other studies, a statistically significant relationship between the 1-month level of tacrolimus and the development of NODAT was found in both univariate and multivariate analyses ($p=0.04$, $HR=1.4$). There is a strong association between increasing levels of tacrolimus and IGT and NODAT. In one study, it was demonstrated that a blood tacrolimus level above 15 ng/ml is significant for the risk of glucose intolerance (15%) and NODAT (32%) in the first year [29]. In our study, in univariate analyses, an increase in NODAT development was found in those with a 1-month tacrolimus level of 10 ng/ml and above ($p=0.006$, $OR=5.5$).

Our study has several limitations. These include the small number of patients included, as well as the study being designed as a single-center, retrospective analysis. While our findings generally align with existing literature on NODAT, some discrepancies were noted due to the constraints of our study design.

Conclusions. NODAT presents a significant complication post-solid organ transplantation. Our study revealed that 23.6% of kidney transplant recipients develop

this complication, with age over 45 years identified as an unmodifiable independent risk factor for diabetes development. Pre-transplant impaired FPG, perioperative insulin requirement, and first-month tacrolimus blood concentration were identified as independent factors associated with the development of NODAT. Given the association of diabetes with increased risk of cardiovascular complications, graft rejection, mortality, and reduced quality of life, it is crucial to identify high-risk patients and implement measures to mitigate NODAT development, ultimately enhancing long-term patient prognosis.

Conflict of interest statement. The authors declare that there are no competing interests associated with the manuscript.

Data availability statement. The data sets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Sources of funding. The authors declare that there are no sources of funding to be acknowledged.

The authors' contributions.

Fatih Gokhan AKBAY: The study design, samples collection and data curation, writing the manuscript, data interpretation, and drafting of the work;

Zeki Toprak: Writing the manuscript, data interpretation, drafting, and revising. All authors read and approved the final manuscript.

Pinar Seymen: The study design, manuscript reviewing.

References:

- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, HERNandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus GUIDELINES. *Transplantation*. 2003;75:3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis c virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*. [Internet]. 2001; 72: 1066-1072. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2001/09270/posttransplant_diabetes_mellitus_in_liver.15.aspx.
- Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clinical transplantation*. [Internet]. 2011; 25: 885-891. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0012.2010.01383.x>
- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organization. [Internet]. 1999:65 p. Available from: https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf.
- Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*. [Internet]. 2004; 44: 529-542. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15332226/>.
- Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*. 2011; 91: 757-764. doi: 10.1097/TP.0b013e31820f0877.
- Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation*. 2005; 80: 945-952. doi: 10.1097/01.tp.0000176482.63122.03.
- Chakkeri HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1669-75. doi: 10.2215/CJN.09481209.
- Starzl TE. Experience in renal transplantation. Philadelphia London; [Internet]. 1964:412 p. Available from: <http://d-scholarship.pitt.edu/3471/1/31735062128495.pdf>.

10. *Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y.* Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 2033-2042. doi: 10.1093/ndt/gfm875.
11. *Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplantation.* 2003; 3:178-185. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x.
12. *Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al.* The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006;69:588-595. doi: 10.1038/sj.ki.5000116.
13. *Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH.* Higher Incidence of Diabetes in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1998;26:30-33. doi: 10.1097/00004836-199801000-00009.
14. *Bloom RD, Crutchlow MF.* New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:38-48. doi: 10.2215/CJN.02650707.
15. *Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A.* Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2013; 229:227-232. doi: 10.1620/tjem.229.227.
16. *Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R.* Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9:2140-2149. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x.
17. *Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, Van Vlierberghe H, Berrevoet F, Rogiers X, et al.* Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:1278-1287. doi: 10.1002/lt.22146.
18. *Hjelmsaeth J, Müller F, Jenssen T, Rollag H, Sagedal S, Hartmann A.* Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced β -cell damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2311-2315. doi: 10.1093/ndt/gfi033.
19. *Hjelmsaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al.* Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004;47:1550-1556. doi: 10.1007/s00125-004-1499-z.
20. *Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC.* Association of hepatitis C with post-transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1374-1380. doi: 10.1097/01.asn.0000012382.97168.e0.
21. *Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al.* New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67:2415-2421. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00349.x.
22. *Pham P-TT, Edling KL, Chakkera HA, Pham P-CT, Pham P-MT.* Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:379-387. doi: 10.2147/DMSO.S37039.
23. *Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Quintanar J, Ruiz J, Fernández-Fresnedo G, et al.* Early prediction of new-onset diabetes mellitus by fifth-day fasting plasma glucose, pulse pressure, and proteinuria. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2208-10. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.05.005.
24. *Luan FL, Steffick DE, Ojo AO.* New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation.* 2011;91:334-341. doi: 10.1097/TP.0b013e318203c25f.
25. *Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P.* New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004;4:583-595. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x.
26. *Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol J, et al.* Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant.* 2007;7:1506-1514. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x.
27. *van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM.* Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation.* 2005;79:1465-1469. doi: 10.1097/01.tp.0000157870.21957.e5.
28. *Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:2562-2575. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
29. *Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, Evenepoel P, Mathieu C, Coosemans W, et al.* Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation.* 2001;72:1655-1661. doi: 10.1097/00007890-200111270-00014.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

Andi Puspa Ratu¹, Haerani Rasyid¹, Syakib Bakri¹, Andi Makbul Aman¹, Harun Iskandar¹, Arifin Seweng²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.07

Relationship between fibroblast growth factor 23 level and vitamin D status in chronic kidney disease: A cross-sectional study

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

²Department of Public Health and Community Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Citation:

Ratu AP, Rasyid H, Bakri S, Aman AM, Iskandar H, Seweng A. Relationship between fibroblast growth factor 23 level and vitamin D status in chronic kidney disease: A cross-sectional study. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82): 43-51. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.07.

Abstract. Complications stemming from chronic kidney disease (CKD) significantly contribute to increased morbidity and mortality rates. During the early stages of CKD, a delicate balance in homeostasis and mineral regulation is maintained largely due to fibroblast growth factor 23 (FGF-23). However, as kidney function declines, there is a detrimental effect on vitamin D synthesis. Understanding the dynamics of FGF-23 levels in relation to vitamin D status is crucial for assessing kidney function and its implications on hormonal regulation, calcium homeostasis, and cardiovascular health. Therefore, this study aimed to scrutinize and comprehend the correlation between FGF-23 levels and vitamin D status in patients afflicted with CKD.

Methods. A cross-sectional study was undertaken at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar, South Sulawesi, Indonesia, involving 58 patients diagnosed with stage 3-5 non-dialysis CKD. Relationships between FGF-23 level with vitamin D level status and CKD stage were analyzed by chi-square and Kruskal-Wallis test.

Results. The FGF-23 levels, with a median of 100 pg/mL as the designated cut-off, exhibit significance concerning the levels of vitamin D ($p=0.003$). The average values of FGF-23 in cases of deficiency and insufficiency are markedly elevated when compared to patients with sufficient vitamin D levels ($p=0.016$). The significance of FGF-23 levels becomes more prominent with advancing CKD stages ($p=0.06$).

Conclusions. FGF-23 is a related marker with vitamin D deficiency in patients with CKD but is inconsistent in stage development and not an independent factor.

Keywords: fibroblast growth factor 23, vitamin D, chronic kidney disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© A. P. Ratu, H. Rasyid, S. Bakri, A. M. Aman, H. Iskandar, A. Seweng, 2024.

Correspondence should be addressed to Andi Puspa Ratu: andipusparatu03@gmail.com

Article history:

Received March 22, 2024

Received in revised form
April 11, 2024

Accepted April 14, 2024



© Рату А. П., Расийд Х., Бакрі С., Аман Ф. М., ИскандарХ., Севенг А., 2024.

УДК: 616.61-036.12:611-018.2:577.161.2

Анді Пуспа Рату¹, Хаерані Расийд¹, Сякіб Бакрі¹, Анді Макбул Аман¹,
Харун Искандар¹, Аріфін Севенг²

Взаємозв'язок між концентрацією фактора росту фібробластів 23 і статусом вітаміну D у хворих на хронічну хворобу нирок: перехресне дослідження

¹Кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет, Університет Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

²Кафедра громадської охорони здоров'я, медичний факультет, Університет Хасануддіна, Макаassar, Індонезія

Резюме. Ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН) значною мірою сприяють підвищенню захворюваності та смертності. На ранніх стадіях ХХН баланс у мінеральній регуляції підтримується в основному завдяки фактору росту фібробластів 23 (ФРФ-23). Однак, зі зниженням функції нирок відбувається значні зміни синтезу вітаміну D. Розуміння динаміки рівня ФРФ-23 у зв'язку зі статусом вітаміну D має вирішальне значення для оцінки функції нирок та її наслідків для гормональної регуляції, гомеостазу кальцію та серцево-судинної системи. Таким чином, це дослідження мало на меті визначити зв'язок між концентрацією ФРФ-23 та статусом вітаміну D у пацієнтів з ХХН.

Методи. Перехресне дослідження було проведено в лікарні доктора Вахідіна Судірохусодо в Макаassarі, Південний Сулавесі, Індонезія, за участю 58 пацієнтів з ХХН III-V стадій, які не отримували ниркової замісної терапії. Взаємозв'язки між концентраціями ФРФ-23 та вітаміну D залежно від стадії ХХН аналізували за допомогою χ^2 -квадрат і тесту Краскела-Уолліса.

Результати. Концентрація ФРФ-23 із середнім значенням 100 пг/мл, як визначеним пороговим значенням демонструє статистично значущі рівні вітаміну D ($p=0,003$). Середні значення FGF-23 у випадках дефіциту та недостатності помітно підвищені порівняно з пацієнтами з достатнім рівнем вітаміну D ($p=0,016$). Значущість рівня FGF-23 стає більш помітною з прогресуючими стадіями ХХН ($p=0,06$).

Висновки. ФРФ-23 є спорідненим маркером з дефіцитом вітаміну D у пацієнтів з ХХН, але не залежить від стадії ХХН та не є незалежним фактором.

Ключові слова: фактор росту фібробластів 23, вітамін D, хронічна хвороба нирок.

Introduction. Complications arising from chronic kidney disease (CKD) contribute to heightened morbidity and mortality among affected individuals, stemming from the systemic dysfunction of the kidneys [1] culminating in end stage renal disease (ESRD). The regulation of key minerals, notably potassium and sodium, is intricately linked to the management of blood pressure. Simultaneously, the control of minerals, particularly calcium and phosphate, plays a pivotal role in the regulation of ionic compartments [2]. Notably, in the initial stages of kidney damage, homeostasis and mineral balance remain undisturbed owing to the presence of the hormone phosphatonin, exemplified by fibroblast growth factor 23 (FGF-23), which is synthesized in osteocytes [3, 4].

Furthermore, diminished kidney function adversely impacts the synthesis of vitamin D, a process facilitated by various organs including the skin, intestines, and kidneys. This impairment arises from a reduction

in the synthesis of 1- α hydroxylase, responsible for converting calcidiol to calcitriol [5, 6]. The utilization of FGF-23 as a parameter for renal function can provide insights into hormonal vitamin D-calcium homeostasis activity and cardiovascular risk [7-9].

The decrement in kidney function precipitates concurrent disruptions in mineral regulation and vitamin D synthesis. However, current research on the alterations in vitamin D levels attributable to FGF-23 regulation remains somewhat limited [10, 11]. Due to this background, we aim to scrutinize and comprehend the correlation between FGF-23 and vitamin D levels in patients afflicted with CKD.

Material and methods. Subjects and data collection. A cross-sectional study was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar, South Sulawesi, Indonesia, from August to December 2023. The study was approved by the Research Ethics Commission of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University (No: 596/UN4.6.4.5.31/PP36/2023). The study involved 58 patients diagnosed with stage 3-5 non-dialysis CKD. Demographic (age, sex) and clinical data (body mass index or BMI, estimated glomerular filtration rate (eGFR) stage, diabetes mellitus type 2 status, hypertension status, FGF-23 level, vitamin D level, phosphate level, and calcium level) were collected by collecting medical record data from patients who were examined in Clini-

Andi Puspa Ratu
andipusparatu03@gmail.com

cal Laboratory of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Laboratory. FGF-23 level is measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit by Immutopics® on the same day as another laboratory test with a total of 15 ml of vein blood in ethylenediamine tube.

Statistical analysis. Baseline data (age, sex, body mass index or BMI, estimated glomerular filtration rate (eGFR) stage, diabetes mellitus type 2 status, hypertension status, FGF-23, vitamin D, phosphate, and calcium levels) were descriptively summarized. The cut-off value of FGF-23 was analyzed by the median value of FGF-23 and vitamin D level was categorized by reference in Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) (vitamin D deficiency: less than 20 ng/mL; an insufficiency: 21-29 ng/mL; sufficiency: more than 30 ng/mL) [12]. The cut-off of FGF-23 is 100 pg/mL due to kidney function to reabsorb phosphate [13]. The differences between the studied groups were analyzed by chi-square or Kruskal-Wallis test, as appropriate.

Factors associated with vitamin D status were assessed utilizing multiple regression analysis. Significant values were determined at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the Statistical Program for Social Sciences (IBM SPSS 24, IL, USA).

Results. The findings of this study reveal that the predominant age group comprised individuals younger than 60 years, demonstrating an average age of 49.5 ± 12.7 years. The distribution between males and females was equitable, and the majority of participants exhibited a non-obese profile, characterized by an average BMI of 22.9 ± 3.9 kg/m². In terms of FGF-23 levels among CKD patients in this investigation, a range spanning from 12.3 to 2013.2 pg/mL was observed, with an average value of 262.2 ± 374.9 pg/mL. Concurrently, the vitamin D levels in the CKD patient cohort exhibited a distribution ranging from 4.8 to 46.5 ng/mL, with an average concentration of 20.2 ± 9.7 ng/mL, as detailed in Table 1.

Table 1

Characteristics of the study cohort

Variable	N (%)	Min	Max	Mean (SD)
Age (years)		18	65	49.5 (12.7)
<60 years	44 (75.9)			
≥60 years	14 (24.1)			
Sex				
Female	29 (50.0)			
Male	29 (50.0)			
BMI		15	35	22.9 (3.9)
Obese	18 (31.0)			
Non-obese	40 (69.0)			
CKD				
Stage 3	19 (32.8)			
Stage 4	19 (32.8)			
Stage 5 non-HD	20 (34.5)			
Diabetes mellitus				
Yes	23 (39.7)			
No	35 (60.3)			
Hypertension				
Yes	28 (48.3)			
No	30 (51.7)			
Phosphate		2.2	13.5	4.8 (2.3)
Increase	21 (36.2)			
Normal	37 (63.8)			
Calcium		5.4	9.8	7.9 (0.9)
Decrease	49 (84.5)			
Normal	9 (15.5)			
FGF-23 (pg/ml)		12.3	2013.2	262.2 (374.9)
<100 pg/mL	29 (50.0)			
≥100 pg/mL	29 (50.0)			
Vitamin D level/status		4.8	46.5	20.2 (9.7)

Continuation of Table 1

Variable	N (%)	Min	Max	Mean (SD)
Deficiency	30 (51.7)			
Insufficiency	19 (32.8)			
Sufficiency	9 (15.5)			

Abbreviations: N, subjects; SD, standard of deviation; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; ND, non-dialysis; FGF-23, fibroblast growth factor 23.

Notably, the average values of FGF-23 in cases of deficiency and insufficiency are markedly elevated when compared to patients with sufficient vitamin D levels, as delineated in Table 2.

Table 2

Vitamin D and FGF-23 levels

Vitamin D	n	FGF-23		p-value
		Mean	SD	
Deficiency	30	237.1	330.1	0.016*
Insufficiency	19	396.9	478.3	
Sufficiency	9	61.5	29.3	

Kruskal-Wallis Test, *significant

CKD stage, FGF-23 level, sex, and diabetes mellitus status were associated with vitamin D levels (Table 3).

Table 3

Variable associated with vitamin D level

Variable	Vitamin D level			p-value
	Deficiency	Insufficiency	Sufficiency	
CKD Stage				
Stage 3	6 (31.6)	9 (47.4)	4 (21.1)	0.038*
Stage 4	11 (57.9)	3 (15.8)	5 (26.3)	
ND Stage 5	13 (65.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	
FGF-23 level				
<100 pg/mL	14 (48.3)	6 (20.7)	9 (31.0)	0.003*
≥100 pg/mL	16 (55.2)	13 (44.8)	0 (0.0)	
Sex				
Female	22 (75.9)	6 (20.7)	1 (3.4)	0.001*
Male	8 (27.6)	13 (44.8)	8 (27.8)	
Age				
<60 years-old	25 (56.8)	14 (31.8)	5 (11.4)	0.224
≥60 years-old	5 (35.7)	5 (35.7)	4 (28.6)	
BMI				
Obese	9 (50.0)	6 (33.3)	3 (16.7)	0.980
Non-obese	21 (52.5)	13 (32.5)	6 (15.0)	
Diabetes mellitus				
Yes	18 (78.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	0.004*
No	12 (34.3)	16 (45.7)	7 (20.0)	

Chi-square test *significant.

Abbreviations: BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; ND, non-dialysis; FGF-23, fibroblast growth factor 23.

Male sex without diabetes mellitus was associated with vitamin D levels (Table 4).

Table 4

Adjusted FGF-23 level in variable associated with vitamin D level

Variable	FGF-23 Level	Vitamin D level			p-value
		Deficiency	Insufficiency	Sufficiency	
CKD Stage					
Stage 3	<100 pg/mL	6 (40.0)	5 (33.3)	4 (26.7)	0.060
	≥100 pg/mL	0 (0.0)	4 (100.)	0 (0.0)	
Stage 4	<100 pg/mL	6 (50.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	0.110
	≥100 pg/mL	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	
ND Stage 5	<100 pg/mL	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	#
	≥100 pg/mL	11 (61.1)	7 (38.9)	1 (0.0)	
Sex					
Female	<100 pg/mL	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0.460
	≥100 pg/mL	12 (75.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	
Male	<100 pg/mL	4 (25.0)	4 (25.0)	8 (50.0)	0.008*
	≥100 pg/mL	4 (30.8)	9 (69.2)	0 (0.0)	
Diabetes mellitus					
Yes	<100 pg/mL	8 (80.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0.086
	≥100 pg/mL	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	
No	<100 pg/mL	6 (31.6)	6 (31.6)	7 (36.8)	0.020*
	≥100 pg/mL	6 (37.5)	10 (62.5)	0 (0.0)	

*significant; #can not be analyzed;

Abbreviations: ND, non-dialysis; FGF-23, fibroblast growth factor 23.

According to the results of multiple regression analysis, the variables that exert influence on vitamin D levels in CKD patients include sex, the presence of diabetes mellitus, and calcium levels (Table 5).

Table 5

Multiple regression analysis

Variable	p-value
FGF-23	0.61
Age	0.18
Sex	0.00*
BMI	0.58
CKD stage	0.98
Diabetes mellitus status	0.01*
Hypertension	0.88
Phosphate	0.85
Calcium	0.00*

*Significant.

Discussion. Patients in this study generally fall below the age of 60, and the gender distribution is evenly balanced. This observation suggests a relatively rapid progression of CKD [14, 15]. Diabetes mellitus and hypertension emerge as the predominant comorbidities among the majority of patients. The primary focus of

this investigation points to the factors influencing vitamin D levels in CKD patients. Notably, the levels of vitamin D, phosphate, and FGF-23 exhibit variations across different groups, indicating the intricate interplay between FGF-23 levels and other factors in the regulation of vitamin D homeostasis.

FGF-23 levels, as per research findings, exhibit variability in CKD patients. Broadly, an elevation in FGF-23 accompanies a decline in kidney function due to the regulation of phosphate and the intake of vitamin D (1.25-dihydrocholecalciferol). The research outcomes reveal generally low vitamin D levels, particularly in groups with higher FGF-23 levels within the insufficiency category. However, an overall increase is observed in CKD patients with both deficiency and insufficiency. This phenomenon stems from the body's adaptive response to maintain blood phosphate levels. During the compensation phase, patients with CKD cannot tolerate phosphate deficiency, leading to increased production of FGF-23 alongside vitamin D analogs. Additionally, dietary factors can impact FGF-23 levels. The deterioration of kidney conditions causes a subsequent decrease in FGF-23 production after the compensation phase due to a negative feedback mechanism [10, 16, 17].

Despite its significance with a median value of 100 pg/mL, FGF-23 does not independently influence vitamin D levels. Analysis reveals that FGF-23 lacks independent effects, a condition influenced by factors such as deficiency tolerance, CKD severity, comorbidities, and the impact of FGF-23 inhibition on vitamin D metabolism. Consequently, FGF-23 cannot be singularly employed as a determining factor for assessing vitamin D levels [18-21].

Prior research underscores the inconsistent indication of worsening kidney function by FGF-23, rendering it influential as a parameter for vitamin D levels [22]. Some results indicate an inverse relationship, with higher FGF-23 levels correlating with an overall deterioration in kidney function, impacting erythropoiesis, hormonal regulation, and mineral homeostasis [23, 24].

According to research findings, the stage of CKD does not exhibit a significant correlation with vitamin D levels. This observation is intricately linked to vitamin D homeostasis, which is influenced by various factors such as malnutrition, gastrointestinal disorders, dietary restrictions, and proteinuria. It is noteworthy that while some previous studies have demonstrated a noteworthy increase in this association, those investigations were conducted on larger and more homogeneous populations [24-27].

In contrast, the results diverge concerning FGF-23 levels, which exhibit a significant increase in CKD patients as the disease stage progresses. This phenomenon is attributed to a diminished ability of the kidneys to respond to FGF-23 signals, leading to the accumulation of FGF-23 in the serum. Although the escalation in FGF-23 levels is noticeable at each stage, the increment is not uniform, thus failing to reflect specific kidney function. It's worth noting that non-renal mechanisms may also contribute to an increase in FGF-23 levels [28, 29].

The age of patients with CKD does not exert a significant influence on vitamin D levels. This circumstance is shaped by factors such as cutaneous vitamin

D production, urinary loss of vitamin D, and a diet deficient in vitamin D [30, 31]. Prior research has indicated a connection between age and vitamin D levels, although this association is often mediated by the synthesis and response of parathyroid hormone. Notably, the impact of age on vitamin D levels may vary depending on the study design, particularly when examining specific groups with a baseline vitamin D deficiency [24, 32, 33].

Gender significantly influences vitamin D levels, with a direct correlation observed in males exposed to sunlight [34]. This phenomenon is linked to the regulation of vitamin D, which is affected by decreased menopausal status. Consequently, gender exerts an independent effect on vitamin D levels in CKD patients, albeit the precise mechanism remains unclear [35-37].

Body mass index (BMI) does not exhibit a significant impact on vitamin D levels in CKD patients. This outcome is influenced by the greater synthesis of parathyroid hormone in individuals with higher body fat composition, inversely proportional to lean mass, as adipose tissue serves as a storage site for vitamin D [38, 39]. The variability in BMI effects may stem from challenges in estimating the true BMI in CKD patients due to water retention.

The CKD stage does not yield a significant effect on vitamin D levels in CKD patients. This circumstance is tied to the kidney's diminished ability to hydroxylase secondary vitamin D into its active form, a process that also experiences decline. Dietary vitamin D intake affects plasma vitamin D levels and imposes negative feedback on the parathyroid hormone, yet other factors can still influence vitamin D levels in CKD patients [40-42].

In contrast, diabetes mellitus status has a notable effect on vitamin D levels in CKD patients, driven by a cycle of podocyte damage. Vitamin D deficiency is associated with podocyte damage, disrupting phosphate and calcium homeostasis, and triggering negative feedback on parathyroid hormone production. The ongoing decline in kidney function further diminishes the effect of vitamin D synthesis, perpetuating the cycle of damage [43-46]. Diabetes mellitus emerges as an independent factor linked to vitamin D deficiency in CKD patients.

Hypertension, however, does not significantly impact vitamin D levels in CKD patients. While previous studies have suggested a relationship between hypertension and vitamin D levels, potentially mediated by the regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), variations in outcomes may result from anti-hypertensive consumption, tolerance mechanisms in longstanding CKD, or the presence of other comorbidities such as diabetes [47-49].

Phosphate levels do not exert a significant effect on vitamin D levels in CKD patients. This is attributed to vitamin D homeostasis being influenced by parathyroid hormone, which also regulates phosphate and calcium. Additionally, phosphate retention is influ-

enced by klotho, apart from FGF-23 [40–51]. Variability in phosphate data may be influenced by population-specific factors, limiting its ability to describe the pattern of association between phosphate levels and vitamin D.

In contrast, calcium demonstrates a significant effect on vitamin D levels in CKD patients. This underscores the regulatory role of calcium, influenced by vitamin D intake and feedback from the kidneys to retain calcium through parathyroid hormone. Vitamin D also functions in an autocrine manner in the RAAS and contributes to calcium retention [25, 26, 52, 53].

There is a lot of study limitations. This study employs a cross-sectional design, thereby precluding the depiction of a causal relationship between FGF-23 and vitamin D based on CKD biology. Measurements of other factors such as calcium and parathyroid hormone were not conducted quantitatively but rather semi-quantitatively. Additionally, this study does not provide insight into the duration of CKD, which may impact FGF-23 levels.

Conclusions. FGF23 is a related marker with vitamin D deficiency in patients with CKD but is inconsistent in stage development and not an independent factor. Instead, indicators such as gender, diabetes mel-

litus status, and calcium level are more reliable markers for identifying vitamin D deficiency in this patient population. These factors can serve as valuable indicators when assessing and monitoring vitamin D levels in patients with CKD.

Ethics statement. This study was approved by the Research Ethics Commission of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University (No: 596/UN4.6.4.5.31/PP36/2023). All patients provided informed consent before participating in the study.

Conflict of interest statement. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding sources. This study was not supported by any sponsor or funder.

Authors' contributions. All the authors equally contributed to this research, including preparation, data gathering, analysis, drafting, and approval for publication of this manuscript.

Data availability statement. The data that support the findings of this study are not openly available due to reasons of sensitivity and are available from the corresponding author upon reasonable request. Data are located in controlled access data storage at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

References:

1. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):263. doi: 10.3390/ijms21010263.
2. Mazzaferro S, de Martini N, Cannata-Andia J, Cozzolino M, Messa P, Rotondi S, et al. Focus on the Possible Role of Dietary Sodium, Potassium, Phosphate, Magnesium, and Calcium on CKD Progression. *J Clin Med.* 2021;10(5):958. doi: 10.3390/jcm10050958.
3. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate—Cardiovascular Toxins in CKD, Toxins (Basel). 2019;11(11):647. doi: 10.3390/toxins11110647.
4. Kuro-o M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications?. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):15–21. doi: 10.1093/ndt/gfy126.
5. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res.* 2019;34(11):1985–1992. doi: 10.1002/jbmr.3884.
6. Malabanan AO. Calcium Disorders in End-Stage Renal Failure Including Those on Dialysis. *Handbook of Inpatient Endocrinology.* Eds. RK. Garg, JV. Hennessey, AO. Malabanan, JR. Garber, Cham: Springer International Publishing. 2020:159–164. doi: 10.1007/978-3-030-38976-5_14.
7. Nguyen Huu Vu Q, Vo T. STUDY ON SERUM FGF-23 CONCENTRATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. *JMP.* 2020;10(2):100–105. doi: 10.34071/jmp.2020.2.16.
8. Zheng S, Wang C, Yan H, Xu M, Du Y. Fibroblast growth factor-23 as a biomarker of adverse outcomes in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2022;27(4):299–305. doi: 10.1080/1354750X.2022.2046857.
9. Latic N, Erben RG. Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Nutrients.* 2022;14(23):5186. doi: 10.3390/nu14235186.
10. Razzaque MS. Interactions between FGF23 and vitamin D. *Endocr Connect.* 2022;11(10):e220239. doi: 10.1530/EC-22-0239.
11. Karimi E, Bitarafan S, Mousavi SM, Zargarzadeh N, Mokhtari P, Hawkins J, et al. The effect of vitamin D supplementation on fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res.* 2021;35(10):5339–5351. doi: 10.1002/ptr.7139.
12. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2017;9(4):328. doi: 10.3390/nu9040328.
13. Sánchez Fructuoso AI, Maestro ML, Pérez-Flores I, Valero R, Rafael S, Veganzones S, et al. Serum level of fibroblast growth factor 23 in maintenance re-

- nal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4227-35. doi: 10.1093/ndt/gfs409.
14. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. [Internet]. Available: <https://www.cdc.gov/kidney-disease/publications-resources/ckd-national-facts.html>.
 15. Hannan M, Ansari S, Meza N, Anderson AH, Srivastava A, Waikar S, et al. Risk factors for CKD progression: overview of findings from the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(4):648-659. doi: 10.2215/CJN.07830520.
 16. Ryu JH, Jeon HJ, Han R, Jung HY, Kim MG, Huh KH, et al. High pretransplant FGF23 level is associated with persistent vitamin D insufficiency and poor graft survival in kidney transplant patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):19640. doi: 10.1038/s41598-023-46889-0.
 17. Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8810. doi: 10.3390/ijms21228810.
 18. Lerch C, Shroff R, Wan M, Rees L, Aitkenhead H, Kaplan Bulut I, et al. Effects of nutritional vitamin D supplementation on markers of bone and mineral metabolism in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(12):2208-2217. doi: 10.1093/ndt/gfy012.
 19. Figurek A, Spasovski G, Popovic-Pejicic S. FGF23 Level and Intima-Media Thickness Are Elevated From Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial*. 2018;22(1):40-48. doi: 10.1111/1744-9987.12592.
 20. Meng F, Bertucci C, Gao Y, Li J, Luu S, LeBoff MS, et al. Fibroblast growth factor 23 counters vitamin D metabolism and action in human mesenchymal stem cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;199:105587. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105587.
 21. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Diaz-Tocados JM, Bozic M, Bermúdez-López M, Martín M, et al. Serum Phosphate Levels Modify the Impact of FGF23 Levels on Hemoglobin in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2022;14(22):4842. doi: 10.3390/nu14224842.
 22. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, et al. Fibroblast Growth Factor 23: A Biomarker of Kidney Function Decline. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):242-250. doi: 10.1159/000488361.
 23. Kurniawan MR, Prasetyo RV, Soemyarso NA, Noer MS. Fibroblast Growth Factor 23 in Children with Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(2):2943-2949. doi: 10.37506/ijfomt.v15i2.14821.
 24. Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(2):157-178. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1.
 25. Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, Gasperoni L, Zappulo F, Barbuto S, et al. Vitamin D effects on bone homeostasis and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease and renal transplant recipients. *Nutrients*. 2021;13(5):1453. doi: 10.3390/nu13051453.
 26. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1773. doi: 10.3390/ijerph15081773.
 27. Yadav AK, Kumar V, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V. The Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Metabolic Markers in Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):404-409. doi: 10.1002/jbmr.3314.
 28. Sun T, Yu X. FGF23 Actions in CKD-MBD and other Organs During CKD. *Curr Med Chem*. 2023;30(7):841-856. doi: 10.2174/0929867329666220627122733.
 29. Leifheit-Nestler M, Haffner D. How FGF23 shapes multiple organs in chronic kidney disease. *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):12. doi: 10.1186/s40348-021-00123-x.
 30. Cupisti A, Vigo V, Baronti ME, D'Alessandro C, Ghiadoni L, Egidi MF. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015;8:151-7. doi: 10.2147/IJNRD.S90968.
 31. Zhang M, Yang J, Wang M, Qiao Y, Jia J, Chen H. Serum vitamin D levels and influencing factors in elderly patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease. *Chinese Journal of Geriatrics*. (Internet). 2017;(12):1097-1102. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-660624>.
 32. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):50-62. doi: 10.2215/CJN.03940510.
 33. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *xp Cell Res*. 2012;318(9):1040-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.027.

34. *Godawita R, Nayanamali A, Silva R, Nanayakara N.* Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology in Wilgamuwa, Sri Lanka. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(1): gfab087.0054. doi: 10.1093/ndt/gfab087.0054.
35. *Wierzbicka A, Oczkowicz M.* Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action. *Br J Nutr.* 2022;128(11):2115-2130. doi: 10.1017/S0007114522000149.
36. *Kim MH, Lee J, Ha J, Jo K, Lim DJ, Lee JM, et al.* Gender specific association of parathyroid hormone and vitamin D with metabolic syndrome in population with preserved renal function. *Sci Rep.* 2018;8(1):1149. doi: 10.1038/s41598-017-17397-9.
37. *Vellanki K, Hou S.* Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(5):710-719. doi: 10.1053/ajkd.2017.12.019.
38. *Rafiq S, Jeppesen P.* Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(9):1182. doi: 10.3390/nu10091182.
39. *Al-Horani H, Abu Dayyih W, Mallah E, Hamad M, Mima M, Awad R, et al.* Nationality, gender, age, and body mass index influences on vitamin D concentration among elderly patients and young Iraqi and Jordanian in Jordan. *Biochem Res Int.* 2016;2016:8920503. doi: 10.1155/2016/8920503.
40. *Filipov J, Dimitrov E.* Vitamin D Deficiency in Renal Disease. *Vitamin D Deficiency.* Ed. J. Fedotova. IntechOpen, 2020;24 doi: 10.5772/intechopen.88928.
41. *Damasiewicz MJ, Toussaint ND.* Is Nutritional Vitamin D Supplementation Beneficial in Dialysis Patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):544-6. doi: 10.2215/CJN.01780215.
42. *Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W.* Vitamin D supplements in chronic kidney disease. *Renal Failure.* 2015;37(6):917-924. doi: 10.3109/0886022X.2015.1043920.
43. *Galuška D, Pácal L, Kaňková K.* Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(2):152-161. doi: 10.1159/000514286.
44. *Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M.* Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.* 2016;7(5):89-100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89.
45. *Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM.* The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):807. doi: 10.3390/ijms23020807.
46. *Huang HY, Lin TW, Hong ZX, Lim LM.* Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3751. doi: 10.3390/ijms24043751.
47. *Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al.* Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:E03. doi: 10.5888/pcd17.190307.
48. *Liu WC, Wu CC, Hung YM, Liao MT, Shyu JF, Lin YF, et al.* Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2016;453:1-12. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.029.
49. *Chaudhary S, Gautam N, Karki M, Deshar S, Jayan A, Jha A, et al.* Estimation of Serum Vitamin D₂, Growth Hormone, Alkaline Phosphatase and Calcium Phosphate Product in Patients with End Stage Renal Disease. *J Univ Coll Med Sci.* 2021;9(1):61-65, doi: 10.3126/jucms.v9i01.37979.
50. *Jacquot G, Unwin RJ.* Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch.* 2019;471(1):83-98. doi: 10.1007/s00424-018-2231-z.
51. *Dusso AS, Bauerle KT, Bernal-Mizrachi C.* Non-classical Vitamin D Actions for Renal Protection. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:790513. doi: 10.3389/fmed.2021.790513.
52. *Shifrin A.* Brief overview of calcium, vitamin D, parathyroid hormone metabolism, and calcium-sensing receptor function. *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology.* 2020: 63-70. doi: 10.1016/B978-0-323-66195-9.00006-6.
53. *Tarfeen T, Nisa KU, Ahmad MB, Waza AA, Ganai BA.* Metabolic and genetic association of vitamin D with calcium signaling and insulin resistance. *Indian J Clin Biochem.* 2023;38(4):407-417. doi: 10.1007/s12291-022-01105-0.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;**eISSN 2616-7352****Journal homepage:** <https://ukrjnd.com.ua>**Research article****O. Gutnik, O. Silkova, D. Khmil, V. Kostenko**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08

Effects of circadian rhythm modulators on excretory and sodium-regulating functions of kidneys in rats during acute desynchronization and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Citation:

Gutnik O, Silkova O, Khmil D, Kostenko V. Effects of circadian rhythm modulators on excretory and sodium-regulating functions of kidneys in rats during acute desynchronization and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):52-61. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08.

Abstract. *The present study aims to investigate the effect of circadian rhythm modulators (sodium glutamate, melatonin, and quercetin) on the excretory and sodium-regulating function of the kidneys in rats during acute desynchronization (AD) and lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR).*

Methods. *Forty-nine white male Wistar rats were randomly divided into seven groups, each consisting of seven animals: Group 1 served as the control; Group 2 comprised animals exposed to LPS-induced SIR; Group 3 involved rats exposed to AD; Group 4 included animals exposed to AD under LPS-induced SIR. The rats in Groups 5, 6, and 7 over the period of exposure to modeled AD during LPS-induced SVD received intragastrically (via a gavage tube) the following compounds daily before morning feeding: sodium glutamate in a dose of 20 mg/kg, melatonin in a dose of 5 mg/kg, and quercetin in a dose of 200 mg/kg, respectively. Serum concentrations of cortisol and the acute phase inflammatory protein ceruloplasmin were measured. Kidney functions were studied under conditions of induced diuresis.*

Results. *AD modeling during LPS-induced SIR increased the content of serum cortisol by 18.3% ($P < 0.001$) compared with the results of group 3, elevated the concentration of ceruloplasmin by 12, 2% ($P < 0.001$) relative to the value of group 2, lessened glomerular filtration rate (GFR) by 20.9% ($P < 0.01$) and 17.1% ($P < 0.001$), as well as decreased absolute sodium ion reabsorption by 24.2% and 23.4% ($P < 0.001$) relative to the results of groups 2 and 3, respectively. The administration of sodium glutamate under the experimental conditions significantly worsened the changes in markers of acute stress and acute-phase response and resulted in the GFR intensification by 17.6% ($P < 0.01$), and the reduction of absolute reabsorption of this ion by 19.7% ($P < 0.001$) compared with the values of group 4. Melatonin and quercetin, on the contrary, reduced serum cortisol and ceruloplasmin concentrations, normalized induced diuresis and GFR, and increased absolute sodium reabsorption by 35.9 and 45.0% ($P < 0.001$), respectively, compared with the findings of group 4.*

Conclusions. *Under experimental conditions, the administration of sodium glutamate significantly worsens the markers of acute stress and acute-phase response, GFR, and sodium reabsorption. Conversely, the use of exogenous melatonin and quercetin ameliorates the above-mentioned markers compared to the values following the AD modeling during LPS-induced SIR.*

Key words: *kidney function, acute desynchronization, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, sodium glutamate, melatonin, quercetin.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© O. Gutnik, O. Silkova, D. Khmil, V. Kostenko, 2024

Correspondence should be addressed to Vitalii Kostenko: v.kostenko@pdmu.edu.ua**Article history:**

Received February 22, 2024

Received in revised form

March 06, 2024

Accepted March 06, 2024



© Гутнік О. М., Сілкова О. В., Хміль Д. О., Костенко В. О., 2024

УДК: 616.61:616.9:612.08:599.323.4:615.21

О.М. Гутнік, О.В. Сілкова, Д.О. Хміль, В.О. Костенко

Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Полтавський державний медичний університет, м.Полтава, Україна

Резюме. Метою цього дослідження було вивчення впливу модуляторів циркадіанного ритму (глутамату натрію, мелатоніну та кверцетину) на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу (ГД) та ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої системної запальної відповіді (СЗВ).

Методи. Щурів лінії Вістар ($n = 49$) рандомно розподіляли на 7 груп по 7 тварин: 1-ша – контроль; 2-га – моделювання ЛПС-індукованої СЗВ; 3-тя – відтворення ГД; 4-та – моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ. Щурам 5-ї, 6-ї та 7-ї груп протягом часу відтворення моделі ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, внутрішньошлунково (через зонд) щоденно перед ранковим годуванням вводили такі сполуки: глутамат натрію у дозі 20 мг/кг, мелатонін у дозі 5 мг/кг і кверцетин у дозі 200 мг/кг відповідно. В сироватці крові досліджували концентрацію мелатоніну, кортизолу та білка гострої фази запалення церулоплазміну. Функції нирок досліджували за умов індукованого діурезу.

Результати. Відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ збільшувало у сироватці крові вміст кортизолу на 18,3% ($P < 0,001$) щодо результатів 3-ї групи, підвищувало концентрацію церулоплазміну на 12,2% ($P < 0,001$) щодо значення 2-ї групи, зменшувало швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на 20,9% ($P < 0,01$) та 17,1% ($P < 0,001$), а абсолютну реабсорбцію іонів натрію на 24,2 і 23,4% ($P < 0,001$) щодо результатів 2-ї та 3-ї груп відповідно. Введення глутамату натрію за умов експерименту значно погіршувало маркери гострого стресу та гострофазової реакції, збільшувало ШКФ на 17,6% ($P < 0,01$) та знижувало абсолютну реабсорбції цього іону на 19,7% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями 4-ї групи. Мелатонін і кверцетин, навпаки, зменшували в сироватці крові концентрацію кортизолу та церулоплазміну, нормалізували індукований діурез і ШКФ, підвищували абсолютну реабсорбцію натрію на 35,9 і 45,0% ($P < 0,001$) відповідно порівняно з результатами 4-ї групи.

Висновки. Введення глутамату натрію за умов експерименту значно погіршує, а застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину покращує маркери гострого стресу та гострофазової реакції, показники ШКФ та реабсорбції порівняно з відтворенням ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

Ключові слова: функції нирок, гострий десинхроноз, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, глутамат натрію, мелатонін, кверцетин.

Вступ. Персистуюче низькоінтенсивне запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ), є важливим чинником патогенезу хронічної хвороби нирок (ХХН) [1]. Окрім того, СЗВ сприяє розвитку метаболічного синдрому, неалкогольного стеатогепатиту, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу та корелює з підвищеною смертністю [2]. Для СЗВ характерне порушення балансу між про- та протизапальними маркерами та розвиток оксидативно-нітрозативного стресу, що пов'язується з надмірною активацією вродженого імунітету, виробленням активних форм кисню та нітрогену, дисрегуля-

цією запального процесу та дисбіозом кишечника. Тривала СЗВ викликає артеріальну гіпертензію, фіброз нирок та зниження їхніх функцій [1,3]. Лікування методом гемодіалізу через прогресування ХХН, згідно з сучасними дослідженнями, має негативний двонаправлений зв'язок з ознаками системного запалення [1,4].

Функції нирок, як і інших внутрішніх органів, виявляють добову ритмічність, що регулюється циркадіанними осциляторами – структурно-функціональними утвореннями, що безпосередньо реалізують ендogenousний коливальний процес, такими як центральний біологічний годинник, локалізований у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, та периферичні осцилятори [5,6]. У нирках годинниковий механізм регулює метаболізм ксенобіотиків і різні гени транспорту натрію, наприклад, Na^+ - Cl^- -котранспортер [7].

Порушення координації біологічних ритмів організму (зміна тривалості їх періоду, частоти та амплітуди, десинхронізація внутрішньо- або міжсистемних ритмів), що супроводжується роз-

Віталій Костенко

v.kostenko@pdmu.edu.ua

витком патології, розглядається як десинхроноз [8,9]. Гострий десинхроноз (ГД) триває в середньому 10-15 днів [9]. Прикладом такого стану може бути неузгодженість між ендogenousними циркадіанними ритмами внутрішніх годинників і зовнішнім середовищем, що призводить до порушень функціонального стану нирок [10] та може сприяти розвитку ХХН [11].

На функціонування циркадіанних осциляторів, за даними дослідників, істотно впливає світловий режим і характер харчування та пов'язана з ними пінеальна продукція мелатоніну [12,13], а також вживання певних харчових продуктів (глутамату, кофеїну, алкоголю та ін.) [14,15]. Нині відомо про здатність біофлавоноїду кверцетину збільшувати експресію генів, що контролюються годинником (Sirt1 і NR1D1), у молодих клітинах фібробластів [16], впливати на гени осцилятора (Bmal1, Clock і Cry1) та обмежувати циркадіанну десинхронізацію у печінці мишей [17].

Проте до цього часу залишається недостатньо з'ясованим вплив цих сполук на функції нирок, пов'язані з сечоутворенням, за умов ГД та СЗВ.

Мета роботи – дослідити вплив модуляторів циркадіанного ритму (мелатоніну, глутамату натрію та кверцетину) на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов ГД та ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої СЗВ.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 49 білих самцях щурів лінії Вістар масою 210–230 г, яких утримували за стандартних умов віварію (температура +22±2°C, вологість повітря 30–60%) з вільним доступом до води та їжі. Дослідження проводилося згідно з вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Щурів рандомно розподіляли на 7 груп по 7 тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин

№ групи дослідів	Умови дослідів (модель)	Режим освітлення	Введення модуляторів циркадіанного ритму або «плацебо»
1-ша	Контроль	12/12-годинний цикл «світло-темрява»	
2-та	Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 8-ми тижнів)	Дистильована вода, 1мл
3-га	Відтворення ГД	Зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом 7-ми діб)	Дистильована вода, 1мл
4-тя	Моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Дистильована вода, 1мл
5-та	Введення глутамату натрію протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Глутамат натрію (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 20 мг/кг [18]
6-та	Введення мелатоніну протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Мелатонін (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 5 мг/кг [19]
7-ма	Введення кверцетину протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Кверцетин (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 200 мг/кг [20]

Примітка: модулятори циркадіанного ритму або «плацебо» (дистильовану воду) вводили внутрішньошлунково (через зонд) щоденно перед ранковим годуванням протягом останнього тижня експерименту.
Скорочення: ГД – гострий десинхроноз, ЛПС – ліпополісахарид, СЗВ – системна запальна відповідь,

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi* ("Sigma-Aldrich, Inc.", США), який вводили по 0,4 мкг/кг маси тіла тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [21]. Протягом часу моделювання СЗВ тварин, як і контрольних, утримували на 12/12-годинному циклі «світло-темрява», використовуючи для стандартизації світлової фази світлодіодні лампи, що забезпечують загальний світловий потік 820 лм та освітленість 205 лк

Перед відтворенням ГД щурів протягом 3-х тижнів адаптували до нормального циклу «світло-темрява» (12 годин світло, 12 годин темрява). Потім протягом 7-ми днів моделювали зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше. При відтворенні ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ зсув циклу «світло-темрява» виконували впродовж останнього тижня моделювання СЗВ.

Функції нирок досліджували після відтворення моделі ЛПС-індукованої СЗВ та/або ГД за умов індукованого діурезу, який моделювали введенням у шлунок через відповідний зонд підігрітої до температури 37 °С водопровідної води в кількості 5% маси тіла. Для цього щурів поміщали на 2 год у металеві клітки з піддоном для збору сечі.

Після одержання сечі щурів декапітували під тіопенталовим наркозом вранці (9:00-11:00), що дає змогу мінімізувати вплив циркадіанних коливань досліджуваних показників. Тіопентал натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) вводили внутрішньоочередово у дозі 50 мг/кг маси тварини. Після цього щурів розтинали, отриману пункцією серця кров поміщали у флакони, що містили літій-гепарин (30 МО на 1 мл крові, «Скай Медика», Україна). Далі гепаринізовану кров центрифугували при кімнатній температурі (3000 г, 15 хв). Для подальшого аналізу використовували верхній шар сироватки.

Як маркер гострої відповіді на стрес оцінювали концентрацію в сироватці крові кортизолу, яку вимірювали за утворенням у реакції з нітросинім тетразолієм у метанолі в присутності тетраметилгідроксидпентагідрату аммонію хромогену червоно-

помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 510 нм [22]. Як маркер СЗВ досліджували вміст у сироватці крові білка гострої фази запалення церулоплазміну за методом, що базується на окисненні *p*-фенілендіаміну [23].

Вміст креатиніну в сироватці крові та сечі визначали за методом Поппера, а вміст натрію – колориметричним методом з використанням фосфо-назо III із застосуванням набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). На основі отриманих даних розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну, екскрецію натрію, абсолютну реабсорбцію натрію, його реабсорбцію проксимальними та дистальними канальцями.

Отримані результати було оброблено статистично за допомогою пакету програм Microsoft Office Excel із використанням додатку Real Statistics 2019. Для перевірки нормальності розподілу використовувався тест Шапіро-Вілка. Розраховували середнє арифметичне значення (М) та його стандартну похибку (SEM). Результати представлені у вигляді $M \pm SEM$. Оскільки віріаційні ряди мали нормальний розподіл, застосовували параметричний метод дисперсійного аналізу ANOVA, а також проводили попарний порівняльний аналіз груп за допомогою *t*-критерію Стюдента для незалежних вибірок та *post-hoc* аналіз за методом Тьюкі (Tukey's Honestly Significant Difference). Для уникнення помилки множинних порівнянь застосовувалась поправка Данна-Шідака. Різниця вважалась статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

Результати. Під час відтворення ГД на тлі СЗВ, спричиненої ЛПС, у сироватці крові спостерігалось зростання концентрації кортизолу та гострофазового білка церулоплазміну (табл. 2). Це відрізняє цю комбіновану патологію від наслідків окремого впливу десинхронізації циркадіанних ритмів та СЗВ. Зокрема, вміст у сироватці крові кортизолу був підвищений на 18,3% ($P < 0,001$) порівняно з результатами 3-ї групи. Водночас концентрація церулоплазміну перевищувала значення 2-ї групи на 12,2% ($P < 0,001$).

Таблиця 2

Вплив біологічно активних сполук на маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Умови досліджу	Концентрація кортизолу в сироватці крові, нмоль/л	Концентрація церулоплазміну в сироватці крові, мг/л
Контроль	19,21±1,51	274,8±13,7
Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	22,12±2,1	361,9±5,1 *
Відтворення ГД	26,11±0,51 *	328,0±20,8
Моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	30,89±0,86 *, **, ***	405,9±5,7 *, **, ***

<i>Продовження таблиці 2</i>		
Умови досліджу	Концентрація кортизолу в сироватці крові, нмоль/л	Концентрація церулоплазміну в сироватці крові, мг/л
Введення глютамату натрію протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	33,74±0,43 *, **, ***, ****	429,0 ±3,3 *, **, ***, ****
Введення мелатоніну протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	23,94±1,10 *, ****	244,8±18,2 **, ***, ****
Введення кверцетину протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	24,22±0,83 *, ****	261,4±29,7 **, ****

Примітка: (тут і в табл. 3-4): * P<0,05 порівняно зі значеннями контролю; ** P<0,05 порівняно зі значеннями 2-ї групи; *** P<0,05 порівняно зі значеннями 3-ї групи; **** P<0,05 порівняно зі значеннями 4-ї групи. Скорочення: ГД – гострий десинхроноз, ЛПС – ліпополісахарид, СЗВ – системна запальна відповідь,

Введення глютамату натрію після відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ ще більше погіршувало маркери гострого стресу та системного запалення. Вміст у сироватці крові кортизолу збільшувався на 9,2% (P<0,02) порівняно з результатами 4-ї групи. Тим часом, концентрація церулоплазміну перевищувала значення 4-ї групи на 5,7% (P<0,01).

При застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту концентрація кортизолу та церулоплазміну знижувався на 22,5% та 39,7% відповідно, що є вірогідно меншим за результати 4-ї групи. При введенні кверцетину вміст кортизолу та церулоплазміну також вірогідно зменшувався – на 21,6% та 35,6% відповідно щодо результатів 4-ї групи.

Величина індукованого діурезу (рис. 1) у контрольних тварин становила 2,9±0,1 мл/2 год х 100 г, при відтворенні ГД – 3,1±0,1 мл/2 год х 100 г. За умов ЛПС-індукованої СЗВ та моделювання на її тлі ГД індукований діурез збільшувався до 3,3±0,1 та 3,6±0,1 мл/2 год х 100 г відповідно. При введенні глютамату натрію за умов експерименту значення цього показника (3,4±0,1 мл/2 год х 100 г) вірогідно не відрізнялося від результату 4-ї групи, а при застосуванні мелатоніну (2,8±0,1 мл/2 год х 100 г) та кверцетину (2,9±0,1 мл/2 год х 100 г) було меншим на 22,2% та 19,4% відповідно (P<0,001) за значення 4-ї групи.

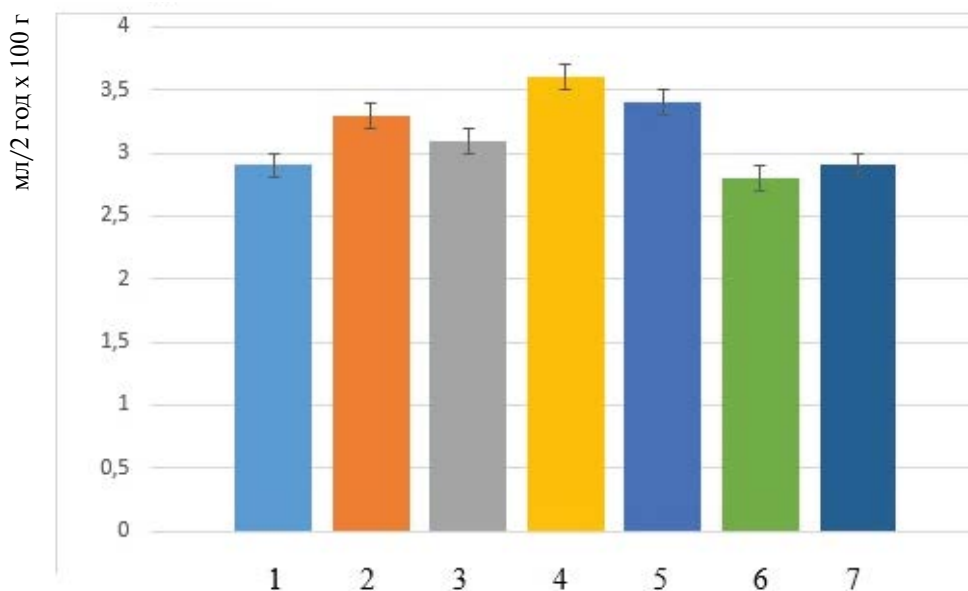


Рис. 1. Значення індукованого діурезу у контрольних тварин (1); після відтворення ЛПС-індукована СЗВ (2); ГД (3); ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4); введення після відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ глютамату натрію (5); мелатоніну (6) та кверцетину (7).

Для дослідження азотовидільної функції нирок вимірювали концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі, розраховували кліренс ендогенного креатиніну (табл. 3).

ватці крові та сечі, розраховували кліренс ендогенного креатиніну (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники азотовидільної функції нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Умови досліджу	Концентрація креатиніну в сироватці крові, мкмоль/л	Кліренс ендogenous креатиніну, мл/хв/100 г
Контроль	36,3±0,6	0,48±0,05
Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	40,3±1,4 *	0,43±0,02
Відтворення ГД	39,2±0,5 *	0,41±0,01
Моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	39,6±0,4 *	0,34±0,01 *, **, ***
Введення глутамату натрію протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	43,0±0,5 *, ****	0,28±0,01 *, **, ***, ****
Введення мелатоніну протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	34,9±1,4 **, ***, ****	0,44±0,03 ****
Введення кверцетину протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	34,5±1,3 **, ***, ****	0,47±0,02 ****

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та ГД, хоча і супроводжувалося зростанням концентрації креатиніну в сироватці крові, проте суттєво не впливало на значення ШКФ, розраховане за кліренсом ендogenous креатиніну. Водночас при моделюванні ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ ШКФ знижувалася на 29,2% (P<0,02) порівняно з контролем та була меншою на 20,9% (P<0,01) та 17,1% (P<0,001) за результати 2-ї та 3-ї групи.

При введенні глутамату натрію за умов експерименту концентрація креатиніну в сироватці

крові на 8,6% (P<0,001) перевищувала, а ШКФ на 17,6% (P<0,01) була меншою за значення 4-ї групи. Мелатонін і кверцетин, навпаки, знижували вміст креатиніну в сироватці крові на 11,9% і 12,9% (P<0,01) та збільшували ШКФ на 29,4% (P<0,01) і 38,2% (P<0,001) відповідно порівняно з результатами 4-ї групи.

Розвиток ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ супроводжувався зростанням екскреції натрію на 63,6% (P<0,01) порівняно з контролем, що на 52,5% (P<0,02) перевищувало значення 3-ї групи (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники натрійрегуляторної функції нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Умови досліджу	Екскреція натрію, мкмоль/хв/100 г	Реабсорбція натрію, мкмоль/хв/100 г		
		Абсолютна	Проксимальна	Дистальна
Контроль	0,55±0,08	74,8±7,8	71,2±7,7	3,7±0,1
Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	0,72±0,07	67,7±2,6	63,3±2,5	4,3±0,2 *
Відтворення ГД	0,59±0,09	67,0±2,7	62,8±2,5	4,2±0,2 *
Моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	0,90±0,06 *, ***, ****	51,3±1,7 *, ***, ****	46,8±1,7 *, ***, ****	4,5±0,1 *
Введення глутамату натрію протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	1,10±0,06 *, **, ***, ****	41,2±1,5 *, **, ***, ****	37,0±1,5 *, **, ***, ****	4,2±0,1 *
Введення мелатоніну протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	0,65±0,08 ****	69,7±3,8 ****	66,0±3,8 ****	3,8±0,1 **, ***, ****
Введення кверцетину протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	0,48±0,06 ****	74,4±4,2 ****	70,6±4,1 ****	3,8±0,1 **, ***, ****

Абсолютна реабсорбція іонів натрію за таких обставин зменшувалася на 31,4% ($P < 0,02$) щодо контролю, вочевидь, за рахунок проксимальної реабсорбції, яка зменшувалася на 34,3% ($P < 0,01$). При цьому абсолютна реабсорбція іонів натрію на 24,2 і 23,4% була нижчою ($P < 0,001$) порівняно з результатами 2-ї та 3-ї груп відповідно.

Введення глутамату натрію за умов експерименту суттєво погіршувало натрій-регулювальну функцію нирок. Це проявлялося у збільшенні екскреції натрію на 22,2% ($P < 0,05$), зниженні абсолютної реабсорбції цього іону на 19,7% ($P < 0,001$), а також у зменшенні його реабсорбції проксимальними каналцями на 20,9% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями 4-ї групи. Водночас компенсаторно дещо зростала дистальна реабсорбція натрію. Мелатонін і кверцетин істотно зменшували екскрецію цього катіону на 27,8% ($P < 0,05$) і 46,7% ($P < 0,001$), підвищували його абсолютну реабсорбцію на 35,9 і 45,0% ($P < 0,001$) та реабсорбцію проксимальними каналцями на 41,0 і 50,9% ($P < 0,001$) відповідно порівняно з результатами 4-ї групи.

Обговорення. Наше дослідження показало, що відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшує у сироватці крові вміст кортизолу та церулоплазміну. Кортизол вважається ключовим гравцем циркадіанної системи, який впливає майже на всі тканини та органи організму [24] та контролює фізіологічні циклічні процеси, включаючи функції нирок [25]. За умов дії світлового подразника його концентрація зворотно корелює з вмістом мелатоніну [26]. Кортизоловий статус вважається об'єктивним біологічним маркером стресової реакції [27], тоді як зростання концентрації церулоплазміну розглядається як чутливий тест на розвиток СЗВ [2].

В останні роки показано, що розлади, асоційовані зі стресом (зокрема, посттравматичний стресовий розлад), збільшують ризик гострого пошкодження нирок та ХХН, що обґрунтовує доцільність одночасного моніторингу маркерів як стресу (концентрації кортизолу), так і функції нирок [27]. Дослідження церулоплазміну в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів розглядається як повноцінний маркер хронічного низькоступеневого запалення та активації вродженого імунітету [28].

Наше дослідження показало, що введення глутамату натрію після відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно погіршує маркери гострого стресу та СЗВ: збільшує у сироватці крові вміст кортизолу та церулоплазміну. Ці зміни узгоджуються з даними літератури щодо здатності глутамату індукувати експресію генів циркадіанного осцилятора *Per1* та *Per2* [29], які впливають на імунну систему та розвиток СЗВ [30]. Примітно, що дія глутамату на циркадіанні ритми електричної активності нейронів супрахізматичних ядер гіпота-

ламусу імітує їх фазовий зсув, характерний для дії світлового чинника [31].

Відновлення концентрації мелатоніну, за нашими даними, позитивно впливає на вміст кортизолу та церулоплазміну за умов експерименту, що підтверджує функціональний зв'язок між епіфізом і наднирковими залозами [26] та оборотний характер осі «імунна система – епіфіз» [32].

Раніше повідомлялося, що поліфеноли здатні підвищувати концентрацію мелатоніну за умов цілодобового освітлення шурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, що супроводжується розвитком СЗВ [12]. Таку дію поліфенолів пов'язують з їх здатністю пригнічувати активацію NF-κB та обмежувати його негативний вплив на біосинтез мелатоніну. Важливо зауважити, що кверцетин стимулює експресію генів *SIRT1* та *NR1D1*, які є регуляторами центрального годинника [16]. Підвищення експресії гена *SIRT1* зменшує активність низки прозапальних та прооксидантних факторів транскрипції, таких як NF-κB, FOXO, STAT3 і p53, тим самим стримуючи розвиток СЗВ [33].

Моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ на відміну від окремої дії цих чинників істотно зменшувало ШКФ та реабсорбцію натрію, головним чином, за рахунок його проксимальної реабсорбції.

Багато фізіологічних функцій нирок, включаючи нирковий кровотік, ШКФ, нирковий кортико-медулярний осмотичний градієнт, каналцевий транспорт води та електролітів, демонструють циркадіанні ритми і, на думку дослідників, керуються, принаймні частково, внутрішнім нирковим годинником [6]. Десинхронізація у роботі центрального та периферичного осциляторів, зокрема, через порушення секреції мелатоніну, закономірно викликає дисфункцію нирок. Цьому також сприяє пошкодження клітин активними формами кисню та нітрогену, вироблення яких значно зростає за умов СЗВ [34], пошкодження цими агентами аквапоринів та механізмів іонного транспорту в канальцях нефрону [35, 36].

Введення шурам глутамату натрію, який змінює експресію генів центрального осцилятора та активує прозапальні фактори транскрипції, наприклад, NF-κB [31,37], відповідно до наших даних, призводило до значно більшого зниження ШКФ та реабсорбції натрію, ніж це спостерігалось після відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ. За даними інших дослідників, за умов природного освітлення шурів лише довготривале споживання глутамату натрію у значно вищій дозі (320 мг/кг маси тіла) виявляє суттєве порушення екскреторної функції нирок, що автори пов'язують з розвитком оксидативного стресу [38].

Мелатонін і кверцетин, навпаки, є ефективними засобами корекції порушень функціонального стану нирок, що вочевидь пов'язано як з їх

зданістю впливати на гени центрального та периферичного годинника [5,16], пригнічувати прозапальні та прооксидантні транскрипційні фактори [2,32], так і безпосередньо усувати наслідки оксидативно-нітрозативного стресу в біологічних системах [39,40].

Раніше було показано, що введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 7 діб після відтворення щурам цукрового діабету 2-го типу нормалізує екскреторну функцію нирок, запобігає хронічному розвитку в них оксидативного стресу [41]. Застосування кверцетину у дозі 100 мг/кг значно покращує маркери ренальної функції та обмежує пошкодження нирок, спричинене диклофенаком, що дослідники також пов'язують з модуляцією оксидативного стресу та зменшенням запальної реакції [42]. Отримані в цьому дослідженні результати узгоджуються також з даними інших науковців, які обґрунтовують нефропротективну дію мелатоніну [43] та кверцетину [44].

Ми усвідомлюємо певні обмеження цього дослідження. Експериментальні моделі, що використовувалися у дослідженні, не можна вважати повноцінним відтворенням патологічних процесів у пацієнтів з ознаками системного запалення та світлозалежними порушеннями біологічного годинника. Тому для підтвердження отриманих результатів потрібні додаткові клінічні дані. Оскільки в цьому дослідженні вивчалися ефекти модуляторів циркадіанного ритму при комбінованій дії ГД та ЛПС-індукованої СЗВ, оцінка ефектів мелатоніну, глутамату натрію та кверцетину при окремому впливі цих факторів вимагає спеціального експериментального дизайну, що включає додаткові контрольні групи.

Висновки:

Відтворення ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ істотно збільшує вміст кортизолу та церулоплазміну більшою мірою, ніж це відбувається при окре-

мих дії патогенних чинників. Ці зміни супроводжуються суттєвим зростанням індукованого діурезу, зменшенням ШКФ та реабсорбції натрію (за рахунок дисфункції проксимальних каналців).

Введення глутамату натрію за умов експерименту значно погіршує показники гострого стресу та гострофазової реакції при одночасному більш значному зниженні ШКФ та реабсорбції натрію порівняно з відтворенням ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту суттєво зменшує в сироватці крові концентрацію кортизолу та церулоплазміну, нормалізує індукований діурез і ШКФ, знижує екскрецію натрію, збільшує його реабсорбцію за рахунок функції проксимальних каналців.

Декларація етики. Протокол дослідження був розглянутий та затверджений комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол №199 від 25 листопада 2021 р.).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження є фрагментом НДР кафедри патофізіології ПДМУ «Високо- та низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції» (державний реєстраційний номер: 0124U000092).

Інформація про внесок кожного учасника.

О.М. Гутнік: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті;

О.В. Сілюка: статистичний аналіз отриманих даних;

Д.О. Хміль: проведення експерименту, лабораторні дослідження;

В.О. Костенко: концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою.

Література (References):

1. *Kadatane SP, Satariano M, Massey M, Mongan K, Raina R.* The Role of Inflammation in CKD. *Cells.* 2023; 12(12):1581. doi:10.3390/cells12121581.
2. *Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, et al.* Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.
3. *Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S, et al.* Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021 May 5;11(5):419. doi: 10.3390/life11050419.
4. *Stenvinkel P, Chertow GM, Devarajan P, Levin A, Andreoli SP, Bangalore S, et al.* Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2. *Kidney Int Rep.* 2021 May 4;6(7):1775-1787. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.023.
5. *Mohandas R, Douma LG, Scindia Y, Gumz ML.* Circadian rhythms and renal pathophysiology. *J Clin Invest.* 2022 Feb 1;132(3):e148277. doi: 10.1172/JCI148277.
6. *Costello HM, Johnston JG, Juffre A, Crislip GR, Gumz ML.* Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1669-1701. doi: 10.1152/physrev.00045.2021.
7. *Castagna A, Pizzolo F, Chiecchi L, Morandini F, Channavajhala SK, Guarini P, et al.* Olivieri O.

- Circadian exosomal expression of renal thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) and prostasin in healthy individuals. *Proteomics Clin Appl.* 2015 Jun;9(5-6):623-629. doi: 10.1002/prca.201400198.
8. *Bazhanova ED.* Desynchronosis: Types, Main Mechanisms, Role in the Pathogenesis of Epilepsy and Other Diseases. *Life (Basel).* 2022; 12(8):1218. doi: 10.3390/life12081218.
 9. *Dzerzhynsky ME, Vareniuk IM, Demianchuk NV.* Chronobiology and Chronomedicine: A textbook. Kyiv; 2023. 353 p. [In Ukrainian].
 10. *Izmailova O, Kabaliev A, Shynkevych V, Shlykova O, Kaidashev I.* PPAR γ agonist pioglitazone influences diurnal kidney medulla mRNA expression of core clock, inflammation-, and metabolism-related genes disrupted by reverse feeding in mice. *Physiol Rep.* 2022 Dec;10(23):e15535. doi: 10.14814/phy2.15535.
 11. *Ran J, Tao C, Zhang S, Chen Q, Yang P, Hu Y, et al.* Circadian syndrome is associated with the development of chronic kidney disease and rapid decline in kidney function in middle-aged and elder adults: a China nationwide cohort study. *J Nutr Health Aging.* 2024;28(1):100011. doi: 10.1016/j.jnha.2023.100011.
 12. *Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V.* Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology.* 2023 Feb; 30(1):37-47. doi: 10.3390/pathophysiology30010005.
 13. *Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Kostenko V.* Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(1):48-54. doi: 10.46389/rjd-2023-1217.
 14. *He S, Zhang X, Qu S.* Glutamate Transporters, and Circadian Rhythm Sleep Disorders in Neurodegenerative Diseases. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(1):175-181. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00419.
 15. *Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R.* Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res.* 2012;56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.17252.
 16. *Okada Y, Okada M.* Quercetin, caffeic acid and resveratrol regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells. *Mol Biol Rep.* 2020 Feb;47(2):1021-1032. doi: 10.1007/s11033-019-05194-8.
 17. *Li R, Wang G, Liu R, Luo L, Zhang Y, Wan Z.* Quercetin improved hepatic circadian rhythm dysfunction in middle-aged mice fed with vitamin D-deficient diet. *J Physiol Biochem.* 2024 Feb;80(1):137-147. doi: 10.1007/s13105-023-00990-0.
 18. *Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, et al.* The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1466-1470. doi: 10.36740/WLek202206107.
 19. *Favero G, Trapletti V, Bonomini F, Stacchiotti A, Lavazza A, Rodella LF, et al.* Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 29;18(7):1389. doi: 10.3390/ijms18071389.
 20. *Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO.* Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-690. doi: 10.36740/WLek202203121.
 21. *Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO.* Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek.* 2018;71(4):869-873.
 22. *Tu E, Pearlmutter P, Tiangco M, Derosé G, Begdache L, Koh A.* Comparison of Colorimetric Analyses to Determine Cortisol in Human Sweat. *ACS Omega.* 2020 Mar 31;5(14):8211-8218. doi: 10.1021/acsomega.0c00498.
 23. *Kaidashev IP,* editor. *Methods of clinical and experimental research in medicine.* Poltava; 2003. 320 p. [In Ukrainian].
 24. *Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al.* Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 14;18(2):676. doi: 10.3390/ijerph18020676.
 25. *Sagmeister MS, Harper L, Hardy RS.* Cortisol excess in chronic kidney disease - A review of changes and impact on mortality. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 17;13:1075809. doi: 10.3389/fendo.2022.1075809.
 26. *Rahman SA, Wright KP Jr, Lockley SW, Czeisler CA, Gronfier C.* Characterizing the temporal dynamics of melatonin and cortisol changes in response to nocturnal light exposure. *Sci Rep.* 2019;9:19720. doi: 10.1038/s41598-019-54806-7.
 27. *Su G, Song H, Lanka V, Liu X, Fang F, Valdimarsdóttir UA, Carrero JJ.* Stress Related Disorders and the Risk of Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan 13;6(3):706-715. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.032.
 28. *Mohiuddin SS, Manjrekar P.* Role of ceruloplasmin as a low grade chronic inflammatory marker and activated innate immune system in pathogenesis of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*

- Control. 2018;5(4):148-153. doi: 10.15406/jdm-dc.2018.05.00155.
29. Sanggaard KM, Hannibal J, Fahrenkrug J. Serotonin inhibits glutamate- but not PACAP-induced per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night. *Eur J Neurosci.* 2003 Mar;17(6):1245-1252. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02562.x.
 30. Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System. *J Mol Biol.* 2020 May 29;432(12):3700-3713. doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.044.
 31. Spurny-Dworak B, Reed MB, Handschuh P, Vanicek T, Spies M, Bogner W, et al. The influence of season on glutamate and GABA levels in the healthy human brain investigated by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Hum Brain Mapp.* 2023 Apr 15;44(6):2654-2663. doi: 10.1002/hbm.26236.
 32. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor κ B (NF- κ B) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci.* 2013 May 24;14(6):10979-10997. doi: 10.3390/ijms140610979.
 33. Poulouse N, Raju R. Sirtuin regulation in aging and injury. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1852(11):2442-2455. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.017.
 34. Frenkel' YD, Zyuzin VO, Chernov VS, Kostenko VO. Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):20-27. doi: 10.15407/fz68.01.020. [In Ukrainian].
 35. Tamma G, Valenti G, Grossini E, Donnini S, Marino A, Marinelli RA, et al. Aquaporin Membrane Channels in Oxidative Stress, Cell Signaling, and Aging: Recent Advances and Research Trends. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Mar 27;2018:1501847. doi: 10.1155/2018/1501847.
 36. Gonzalez-Vicente A, Hong N, Garvin JL. Effects of reactive oxygen species on renal tubular transport. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):F444-F455. doi: 10.1152/ajprenal.00604.2018.
 37. Al-Husseini AMH, Al-Waely LAM, Kazem AAA, Mashkooor NR. Environmental effects of monosodium glutamate on (NF- B) levels in the male reproductive system of rats. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 2022;1029:012024. doi: 10.1088/1755-1315/1029/1/012024.
 38. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairroj K, Prathaphan P, et al. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon.* 2022 Oct 5;8(10):e10972. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10972.
 39. Kuznetsova TY, Solovyova NV, Solovyov VV, Kostenko VO. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. *Ukr Biochem J.* 2017 Nov-Dec;89(6):22-30. doi: 10.15407/ubj89.06.022.
 40. Qi W, Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules.* 2022 Oct 3;27(19):6545. doi: 10.3390/molecules27196545.
 41. Semenko AV, Murdasov YV, Kirichenko SV, Zhyliuk VI, Ushakova GA. Influence of melatonin on the kidneys of rats with experimental diabetes mellitus type 2. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2020;11(3):384-391. doi: 10.15421/022059.
 42. Izak-Shirian F, Najafi-Asl M, Azami B, Heidarian E, Najafi M, Khaledi M, et al. Quercetin exerts an ameliorative effect in the rat model of diclofenac-induced renal injury through mitigation of inflammatory response and modulation of oxidative stress. *Europ J Inflamm.* 2022;20:1-10. doi: 10.1177/1721727X221086530.
 43. Markowska M, Niemczyk S, Romejko K. Melatonin Treatment in Kidney Diseases. *Cells.* 2023 Mar 8;12(6):838. doi: 10.3390/cells12060838.
 44. Chen YQ, Chen HY, Tang QQ, Li YF, Liu XS, Lu FH, et al. Protective effect of quercetin on kidney diseases: From chemistry to herbal medicines. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 2;13:968226. doi: 10.3389/fphar.2022.968226.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

**V. Driianska, S. Pasyechnikov, K. Nurimanov, M. Mitchenko,
L. Startseva, G. Kononova, N. Sevastyanova, O. Shulyak**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.09

Indicators of disability resulting from urological diseases among patients in Ukraine and its regions

State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Driianska V, Pasyechnikov S, Nurimanov K, Mitchenko M, Startseva L, Kononova G., et al. Indicators of disability resulting from urological diseases among patients in Ukraine and its regions. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):62-73. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.09.

Abstract. *The purpose of the work was to analyze the dynamics of indicators of primary disability due to diseases of the genitourinary system among the adult population of Ukraine, to determine regional features, including depending on age and established groups.*

Materials and methods. *The dynamics of the absolute and relative data of those initially recognized as disabled due to diseases of the genitourinary system in Ukraine and five regions as a whole from 2018 to 2022 years are presented, comparing the results of 2008. The peculiarities of the indicators of the regions and Kyiv were analyzed, for which official reporting data was used, and collections on the main indicators of urological care in Ukraine.*

Results. *A significant increase in the absolute and relative number of initially recognized disabled persons in adulthood, including among persons of working age, was established, both in the period 2018-2022 and during 15 years when comparing 2022 and 2008 ($p < 0.001$); the largest percentage is registered in the Western and South-Eastern regions.*

Most of the initially recognized disabled persons for the period 2018-2022 years are of working age - the average pre-retirement period and up to 40 years, and there is no significant difference between this period ($p > 0.05$); over the past 15 years, there has been a trend towards an increase in disabled persons of retirement age ($p = 0.087$). In the 2022 year, Kyiv ranked first in terms of the percentage of disabled people of retirement age, which increased for the period 2008-2022 years from 9.5 to 34.2% ($p < 0.001$) due to a decrease - up to 40 years old, the indicators significantly exceeded those compared to all regions ($p < 0.05$) except for North-East ($p = 0.161$). Probable growth in 2018 and 2022 of the relative number of disabled people in the 1st grade compared to 2008 is shown - both in Ukraine as a whole ($p = 0.004$ and $p = 0.004$, respectively), and in each region ($p < 0.05$) and Kyiv ($p < 0.001$ and 0.002), which is an important medical and social problem.

Conclusions. *The determined indicators of disability and their regional features allow us to substantiate the relevant programs for the development of the urological service for the prevention and timely treatment of diseases of the genitourinary system in order to reduce the share of the disabled population and improve their quality of life.*

Key words: *disability, diseases of the genitourinary system, regional features, urological care.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© V. Driianska, S. Pasyechnikov, K. Nurimanov, M. Mitchenko, L. Startseva, G. Kononova, N. Sevastyanova, O. Shulyak, 2024.

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianska@gmail.com



© Дріянська В. Є., Пасечніков С. П., Нуріманов К. Р., Мітченко М. В., Старцева Л. М., Кононова Г. Є., Севастьянова Н. А., Шуляк О. В., 2024

УДК: 614.2:616.6-036.865(477)

В.Є. Дріянська, С.П. Пасечніков, К.Р. Нуріманов, М.В. Мітченко, Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова, Н.А. Севастьянова, О.В. Шуляк.

Показники інвалідності внаслідок урологічних захворювань пацієнтів в Україні та її регіонах

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України», Київ, Україна

Резюме. *Мета дослідження: проаналізувати динаміку показників первинної інвалідності, зумовленої захворюваннями сечостатевої системи, серед дорослого населення України, визначити регіональні особливості, в тому числі залежно від віку та встановлених груп.*

Матеріали і методи. Представлена динаміка абсолютних та відносних даних первинно визнаних інвалідами внаслідок захворювань сечостатевої системи в цілому по Україні та п'яти регіонам з 2018 по 2022 р., у порівнянні з 2008 р. Аналізувались особливості показників областей та м. Києва, для чого використовували дані офіційної звітності та збірників по основним показникам урологічної допомоги в Україні.

Результати. Встановлено достовірне підвищення абсолютної та відносної кількості первинно визнаних інвалідів у дорослому віці, в тому числі серед осіб працездатного віку, як у період 2018–2022 рр., так і протягом 15 років при порівнянні 2022 р з 2008 р ($p < 0,001$); найбільший відсоток реєструється в Західному та Південно-Східному регіонах.

Більшість первинно визнаних інвалідів за період 2018–2022 рр. припадає на працездатний вік - середній передпенсійний період та до 40 років, і достовірної різниці між цими роками немає ($p \geq 0,05$); протягом 15 років відбувається тенденція до збільшення кількості інвалідів пенсійного віку ($p = 0,087$). Місто Київ у 2022 р. посідало перше місце за відсотком інвалідів пенсійного віку, який зріс з 2008 р. від 9,5 до 34,2% ($p < 0,001$) за рахунок зниження кількості осіб віком до 40 років, показники достовірно перевищували такі порівняно з усіма регіонами ($p < 0,05$) окрім Північно-Східного ($p = 0,161$).

Показано вірогідне зростання в 2018 та 2022 рр. відносного числа інвалідів І групи у порівнянні з 2008 р - як по Україні в цілому (відповідно, $p = 0,004$ та $p = 0,004$), так і в кожному регіоні ($p < 0,05$) і місті Києві ($p < 0,001$ та $0,002$), що є додатковим аспектом важливої медико-соціальної проблеми.

Висновки. Визначені показники інвалідності та їх регіональні особливості дозволяють обґрунтувати відповідні програми розвитку урологічної служби для профілактики та своєчасного лікування захворювань сечостатевої системи з метою зниження частки непрацездатного населення та підвищення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: інвалідність, захворювання сечостатевої системи, регіональні особливості, урологічна допомога.

Актуальність теми. Інвалідність є важким тягарем не тільки для осіб з втраченим потенціалом здоров'я та працездатності, але і проблемою суспільства в цілому через суттєві економічні збитки для країни, особливо в важких умовах сьогодення [1]. Наразі рівень інвалідності жителів планети складає понад мільярд осіб або 15%. За даними ВООЗ, інвалідність – тягар захворювань, поширеність яких зростає разом із зростанням чисельності населення похилого та старечого віку [2].

На даний час, медико-соціальна експертиза та комплексна реабілітація потребують сучасних науково-обґрунтованих рішень щодо більш ефективною медичної та соціально-економічної допомоги для профілактики інвалідизації та підвищення якості життя осіб з вже отриманою інвалідністю,

що є важливим напрямком діяльності будь якої цивілізованої країни [3].

В 2006 р. Генеральною Асамблеєю ООН прийнята Конвенція про права осіб з інвалідністю (Резолюція ГАА/RES/61/106), що вважається міжнародним договором у галузі прав людини. Україна входить у число 158 країн, що підписали та ратифікували цей документ. З 2016 р. вступила в силу прийнята усіма країнами програма «Цілі сталого розвитку» на період до 2030 р. Базовою, глобальною складовою її став документ «Ніхто не буде забутий», яким передбачено прийняття стратегій, спрямованих на удосконалення всебічних заходів щодо забезпечення покращення умов та якості життя осіб з інвалідністю.

За поданням МОЗ України наприкінці 2023 р. уряд прийняв план реформування медико-соціальної експертної комісії (МСЕК), і з 2025 р. будуть запроваджені інші підходи до проведення експертизи та встановлення інвалідності.

Зважаючи на поширеність хвороб сечостатевої системи (ССС) особливої уваги потребують питання вдосконалення організації спеціалізованої урологіч-

Вікторія Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

ної допомоги, в тому числі для зниження інвалідації пацієнтів, і цим напрямком протягом останніх років успішно займається ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова НАМН України» [4, 5]. І, за нашими попередніми даними, структура причин інвалідності на тлі патології ССС (за винятком хронічних гломерулонефриту та піелонефриту) наступна - перші три місця посідають сечокам'яна хвороба (СКХ), полікістоз, єдина нирка, наступні три — гідронефроз, уроджені вади й стриктура сечівника. З віком збільшується частота випадків при СКХ, полікістозі, гідронефрозі, стриктурі сечівника й зменшується — при уроджених вадах і єдиній нирці [6]. Особливої уваги в умовах сьогодення з негативною динамікою народжуваності та підвищенням загроз неплідності потребують патології передміхурової залози (ПЗ) - хронічні простатити та гіперплазія ПЗ як можливі предиктори онкопатології та подальшої інвалідації, що ускладнює наявні соціально-економічні проблеми.

Актуальність наших досліджень зумовлена необхідністю подальшого вивчення динаміки інвалідації з урахуванням вікових особливостей, ступенів важкості та поширеності в регіонах для вживання необхідних організаційно-методичних заходів системи охорони здоров'я України.

Мета дослідження: проаналізувати динаміку показників первинної інвалідності, зумовленої захворюваннями сечостатевої системи, серед дорослого населення України, визначити регіональні особливості, в тому числі залежно від віку та встановлених груп.

Матеріали та методи. Проведено аналіз інвалідності внаслідок урологічної патології серед дорослого населення України, регіональних особливостей за період 2018–2022 роки, порівняння показників 2022 року з такими в 2008 р. Джерелом даних була офіційна звітна форма №14 «Звіт про причини інвалідності, показання до медичної, професійної, соціальної реабілітації» Держкомстату України, статистичні збірники [7-9]. Вивчалися абсолютні та відносні величини для визначення тенденції формування первинно визнаних інвалідами. Серед населення 18 років і старше виділялись особи працездатного віку, які розподілено на наступні групи: до 40 років; 40–55 (жінки) та 40–60 (чоловіки). Крім того, враховувалась важкість інвалідності за її групами (I, II, III). Отримані дані розглядалися як в цілому по Україні, так й в кожному із п'яти її регіонів, а також за областями, що входять до їх складу, і окремо столиці.

Для статистичної обробки за допомогою пакета програм “SPSS for Windows. Версія 11” та “MedStat” використовували параметричні критерії статистики (тест Ст'юдента) або непараметричні (критерій Уїлкоксона), критерій хі-квадрат, порівняння долі для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йейтса); достовірною вважали різницю $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити особливості інвалідації внаслідок неонкологічних урологічних захворювань із обґрунтуванням заходів профілактики та зниження стійкої втрати працездатності серед дорослого населення України» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з питань етики ДУ “Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України” (Протокол № 7 від 04.11.2022 р.).

Результати та їх обговорення. Показники інвалідності урологічних пацієнтів за період 2008-2017 рр. продемонстровано раніше [4]. Наразі проведено аналіз подальшої динаміки 2018-2022 рр. та порівняння з 2008 р. Загальна кількість та регіональна структура первинно визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи серед дорослого населення України надано в таблиці 1. Так, в 2018 р. зареєстровано 1830 інвалідів, а в 2022 р. — 2372, тобто підвищилась їх кількість на 29,6% за останні 5 років, і різниця абсолютної кількості інвалідів серед усіх осіб у віці 18+ достовірна ($p < 0,001$). Загальна кількість первинно визнаних інвалідами в 2008 р. становила 2368, а для порівняння (без даних по АР Крим та м. Севастополь) — 2265, що достовірно менше даних 2022 р. на 4,5%, їх відносна кількість за 15 років значно зросла — від 0,0064% до 0,0081% ($p < 0,001$).

Інвалідність формується переважно особами працездатного віку, що потребує особливої уваги з огляду не тільки на прямі витрати на лікування та реабілітацію інвалідів, але й на економічні зв'язки із «виключенням» їх із виробничого процесу. В 2018 р. вперше виявлених працездатних інвалідів нараховувалось 1519 осіб проти 1967 в 2022 р., тобто їх кількість підвищилась на 29,5%, різниця відносної кількості інвалідів серед усіх працездатних на той рік достовірна ($p < 0,001$). Порівняння абсолютного показника з 2008 р. виявило зменшення на 4,2% упродовж 15 років, але одночасне достовірне збільшення відносного рівня інвалідів працездатного віку в країні за 15 років з 0,0077% до 0,0094% ($p < 0,001$) можемо пояснити популяційними проблемами останніх років — зниженням народонаселення України, в тому числі через бойові дії.

Питома вага (%) первинної інвалідності дорослого/працездатного населення України внаслідок хвороб сечостатевої системи серед усіх первинно визнаних інвалідами наступна: 2018 р. — 1,3/1,3; 2019 р. — 1,4/1,3; 2020 р. — 1,3/1,4; 2021 р. — 1,4/1,6; 2022 р. — 1,5/1,8. Достовірної різниці між 2018 та 2022 рр. не встановлено ($p = 0,85$ і $p = 0,470$, відповідно).

Зважаючи на значення регіональної децентралізації проаналізовано розподіл показників інвалідності відповідно до окремих адміністративних територій - регіонів, які складаються з наступних областей: Західний — Волинська, Закарпатська,

Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька; Центральний – Вінницька, Житомирська, Київська, Хмельницька, Черкаська; Північно-Східний – Полтавська, Сумська, Черні-

гівська; Південно-Східний – Донецька, Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Луганська, Харківська; Південний – Миколаївська, Одеська, Херсонська (табл. 1).

Таблиця 1

Регіональна структура первинно визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи в різні роки

Регіони	Населення 18 років і старше, %			Населення працездатного віку, %		
	2008	2018	2022	2008	2018	2022
Західний	28,0	28,7	42,0	29,3	30,3	43,9
Центральний	18,8	19,5	17,9	17,6	19,0	18,2
Північно-Східний	6,9	7	6,3	7,2	6,9	5,6
Південно-Східний	30,3	27,3	16,4	29,8	26,7	16,0
Південний	11,4	10,5	11,1	11,5	11,1	11,3
м. Київ	4,6	7,0	6,3	4,6	6,0	5,0
Україна (абс.)	2265	1830	2372	2053	1519	1967

Аналіз засвідчив, що подібно до 2008 р. найбільший відсоток інвалідів серед дорослого населення спостерігається в Західному та Південно-Східному регіонах. В Західному регіоні виявлено тенденції до підвищення в 2022 р. порівняно з 2018 р. відносного числа первинно визнаних інвалідами в дорослому віці, в т.ч. працездатних (відповідно, $p=0,054/0,085$) з достовірною різницею в порівнянні з 2008 р. ($p=0,050/0,040$). В той же час, в Південно-Східному регіоні відмічено для обох показників тенденцію до зниження в період 2018–2022 рр. ($p=0,085$) з достовірно нижчим відсотком порівняно з 2008 р. ($p=0,029$). Динаміки показників в інших регіонів не зафіксовано.

Третє місце упродовж 15 років займає Центральний регіон, а надалі – Південний, Північно-Східний (достовірної динаміки в них не виявлено) та м. Київ.

В Києві порівняно з 2008 р. спостерігається достовірне підвищення абсолютної кількості інвалідів серед дорослого населення як в 2018 ($p<0,001$), так і 2022 ($p=0,005$) роках, різниці упродовж останніх 5 років не було ($p=0,390$); тенденція до зростання серед осіб працездатного віку в 2018 р. від 2008 р. ($p=0,074$). Але різниці відносної їх кількості (%) в столиці та в масштабах країни не виявлено для 2018 ($p=0,536/1,000$) та 2022 ($p=0,747/1,000$) років.

Індивідуальний аналіз підтвердив, що в кожному регіоні ті самі області, що й в 2008 р., перші за чисельністю інвалідів. В Західному до таких відносяться і складають відносно всієї країни в 2018 та 2022 рр. - Львівська (відповідно, 12,0% та 21,7%, тенденція до зростання $p=0,090$) і Рівненська (3,9% та 2,0%), в Центральному – Київська (4,9% та 4,8%) і Вінницька (6,7% та 3,4%), в Північно-Східному – Полтавська (3,1% та 1,9%), в

Південно-Східному – Дніпропетровська (6,9% та 6,7%), Харківська (5,5% та 3,3%), Запорізька (4,8% та 4,0%), в Південному – Одеська (6,9% та 9,0%).

На перераховані області приходиться до 30–50% усіх інвалідів того чи іншого регіону. Серед осіб із первинно встановленою стійкою втратою працездатності в Західного регіоні на Львівську область припадало від 41,8% в 2018 р. до 51,6% в 2022 р. ($p<0,001$); якщо порівнювати з 2008 р. – 30,2%, то різниці в 2018 р. не було ($p=0,105$), тоді як в 2022 р. показник достовірно вище ($p=0,003$). В Закарпатській області, навпаки, показники відповідно становили лише 8,6% в 2018 р. з тенденцією до підвищення в 2022 р. – 11,5% в 2022 р. ($p=0,086$); порівняно з 2008 р. – 10,8% - різниці за цей період (2008-2022 рр.) не було ($p=1,000$).

В Центральному регіоні у двох із п'яти областей його складу (Вінницька та Київська) виявлено 53,9% в 2018 р. та 46,0% в 2022 р. від усіх первинно визнаних інвалідами ($p=0,323$), різниця обох показників з 2008 р. недостовірна - 43,5% ($p=0,203$ та $p=0,888$). В Південному регіоні – лише в Одеській області відбувається збільшення з 66,1% в 2018 р. до 82% в 2022 р. ($p<0,001$), в Південно-Східному – в Дніпропетровській області – також збільшення показника від 25,5% в 2018 р. до 40,4% в 2022 р. ($p<0,001$).

Аналіз складу осіб, первинно визнаних інвалідами, за віковими періодами виявив, що більшість, незалежно від статі, приходиться на середній, пенсійний період життя (у жінок 40–55 років, у чоловіків 40–60 років). Так, в цілому за 2018-2022 рр. їх питома вага майже не змінилася – 54,6% та 52,1%, осіб до 40 років – 28,4% та 30,8%, а у осіб пенсійного віку – 17,0% та 17,1% (рис. 1). Достовірної різниці між групами в досліджений період часу не було.

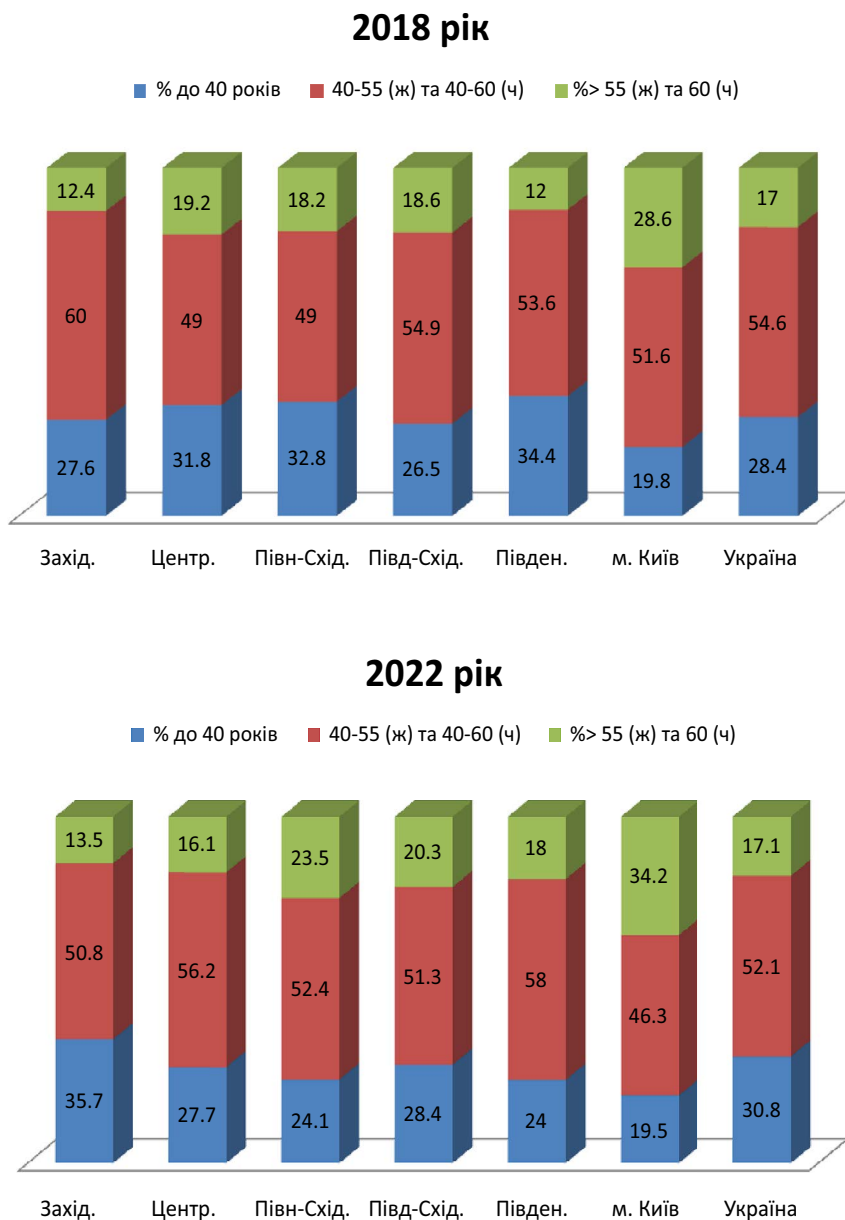


Рис. 1. Регіональна динаміка розподілу осіб, вперше визнаних інвалідами, внаслідок хвороб сечостатевої системи в залежності від віку.

Аналіз по регіонах виявив у 2018 р. достовірно більш високий рівень інвалідів пенсійного віку в м. Києві порівняно з Південним регіоном ($p=0,005$) та тенденцію до підвищення – з Західним ($p=0,065$). Різниця за таким показником в м. Києві у 2022 р. не було ($p=0,543$), але він достовірно перевищував дані Південно-Східного ($p<0,001$), Центрального ($p=0,005$), Південного та Західного ($p=0,016$) регіонів (рис. 1).

Порівняння показників 2022 р. (рис. 1) з 2008 р. показало достовірне підвищення відносного числа інвалідів пенсійного віку в Києві від 9,5% до 34,2% ($p<0,001$) за рахунок зниження кількості осіб до 40 років від 38,1% до 19,5% ($p=0,005$), Північно-Східному регіоні від 5,3% до 23,5% ($p<0,001$) за рахунок

зниження кількості осіб до 40 років від 41,9% до 24,1% ($p=0,011$), тенденцію до підвищення інвалідів-пенсіонерів у Західному (від 5,6%, $p=0,099$) та Південно-Східному (від 10,7%, $p=0,075$) регіонах. Взагалі цей показник по Україні упродовж 15 років демонструє тенденцію до збільшення кількості інвалідів старших 55 (ж) та 60 (ч) років (від 8%, $p=0,087$).

Найбільший відсоток первинно визнаних інвалідами до 40 років у 2022 р. був у Житомирській - 41,7% проти 40,7% в 2018 р., Волинській (40,4-38,7%), Закарпатській (40,0-24,4%) і Львівській (39,6-23,6%) областях з достовірним зростанням показників в останніх двох областях з 2018 р. ($p=0,023$). Порівняно з 2008 р. показники

цих областей не змінилися, але в 2008 р. найбільші значення зафіксовано в Кіровоградській та Сумській – відповідно, 45,0% та 47,8%, з достовірним зниженням в останній до 30,8% в 2018 ($p=0,021$) та 19,1% в 2022 ($p<0,001$) роках за рахунок підвищення питомої ваги осіб пенсійного віку (відповідно, $p=0,003$ та $p<0,001$). Вважаємо важливою соціальною та медичною проблемою зростання упродовж останніх 5 років (2018-2022) первинно визнаних інвалідами молодих українських громадян у віці до 40 років в областях Західного регіону (Закарпатській і Львівській), в той же час, позитивним є

зниженням таких відсотків в Сумській області у бік його достовірного зростання у віці 55 (ж) та 60 (ч) років.

Вагомість актуальності вирішення загальної проблеми демонструють результати аналізу динаміки важкості інвалідності, тобто визначених її груп. За нашими даними, не виявлено достовірних статистичних змін розподілу дорослих осіб, первинно визнаних інвалідами, за групами (I-II-III) упродовж останніх 5 років з 2018 р. до 2022 р., за винятком підвищення відносної кількості інвалідів I групи в Південному регіоні (рис. 2).

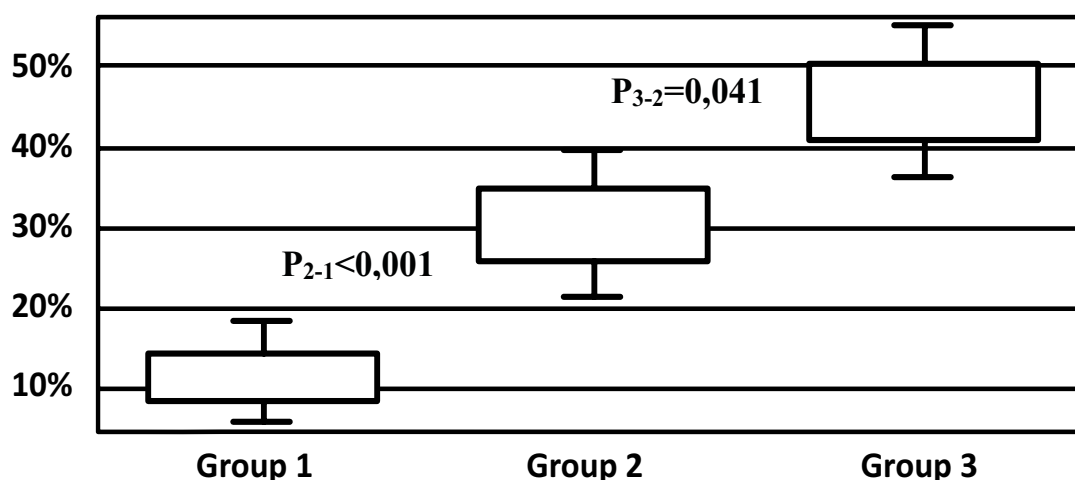


Рис. 2. Динаміка питомої ваги осіб, первинно визнаних інвалідами I групи внаслідок хвороб сечостатевої системи, в Південному регіоні України в 2008-2018-2022 рр. (відповідно, group 1-2-3).

Порівняно з 2008 р. виявлено достовірне збільшення відносного числа інвалідів I групи в 2018 і в 2022 рр. як по Україні в цілому (відповідно, $p=0,004$; $p=0,004$), так і в кожному регіоні - Західному ($p=0,005$; $0,045$), Центральному ($p=0,047$; $0,009$), Північно-Східному ($p=0,014$; $<0,001$), Південно-Східному ($p=0,003$; $<0,001$), Південному ($p=0,002$; $<0,001$), місті Києві ($p<0,001$; $0,002$) (рис. 3).

Найбільш високий рівень вперше визнаних інвалідами I гр. в 2022 р. в Південному (45%), Північно- (34%) та Південно-Східному (31%) регіонах, тоді як у Західному – III гр. (67%). Аналіз показників у столиці України показав достовірно більш високий рівень інвалідів I гр. порівняно з усіма іншими регіонами ($p<0,001$) в 2018 р. (подібно до 2008 р.) та Західним ($p<0,001$), Центральним ($p=0,009$), з тенденцією - в Південно-Східному ($p=0,062$) регіонах в 2022 р. (рис. 3).

За 15 останніх років в Україні відбулось достовірне переформатування відносного числа вперше визнаних інвалідів I-III груп в бік зростання питомої ваги I групи – 28% проти 11% ($p=0,004$) за

рахунок зменшення частки II+III гр. Найбільш висока відносна кількість інвалідів I гр. в м. Києві, а III гр – в Західному регіоні, і залишаються незмінними упродовж останніх 15 років.

Аналіз показників окремих областей виявив найбільші відносні рівні вперше визнаних інвалідами I гр. в 2018 р. в Тернопільській (50%), Київській (38,2%), Запорізькій (37,9%) Івано-Франківській (36,7%) проти 28,2% по Україні, а в 2022 р. (27,7% по Україні) – Миколаївській (54,9%), Херсонській (50%), Київській (41,8%), Тернопільській (40,8%), Івано-Франківській (37,5%), Запорізькій (36,2%), тобто ті самі області утримують «першість» протягом останніх 5 років. Додатково в 2022 р. увійшли в список на 1-2 місця Миколаївська (54,9% проти 25% в 2018 р., $p<0,001$) і Херсонська (50% проти 36,4% в 2018 р., $p=0,063$). Звертає увагу, що в 2008 р. найбільшим був показник Київської області – 22,4% та Києва 25,8%, що майже в 2 рази менше, ніж в останні 5 років ($p<0,001$), і це стосується інших областей-«лідерів» 2018 та 2022 рр. за часткою інвалідів I гр. серед всіх вперше визнаних такими.

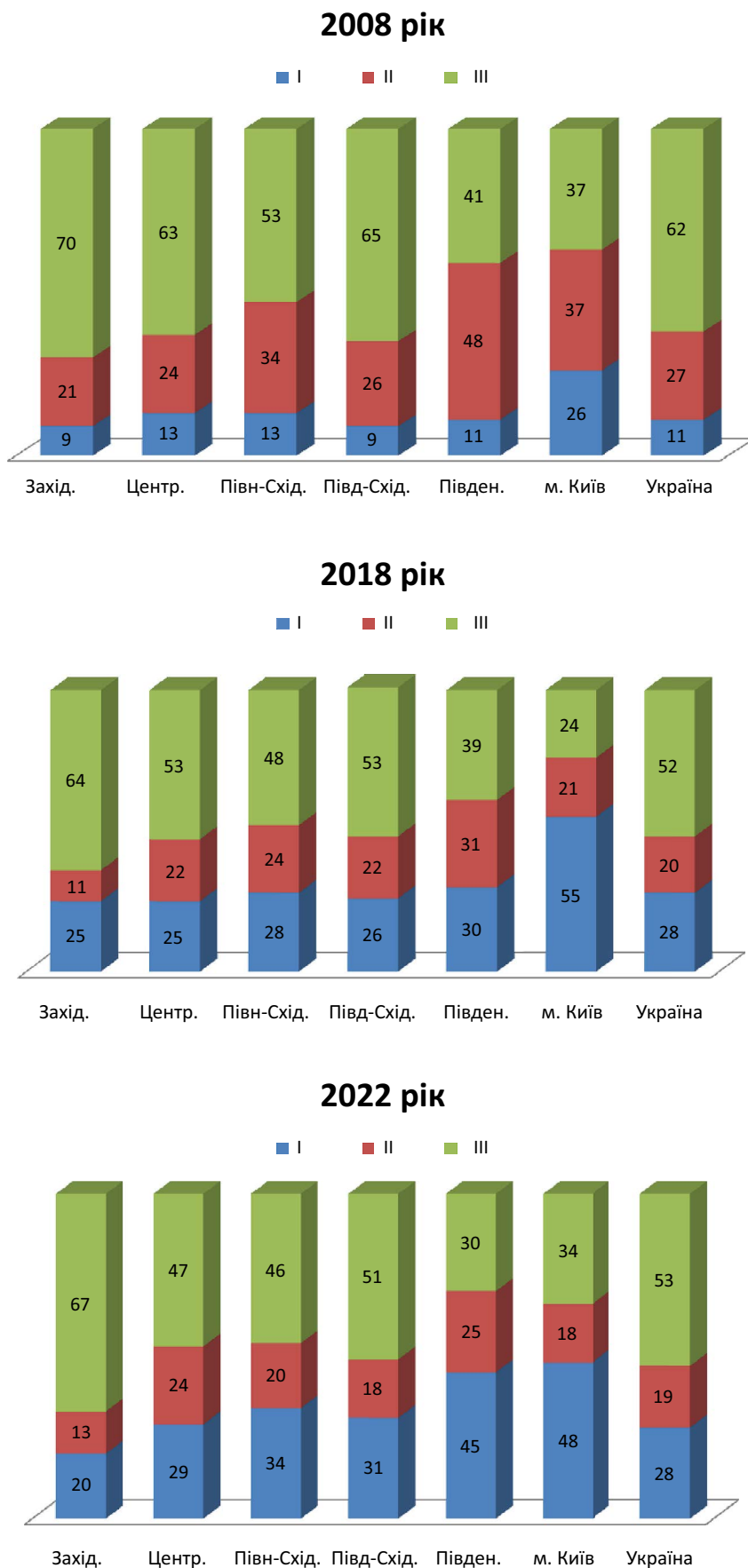


Рис. 3. Динаміка структури осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи, в Україні та її регіонах за важкістю інвалідності.

Аналіз рівнів абсолютної кількості первинно визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи серед дорослих (на 10 тис населення) за адміністративними територіями в 2022 р. показав достовірне збільшення показників в Західному

регіоні порівняно з 2018 р. (так само як і з 2008 р.) та тенденцію до підвищення в Південному, в цілому по Україні – достовірне збільшення в 2022 р. в порівнянні з попередніми роками (2008 та 2018) (рис. 4).

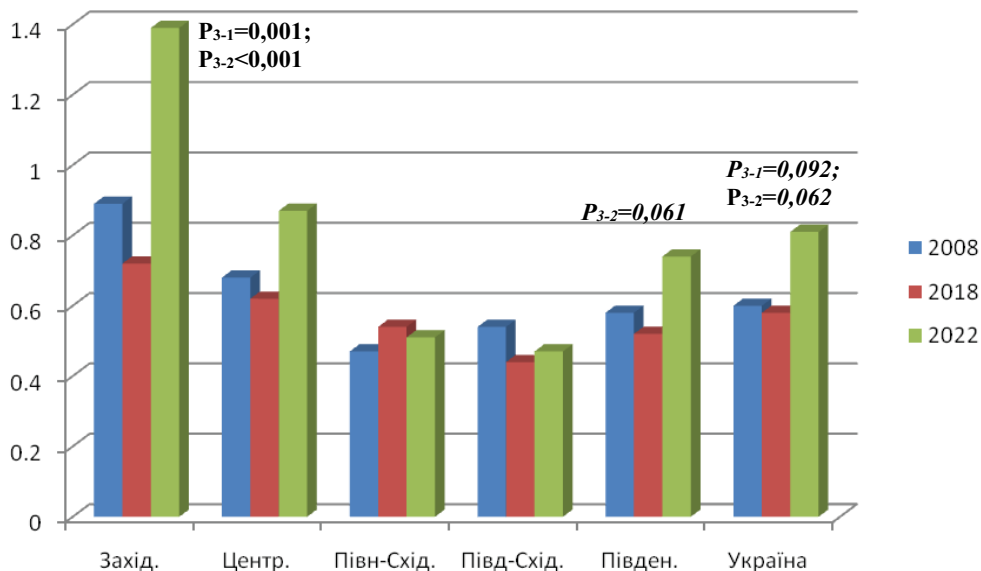


Рис. 4. Динаміка рівнів первинної інвалідності внаслідок хвороб сечостатевої системи серед дорослого населення України з урахуванням адміністративних територій (на 10 тис. населення).

Такий самий аналіз стосовно працездатних осіб виявив в 2022 р. таке ж саме достовірне збільшення їх абсолютної кількості (на 10 тис. населення) порівняно з попередніми періодами, що аналізуються, а також тенденцію до зниження в Північ-

но-Східному за останні 15 років від 0,67 до 0,47; в цілому по країні – тенденція до збільшення від 0,69 до 0,94 в порівнянні з 2018 р. без достовірних змін з 2008 р. ($p=0,325$) (рис. 5).

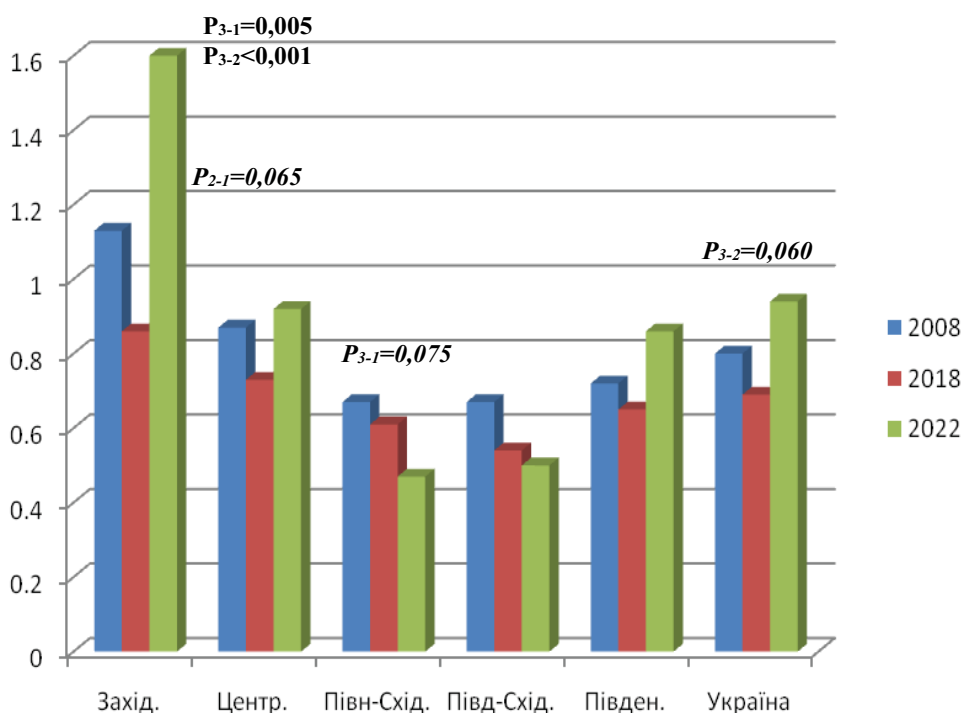


Рис. 5. Динаміка рівнів первинної інвалідності внаслідок хвороб сечостатевої системи серед працездатного населення України з урахуванням регіонів (на 10 тис. населення).

Порівняння показників регіонів показало, що в 2008 та 2018 рр. число первинно визнаних інвалідами осіб на 10 тис. населення Західного регіону більш ніж в 1,5 раза вище Північно-Східного (відповідно, $p < 0,001$, $p = 0,048$) та Південно-Східного ($p < 0,001$ та $p = 0,009$), а в 2022 р. — вже в 3 рази порівняно з обома цими роками ($p < 0,001$).

Обговорення. Демографічна криза останніх років, міграційні процеси та погіршення стану здоров'я нації привертають увагу науковців та фахівців практичних установ охорони здоров'я [10]. Сучасний рівень медичної урологічної допомоги потребує обґрунтованої на принципах доказової медицини профілактики, своєчасної діагностики, терапії з реабілітацією пацієнтів в амбулаторно-поліклінічних і санаторних умовах, адаптації на соціальному рівні для ефективного вирішення проблем інвалідності.

Це узгоджується із світовою тенденцією по розширенню та вдосконаленню реабілітаційних послуг з розширенням доступу до фізичних, медичних, психосоціальних та інших видів реабілітаційних послуг, в яких є велика потреба для осіб з порушеною працездатністю [11].

Для прийняття стратегій удосконалення умов та якості життя осіб з інвалідністю, а також можливостей запобігання втрати працездатності пацієнтів з урологічною патологією проведено всебічний аналіз останніх статистичних даних по Україні та регіонам, в тому числі по окремим областям.

Аналіз динаміки показників 2018–2022 рр. та порівняння з 2008 р. виявили негативні процеси збільшення абсолютної та відносної кількості осіб, первинно визнаних інвалідами у віці 18+, в тому числі осіб працездатного віку; в розрахунку на 10 тис. населення це тенденція до їх підвищення, починаючи з 2008 р. з достовірним підвищенням в Західному регіоні, який в проаналізований період з 2008 р. отримує першість за цими показниками в регіональній структурі. При цьому, не виявлено достовірних змін питомої ваги первинної інвалідності дорослих та працездатних осіб України внаслідок хвороб сечостатевої системи серед усіх первинно визнаних інвалідами, що дозволяє припускати таку саму тенденцію зі станом загальної інвалідності населення.

Регіональна динаміка розподілу вперше визнаних інвалідами внаслідок урологічних хвороб в залежності від віку майже не змінювалась упродовж 2018–2022 рр. Найбільша їх частка приходилася на середній, активний період життя (у жінок 40–55 років, у чоловіків 40–60 років). Цей показник по Україні демонструє упродовж 15 років тенденцію до збільшення кількості інвалідів старшого, пенсійного віку, зумовлену як подовженням тривалості життя завдяки досягненням медицини, так і впливом реформування системи охорони здоров'я, збільшенням вартості медичних та соціальних послуг і, як наслідок, погіршенням їх доступності та якості для осіб похилого віку.

Не виявлено також статистично достовірних змін розподілу дорослих осіб первинно визнаних інвалідами за групами (I–II–III) упродовж останніх 5 років з 2018 до 2022, але проблему становить достовірне збільшення з 2008 р. кількості інвалідів I гр. як по Україні в цілому, так і в її 5 регіонах та м. Києві.

Найбільша частка інвалідів I гр. в Києві, а також Південній та Східній частині країни в 2018–2022 рр., що є додатковим соціально-економічним тягарем для суспільства. Це можна частково пояснювати концентрацією промислових підприємств з шкідливим впливом на працюючих та мешканців більш забруднених оточуючих територій. Не можна виключати й міграційний фактор в умовах широкомасштабної війни і переміщенням осіб з порушенням працездатності зі сходу країни. Так, зафіксовано достовірне збільшення частки інвалідів I гр. в Миколаївській та тенденцію до зростання порівняно з 2018 р. в Херсонській областях.

Для Західного регіону встановлено зростання з 2008 та 2018 рр. показників первинно визнаних інвалідами серед дорослого населення, в тому числі працездатного, на 10 тис. населення, з найбільшою кількістю непрацездатних інвалідів III гр. упродовж останніх 15 років, а також найбільший показник вперше визнаних інвалідами I гр. в Тернопільській (40,8%) та Івано-Франківській (37,5%) областях. Привертає увагу велика частка в 2022 р. первинно визнаних інвалідами осіб в активному працездатному віці (до 40 років) у Волинській (40,4%), Закарпатській (40,0%) і Львівській (39,6%) областях із достовірним зростанням показників в останніх двох за останні 5 років ($p = 0,023$), що потребує особливого аналізу та уваги з боку органів охорони здоров'я України.

Ця увага має узгоджуватися з сучасною еволюцією соціальної політики щодо людей з інвалідністю з використанням комплексного підходу формування соціальної політики відносно осіб з інвалідністю з колективною співпрацею органів державної влади і громадських інституцій [12].

В ході дискусії пропонуємо розглянути проблему непрацездатності при хронічному простатиті, тому що в світовій літературі він тривалий час розглядається як інвалідизуюча патологія [13–16]. Переважно публікації стосуються випадків хронічного простатиту/синдрому хронічного тазового болю (ХП/СХТБ), в більшості випадків він значно впливає на якість життя пацієнта, але не призводить до інвалідизації. Поряд з цим, необхідно звернути увагу на те, що важливою основою розвитку захворювання є тривалість симптомів простатиту протягом 3–6 місяців. Проведене нами опитування 74 пацієнтів з ХП/СХТБ показало, що саме відносно легкий перебіг початку захворювання — «здатність терпіти прояви хвороби» ($n = 66$, 89%), доступність та ефективність знеболюючих нестероїдних протизапальних препаратів ($n = 56$, 76%), необхід-

ність продовжувати роботу ($n=48$, 65%)) сприяють пізньому (більше 3 місяців) звертанню за медичною допомогою, тривалому персистуванню симптомів та хронізації простатиту, що узгоджується з даними інших клініцистів [14-15] та ускладнюють перебіг.

Іншою проблемою зниження працездатності при ХП/СХТБ є «важкі випадки», що зустрічаються рідко, але мають ознаки інвалідності. Критеріями її встановлення є ступінь втрати здоров'я, що спричиняє обмеження в одній чи декільках категоріях життєдіяльності особи: самообслуговування; здатності до самостійного пересування та трудової діяльності, навчання, орієнтації, спілкування. Всі ці ознаки в різній мірі присутні у пацієнтів з «важкими» випадками ХП/СХТБ і являються як результатом тривалого перебігу захворювання, так і побічною дією призначеного лікування (прегабаліну, антидепресантів, наркотичних анальгетиків). На даний момент пацієнти з ХП/СХТБ не мають права не тільки на визнання інвалідності, а й тимчасової непрацездатності, тому намагаємось звернути увагу медичної спільноти на важливість даної проблеми та закликаємо до наукової дискусії.

Відомо, що стан здоров'я населення та демографічні показники будь-якої країни безпосередньо впливають на її економічний розвиток та майбутнє [3, 17]. Проте, в Україні впродовж останніх десятиліть на тлі демографічного спаду простежується зростання частки людей літнього віку з погіршенням структури інвалідності у бік питомої ваги осіб працездатного віку та посилення її важкості [17, 18], що узгоджується з нашим аналізом інвалідності внаслідок хвороб сечостатевої системи. Погіршують ситуацію висока смертність, низька народжуваність, міграційні процеси та умови війни, що спонукає приділяти серйозну увагу проблемам інвалідності, особливо осіб молодого та середнього, найбільш працездатного та репродуктивного віку, адже чисельність населення — важлива складова для ваги держави у світі та економічного розвитку країни [19].

Тому отримані результати потребують подальших досліджень для професійного визначення структури та можливих соціально-економічних причин регіональної захворюваності, ретельної експертної оцінки якості діагностики і лікування захворювань, що призвели до стійкої втрати працездатності, для покращення стану урологічної служби в системі охорони здоров'я. Проведений науковий аналіз стану інвалідності є підставою для відповідних висновків та подальших управлінських рішень для збереження трудового потенціалу заради подальшого розвитку України, покращення її демографічного стану та посилення безпеки, особливо в умовах сьогодення.

Висновки:

В Україні упродовж останніх 5 років простежується достовірне збільшення абсолютної — на

29,6%, та відносної кількості осіб у віці 18+, первинно визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних захворювань сечостатевої системи, так само як і серед осіб працездатного віку ($p<0,001$). За порівняння 2022 р. з 2008 р. динаміка подібна зі збільшенням відповідної питомої ваги за 15 років від 0,0064% до 0,0081% ($p<0,001$), а для працездатних — від 0,0077% до 0,0094% ($p<0,001$).

Визначена регіональна структура осіб, первинно визнаних інвалідами, серед дорослого населення: найбільший їх відсоток у Західному та Південно-Східному регіонах. У Західному регіоні виявлено тенденції до збільшення в 2022 р. порівняно з 2018 р. питомої ваги осіб, первинно визнаних інвалідами в дорослому віці, в тому числі працездатних ($p=0,054/0,085$, відповідно) з достовірною різницею в порівнянні з 2008 р. ($p=0,050/0,040$). У Києві різниці цих показників упродовж останніх 5 років не було ($p=0,390$), але наявне суттєве збільшення абсолютної кількості інвалідів серед дорослого населення в 2018 ($p<0,001$) і 2022 ($p=0,005$) роках порівняно з 2008 р.; тенденція до зростання серед осіб працездатного віку в 2018 р. від 2008 р. ($p=0,074$).

У віковій структурі осіб, первинно визнаних інвалідами, в цілому по Україні за період 2018-2022 рр. більшість припадає на середній передпенсійний період життя (у жінок 40–55 років, у чоловіків 40–60 років) — 54,6% та 52,1%, та осіб до 40 років — 28,4% та 30,8%, але достовірна різниця між групами відсутня ($p\geq 0,05$). Місто Київ в 2022 р. посідає перше місце за питомою вагою інвалідів пенсійного віку, який зріс з 2008 р. від 9,5% до 34,2% ($p<0,001$), і достовірно перевищував показники Південно-Східного ($p<0,001$), Центрального ($p=0,005$), Південного та Західного ($p=0,016$) регіонів.

Показана негативна динаміка в Україні щодо збільшення питомої ваги інвалідів I групи від 2008 р. до 2018 і 2022 років як по Україні в цілому (відповідно, $p=0,004$ та $p=0,004$), так і в кожному з регіонів — Західному ($p=0,005$; 0,045), Центральному ($p=0,047$; 0,009), Північно-Східному ($p=0,014$; $<0,001$), Південно-Східному ($p=0,003$; $<0,001$), Південному ($p=0,002$; $<0,001$), місті Києві ($p<0,001$; 0,002). Найбільш висока питома вага осіб, вперше визнаних інвалідами I групи, серед інших груп упродовж останніх 5 років в м. Києві (55%), а також в Тернопільській (близько 50%), Київській, Запорізькій та Івано-Франківській областях (близько 40%) проти 28% по Україні. У 2022 р. цей список очолили Миколаївська (55% проти 25% в 2018 р., $p<0,001$) і Херсонська області (50,0% проти 36% в 2018 р., $p=0,063$).

Виявлена тенденція до збільшення в 2022 р. в порівнянні з 2018 р. ($p=0,062$), подібно як і з 2008 р. ($p=0,092$), абсолютної кількості осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок захворювань сечостатевої системи серед дорослих (на 10 тис. населення), у т.ч. працездатних осіб, з достовірним збільшенням цих показників в Західному регіоні ($p<0,001$) з тенденцією до такого — в Південному

($p=0,061$), а для працевздатних – в Південно-Східному регіонах ($p=0,075$).

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Вікторія Дріанська: статистичний аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті;

Сергій Пасечніков: концепція дослідження, узагальнення результатів, висновки;

Каміль Нуріманов: аналіз показників інвалідності внаслідок урологічних хвороб залежно від віку протягом останніх 5 років;

Микола Мітченко: аналіз стану інвалідності внаслідок урологічних хвороб за 2018 р;

Старцева Лариса Миколаївна: статистичний аналіз показників інвалідності внаслідок урологічних хвороб за 2022 р.;

Галина Кононова: підбір збірників МОЗ та Центру медичної статистики України, аналіз літератури;

Севастьянова Наталія Анатоліївна: статистичний аналіз показників інвалідності внаслідок урологічних хвороб за 2008 р.

Шуляк Олександр Владиславович: аналіз регіональних особливостей урологічної інвалідності залежно від її важкості протягом 2018-2022 рр.

Література (References):

1. *Parovyshnyk OV. Zabezpechennia prav invalidiv v Ukraini: teoretychni ta praktychni osnovy administratyvno-pravovoho rehuliuвання: monohr. [Internet]. Kharkiv: Pravo, 2016. 264 p. Available from: <https://dspace.nlu.edu.ua/handle/123456789/14825>. [In Ukrainian].*
2. *Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diialnist medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2022 rik: analityko-informatsiyni posibnyk / [A. H. Kyrychenko ta in.]; za redaktsiieiu Heneralnogo dyrektora Departamentu medychnoi dopomohy MOZ Ukrainy O.H. Mashkevych ta holovnyi spetsialist Departamentu medychnoi dopomohy MOZ Ukrainy R.Ia. Perepelychna; DU «Ukrainskyi derzhavnyi naukovo-doslidnyi instytut medyko-sotsialnykh problem invalidnosti MOZ Ukrainy-Dnipro: Aktsent PP, 2023. – 142 p. [In Ukrainian].*
3. *Concept paper WHO Guidelines on Health-Related Rehabilitation (Rehabilitation Guidelines). World Health Organization. [Internet]. Geneva: WHO, 2017. Available from: https://www.iwh.on.ca/sites/iwh/files/iwh/presentations/iwh_plenary_2017_04_18_afurlan_eirvin.pdf.*
4. *Saidakova NO, Dmytryshyn SP, Hrodzynskyi VI. Dynamika invalidnosti vnaslidok zakhvoriuvan sechostatevoi systemy v Ukraini ta yii rehionakh. Urolohiiia. 2019;1(88):5-12. doi: 10.26641/2307-5279.23.1.2019.161628. [In Ukrainian].*
5. *Pasyechnikov S, Saidakova N, Mitchenko M, Driianska V, Kononova G. Improvement of prevention of loss of working capacity and rehabilitation of patients with disability due to non-oncological urological diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):49-56. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.07.*
6. *Saidakova NO, Pasechnikov SP, Mitchenko MV, Kononova GE, Hrodzynskyi VI, Bieliakova VG. Structure and features of the dynamics of primary disability of the adult population of Ukraine as a result of non-oncological urological diseases. Kidneys. 2022;11(3): 154-159. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.374.*
7. *Chernenko LM, Polianska LO, Nedospasova OP, Steshenko Ie, Komisarenko VM, Sehin LV, ta inshi. Osnovni pokaznyky urolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2021-2022 roky: vidomche vydannia; MOZ Ukrainy; DU «Akad. Instytut urolohii imeni O. F. Vozianova NAN Ukrainy», Kyiv; DU «Tsentromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy». Kyiv, 2023: 180 p. [In Ukrainian].*
8. *Saidakova NO, Startseva LM, Kravchuk NH. Osnovni pokaznyky urolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2008-2009 rr.: vidomche vydannia; MOZ Ukrainy; DU «Instytut urolohii NAN Ukrainy»; DZ Tsentromedychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv: Polium; 2010. 204 p. [In Ukrainian].*
9. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova HE, Kravchuk NH. Osnovni pokaznyky urolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2018-2019 rr.: vidomche vydannia; MOZ Ukrainy; DU «Instytut urolohii NAN Ukrainy»; DZ Tsentromedychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv: Polium; 2019. 216 p. [In Ukrainian].*
10. *Petryna KD. Zminy polityky sotsialnogo zakhystu: svitovyi dosvid. 2025 rik: novi demohrafichni vyklyky dlia Ukrainy: mater. kruhloho stolu. [Zminy v politytsi sotsialnogo zakhystu: svitovyi dosvid. 2025: novi demohrafichni vyklyky dlia Ukrainy: materialy kruhloho stolu]. IDSD im. M.V.Ptukhy NAN Ukrainy, Kyiv, Ukraina. [In Ukrainian].*
11. *Neill R, Shawar YR, Ashraf L, Das P, Champagne SN, Kautsar H, et al. Prioritizing rehabilitation in lowand middle-income country national health systems: a qualitative thematic synthesis and development of a policy framework. Int J Equity Health. 2023;22:91 doi: 10.1186/s12939-023-01896-5.*
12. *Invalidnist i suspilstvo: navchalno-metodychni posibnyk. Za zah. redaktsiieiu Baidy LIU,*

- Krasiukovoi—Ens OV. /Kol. avtory: Baida LIu, Krasiukova-Enns OV, Burov SYu, Azin VO, Hrybalskyi YuV, Naida YuM. [Internet]. Kyiv; 2012. 216 p. Available from: https://ud.org.ua/images/pdf/Invalidnist_ta_suspilstvo.pdf. [In Ukrainian].
13. Adamian L, Urits I, Orhurhu V, Hoyt D, Driessen R, Freeman JA, et al. A Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2020; 6;24(6):27. doi: 10.1007/s11916-020-00857-9.
 14. Kwon JK, Chang IH. Pain, catastrophizing, and depression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Neurourol J.* 2013;17(2):48–58. doi: 10.5213/inj.2013.17.2.48.
 15. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, Akça O, Dalkılıç A. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(2):309-14. doi: 10.1007/s11255-010-9809-5.
 16. Van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagens-van Miert CHAC, Laan ETM. Pelvic Floor Physical Therapy for Pelvic Floor Hypertonicity: A Systematic Review of Treatment Efficacy. *Sex Med Rev.* 2022;10(2):209-230. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.03.002.
 17. Bilenko OV, Horban SF. Demografichna sytuatsiia v Ukraini: suchasnyi stan ta osnovni problemy. *Efektivna ekonomika.* [Internet]. 2022. № 1. doi: 10.32702/2307-2105-2022.1.78. [In Ukrainian].
 18. Rudenko V. Demografichna kryza yak kliuchova zahroza sotsialnii bezpetsi rehionu: suchasnyi stan, prychny, tendentsii ta shliakhy pokrashchennia situatsii. *Naukovyi visnyk Mizhnarodnoi asotsiatsii naukovtsiv: Elektronne naukove vydannia.* [Internet]. 2023; 2(2). doi: 10.56197/2786-5827/2023-2-2-5. [In Ukrainian].
 19. Demografichna kryza v Ukraini: shche o dyn katastrofichnyi naslidok viiny. *Tsentr hromadskoho nahliadu ta monitorynhu.* [Internet]. 2023. Available from: <https://naglyad.org/uk/2023/04/03/demografichna-kryza-v-ukrayini-shhe-odin-katastrofichnij-naslidok-vijni/>. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Review article

S. P. Fomina

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.10

Coordination with the pediatrician: Acute post-streptococcal glomerulonephritis

State Institution “O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Fomina S. Coordination with the pediatrician: Acute post-streptococcal glomerulonephritis. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):74-88. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.10.

Abstract. *The increased cases of Group A β -haemolytic Streptococci (GAS) infection in Europe since 2022 has actualized the issue of diagnosis and treatment of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis (APSGN), which remains the most frequent immune complex kidney pathology in children. The specificity of modern Ukraine due to active hostilities, the uncertainty of the epidemiological situation, and the absence of valid national protocols complicate the process of making a clinical decision at the local level. The present review aims to highlight the diagnostic evaluation, clinical course, and management of APSGN in children to improve disease outcomes under martial law in the country. The main GAS characteristics, laboratory evidence of preceding infection and their interpretations, and variants of the APSGN course based on the analysis of actual international guidelines, recommendations, and reference center protocols are presented. The treatment management experience of this cohort is summarized with attention to the limited approach to antibacterial agents. The differences in Ukrainian practice, which were formed by past regiments and are still present in the local centers of the country, are emphasized. A typical disease resolve order and features that require diagnosis revision and tactical changes are given. From the standpoint of acquired evidence, the surveillance of several clinical cases is presented and re-evaluated.*

Article history:

Received March 29, 2024

Received in revised form
May 07, 2024

Accepted May 12, 2024

Key words: *epidemiology, antistreptolysin-O, hypocomplementemia, clinical signs, treatment, disease course, outcomes, surveillance.*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© S. Fomina, 2024.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua



© Фоміна С. П., 2024

УДК 616.611-002-036.11-053.2+616.981.25]-085:355.01(477)

С. П. Фоміна

Координація з педіатром: гострий постстрептококовий гломерулонефрит

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова
Національної академії медичних наук України»

Резюме. *Поширення в Європі з 2022 року інфекції, викликаной Group A β -haemolytic Streptococci (GAS), актуалізувало питання діагностики та лікування гострого постстрептококового гломерулонефриту (APSGN), що залишається найчастішою причиною імунотоксичної патології нирок у дітей. Специфіка етапу розвитку України, пов'язана з активними бойовими діями, не визначеність епідеміологічної ситуації та відсутність чинних національних протоколів ускладнюють процес прийняття клінічного рішення на локальному рівні. Мета роботи – висвітлення особливостей діагностики, перебігу та супроводу APSGN у дітей для покращення його наслідків в умовах воєнного стану в країні. За аналізом актуальних міжнародних настанов, рекомендацій та протоколів референтних центрів представлено основні характеристики GAS, лабораторні докази перенесеної інфекції та особливості їх інтерпретації, варіанти перебігу APSGN. Узагальнено досвід по терапевтичному супроводу цієї когорти з акцентом на обмежене застосування антибактеріальних засобів. Підкреслено відмінності української практики, які сформовані минулими регламентами і досі присутні в локальних центрах країни. Наведено типову послідовність відновлення після захворювання та ознаки, що потребують ревізії діагнозу і зміни тактики ведення. З позицій набутого досвіду представлено і переоцінено супровід декількох клінічних випадків.*

Ключові слова: *епідеміологія, антистрептолізин-О, гіпокомплементація, клінічні ознаки, лікування, перебіг, наслідки, спостереження.*

Group A β -haemolytic Streptococci (GAS) є причиною широкого спектру захворювань від «поверхневих» (фарингіт, піодермія) і «інвазійних» (целюліт, некротичний фасціїт, пневмонія) до «ревматичної лихоманки» [1-7]. Людина визнана єдиним резервуаром GAS з вищою ймовірністю інфікування від особи із симптомами та за наявності скупчення людей. Одним з можливих відтермінованих наслідків зустрічі з GAS є імунопосередковане ураження нирок з розвитком класичного гострого пост-інфекційного гломерулонефриту (ГН) – постстрептококового (Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis – APSGN) [2]. Вперше цей зв'язок було відслідковано ще на початку XIX сторіччя після скарлатини (клініка якої фактично є наслідком впливу ендотоксинів GAS) [1, 2, 8]. В наступному, XX сторіччі документовано вже епідемії APSGN з притаманною ним циклічністю (приблизно в 5 років), зокрема було зареєстровано більше 10 випадків з підтвердженням діагнозу у більш ніж 100 осіб в певній місцевості. На межі XX-XXI сторіччя APSGN непропорційно частіше зустрічався в густонаселених та економічно несприятливих районах з широким діапазоном поширеності (Америка: 0.8-22.8; Африка: 24.3-44.0; Австралія та регіон: 7.3-239;

Азія 2.6-39.2; окремі країни Європи: 0.3-7.5 осіб на 100 000 відповідного населення) [2]. Дані ВООЗ тих років неодноразово повторюються в публікаціях: приблизно 470 000 нових випадків APSGN щорічно у світі (понад 97% з них – в регіонах з обмеженими ресурсами), до 5 000 осіб – exitus в гострій фазі чи внаслідок хронічної хвороби нирок (ХХН), хоча в цілому цьому варіанту ГН притаманний сприятливий перебіг і прогресування до ХХН 5 стадії протягом 15 років реєструють менше, ніж в 1% спостережень [4, 9]. APSGN визнано найчастішою причиною гострого ГН у дітей [2]. Усереднення за 2005 рік свідчить, що якщо кількість нових випадків серед дорослих за рік сягала 2.0-0.3 осіб на 100 000 відповідного населення (для країн з нижчим і вищим рівнем доходів), то для педіатричної популяції частота була в рази вище – 24.3 і 6.0 відповідно [9].

Позитивні зміни соціо-економічних умов в наступне 10-річчя (в першу чергу в регіонах, де проводили епідеміологічні дослідження) зменшило передачу інфекції і сприяло зниженню кількості випадків APSGN, більш вагоме в країнах з достатнім рівнем доходу та доступом до медичної допомоги [2, 9]. Однак примусове розмежування суспільства в часи агресивного карантину при пандемії COVID-19 послабило імунну стимуляцію людини інфекційними агентами з відповідним зниженням рівню колективного імунітету (так званий «імунний борг»), в тому числі до GAS [2, 10, 11].

В кінці 2022 року ВООЗ повідомив про зростання кількості випадків стрептококової інфекції в Європі, в тому числі фатальних [3, 12]. Цей «сплеск» не можна пояснити тільки сезонними

Світлана Фоміна
sfomina@meta.ua

змінами, він не пов'язаний з конкретним чи новим штамом, або з наростанням антибіотикорезистентності – спектр та властивості GAS залишаються без змін вже довгий період [2, 13]. До погіршення епідеміологічної ситуації закономірно призвела відмова від карантинних обмежень («ефект відскоку») [2, 3, 10, 12]. Хоча світова медична спільнота оминає дискусій і заяв щодо зв'язку подій в Україні (початок і продовження активних бойових дій) та стрептокок-обумовлених процесів в межах континенту, але нові доміанти безумовно змінили не тільки географію GAS. В самій країні в умовах воєнного стану специфіка функціонування суспільства із згуртуваннями та змішуванням населення, зростанням соціальної взаємодії, зменшенням можливості нефармацевтичного втручання (гігієна рук, респіраторний етикет тощо) не могла не збільшити кількість GAS-інфікованих, а з ними – і частки APSGN. Узагальнення даних поширення та захворюваності на цю патологію в Україні не проводили через інші пріоритети, але в повсякденній клінічній практиці педіатри і дитячі нефрологи бачать зростання частки пацієнтів з високим титрами АСЛ-О, скарлатиноподібними станами та APSGN.

Розуміння епідеміологічної ситуації та знання щодо презентації, очікувань і заходів впливу значною мірою полегшують процес прийняття клінічного рішення та обумовлюють зменшення тягара захворювання.

Метою роботи стало висвітлення особливостей діагностики, перебігу та супроводу гострого постстрептококового гломерулонефриту у дітей для покращення його наслідків в умовах воєнного стану в країні.

Клінічними проявами інфікування GAS, що найчастіше призводять до ГН, є стрептококовий фарингіт, скарлатина, ураження шкіри (стрептодермія як варіант імпетиго чи піодермії) (табл. 1). За приблизними розрахунками в регіонах з високою циркуляцією збудника на ГН хворіє 1 з 20-ти осіб, які перенесли стрептококовий фарингіт, та 1 з 4-х після стрептодермії [8]. Вважають, що характер попереднього інфекційного захворювання не впливає на важкість чи перебіг ГН [14]. APSGN більш поширений у дітей віком від 3 до 15-ти років, однак в розвинутих країнах захворювання можна зустріти у осіб старше 60 років, що на фоні вікових коморбідностей часто залишається не діагностованим [1, 2, 4, 15].

Таблиця 1

Основні характеристики APSGN

Збудник: первинне захворювання і кліматичні передумови	Group A β -haemolytic Streptococci (GAS), нефритогенні штами M: фарингіт (типи 1, 2, 4, 12) – частіше в помірному/холодному кліматі, та холодну пору року; інфекція шкіри (типи 2, 42, 47, 49, 55, 57, 60), частіше в теплому кліматі та теплу пору року
Шлях передачі	переважно напряму від інфікованого (повітряно-крапельно через слину, носові виокремлювання), можливо при попаданні в фрагменти їжі, через забруднені поверхні
Латентний період	від 1-2 тижня після фарингіту – до 3-6 тижнів після шкірних проявів
Початок	гострий
Класична презентація	«темна» сеча (колір «кола» чи «чай»); протеїнурія частіше субнефротичного рівня*; можливі набряки (обличчя, гомілки, асцит, інші) та артеріальна гіпертензія
Синдром гематурії	від мікрогематурії (мінімальний рівень еритроцитів** в «середній» ранішній порції сечі $\geq 10\ 000$ в 1 мл або 10 в 1 мм ³) до макрогематурії
Азотовидільна функція нирок	нормальна або незначно порушена (транзиторне уповільнення швидкості клубочкової фільтрації/ШКФ)
Спеціальні дослідження – докази попередньої інфекції	А. виділення збудника: - культуральні методи («посів на флору»; зів: зразки з обох мигдаликів і задньої стінки; шкіра: з максимально активної зони), - експрес-тест на вуглеводний антиген Strep A з мазка з горла/Стрептест (RADT – швидкий тест на виявлення антигену), - тест на амплікацію нуклеїнової кислоти на Strep A (NAAT) з мазка з горла; Б. визначення антитіл (АСЛ-О та/чи Anti-DNase B): підвищення або зростання рівня; В. рівень комплементу: низький
Наслідки	в більшості педіатричних випадків повне відновлення

Примітка 1. *співвідношення протеїн/креатинін сечі (П/К) в разовій порції <200 мг/ммоль (2 мг/мг) або протеїнурія <1 г/м²/доба, або <40 мг/м²/год, або тест-смужка +/-+ [16].

Примітка 2. **бажано уточнення щодо клубочкового походження, акантоцитів, деформованих еритроцитів та зліпків [4].

Латентний період (період між інфекцією та маніфестацією клінічних симптомів, під час якого стан пацієнта не порушено і скарг немає) – обов'язкова умова для пост-інфекційного процесу [4, 8]. Хворий почуває себе відновленим після попереднього захворювання, але латентний період завершується гострим початком ГН. Дебют захворювання варіює в широкому діапазоні ознак – від безсимптомного до нефротичного синдрому (НС) або гострого пошкодження нирок (ГПН), але класична клінічна презентація в більшості випадків вкладається в визначення сечового або нефритичного синдрому ГН з різною мірою виражених проявів (див. табл. 1) [2, 4, 5, 16-20].

Зв'язок клінічних синдромів і змін в сечі зі стрептококом підтверджують докази попередньої інфекції, рівень компонентів комплементу сироватки та наявність антитіл до фрагментів збудника. Найпевнішим доказом є інформація щодо GAS (культуральний метод чи спеціальні тести – див. табл. 1) ще до появи ознак ГН, на фоні презентації вже після латентного періоду виявлення інфекції свідчить скоріш про стрептококове носійство або супутню патологію, а не про пост-інфекційний характер захворювання [4, 21].

Лабораторним доказом №1 попередньої стрептокової інфекції визнано високий рівень

АСЛ-О та/або anti-DNAse B (синоніми: антидезоксирибонуклеаза B, ADB, антитіла до стрептокової ДНК-аза, антитіла до стрептодорнази) [21]. Їх рівні починають зростати з 1-го тижня з піком на 3-5 тижні для АСЛ-О і 6-8 тижнів для anti-DNAse B, тому для діагностики прийнято дослідження в парних сироватках саме в ці терміни з перервою 2-4 тижні. За наявності інших клінічних ознак збільшення показника в 4 і більше разів за цей період підтверджує стрептокову агресію та розвиток гострого ГН (збільшення в 2 чи 3 рази не достатньо, оскільки може бути результатом помилок при розведенні) [21]. Якщо раннє дослідження (до 2-х тижнів від дебюту ГН) не проведено, то тест виконують після 3-го тижня разово (не пізніше 8-го тижня) без повторного контролю, оскільки знання подальших змін його рівня не впливає на тактику ведення нефрологічного пацієнта [4, 21]. Оцінка показника при такому разовому дослідженні спирається на порівняння з верхньою межею стратифікованих за віком та прийнятих для регіону нормальних контрольних значень (виділено окремо ендемічні райони з тропічним кліматом) (табл. 2): перевищення порогу визнано достатнім для підтвердження інфікування давністю 1 та більше тижнів [4, 21].

Таблиця 2

Порогові значення антитіл проти GAS для підтвердження інфікування

Вік, роки	Верхня межа титру антитіл*			
	для ендемічних районів		для інших	
	АСЛ-О	Anti-DNAse B	АСЛ-О	Anti-DNAse B
1-4	170	366	160	240
5-9	276	499	240	320-640
10-12			320	480-640
13-14	238	473	400	200
15-24				
25-34				
Старші	127	265		

Примітка 1. *історично верхню межу норми для стрептокової серології визначає 80-й центиль.

Як правило у осіб, які перенесли фарингіт, рівень АСЛ-О вище ніж після стрептодермії, але можливі і негативні результати (до 20%) при підтвердженій попередній інфекції або позитивні – при носійстві [21]. Інтерпретацію серологічного дослідження також ускладнює гіперліпідемія (часто отримують хибно негативний результат) чи стани, при яких можна очікувати хибно позитивні тести (гіпергамаглобулінемія, високий рівень ревматоїдного фактора, захворюванням печінки, аутоімунна патологія) [21].

Гіпокомплементемія (один чи більше компонентів, але головним чином компонента комплементу С3) виникає через активацію каскаду комплементу та посилене його вбудовування в імунні

комплекси у відповідь на стрептокок майже у всіх хворих на APSGN [2, 4, 14, 15]. Визначенням С3 при гострому ГН в Україні не виправдано нехтують – рівень та динаміка показника важливі і для діагностики, і для диференціальної діагностики. Максимально низькі значення С3 спостерігають в перші 4 тижні від появи симптомів ГН, надалі концентрація поступово відновлюється з нормалізацією до 12-го тижня. Низький С3, що тримається більше 3 місяців, свідчить проти APSGN на користь іншого діагнозу (хронічний гіпокомплемтарний ГН, С3 гломерулопатія, системний червоний вовчак, тощо).

Більшість клінічних симптомів та ознак класичного APSGN (його ще називають клінічним або

симптоматичним) спонтанно зникає через декілька тижнів від дебюту захворювання (рис. 1) [4, 17, 22].

Типові приклади перебігу ГН з української практики представлено в колонках клінічних випадків.

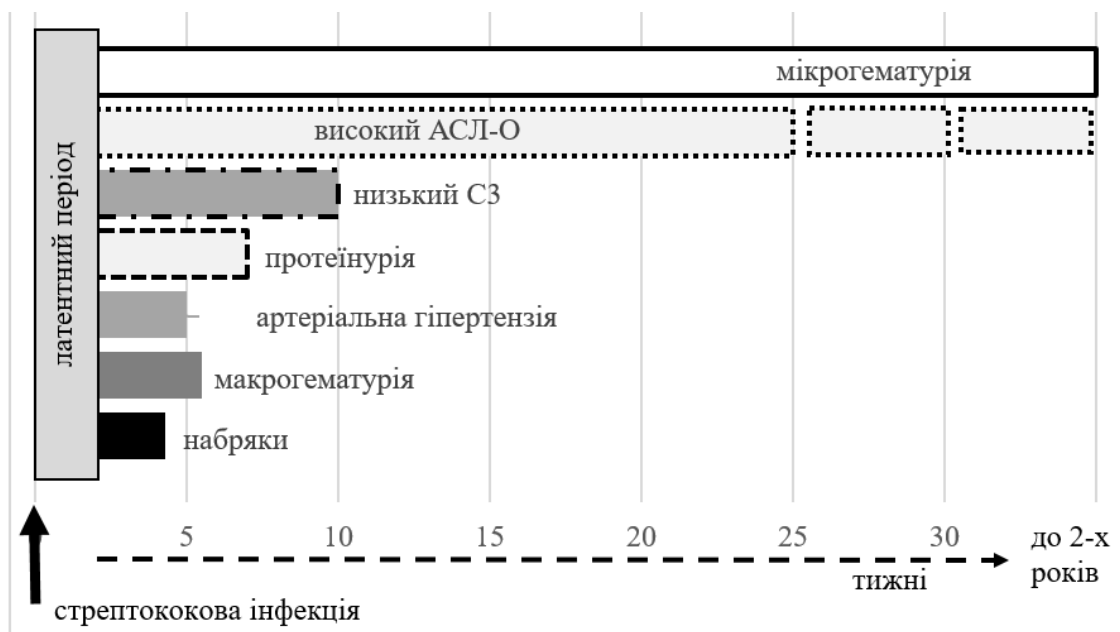


Рис.1. Типова тривалість основних клінічних симптомів та лабораторних ознак APSGN.

Клінічний випадок №1

Ольга, 10 років на момент звернення, 2017 рік: гострий ГН (постстрептококовий), нефритичний синдром, гостре пошкодження нирок в дебюті, вторинна анемія змішаного генезу

-2 тж	ГРВІ, фарингіт		симптоматична терапія
0-2 доба	37.4-37.8С, блювота (1 день); полісерозит без периферійних набряків; АТ до 130/90; макрогематурія (до 5 діб)	Нв 111; ЗБ 76, А 41, СРБ 30; ANCA/ANA/ADNA II нег; АСЛ-О 1000; ШКФ 18; ДП 0.4, АУ 213, еритроцитурія все п/з; мазок з мигдаликів: Str. pyogenes 5000	інфузійна детоксикаційна терапія, АБТ вв (з урахуванням ШКФ), лазикс
1 тж	відсутні набряки; АТ N; сеча солом'яно-жовта	Нв 102; АСЛ-О 1400; ШКФ 42; еритроцитурія все п/з	
2 тж		Нв 97; АСЛ-О 2600; ШКФ 53; еритроцитурія все п/з	АБТ (до 3х тж), енап
5 тж		Нв 90; АСЛ-О 3200; ШКФ 86; АУ 133, еритроцитурія 45000	енап (до 3х міс)
3 міс		Нв 119; АСЛ-О 400; ШКФ 116; АУ 3; осад сечі N	
2 роки		АСЛ-О нег; ШКФ 91; АУ 20, осад сечі N	спостереження

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Клінічний випадок №2

Олена, 8 років на момент звернення, 2023 рік: гострий ГН (постстрептококовий), ізольований сечовий синдром; вазопатія (геморагічна висипка неуточненого генезу)

-1 тж	гіпертермія		симптоматична терапія
0-1 доба	різка біль в ногах, значна слабкість; геморагічна висипка на гомілкях (регресія за добу); АТ N	Нв 137, PLT 418, ШОЕ 51; ЗБ 70, А 41; ANA/ADNA II нег; АСЛ-О 1148, ШКФ 125; протеїнурія 1.7 г/л, еритроцитурія до 25 в п/з; ДП 0.2, АУ 83	АБТ (3 доби)
1 тж	геморагічна висипка на гомілкях після фізичного навантаження (регресія за добу)	Нв 133, PLT 549, ШОЕ 17; ЗБ 78, А 45; ШКФ 110; АСЛ-О 1970; протеїнурія 0.66 г/л, еритроцитурія 50-70 в п/з	біцилін №1
3 тж	скарг немає	протеїнурія 0.33 г/л; АУ 725 (повторно 595); еритроцитурія 56000 (повторно 21000)	відмова від подальшого спостереження

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Клінічний випадок №3

Олександра, 7 років на момент звернення, 2023 рік: гострий ГН (постстрептококовий), ізольований сечовий синдром з порушенням функції нирок в дебюті

-4 тж	скарлатина		АБТ (1 тж)
0-2 доба	39.9С, блювота; макрогематурія (до 1 тж); АТ N	Нв 108; ЗБ 69, СРБ 12; АСЛ-О 800; ШКФ 83; протеїнурія 1.2 г/л, еритроцитурія все п/з	АБТ (до 3х тж), енап з 2го тж
2 тж	скарг немає	ШКФ 87; АУ 88	
8 тж		Нв 118; ЗБ 80, А 44, СРБ 24; АСЛ-О нег; ШКФ 95; АУ 6, еритроцитурія 2700	енап
10 тж		АСЛ-О 1714; АУ 9, еритроцитурія 2500	енап: відміна, біцилін №5

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Клінічний випадок №4

Олеся, 9 років на момент звернення, 2023 рік: гострий ГН (постстрептококовий), ізольований сечовий синдром з порушенням функції нирок в дебюті

-2 тж	ГРВІ, отит, набряк обличчя		АБТ (1 тж)
0-2 доби	висипка на тулубі (плямиста мілко точкова) з регресією (1 доба) та лущенням на долонях	Нв 115, PLT 186, ШОЕ 56; ЗБ 58, А 33; ANA/ADNA II нег; АСЛ-О 436; ШКФ 85; протеїнурія 2.3 г/л, ДП 0.4; мазок з мигдаликів: E. coli	АБТ (5 діб)
1 тж	скарг немає	Нв 110; ЗБ 60; АСЛ-О 480; ШКФ 38; ДП 0.3, еритроцитурія 10-15 в п/з	спостереження
2 тж		ЗБ 75, А 45; ШКФ 125; протеїнурія 0.15 г/л, еритроцитурія 25 в п/з	
4 тж		Нв 129, PLT 292, ШОЕ 18; ЗБ 80, А 51; АСЛ-О 800; ШКФ 115; ДП 0.1, АУ 28, еритроцитурія 800	

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Клінічний випадок №5

Оксана, 16 років на момент звернення, 2023 рік: ревізія діагнозу при направленні (гострий гломеруло-нефрит) зі зміною на токсико-алергічну нефропатію, гострий стрептококовий тонзиліт (консультувана ЛОР-лікарем)

-2 тж	ГРВІ, фарингіт		симптоматична терапія
0-2 доби	набряк обличчя, головний біль	Нв 114, ШОЕ 13; ЗБ 62; АСЛ-О 461; ШКФ 103; протеїнурія 0.23 г/л, еритроцитурія до 10 в п/з	АБТ (1 тж за рекомендацією ЛОР)
2 тж	скарг немає	АУ 5; еритроцитурія 3200	спостереження

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Клінічний випадок №6

Олексій, 11 років на момент звернення, 2023 рік: гострий ГН (постстрептококовий), нефритичний синдром з порушенням функції нирок в дебюті

-3 тж	гіпертермія, диспепсія		симптоматична терапія
-1 тж	лущення долонь (мама і брат: скарлатина)	ШОЕ 50; СРБ 72; тест-смужка сечі: еритроцити++	
0-1 доба	макрогематурія (до 1 тж), асцит, АТ 134/90 (до 5 діб)	Нв 115, РЛТ 448, ШОЕ 68; ЗБ 88, А 31; ШКФ 60; протеїнурія 3.3 г/л, ДП 0.6, еритроцитурія все п/з	інфузійна детоксикаційна терапія, АБТ (до 3х тж), енап
3 тж	скарг немає	Нв 95, РЛТ 161; ШКФ 86; ДП 0.4, еритроцитурія все п/з	енап, плаквеніл
6 тж		Нв 109, ШОЕ 57; АСЛ-О 3925; АУ 80, еритроцитурія 17250 (повторно 6500)	плаквеніл: відміна, енап
8 тж		Нв 106, ШОЕ 37; АНА нег; АСЛ-О 6035; ШКФ 95; АУ 30, еритроцитурія 1750 (повторно 3000)	енап, біцилін
3 міс		Нв 119; АСЛ-О 2800; ШКФ 100; еритроцитурія 1250	
4 міс		Нв 140; АСЛ-О 3015; ШКФ 91; АУ 10, осад сечі N	енап: відміна, біцилін
5 міс		АСЛ-О 2525; ШКФ 105; АУ 10, еритроцитурія 1500	біцилін: відміна

Примітка 1. Скорочення, використані в презентації клінічного випадку – див. табл. 9.

Проведений останніми роками поглиблений аналіз наявних даних щодо APSGN показав, що клінічні ознаки гострого ГН серед інфікованих дітей спостерігаються в менше ніж 2% підтвердженого діагнозу, а прихований варіант захворювання зустрічаються в 4-19 разів частіше, ніж симптоматичний [2]. Це спонукало робочу групу SAVAC (Strep

A Vaccine Global Consortium <https://savac.ivi.int/>) переглянути та стандартизувати епідеміологічні напрацювання по APSGN з пропозицією виокремлення різних варіантів ГН, важливих як для оцінки поширеності захворювання, так і для планування супроводу хворого (табл. 3).

Таблиця 3

Варіанти APSGN за перебігом (адаптовано [4])

Перебіг	Ознаки	
	Клінічні: - макрогематурія - набряки - артеріальна гіпертензія	Лабораторні: - гематурія - низький С3 - попередня інфекція або наявність антитіл, або виділення збудника
Клінічний	≥2	всі
Субклінічний	0	всі
Ймовірно клінічний	1	≥2
	2	≥1
	всі	0
Ймовірно субклінічний	0, але наявні епідеміологічні дані	гематурія + низький С3

По самим стриманим підрахункам, як підкреслено [4], ГН із субклінічним перебігом (тільки лабораторні докази) зустрічається в 4 рази частіше. При ймовірному клінічному перебігу серед можливих варіантів привертає увагу комбінація з негативними лабораторними ознаками, але наявними всіма клінічними. Діагноз гострого ГН можливий з ймовірним субклінічним перебігом, коли клінічні ознаки відсутні, але, крім лабораторних доказів, наявні епідеміологічні дані (саме: тісний контакт з хворим з клінічним або ймовірно клінічним перебігом, або проживання в одній громаді з хворими). Цей варіант типовий для ендемічних регіонів з високими фоновими титрами АСЛ-О в популяції, через що рівень антитіл не враховують при діагностиці.

Медичний супровід хворих на APSGN, прийнятий світовою практикою, відрізняється від українських традицій, що донедавна підтримувалися відповідним протоколом (Наказ МОЗ України №365 від 20.07.2005, втратив чинність в вересні 2023 року, <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0365282-05#Text>). Узагальнюючого регламенту у вигляді рекомендацій чи настанов від провідних міжнародних нефрологічних асоціацій чи ініціатив спеціально для цієї когорти пацієнтів не існує. Як фрагмент опція APSGN згадана в настановах KDIGO [16]. За класичного перебігу захворювання, того що клінічно домінує в спектрі презентацій і вимагає уваги, пацієнтом опікуються як нефрологи, так і лікарі загальної практики, із залученням інфекціоністів та спеціалістів з комунікативних хвороб.

Основною складовою терапії, обов'язковою в початковому періоді захворювання, пов'язаного з GAS, традиційно визнавали антибактеріальну терапію (АБТ). Міжнародний досвід ввічливо називає такий підхід «історичним супроводом, що втратив актуальність» [15]. Головний аргумент проти АБТ — у визначенні захворювання з наявністю латентного періоду (пост-інфекційний процес) та циклічністю

патологічного процесу, що скеровує до сприятливого наслідку в більшості спостережень, тоді як додаткове антибактеріальне навантаження містить ризики побічних дій і антибіотикорезистентності, але не змінює перебіг ГН [23, 24]. Тому стандартний супровід APSGN вважає АБТ недоцільною або сумнівною, за виключенням випадків з підтвердженою активною бактеріальною інфекцією [1, 15, 23, 25]. Деякі експерти виправдовують АБТ за відсутності ознак активної інфекції, оскільки вважають, що її застосування зменшує антигенне навантаження — це не змінює природний перебіг захворювання, але запобігає поширенню нефритогенних штамів GAS зі зниженням ризику інфікування інших [22, 25]. Прихильні до такого підходу британські педіатри призначають 10 денний курс феноксиметилпеніциліну (або кларитроміцину при алергії на пеніцилін), узгоджений локальним протоколом [22].

Стратегія попередження нових випадків APSGN призначенням АБТ підтвердила свою ефективність в ендемічних зонах [2, 4]. Залежно від досвіду локальних практик використовують різні схеми застосування лікарських засобів (від разового м'язово до 5-10 денного курсу per os) в різних цільових групах (близькі контакти, члени сім'ї, діти з ураженням шкіри). В країнах з низькою поширеністю GAS первинну профілактику не рекомендують, оскільки ризик передачі інфекції не перевищує ризики, пов'язані з лікуванням [2]. Визнано, що на етапі захворювання, викликаного GAS (фарингіт, імпетиго), раннє використання АБТ (пеніциліни та його похідні, при алергії: азитроміцин, кліндаміцин, кларитроміцин, бісептол) запобігає ревматичним ускладненням, але щодо зниження ймовірності розвитку ГН чи полегшення його перебігу вагомі докази відсутні [1, 2, 7, 16, 25]. Подібна ситуація і з вторинною антибактеріальною профілактикою (біцилін впродовж бти і більше місяців), яка була стандартом в Україні за умови збереження високого рівня АСЛ-О через 1.5-2 міс

після початку ГН. В світі такий підхід прийнятий у дітей (з рівнем доказів С: експертна думка), але не для APSGN, а для інших захворювань, пов'язаних з GAS, зокрема – постстрептококовому реактивному артриті, гострій ревматичній лихоманці [1].

Базове лікування дітей з APSGN зосереджено не на АБТ, а на посиндромних заходах, в першу чергу – контролі гіпертензії (оцінюють за віком і статтю [26]) та набряків (останній може бути прихованим за швидким набором ваги дитини) [4, 14, 15, 22-24]. В обох випадках основним важелем

впливу є діуретичні засоби, однак при перевазі набряків першочергово застосовують петльові, а підвищеному тиску – тiazидні. Для контролю артеріального тиску використовують весь наявний спектр лікарських засобів з доказами різної сили та ступеню для дитячої практики (табл. 4), але [22] надають перевагу блокаторам кальцієвих каналів (амлодипін 0.1 мг/кг/доза 1 раз на добу з можливим збільшення до 0.4 мг/кг/доза через 48 годин; ніфедипін 250 мкг/кг – до ≤5 мг кожні 8 годин).

Таблиця 4

Антигіпертензивні агенти та діуретики, рекомендовані для використання у дітей (адаптовано для ГН [27])

Лікарський засіб	Вікові межі	Доза		Кратність на добу
		початкова	максимальна	
Фуросемід	-	0.5-2 мг/кг/доза (≤20-80 мг/доза)	6 мг/кг/доба (≤600 мг)	1-4
Гідрохлортiazид*	-	1-2 мг/кг/доба	2-3 мг/кг/доба (50-100 мг)	1-2
Спіронолактон	-	1-2 мг/кг/доба (25 мг)	3.3 мг/кг/доба (100 мг)	1-2
Каптоприл	≥1 місяць	0.05-0.3 мг/кг/доза (12.5-25 мг/доза)	6 мг/кг/доба (150 мг)	1-4
Еналаприл	≥1 місяць	0.08-0.1 мг/кг/доба (≤5 мг)	0.6 мг/кг/доба (≤40 мг)	1-2
Лізиноприл	≥6 років	0.07 мг/кг/доба (≤5 мг)	0.6 мг/кг/доба (≤40 мг)	1
Кандесартан*	1-5 років	0.02 мг/кг/доба (≤4 мг)	0.4 мг/кг/доба (≤16 мг)	1
	≤50 кг/>50 кг	4/8 мг/доба	16/32 мг/доба	
Лозартан*	≥6 років	0.7 мг/кг/доба (≤50 мг)	1.4 мг/кг/доба (≤100 мг)	1
Вальсартан *	≥6 років	1.3 мг/кг/доба (≤40 мг)	2.7 мг/кг/доба (≤160 мг)	1
Атенолол	-	0.1-1 мг/кг/доба (25-50 мг)	2 мг/кг/доба (100 мг)	1-2
Лабеталол	-	1-3 мг/кг/доба (200 мг)	10-12 мг/кг/доба (1200 мг)	2
Метопролол (швидкодіючий)	≥6 років	0.5-1 мг/кг/доза (12.5-25 мг/доза)	6 мг/кг/доба (200 мг)	2
Пропранолол	≥1 місяць	1-2 мг/кг/доба	≤16 мг/кг/доба (640 мг)	2-3
Амлодипін	<6 років	0.05-0.1 мг/кг/доба	0.6 мг/кг/доба (5 мг)	1
	≥6 років	2.5-5 мг/доба	10 мг/доба	
Ніфедипін пролонгований	-	0.25-0.5 мг/кг/доба (30-60 мг)	3 мг/кг/доба (120 мг)	1-2
Гідралазин	-	0.75 мг/кг/доба (10 мг)	7.5 мг/кг/доба (200 мг)	3-4

Примітка 1. *не рекомендовано при ШКФ<30.

Примітка 2. Представлені дози не стосуються варіантів корекції критичних станів, пов'язаних з артеріальною гіпертензією.

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) не рекомендують використовувати принаймні перші 3-4 тижні гострого стану через можливе погіршення функції нирок (до ГПН) чи гіперкаліємію на їх фоні, але в особливих обставинах з високим рівнем протеїнурії припускають виключення з цього правила [2, 14, 22].

В певних випадках APSGN розглядають можливість призначення імуносупресивних лікарських засобів [2, 14]. Глюкокортикостероїди

(ГКС) обов'язкові при важких і критичних станах (швидкопрогресуючий ГН, НС, ГПН, наявність гістологічного підґрунтя за результатами нефробиопсії) згідно відповідних протоколів та настанов, але не є об'єктом даної публікації. Окремі дослідники пропонують короткий курс ГКС при порушенні функції нирок – дійсно відновлення функції відбувається у частини хворих швидше, але доказова база по цьому питанню не сформована [2, 14].

В ситуаціях, коли перебіг ГН не контролюється медикаментозно – при перевантаженні рідиною (з кумуляцією понад 10% від маси тіла і діуретикорезистентністю), ГПН з оліго/анурією, за умови важкої гіперкаліємії чи ацидозу залучають замісну ниркову терапію [14]. Такі випадки, попри високий рівень ресурсного та емоційного навантаження на лікаря, вимагають наявності специфічного досвіду, але все ж є поодинокими і потребують спеціального обговорення за межами даної роботи.

Відомо, що найвищий рівень госпіталізацій дітей, хворих на гострий ГН, припадає на країни з обмеженими ресурсами і саме з них частіше надходять повідомлення про важкий перебіг APSGN, розвиток ГПН до 30% спостережень, низький відсоток одужання (менше третини) [14, 20]. Сталий підхід педіатрів і нефрологів України з напрямленням хворої дитини на лікування в спеціалізоване

відділення (нефрологічне) виправданий у важких випадках. Але з огляду на основні варіанти перебігу захворювання та ступінь проявів клінічних ознак, далеко не всі потребують стаціонарної допомоги, а за відсутності набрякового синдрому та гіпертензії – взагалі медикаментозного лікування [4]. В такому підході за межами України – основна відмінність загального супроводу, поведінки та стилю життя дитини, хворої на ГН. В міжнародній клінічній практиці сформовано стійке негативне відношення до ліжкового режиму і до обмежень спорту – ті ж самі ввічливі визначення, згадані вище з приводу АБТ, як «історичний супровід, що втратив актуальність, але підтримується за певних умов» [15]. Окремі прийняті опції корекції способу життя, що синергічно сприяють покращенню стану хворої дитини, і не мають заперечень клінічною практикою в Україні, узагальнено в табл. 5 [2, 14, 22].

Таблиця 5

Немедикаментозний супровід гострої фази APSGN у дітей

Пункт уваги	Засіб корекції	Найчастіше застосовують
Набряки	обмеження солі	харчова сіль <2 г/доба
	контроль ваги	щоденно в гострому періоді
	підтримка балансу рідини	при обмеженні діурезу <0.5 мл/кг/година: об'єм отриманої рідини за добу (per os+внутрішньовенно) =діурез за попередній день+400 мл/м ²
Артеріальна гіпертензія	обмеження рідинного навантаження	<2 л/доба
	обмеження солі	харчова сіль <2 г/доба
Фізична активність	регулярна і дозована	обмеження за наявності неконтрольованої артеріальної гіпертензії чи інших специфічних умов

В домінуючій більшості випадків прогноз у дітей з APSGN цілком сприятливий [18, 25]. Здебільшого вже через 1-2 тиждів від початку захворювання стан пацієнта покращується, починається інволюція симптомів (див. приклади клінічних випадків) [2]. Так, можливі важкі варіанти (НС, швидкопрогресуючий ГН) та ускладнення (набряк мозку, набряк легень, ангіоспастична енцефалопатія, ГПН), тоді наслідки залежать від багатьох факторів, але по повідомленням з референтних

центрів (з кумуляцією складних випадків і немичними centripetal bias і spectrum bias – доцентровим зміщенням та помилкою зміненого спектру) їх частка у дітей не перевищує 5%, з яких формується пул пацієнтів з наслідком в ХХН [2, 4, 18, 20, 22]. Типову ж динаміку основних ознак захворювання, представлених на рис. 1 (див. вище) та уточнених в табл. 6, характеризує їх зникнення в різний термін та поступове відновлення стану здоров'я [2, 4, 14, 17, 20-22, 25].

Таблиця 6

Узагальнені терміни відновлення стану дітей з APSGN

Ознака	Тривалість	Ймовірність подовження надалі
Набряки	1-3 тж	
Артеріальна гіпертензія	1-5 тж	від 0.5-3% до 3-6% після 3го місяця
Порушення функції нирок (уповільнення ШКФ)	1-4 тж*	1%
Серологічні тести (АСЛ-О, Anti-DNase B)	до 8 місяців	12 і більше місяців

<i>Продовження таблиці 6</i>		
Ознака	Тривалість	Ймовірність подовження надалі
Гіпокомплементемія	10 тж	0% після 12ти тж
Макрогематурія	1-6 тж	
Гематурія	до 2 років	до 20% протягом 5 років
Протеїнурія	2-6 місяців	до 20% протягом 5 років і 0.5-3% триваліше

Примітка 1. ШКФ швидкість клубочкової фільтрації.

Примітка 2. тж тиждень.

Примітка 3. *в більшості випадків (навіть за умови відомих гістологічних обтяжень – півмісяців).

Після клінічного одужання на першому році спостереження рекомендують шоквартальне обстеження дитини, надалі – щорічно, з тривалістю контролю залежно від чинних протоколів і наявних ресурсів, з них особливо важливі в визначенні наступних ризиків перші 2 роки [4, 22, 25]. Нормалізація артеріального тиску та рівня протеїнурії

за перші 6 місяців прийняті як позитивні явища, а подальше зростання рівня АСЛ-О (як і Anti-DNase B) і тривала мікрогематурія не пов'язані з очікуванням несприятливих відтермінованих наслідків [2, 22]. Посиленої уваги з ревізією діагнозу і зміною тактики ведення потребують діти, які мають не типові риси захворювання (табл. 7) [22, 23, 25].

Таблиця 7

Зони особливої уваги у дітей з APSGN

Гострий період	В динаміці	Загальні
<ul style="list-style-type: none"> - прогресуюче уповільнення ШКФ (особливо <50 мл/хв/ст.п.) - обмеження діурезу, анурія - відсутність латентного періоду - нормальний С3 - негативний АСЛ-О (Anti-DNase B) - мультисистемність ураження 	<ul style="list-style-type: none"> - рецидив - низький С3 >10-12 тижнів - протеїнурія >6 місяців (>0.75 г/л або співвідношення протеїн/креатинін сечі >50 мг/ммоль) - гематурія >2 роки - поява артеріальної гіпертензії (в будь-який термін) - уповільнення ШКФ (в будь-який термін) 	<ul style="list-style-type: none"> - обтяжений сімейний анамнез (гломерулярні хвороби) - зниження слуху - відомі в минулому артралгії, висипки, інші ознаки, які можуть бути обумовлені системним процесом

Примітка 1. ШКФ швидкість клубочкової фільтрації.

В таких випадках діагностичної невизначеності звертаються до нефробиопсії (в інших ситуаціях у дітей процедура не показана через баланс ризиків і користі) [16]. Стандартно APSGN представлений в межах клінічного спектру від ексудативного до дифузного проліферативного ГН, із субепітеліальними електронощільними депозитами та субендотеліальними відкладеннями, можливо півмісяцями, обов'язково С3+ (з або без IgG) при імунофлюоресценції, як правило з патерном «зоряного неба» [4, 15, 18]. Уточнення додаткових гістологічних змін при наявності типових і достатньо специфічних даних (анамнез, симптоми, лабораторні ознаки, циклічний плин) не виправдано, оскільки узагальненої інформації вже достатньо для прийняття клінічного рішення.

Останні настанови KDIGO окреслили сукупність ознак, які треба опрацювати і врахувати при постановці діагнозу постінфекційного ГН, в тому числі і APSGN [16]: анамнез, огляд, рутинні дослідження (загальний аналіз та біохімічне досліджен-

ня крові, аналіз сечі загальний, розрахунок ШКФ), культуральне дослідження (крові, сечі, з мигдаликів), серологія (С3, С4, криоглобулін, фактор В, IgA, Anti-DNase B, АСЛ-О, антигіалуронидаза, ANCA). Зроблено акценти щодо терапії – саме по-синдромний підхід визнано актуальним, а доказову базу по АБТ хворих на APSGN – обмеженою. Запропоновано в прийнятті рішення по ініціації АБТ спиратися на місцеву клінічну практику з її традиціями, а в ендемічних районах дотримуватись правила лікування контактних осіб.

В деяких країнах (в першу чергу ендемічних зонах) повідомлення про випадки APSGN (підтверджені і ймовірні) передають у відповідні органи охорони здоров'я, оскільки пов'язані з GAS-інфекцією, що вимагає запобіжних кроків щодо пацієнта та його оточення [4]. Стратегії епідеміологічного нагляду наполягають на карантинних заходах залежно від передумов, які стосуються інфікованих осіб і їх комунікацій, а не безпосередньо хворих на ГН (табл. 8) [2, 4, 28].

Таблиця 8

Заходи і епідеміологічні обмеження при виявленні осередку GAS

Пункт впливу	Умови контакту	Профілактичні заходи
Інфікована особа	клінічні прояви скарлатини, стрептококового фарингіту, стрептодермії або виявлення збудника	ізоляція до: - одужання або - нормалізації температури + 12 годин після початку АБТ, - нормалізації температури + 24 годин після початку АБТ (в умовах спалаху), - 10-21 діб без АБТ
Близький контакт	перебування в будинку інфікованого протягом 2 тж до маніфестації захворювання	ізоляція до 10-21 діб
Громада	наявність спалахів (2 чи більше випадків за ≤ 7 діб; 1 підтверджений випадок з гіпокомплементацією; 1 підтверджений і 2 ймовірних випадки за ≤ 1 місяць)	гігієна рук; респіраторний етикет; застосування фтормістких зубних паст (пригнічує нефритогенні штами)

Примітка 1. АБТ антибактеріальна терапія.

Зазначені в табл. 8 пункти обґрунтовані знаннями щодо причин і послідовності розвитку APSGN. Новим для педіатрів та й загалом клініцистів є їх систематизація з позицій епідеміологічного контролю, що в умовах обмеженого доступу до лабораторних доказів інфекції та повноцінного обсягу медичної допомоги, неминучих при воєнному стані, сприяє стратегії попередження нових захворювань в осередках з вже підтвердженим випадком. Найбільш повно інформація щодо GAS для української клінічної аудиторії оприлюднена в 2021 році в «Тонзиліт. Клінічна настанова, заснована на доказах» (https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylyt.pdf).

Досвід, отриманий при підготовці даної публікації змусив переглянути з нових позицій іс-

торії хвороб дітей, наведені в клінічних випадках (табл. 9). Безумовно змінилось відношення до значущості рівня АСЛ-О, неминучості АБТ і доцільності ранньої ренопротекції, привернуло увагу ігнорування визначення С3. В формуванні медичного супроводу цих пацієнтів приймали участь педіатри і нефрологи різних рівнів допомоги, кожен зі своїм баченням і досвідом, що ускладнило координацію. Актуалізація знань по найпоширенішому у дітей варіанту ГН з типовим перебігом, яку пропонує дана робота, покликана полегшити процеси прийняття клінічного рішення, комунікації з представниками хворої дитини, сприяти довірі до лікаря і, можливо, покращити довгострокові наслідки захворювання.

Таблиця 9

Зауваження post factum: погляд на клінічні випадки з досвідом 2024 року

<p>Клінічний випадок №1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - доцільне визначення С3; - контроль АСЛ-О достатньо в дебюті та 5му тижні; - початок ренопротекції аргументовано з 5го тижня, а не 2го; - рекомендовано тривале спостереження (≥ 5 років) через можливість відтермінованих несприятливих наслідків.
<p>Клінічний випадок №2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - діагноз постстрептококового ГН не певний, потребує ревізії; - доцільне визначення С3; - сумнівна доцільність АБТ і біцилінопрофілактики; - рекомендовано поглиблене обстеження в умовах стаціонару, початок ренопротекції, розглянути проведення нефробиопсії; - обов'язкова робота психолога з сім'єю.
<p>Клінічний випадок №3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - доцільне визначення С3; - через різнонаправленість рівня АСЛ-О рекомендовано виключити його з діагностичного алгоритму, а в діагнозі спиратись на дані анамнезу; - призначення АБТ після латентного періоду і біцилінопрофілактика не виправдані; - початок ренопротекції на вказаних етапах передчасний.

Продовження таблиці 9

Клінічний випадок №4:

- діагноз постстрептококового ГН не певний, або можлива супутня інфекція чи вплив не уточненого токсичного фактору, що змінили клінічну ситуацію;
 - доцільне визначення С3;
 - контроль АСЛ-О достатньо на 4му тижні;
 - призначення АБТ після латентного періоду не виправдано;
 - уповільнення ШКФ при першому обстеженні могло бути спровоковане недостатнім контролем балансу рідини;
 - покращення сечового синдрому на фоні значного погіршення ШКФ з наступним повним відновленням впродовж 2 тижнів, що не супроводжувалось суб'єктивними скаргами та необхідним медичним супроводом (не тільки спостереження), не вкладається в типову симптоматику і несе додаткові ризики в майбутньому.

Клінічний випадок №5:

- визначення С3 (нормальні межі) мало б полегшити діагностику;
 - на етапі 2 тижні вдалось утриматись від стереотипу, однак розвиток подій надалі може призвести до повторної ревізії діагнозу;
 - потребує тривалішого спостереження.

Клінічний випадок №6:

- контроль АСЛ-О після 8го тижня не доцільний (не впливає на прогноз, ризики, тактику ведення, не дає оцінку ступеню захисту);
 - регулярне визначення АСЛ-О з високим титром має негативний психологічний вплив на сім'ю в формуванні тривожного очікування та вимог залучення додаткових заходів корекції;
 - доцільність АБТ після латентного періоду сумнівна, але важкість стану з можливими варіаціями подальшого розвитку подій її виправдовують;
 - призначення плаквеніла не має доказової бази для постстрептококового ГН;
 - тривале утримання високого рівня АСЛ-О не аргументує біцилінопрофілактику;
 - початок ренопротекції в дебюті ГН передчасний, а за умови уповільнення ШКФ може бути небезпечним – розглянути з 8го тижня (можливо утриматися).

Скорочення, використані в презентації клінічних випадків: ГН – гломерулонефрит; міс – місяць/місяців; тж – тиждень/тижнів; АБТ – антибактеріальна терапія; АТ – артеріальний тиск; N – нормальні значення; Нв – гемоглобін (г/л); ЗБ – загальний білок (г/л); А – альбумін (г/л); СРБ – С-реактивний білок (Од); РЛТ – тромбоцити (Г/л); АСЛ-О – антистрептолізин О (Од); ANCA – антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; ANA – антинуклеарні антитіла; ADNA II – антитіла до 2-спіральної ДНК; ШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за Шварцем (мл/хв/ст.п.); ДП – добова протеїнурія (г); АУ – альбумінурія (мг/доба); вв – внутрішньовенно; вм – внутрішньом'язово; п/з – поле зору; нег – негативний.

Будьте готові до зустрічі з APSGN – наші «особливі» умови їй сприятимуть (ключові тези по оцінці ГН узагальнено в табл. 10).

Таблиця 10

APSGN у дітей, 2024: take home points

Частота виявлених випадків збільшилась, в тому числі і через особливості воєнного стану (міграційні потоки, скупчення людей, обмеження гігієнічних можливостей, респіраторного етикету та доступу до медичної допомоги).

Типова клінічна презентація – нефритичний або сечовий синдромом, але більшість пацієнтів має субклінічний перебіг ГН.

Захворювання маніфестує після латентного періоду (1-6 тижнів, залежно від попередньої інфекції – фарингіт чи стрептодермія), має циклічний характер зі спонтанним клінічним відновленням в більшості випадків впродовж декількох тижнів (від 2 до 5ти) і не потребує антибактеріальної терапії (за виключенням окремих ситуацій). В прийнятті рішення по ініціації антибактеріальних засобів спираються на досвід і традиції місцевої клінічної практики.

Основний підхід в терапії – корекція наявних синдромів. Ренопротективні лікарські засоби (інгібітори РААС) призначають зважено не раніше 4-го тижня захворювання за потреби (збереження артеріальної гіпертензії, альбумінурії).

Лабораторний доказ захворювання №1 в Україні – високий рівень АСЛ-О при разовому дослідженні в період з 3 по 8 тиждень ГН (або порівняння показника в парних сироватках зі зростанням в ≥ 4 рази: перший тест на 0-2 тижні, другий – через 2-4 тижні). При інтерпретації враховують ймовірність хибних результатів. Наступні додаткові визначення АСЛ-О не впливають на тактику ведення хворого (не залежно від значення показника).

Продовження таблиці 10

Низький рівень С3 в сироватці типовий для дебюту захворювання (0–4 тижень від початку) з наступним повним відновленням до 12го тижня.

Оточення пацієнта потребує додаткової уваги щодо збудника через ризик передачі інфекцій.

APSGN у дітей не є показанням для проведення нефробиопсії.

Посиленої уваги з потребують хворі з обтяженим сімейним анамнезом по гломерулярним хворобам та/або з рецидивом ГН.

Ревізію діагнозу проводять при появі артеріальної гіпертензії та уповільнення ШКФ в динаміці спостереження; при тривалих змінах в сечі: протеїнурія ≥ 6 місяців (>0.75 г/л або співвідношення протеїн/креатинін сечі >50 мг/ммоль), гематурія ≥ 2 роки (≥ 10000 еритроцитів в 1 мл середньої порції ранішньої сечі).

Збереження високого рівня АСЛ-О після клінічного одужання не є підставою для проведення вторинної антибіотикопрофілактики.

При сприятливому перебігу ГН спостереження за реконвалесцентом спирається на чинні протоколи і наявні ресурси. Особливо важливі для прогнозу перші 2 роки контролю.

В даній публікації акцентовані клінічні варіанти ГН, ведення яких не вимагає надзвичайних зусиль з боку системи охорони здоров'я, а потребує в першу чергу досвіду і оновлених знань. Однак не треба забувати, що 1) дослідження 20-річної давності свідчили про загибель в гострому періоді ГН одного хворого зі 100 [5]; 2) довгострокових спостережень за дітьми, що перенесли APSGN, мало, тож катамнез може бути різним по відтермінованим наслідкам і вірогідності ХХН. Якісна доказова база щодо супроводу цих хворих поки що обмежена епідеміологічними дослідженнями і відносно короткою згадкою в КДІГО [16], що обумовлено специфічними сприятливими характеристиками захворювання. Тим не менш, очікуємо на створення регламентуючих документів і сподіваємось, що врахування епідеміологічної ситуації, переоцінка

діагностичних доказів і терапевтичного потенціалу, застосування стратегії попередження щодо GAS в умовах нової для Європи реальності 20х років XXI сторіччя сприятиме зменшенню поширеності APSGN і покращенню його наслідків.

Декларація етики. При представленні клінічних випадків (пацієнтам дано довільні імена) використано метод синтезу із узагальнення стандартних ситуацій власної клінічної практики, що не потребувало схвалення комісії з питань біоетики.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана за власні кошти автора.

Інформація про внесок кожного учасника. Робота виконана одноосібно.

Література (References):

1. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal Illness: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. [Internet]. 2018;97(8):517-522. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671499/>.
2. Satooskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jan;16(1):32-50. doi: 10.1038/s41581-019-0178-8.
3. Increase in Invasive Group A Streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. *European Centre for Disease Prevention and Control*. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>.
4. Miller KM, Van Beneden C, McDonald M, Hla TK, Wong W, Pedgrift H, et al. Standardization of Epidemiological Surveillance of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Sep 15;9(Suppl 1):S57-S64. doi: 10.1093/ofid/ofac346.
5. Group A Streptococcal (GAS) Disease. Post Streptococcal Glomerulonephritis Center for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html>.
6. Osowicki J, Azzopardi KI, McIntyre L, Rivera-Hernandez T, Ong CY, Baker C, et al. A Controlled Human Infection Model of Group A Streptococcus Pharyngitis: Which Strain and Why? *mSphere*. 2019;4(1):e00647-18. doi: 10.1128/mSphere.00647-18.
7. Lee JS, Kim S, Excler JL, Kim JH, Mogasale V. Global economic burden per episode for multiple diseases caused by group A Streptococcus. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):69. doi: 10.1038/s41541-023-00659-1.
8. Glassock RJ, Alvarado A, Prosek J, Hebert C, Parikh S, Satooskar A, et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining “post” is important in un-

- derstanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):826-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.023.
9. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. World Health Organization. [Internet]. 2005. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FCH-CAH-05.07>.
 10. *Jain N, Lansiaux E, Reinis A.* Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide. *New Microbes New Infect.* 2022;51:101071. doi: 10.1016/j.nmni.2022.101071.
 11. *Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al.* Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021;51(5):418-423. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.004.
 12. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection – multi-country. World Health Organization. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>.
 13. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). European Centre for Disease Prevention and Control, Annual Epidemiological Report. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-consumption.pdf>.
 14. *Ong LT.* Management and outcomes of acute post-streptococcal glomerulonephritis in children. *World J Nephrol.* 2022;11(5):139-145. doi:10.5527/wjn.v11.i5.139.
 15. *Somers M.* Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. ERKNet Advanced Webinars on Rare Kidney Disorders. [Internet]. 2021. Available from: https://www.erknet.org/fileadmin/files/user_upload/2021-05-04_Somers_Acute_PS_GN.pdf.
 16. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* [Internet]. 2021;100(4S):S1–S276. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>.
 17. *VanDeVoorde RG 3rd.* Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev.* 2015;36(1):3-12; quiz 13. doi: 10.1542/pir.36-1-3.
 18. *Brant Pinheiro SV, de Freitas VB, de Castro GV, Rufino Madeiro BC, de Araújo SA, Silva Ribeiro TF, et al.* Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children: A Comprehensive Review. *Curr Med Chem.* 2022;29(34):5543-5559. doi: 10.2174/0929867329666220613103316.
 19. *Chong HC, Hung TY, Hohls A, Francis JR, Chaturvedi S.* Clinical characteristics of hospitalised children with acute post-streptococcal glomerulonephritis in the Top End of Australia. *J Paediatr Child Health.* 2023;59(5):735-742. doi: 10.1111/jpc.16386.
 20. *Dhakal AK, Shrestha D, Singh SK, Acharya S.* Clinical profile of children with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(10):3327-3336. doi: 10.1007/s00467-023-05982-2.
 21. *Parks T, Smeesters PR, Curtis N, Steer AC.* ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):845-9. doi: 10.1007/s10096-014-2303-8.
 22. Glomerulonephritis (Acute) in Children. EMEESY The Children's Kidney Network. [Internet]. 2023. Available from: <https://secure.library.leicester-shospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Glomerulonephritis%20UHL%20Childrens%20Hospital%20Guideline.pdf>.
 23. *Rawla P, Padala SA, Ludhwani D.* Poststreptococcal Glomerulonephritis [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538255/>.
 24. Guideline on the classification and management of glomerulonephritis in general Paediatrics. NHSGGC Guidelines. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/kidney-diseases/guideline-on-the-classification-and-management-of-glomerulonephritis-in-general-paediatrics>.
 25. *Skrzypczyk P, Ofiara A, Zacharzewska A, Pańczyk-Tomaszewska M.* Acute post-streptococcal glomerulonephritis – immune-mediated acute kidney injury – case report and literature review. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(4):516-523. doi: 10.5114/ceji.2021.112244.
 26. *Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017 Sep;140(3). pii: e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
 27. *Siddiqi N, Shatat IF.* Antihypertensive agents: a long way to safe drug prescribing in children. *Pediatr Nephrol.* 2020 Nov;35(11):2049-2065. doi: 10.1007/s00467-019-04314-7.
 28. Group A Streptococcal Infections. In: Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Edition). American Academy of Pediatrics. [Internet]. 2021. Available from: <https://publications.aap.org/redbook/book/347/chapter-abstract/5756422/Group-A-Streptococcal-Infections>.

У скорботі...



ПАМ'ЯТІ ГЕОРГІЯ МИКОЛАЙОВИЧА ДРАННІК

Наукова медична спільнота України з глибоким сумом повідомляє, що 21 травня 2024 року пішов з життя Георгій Миколайович Драннік, доктор медичних наук (1980 р.), професор (1986 р.), Лауреат Державної Премії з науки і техніки (2018 р.), завідувач лабораторії імунології ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України».

Георгій Миколайович працював в Інституті урології з 1968 р., а з 1987 р. очолював на загальних засадах створений вперше в Україні науково-дослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. Був головним розробником та керівником Програми “Захист та реабілітація імунної системи населення України” під керівництвом Держкомітету по науці і технологіям Кабінету Міністрів України, а потім - Міністерства по науці і технологіям в рамках Програми “Здоров’я населення України” (1992-1999 гг.). З 1992 по 2004 роки Г.М. Драннік – Головний фахівець МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, з 2001 по 2010 роки – Голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи та при безпосередній участі Дранніка Г.М. розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення та впровадження в практику охорони здоров’я служби клінічної імунології (накази МОЗ N 104 від 1998 р. та N 422 від 2002 р.).

Професор Драннік Г.М. – перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету

ім. О.О.Богомольця, автор першої в Україні Програми викладання дисципліни, перших навчальних посібників (1999; 2003; 2006; 2010 рр.) та першого підручника українською мовою (2006 р.) з клінічної імунології та алергології, підготовлені кадри вищої кваліфікації для медичних ВУЗів України.

З 1998 р. професор Драннік Г.М. - Президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), останні роки – Почесний Президент УТІАІ. Історію створення Служби та викладання клінічної імунології описано в монографії «Краткий очерк о развитии клинической иммунологии в Украине (2013 р.). Професор Драннік Г.М. засновник (1998 р.) і до останнього часу Головний редактор першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», був членом редакційної Ради журналів, що входять до наукометричної бази «Scopus» - «Український журнал нефрології та діалізу», «Здоров’я чоловіка». Під керівництвом проф. Дранніка Г.М. підготовлено 11 докторів та 31 кандидат медичних наук. Він є автором більш ніж 800 наукових робіт, у тому числі 15 монографій.

Георгій Миколайович був членом Європейської Академії Алергології та Клінічної імунології (ЕААСІ), нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1979); Почесною грамотою Президії НАМН України (2002); йому надано звання Почесного професора Харківського державного медичного університету (2007). Рішенням Комітету України з державних премій по науці та техніці від 05.11.2018 р. проф. Дранніку Георгію Миколайовичу з групою соавторів присуджено Державну премію України за роботу «Наукова розробка та впровадження персоніфікованого підходу до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань».

Високий професійний рівень проф. Дранніка Г.М. сприяли визнанню його робіт та наукового напрямку досліджень в Україні та світі. Всі ми втратили не тільки відомого фа-

хівця-імунолога, але й Людину з великої літери, якій притамані такі кращі людські якості як інтелігентність, колегіальність, порядність, готовність від щирого серця допомогти всім, хто цього потребує. Під час спілкування із Георгієм Миколайовичем ми завжди заряджалися новими ідеями, його енергією світла, тепла і радості. Наукова спільнота втратила відомого і авторитетного фахівця, якого любили та поважали всі, хто працював поруч. Енергія наукового пошуку, оптимізму, доброзичливості залишаться в пам'яті його колег та учнів назавжди.

Українська Асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки, Національний нирковий фонд України та редакція журналу глибоко сумують з приводу непоправної втрати. Нефрологічна спільнота України втратила Друга.

З повагою до його спадку, у скорботі...

Світла пам'ять високопрофесійному фахівцю та чудовій людині!

ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення *.doc, *.docx, *.rtf).

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Формат тексту рукопису. Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

Структура рукопису має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

Автори. Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Автори, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

Назва статті англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом («**Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження**»). Англійська назва має бути грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

Ключові слова. Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Автори можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі “подяка”).

Приклад: О.С. Іванов — концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров — аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим абрєвіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

