

KIDNEYS®

UKRAINIAN JOURNAL OF RENAL MEDICINE

ZASLAVSKY®
Publishing house
mif-ua.com

Том 14,
№ 2, 2025



Можеш допомогти людині – допоможи!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»

Нирки

Український журнал ниркової медицини

Kidneys

Ukrainian Journal of Renal Medicine

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

Том 14, № 2, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,

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





Український журнал ниркової медицини

Том 14, № 2, 2025

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



Співзасновники:
Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

Автор фото: mesangium88

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-05874. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 529 від 13.03.2025.

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,69.
Зам. 2025-kidneys-52. Тираж 10 000 прим.

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

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Нідерланди)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

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

© ГО «Українська асоціація
дитячих нефрологів», 2025
© Іванов Д.Д., 2025
© Заславський О.Ю., 2025



Ukrainian Journal of Renal Medicine

По́чки

Volume 14, № 2, 2025

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



Co-founders:

Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Photo by mesangium88

Registration: Media identifier R30-05874. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 529 dated 13.03.2025

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 10,69.
Order 2025-kidneys-52. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Kidneys Journal)

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

www.mif-ua.com

<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Netherlands)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

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

© **Ukrainian Association
of Pediatric Nephrologists, 2025**
© **Ivanov D.D., 2025**
© **Zaslavsky O.Yu., 2025**

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

На допомогу практикуючому лікарю

Чистик Т.
Хронічна хвороба нирок: мінеральні розлади
та сучасні можливості терапії 6

Оригінальні статті

Чижова В.П., Дужак Г.В., Самоць І.А., Ковтонюк Т.І.,
Богомаз Л.М., Діба І.А., Табакович-Вацеба В.О., Гриб О.М.,
Кононенко О.А., Серебровська З.О., Толстун Д.О.,
Сикало Н.В., Фархидінов І.О., Кропива В., Мигован С.А.,
Маньковський Б.М.
Дисфункція ендотелію та зниження швидкості
 клубочкової фільтрації в осіб різного віку з ознаками
кардіоренометаболічного синдрому:
шляхи ангіо- та ренопротекції 13

Ерохович В.М., Карпенко О.В., Ільків Є.І., Кобиляк Н.М.,
Палієнко І.А., Красюк І.В., Комісаренко Ю.І.
Особливості корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів
із діабетичною хворобою нирок: роль вітамін-D-
зв'язуючого білка 23

Salah Faiz Shnaa, Roaa J. Elkheralla, Mohammed Hashim Al-Yasiri
ГХ-МС гексанових та етанольних екстрактів водоростей
спіруліни з виявленням їхньої антибактеріальної
активності проти уропатогенних *S.aureus* та *E.coli* 29

Montadhar Hameed Nima, Mohammed Ghanim Alwan,
Thaer Saleh Al-Omary
Вплив трансуретральної резекції простати на функцію
нирок у пацієнтів із нирковою недостатністю,
які не потребують діалізу 37

Ali Abdulbaqi Ali Ismael, Hasanain Farhan Hasan Al Tamimi,
Haydar Hakim Salih Alshadood
Паклітаксел у лікуванні стриктур передньої уретри шляхом
його застосування як покриття балонного катетера 43

Джаббарлі І.Ш., Іванов Д.Д., Красюк І.В.,
Денова Л.Д., Завальна І.М., Лагодич Є.К.
Організація нефрологічної допомоги пацієнтам
із термінальною хронічною хворобою нирок і супутньою
SARS-CoV-2 інфекцією в умовах воєнного стану:
ретроспективне дослідження (2022–2024) 50

Noor S. Kadhém, Ahmed Khassaf Atya
Зростаюча загроза MDR/XDR бактерій у пацієнтів,
які перебувають на діалізі: поперечне дослідження 55

Ayat Rasheed Hameed, Rasha Salih Nuhair
Зв'язок експресії TLR4 та геномної нестабільності
з маркерами функції нирок при діабетичній нефропатії ... 65

Hawraa Nasser Hamza, Hanaa Ali Aziz, Dhay Ali Azeez
Фізіологічні та мікробіомні взаємодії в патогенезі
генітоуринарного менопаузального синдрому
на різних етапах менопаузи 72

Огляда

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д., Оленович О.А.,
Макарова О.В., Каушанська О.В., Семань-Мінько І.С.
Роль вітаміну D у мінеральних та кісткових розладах у дітей
при хронічній хворобі нирок (огляд літератури) 79

Красюк І.В., Гриднєв А.А., Пилипенко Є.В.
Сучасний погляд на профілактику
та метафілактику сечокам'яної хвороби 86

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

To Help the Practitioner

T. Chystik
Chronic kidney disease: mineral disorders
and modern therapeutic options 6

Original Articles

V.P. Chizhova, G.V. Duzak, I.A. Samots, T.I. Kovtonyuk,
L.M. Bogomaz, I.A. Dyba, V.O. Tabakovych-Vatseba,
O.M. Grib, O.A. Kononenko, Z.O. Serebrowska, D.O. Tolstun,
N.V. Sykalo, I.O. Farkhidinov, V. Kropyva,
S.A. Myhovan, B.M. Mankovsky
Endothelial dysfunction and reduced glomerular
filtration rate in individuals of different age groups
with signs of cardio-renal-metabolic syndrome:
angio- and renoprotection pathways 13

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, Ye.I. Ilkiv,
N.M. Kobyliak, I.A. Palienko, I.V. Krasniuk, Yu.I. Komisarenko
Features of correction of vitamin D deficiency
in patients with diabetic kidney disease:
the role of vitamin D-binding protein 23

Salah Faiz Shnaa, Roaa J. Elkheralla, Mohammed Hashim Al-Yasiri
GC-MS assay of hexane and ethanol extracts of spirulina
algae and detecting their antibacterial activity against
uropathogenic *S.aureus* and *E.coli* 29

Montadhar Hameed Nima, Mohammed Ghanim Alwan,
Thaer Saleh Al-Omary
Effect of transurethral resection
of the prostate on renal function in patients
with renal insufficiency not needing dialysis 37

Ali Abdulbaqi Ali Ismael, Hasanain Farhan Hasan Al Tamimi,
Haydar Hakim Salih Alshadood
Paclitaxel for management of anterior urethral stricture
by applying it with balloon coated urethral catheter 43

I.Sh. Jabbarli, D.D. Ivanov, I.V. Krasniuk,
L.D. Denova, I.M. Zavaina, Ye.K. Lagodich
Organization of nephrological care for patients
with terminal chronic kidney disease
and concomitant SARS-CoV-2 infection under
martial law: a retrospective study (2022–2024) 50

Noor S. Kadhém, Ahmed Khassaf Atya
The growing concern of MDR/XDR bacteria
in patients undergoing dialysis: a cross-sectional study 55

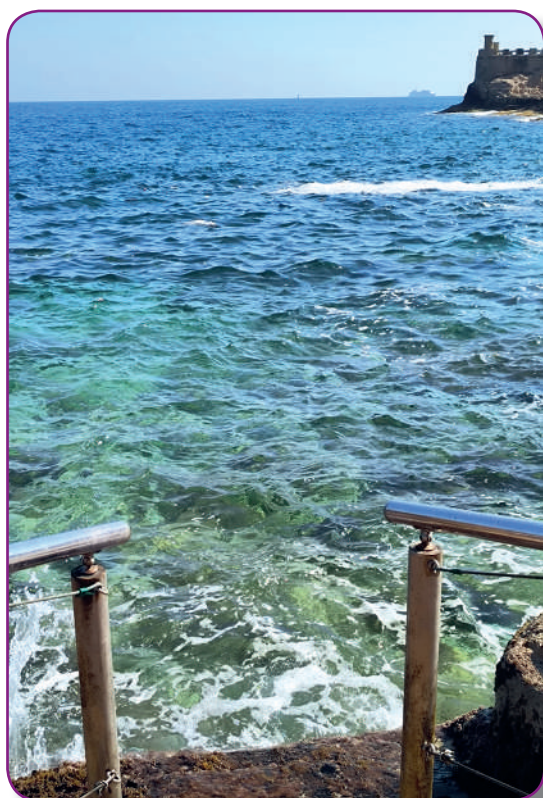
Ayat Rasheed Hameed, Rasha Salih Nuhair
Association of TLR4 expression and genomic instability
with renal function markers in diabetic nephropathy 65

Hawraa Nasser Hamza, Hanaa Ali Aziz, Dhay Ali Azeez
Physiologic-microbiome interactions
in the pathogenesis of genitourinary syndrome
of menopause among menopausal stages 72

Ревю

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets, O.A. Olenovych,
O.V. Makarova, O.V. Kaushanska, I.S. Seman-Minko
The role of vitamin D in mineral and bone disorders
of children in chronic kidney disease (literature review) 79

I.V. Krasniuk, A.A. Hrydniev, Ye.V. Pylypenko
A modern view on the prevention
and metaphylaxis of urolithiasis 86



Шановні колеги!

Вам, певно, відомі слова святого **Миколая Сербського**: *«Можеш допомогти людині — допоможи. Не можеш — помолися. Не вмієш молитися — подумай про людину добре! Це вже допомога, тому що світлі думки — це теж зброя».*

Ось така історія спала на думку.

У маленькому селі жив старий мудрець, який завжди був готовий допомогти іншим. Одного разу до нього прийшов молодий чоловік, сповнений тривоги. Він розповів про свого друга, який потрапив у біду і потребував допомоги. Мудрець, вислухавши його, сказав: *«Можеш допомогти людині — допоможи. Не можеш — помолися. Не вмієш молитися — подумай про людину добре! Це вже допомога, тому що світлі думки — це теж зброя».*

Молодий чоловік задумався над цими словами. Він зрозумів, що навіть якщо не може фізично допомогти, його добрі думки і молитви можуть ста-

ти підтримкою для друга. Він почав щодня думати про свого друга, бажаючи йому сили і здоров'я.

Через деякий час, дивлячись на те, як його друг поступово відновлюється, молодий чоловік зрозумів, що навіть найменша доброта може мати великий вплив. І з того часу він завжди пам'ятав, що допомога може приймати різні форми і що добрі думки — це справжня сила.

Слоган номера: *«Можеш допомогти людині — допоможи!»*

З повагою, проф. Д. Іванов ■



Хронічна хвороба нирок: мінеральні розлади та сучасні можливості терапії

Збільшення кількості пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) пов'язане як із демографічним старінням населення, так і зі зростанням поширеності судинних захворювань, автоімунної патології, цукрового діабету. Метою ранньої діагностики та лікування ХХН є уповільнення погіршення функції нирок та запобігання розвитку ускладнень, у тому числі порушенню мінерального обміну.

23 травня 2025 року відбувся медичний форум «Ukraine Nephro Urology», організаторами якого виступили ГО «Українська асоціація медичної освіти», кафедра нефрології та урології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця та кафедра урології Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ). У рамках цього заходу обговорювали сучасні підходи до нефропротекції відповідно до останніх даних доказової медицини, особливості лікування інфекцій сечових шляхів (ІСП) в епоху антибіотикорезистентності, порушення мінерального обміну при хронічній хворобі нирок, сучасні можливості діагностики та лікування ХХН.

З доповіддю «Мінеральні розлади у хворих на ХХН: акцент на гіперфосфатемію» виступила доктор медичних наук, професор кафедри нефрології та урології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», лікар-нефролог вищої категорії Дудар Ірина Олексіївна.

Поширеність хронічної хвороби нирок із різним ступенем їх ураження зростає у всьому світі. Близько 850 млн людей (13–15 %) страждають на ХХН. Частіше ця патологія зустрічається у жінок, людей похилого віку, при супутній артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, ожирінні та неконтрольованому прийомі ліків. Скориговані показники загальної смертності в популяції пацієнтів із ХХН у 2 рази перевищують показники загальної популяції, на стадіях IV–V — у 3–4,5 рази.

Провідними причинами смертності у хворих на ХХН є серцево-судинні захворювання й інфекції. Крім того, у дослідженні G.A. Block et al. (2004) виявлено, що факторами, які підвищують смертність пацієнтів із ХХН, є неадекватний діаліз (5,1 %), анемія (11,3 %) та порушення мінерального обміну (17,5 %). Мінерально-кісткові порушення при ХХН поєднують три взаємопов'язаних патологічних стани: серцево-судинні захворювання, порушення кісткового та мінерального метаболізму, ниркову остеодистрофію. Сер-

цево-судинні захворювання включають прискорений атеросклероз, гіпертрофію лівого шлуночка та низку інших патологій серця і судин у пацієнтів із ХХН. Відхилення лабораторних показників свідчать про порушення кісткового та мінерального метаболізму. При нирковій остеодистрофії спостерігаються різні типи ураження кісткової тканини, що розвиваються при ХХН.

У численних дослідженнях доведено, що розвиток вторинного гіперпаратиреозу є адаптивною відповіддю на прогресуючі порушення регуляції обміну фосфору, кальцію та вітаміну D при ХХН. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче за 60 мл/хв/1,73 м² зменшується фільтрація фосфору та збільшується його сироваткова концентрація. Гіперфосфатемія стимулює секрецію остеобlastами фактора росту фібробластів 23 (FGF-23), який інгібує реабсорбцію фосфору в проксимальних канальцях, збільшуючи його кліренс, що пригнічує секрецію паратгормону (ПТГ) на ранніх стадіях захворювання нирок. Прогресуюче зниження функції нирок призводить до зменшення відповіді на збільшений рівень FGF-23, і рівень сироваткового фосфору залишається високим. При цьому екскреція фосфору з сечею знижується: на I–II стадії ХХН вона становить 900 мг/добу, на III — 700 мг/добу, на IV — 600 мг/добу, на V і VД — 0–500 мг/добу.

При мінерально-кісткових порушеннях, які виникають при ХХН, спостерігають відхилення від норми таких лабораторних показників, як рівень кальцію, неорганічного фосфору, ПТГ, вітаміну D. У кістках розвивається порушення метаболізму, мінералізації, об'єму, лінійного росту та міцності. На гістологічній картині кісткової тканини виявляється уремична дистрофія, яка характеризується високою клітинною активністю з гігантськими клітинами (остеокластами) у лакунах резорбції, накопиченням остеїду та перитрабекулярним фіброзом.

Розвивається кальцифікація судин або інших м'яких тканин. При вираженій кальцифікації аортального клапана формується його стеноз, на якому помітні кальцифікати з виразкою. Не випадково кардіолог Барані у 2006 році сказав, що серця хворих на діалізі стають кам'яними, а кістки — порцеляновими. Відбувається вимивання фосфору із кісток, вони збіднюються на фосфор та кальцій. Водночас відбувається кальцифікація артерій. Гіперпаратиреоз також може

супроводжуватися відкладанням фосфору та кальцію в м'яких тканинах з виникненням тумороподібного навколосуглобового кальцинозу у пацієнтів з тяжким вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ).

Зниження ШКФ, достатнє надходження фосфору із їжею, вивільнення фосфору із кісткової тканини та неадекватний діаліз сприяють розвитку гіперфосфатемії. Її клінічними наслідками є збільшення FGF-23 остеоцитами, пряме ураження судин (кальцифікація судин, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, збільшення експресії кістково-формуючих факторів транскрипції), субклінічна ренальна дисфункція, контрактильність міокарда (коронарна кальцифікація, міокардіальний фіброз), збільшення ПТГ (прозапальний ефект, збільшення IL-6, погіршення міокардіального енергетичного продукування, кардіальний фіброз), прискорення старіння кісток (збільшення ризику переломів кісток). Все це призводить до підвищеного кардіального ризику та летальності пацієнтів із ХХН (Tonelli et al., 2010).

У низці досліджень останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівні ПТГ, кальцію та фосфору тісно корелюють зі зростанням смертності нефрологічних пацієнтів. Так, згідно з даними J. Floege et al. (2011), у пацієнтів із V стадією ХХН та рівнем ПТГ більше за 600 пг/мл ризик смертності зростає удвічі порівняно з пацієнтами, в яких рівень ПТГ перебуває в цільових межах. У дослідженнях Levin et al. показано, що поширеність ВГПТ серед пацієнтів із III–V стадіями ХХН становить 56 %.

Цільовий діапазон лабораторних показників у пацієнтів з мінерально-кістковими порушеннями при ХХН VD стадії повинен відповідати таким цифрам: фосфор сироватки — 0,87–1,49 ммоль/л; кальцій загальний (скорегований на альбумін) — 2,1–2,5 ммоль/л; лужна фосфатаза: у чоловіків — 53–128 Од/л, у жінок — 42–98 Од/л; ПТГ — у 2–9 разів вище норми (150–600 пг/мл, або 16,0–63,0 ммоль/л). Значні зміни ПТГ навіть у цих рамках потребують лікування для запобігання виходу за ці межі.

Стратегії контролю гіперфосфатемії включають: зменшення або обмеження вживання фосфору в їжі (дієтотерапія), збільшення елімінації фосфору (адекватний гемодіаліз), зниження його мобілізації за допомогою кальциміметиків, а також зменшення абсорбції фосфору з використанням фосфатзв'язувальних препаратів (ФЗП). При цьому слід відмітити, що проблема гіперфосфатемії при ХХН повинна вирішуватися комплексно, тобто необхідно впливати на усі ланки патогенезу мінерально-кісткових порушень (МКП).

Обмеження фосфатовмісних продуктів за допомогою дієти у пацієнтів з МКП на тлі ХХН має низьку комплаєнтність. Її причинами, як правило, є складність самої дієти (низьке споживання фосфору при адекватному споживанні білка) — 48,1 %; упевненість в тому, що прийом ФЗП є достатнім для корекції фосфорно-кальцієвих порушень, — 21,2 %; небажання використовувати дієту — 17,3 %; зниження апетиту — 7,7 %; відсутність інформації про наслідки мінераль-

но-кісткових порушень (фіброзний остеїт, адинамічна хвороба кістки, остеосклероз, остеопороз, переломи кісток, кальцифікація) — 5,8 %.

Що стосується діалізу, то дослідження показують, що навіть при інтенсивному діалізі у 50–74 % пацієнтів рівень фосфору залишається вищим за норму ($\geq 5,5$ мг/дл, або $\geq 1,54$ ммоль/л). Тривалий нічний діаліз може бути ефективнішим, але все одно потребує додаткових методів контролю. Тобто діаліз допомагає частково знижувати рівень кальцію, але сам по собі не є достатнім методом для повного контролю гіперфосфатемії. Тому необхідне поєднання діалізу, дієти та фосфатбіндерів.

До основних груп фосфатбіндерів належать такі:

- кальційвмісні (кальцію ацетат, кальцію карбонат, кальцію цитрат, кальцію глюконат, кетоглутарат);
- металовмісні (гідроксид алюмінію, лантану карбонат, заліза цитрат та інші);
- комбіновані (магнію карбонат/кальцію карбонат, кальцію ацетат/магнію карбонат);
- некальціє- та неметаловмісні (севеламеру гідрохлорид, севеламеру карбонат, полімер МСТ-196);
- інші — інгібітори абсорбції фосфору (ніацин/нікотинамід).

У багатьох дослідженнях показано, що усі фосфатзв'язувальні препарати однаково ефективні щодо ступеня зниження фосфору при ХХН. ФЗП призначаються, коли обмеження споживання фосфору з їжею недостатньо для контролю його вмісту в сироватці крові. Вони зв'язують фосфор у шлунково-кишковому тракті, перешкоджаючи всмоктуванню молекул фосфору, що містяться в їжі. Усі ФЗП приймаються під час їжі, а кількість таблеток прямо пропорційна розміру порції. ФЗП не впливають на фосфор, який вже всмоктався або вивільнився з кістки.

Низька комплаєнтність прийому фосфатбіндерів при МКП у хворих на ХХН є однією із основних причин недостатнього контролю фосфору у сироватці крові. Більшість нефрологів вважає, що тільки 61 % діалітичних пацієнтів приймає ФЗП. Це зумовлено відсутністю ефекту ФЗП (5 %), їх непереносимістю (10 %), вартістю (2 %), частотою прийому (42 %), більшою кількістю таблеток (31 %). Тільки 52 % хворих на ХХН мають нормальний рівень фосфору, 41 % — вище цільових, 7 % — нижче цільових значень.

Кальбінд («Біхелс», Україна) — це представник кальцієвмісних фосфатбіндерів, одна таблетка якого містить кальцію ацетат 667 мг (в перерахунку на кальцій — 169 мг, що відповідає 14,1 % від рекомендованої добової потреби). Кальбінд має високу біодоступність і ефективність у зниженні рівня фосфору, а також мінімальний ризик виникнення гіперкальціємії при неправильному підборі дозування. Кальбінд призначається по 1 таблетці 3 рази на добу, що забезпечує високу комплаєнтність терапії. Він рекомендований до раціону харчування як додаткове джерело кальцію, а також в комплексній терапії гіперфосфатемії при МКП у хворих на ХХН.

На відміну від Кальбінду, інші кальцієвмісні фосфатбіндери мають середню ефективність, низьку

біодоступність та більш значний ризик виникнення гіперкальціємії. Їх добова доза становить 6–12 таблеток, що зменшує прихильність до терапії. Безкальцієві ФЗП мають високу вартість, що значно обмежує їх призначення та комплаєнтність при МКП у хворих на ХХН. Крім того, деякі з них можуть викликати здуття та біль в животі, нудоту, запор, діарею, диспепсію, іноді кишкову непрохідність та ішемічний коліт.

Таким чином, контроль фосфору є важливою ланкою корекції порушень мінерального балансу. Лікування гіперфосфатемії, за сучасними рекомендаціями, передбачає обмеження фосфатів у дієті, адекватний діаліз та застосування фосфатбіндерів. Фосфатбіндери використовуються для зниження позитивного фосфорного балансу і рівня сироваткового фосфору з метою запобігання прогресуванню мінерально-кісткових розладів у хворих на ХХН. Серед усіх ФЗП Кальбінд має високу ефективність, біодоступність і комплаєнтність у пацієнтів з МКП на тлі ХХН.

Кандидат медичних наук, лікар-нефролог вищої категорії, провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України» Шіфріс Ірина Михайлівна виступила з доповіддю «Хронічна хвороба нирок: реалії сьогодення та інноваційні можливості терапії».

За останніми оцінками, приблизно 850 мільйонів людей на земній кулі страждають на ХХН. При цьому значна частка із них не має доступу до діагностики, профілактики та лікування захворювань нирок. ХХН є величезним глобальним тягарем для здоров'я зі значною поширеністю, високим рівнем інвалідності та смертності. На сьогодні ХХН є третьою причиною смерті, поступаючись тільки серцево-судинним та онкологічним захворюванням.

Клінічний тягар ХХН зростає у міру погіршення функції нирок, а її прогресування призводить до збільшення госпіталізації, зменшення об'єму сечі, анемії, гіперкальціємії, мінеральних та кісткових порушень, серцево-судинних захворювань. Однак, попри це, ХХН залишається поза увагою лікарів. Згідно з дослідженням REVEAL-CKD, пацієнти із ХХН III стадії залишаються недіагностованими (56,9–97,1 %). Значні показники недіагностованої ХХН III стадії існують навіть у групах високого ризику: серцево-судинних захворювань/серцевої недостатності — 53–95 %, артеріальної гіпертензії — 56–95 %, цукрового діабету 2-го типу — 50–94 %. Прогнозується, що до 2027 року смертність у недіагностованих пацієнтів із ХХН буде удвічі більшою, ніж у діагностованій популяції. Це диктує необхідність ранньої діагностики ХХН та збереження функції нирок. У дослідженні REVEAL-CKD було продемонстровано, що до встановлення діагнозу ХХН зниження ШКФ становить –3,20 мл/хв/рік, після встановлення діагнозу втрати ШКФ значно зменшуються до –0,74 мл/хв/рік.

Слід відмітити, що основними лабораторними показниками для встановлення діагнозу ХХН є визна-

чення альбумінурії/протеїнурії. Альбумінурія свідчить про наявну в сечі кількість білка. Підвищеним рівнем екскреції альбумінів із сечею вважається показник ≥ 30 мг/24 години. Співвідношення показників альбумін/креатинін сечі (САК) — більш сучасний і коректний метод визначення альбумінурії у разовій порції сечі або добовій її кількості.

Рівень креатиніну та сечовини в крові відображає функцію нирок. Креатинін і сечовина — два побічні продукти, що зазвичай виводяться з крові нирками. Коли функція нирок зменшується, рівень креатиніну та сечовини в крові зростає. Нормальний рівень креатиніну в сироватці крові становить від 44 до 80 ммоль/л, а нормальний рівень сечовини в крові не має перевищувати 8,3 ммоль/л. Вищі значення цих лабораторних маркерів свідчать про пошкодження (ураження) нирок. Рівень креатиніну при порушенні функції нирок зростає одночасно із сечовиною.

Визначення креатиніну у сироватці крові — це стандартний аналіз крові, що регулярно використовується для скринінгу та моніторингу захворювань нирок. Проте більш надійним показником є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), яка обчислюється за формулою CKD-EPI.

Також призначається ультразвукове дослідження нирок (УЗД) — просте, корисне, швидке та безпечне дослідження, яке надає цінну інформацію, таку як розмір нирки, наявність кіст, каменів та пухлин. На термінальній стадії ХХН УЗД може виявити зменшені розміри нирок.

Терапевтичні опції уповільнення прогресування ХХН протягом тривалого часу були обмежені. Серед досліджуваних препаратів тільки АПФ та БРА показали клінічну ефективність. До лікарських засобів ренопротективної дії були віднесені лише інгібітори РААС, які продемонстрували збереження рШКФ у багатьох дослідженнях.

У дослідженні DISCOVER CKD (2021–2023 рр.) оцінювалася проспективна когорта пацієнтів ($n = 1051$) з ХХН із 6 країн світу. За результатами дослідження було встановлено, що пацієнти з ХХН мають високий рівень навантаження лікарськими засобами, але небагато із них отримували ренопротекторну терапію. Інгібітори РААС призначались 58,2 % хворих, блокатори кальцієвих каналів — 41,7 %, GERD-therapy — 37,9 %, діуретики — 36,9 %, цукрознижувальна терапія — 36,1 %, антикоагулянти — 32,3 %.

Згідно з рекомендаціями KDIGO (практичний пункт 3.1) пацієнти з ХХН повинні лікуватися за допомогою комплексної стратегії, спрямованої на зменшення ризику прогресування ХХН та пов'язаних з нею ускладнень (1A). Ця стратегія передбачає лікування ХХН та модифікацію факторів ризику. Модифікація стилю життя спрямована на здорове харчування, достатню фізичну активність, припинення вживання тютюнових виробів та управління вагою. До медикаментозної терапії першої лінії належить інгібітор НЗКТГ-2, інгібітори РААС у максимально допустимій дозі та помірні/високі дози статинів.

Таргетна терапія ускладнень передбачає використання α -ГПП-1 для контролю гіперглікемії при цукровому діабеті 2-го типу; дигідропіридину або діуретики для зниження артеріального тиску; стероїдного MRA на фоні стійкої гіпертензії, якщо рШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73 м²; антитромбоцитарної терапії при атеросклеротичних серцево-судинних захворюваннях (ACC3), езетимібу, інгібітора PCSK9 — на основі ризику ACC3 та рівня ліпідів.

Крім того, KDIGO рекомендує проводити регулярну переоцінку факторів ризику (кожні 3–6 місяців), а також здійснювати контроль анемії, ацидозу, рівня калію.

KDIGO (2024) рекомендує призначати iHKЗТГ-2 дорослим пацієнтам із ХХН та СН або рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² зі співвідношенням альбумін/креатинін ≥ 200 мг/г (1A). Призначення або лікування iHKЗТГ-2 не потребує зміни частоти контролю ХХН, а зниження рШКФ на початку лікування є оборотним і не є показанням для припинення терапії (практичний пункт 3.6.3).

У пацієнтів з гіпертензією, ХХН та альбумінурією з/без ЦД KDIGO (2024) рекомендує розпочинати лікування інгібітором РААС (іАПФ або БРА) (1B); продовжувати застосування іАПФ або БРА в осіб із ХХН навіть при рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² (практичний пункт 3.5.7). Протягом 2–4 тижнів після початку терапії іАПФ або БРА слід контролювати сироватковий креатинін та калій. При нормокаліємії та 30% зниженні рШКФ необхідно збільшити дозу іАПФ або БРА до максимально переносимої; при гіперкаліємії — переглянути препарати, які приймаються одночасно (модифікація дієти, діуретики, бікарбонат натрію, калієві біндери). При зниженні рШКФ > 30 % необхідно розглянути причини, що призвели до зменшення об'єму сечі, переоцінити супутні ліки, оцінити наявність стенозу ниркової артерії. Якщо інші стратегії неефективні, слід зменшити або припинити прийом іАПФ чи БРА.

Доведено, що при терапії лише інгібіторами РААС пацієнти з ХХН мають високий залишковий ризик ускладнень — > 40 % (B.V. Brenner et al., 2001). У дослідженні RENAL показано, що застосування плацебо порівняно з лозартаном призводить до ризику подвоєння сироваткового креатиніну, розвитку термінальної стадії ХХН або смерті у пацієнтів з нефропатією, тоді як при використанні лозартану цей ризик знижується на 16 %.

Втрата рШКФ обмежує можливості лікування ХХН, призводить до підвищення альбумінурії та рецидивуючих епізодів гіперкаліємії з послідовно коротшими періодами між епізодами. У пацієнтів із ХХН та СН гіперкаліємія є частою причиною припинення лікування. Поширеність її різнилась залежно від супутньої терапії з іАПФ/БРА/ARNI/MRA.

Під час титрування необхідно проводити лабораторну оцінку рівня калію. У дослідженнях MRA рівень калію перевіряли через 7 днів, а потім знову через 72 години, якщо потребувалось зменшення дози. У дослідженнях інгібіторів ACE-I/ARB/ARNI та HKЗТГ-2

лабораторна оцінка креатиніну, сечовини, рШКФ та електролітів зазвичай проводилась через 14 днів під час титрування препарату та кожні 4 місяці після цього.

Сучасні можливості ренопротекції передбачають призначення терапії першої лінії та леспедези (Лібера/Лібера форте). Екстракт леспедези головчастої, який є основним компонентом Лібери, посилює діурез, тим самим усуває набряки, сприяє поліпшенню ниркової фільтрації, зменшує ризик альбумінурії, підвищує екскрецію натрію та меншою мірою калію.

Активними інгредієнтами Лібера форте є екстракт стебла і листя леспедези головчастої — 400 мг, а також екстракт листя артишоку посівного — 100 мг. Екстракт листя артишоку посівного (*Synara scolymus*) поліпшує ниркову гемодинаміку, гальмує прогресування ХХН, посилює екскрецію сечовини та креатиніну з сечею. Екстракти леспедези головчастої та листя артишоку мають синергічну дію та чинять багатфакторний позитивний вплив на прогресування ХХН: леспедеза головчаста знижує запалення, артишок запобігає фіброзу.

Ренопротекторний потенціал препарату Лібера у пацієнтів із ХХН II–III стадії на тлі цукрового діабету 2-го типу оцінювався у дослідженні С.В. Кушніренка (2021). У дослідження були включені 107 пацієнтів із ЦД 2-го типу віком від 19 до 75 років із ХХН II–III стадії, мікро- та макроальбумінурією (категорія A2 і A3). Пацієнти були поділені на дві групи: 1-ша група приймала традиційну стабільну цукрознижувальну та антигіпертензивну терапію ($n = 50$), 2-га група — традиційну стабільну цукрознижувальну та антигіпертензивну терапію у поєднанні з *Lespedeza capitata* (Лібера) ($n = 57$), яку призначали по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 3 місяців. Критеріями ефективності лікування були: динаміка ШКФ, РЕА/САК у добовій сечі. Термін спостереження за пацієнтами становив 3 місяці.

Результати дослідження показали ренопротекторний потенціал *Lespedeza capitata* (Лібера) через 3 місяці лікування у вигляді вірогідного збільшення ШКФ у пацієнтів із ХХН II стадії 2-ї групи до $79,0 \pm 1,4$ мл/хв/1,73 м² порівняно з вихідними даними ($p < 0,01$) і результатами, отриманими в 1-й групі через 3 місяці застосування тільки традиційної стабільної цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії ($p < 0,05$).

Застосування Лібери в комплексному лікуванні пацієнтів 2-ї групи із ХХН III стадії на тлі ЦД 2-го типу протягом 3 місяців позитивно вплинуло на азотовидільну та водовидільну функцію нирок, що проявилось у поліпшенні ШКФ до $56,6 \pm 2,1$ мл/хв/1,73 м² порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) і результатами, отриманими в 1-й групі, — $50,8 \pm 1,9$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$).

Завдяки традиційній стабільній цукрознижувальній та антигіпертензивній терапії в 1-й групі тільки 3 пацієнти (9,1 %) з категорії A2 перейшли через 3 місяці в категорію A1 (нормоальбумінурія) і 2 пацієнти (11,8 %) — із категорії A3 у категорію A2. У 2-й групі призначення *Lespedeza capitata* (Лібера) в поєднанні зі стабільною цукрознижувальною та антигіпертензивною терапією

сприяло переведенню 10 пацієнтів (27,8 %) із категорії А2 в А1 і 7 пацієнтів (33,3 %) — із категорії А3 в А2 ($p < 0,001$).

Автори дослідження дійшли висновку, що *Lespedeza capitata* (Лібера) в поєднанні з традиційною стабільною цукрознижувальною й антигіпертензивною терапією сприяє збереженню та поліпшенню фільтраційної функції нирок, зменшенню РЕА/САК у пацієнтів із ХХН II–III стадії (IIa і IIb) на тлі ЦД 2-го типу й доводить ренопротекторну ефективність і безпеку.

Ефективність застосування *Lespedeza capitata* (Лібера) у хворих на ХХН III–IV стадії була оцінена у дослідженні І.О. Дудар та О.М. Лободи. Це дослідження було порівняльним, з тривалістю спостереження 2 місяці. Було включено 45 пацієнтів з ХХН III–IV стадії, які були розподілені на дві групи. До першої групи (основна) увійшло 30 хворих (16 чоловіків, 14 жінок) у віці 51 рік (40–65 років), які отримували додатково до стандартної терапії *Lespedeza capitata* (Лібера). *Lespedeza capitata* (Лібера) призначалась по 1 капсулі тричі на день перорально протягом 2 місяців. До другої групи (порівняння) було включено 15 хворих (8 чоловіків, 7 жінок) у віці 49 (39–69) років, які отримували тільки стандартну терапію. Не було виявлено вірогідних відмінностей основних клініко-лабораторних показників у хворих основної групи та групи порівняння до початку лікування.

Результати дослідження продемонстрували позитивний вплив Лібери на клінічний перебіг захворювання і темпи прогресування у хворих на ХХН III–IV

стадії. Про це свідчить вірогідно більше зростання ШКФ за 2 місяці в основній групі проти групи порівняння — 5,5 (2; 9) мл/хв/1,73 м² проти 2,9 (1; 6) мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$). Кращі результати були досягнуті за наявності ХХН III стадії порівняно з ХХН IV стадії (збільшення ШКФ — 6,9 проти 3,8 мл/хв/1,73 м² за 2 місяці в основній групі).

Крім того, Лібера за 2 місяці призначення сприяла зменшенню протеїнурії: в основній групі зниження становило 0,05 (0,0; 0,21) г/добу, а в групі порівняння — 0,02 (0,02; 0,07) г/добу ($p < 0,05$). При цьому препарат не чинив негативного впливу на електролітний обмін (за показниками калію та натрію сироватки крові). Тільки у 3 (10 %) хворих у перші дні прийому препарату Лібера спостерігалися прояви диспептичного синдрому. Після зміни режиму прийому препарату (рекомендований прийом після їди) прояви диспептичного синдрому зникли. Відміни препарату ці скарги не потребували.

Таким чином, результати дослідження продемонстрували ефективність і безпеку Лібери, що дозволяє рекомендувати її в комплексній терапії хворих на хронічну хворобу нирок III і IV стадії.

Комплексна інноваційна ренопротекція повинна включати препарати першої лінії — іНЗКТГ-2 та іРААС, Лібера або Лібера форте, що сприяє поліпшенню клубочкової фільтрації, зменшенню рівня креатиніну та сечовини, збільшенню діурезу.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Кальбінд™

CALBIND



КАЛЬЦІЮ АЦЕТАТ



3 ТАБЛЕТКИ
НА ДОБУ



Склад:
що від
штучн
"від"
Рекон
косте
Не є л
Споді
прим
Перес
Термі
рекон
Засте
викор
Проти
для за
Форм
Уваж
прим
Найви
ОСНОВ
факт
ТУ У
Сер
Вик

КОНТРОЛЬ РІВНЯ ФОСФАТІВ – ПІДТРИМКА ЗДОРОВ'Я НИРОК



NEFROHELP

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

Інформація про дієтичну добавку Кальбінд™ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням необхідно ознайомитись з інформацією із застосування Кальбінд™.



БІЛЬШЕ ІНФО



1 капсула
3 рази на добу

ФІТОПІДТРИМКА ПРИРОДНИХ ПРОЦЕСІВ У НИРКАХ



LIBERA
ЛІБЕРА[®]

Екстракт леспедези головчастої **300 мг**

Форми випуску: капсули № 30, № 90

ПЕРША В УКРАЇНІ ПОСИЛЕНА КОМБІНАЦІЯ ЕКСТРАКТУ ЛЕСПЕДЕЗИ ТА АРТИШОКУ ДЛЯ ФІТОПІДТРИМКИ ПРИРОДНИХ ПРОЦЕСІВ У НИРКАХ*

LIBERA FORTE
ЛІБЕРА[™] **ФОРТЕ**

Екстракт леспедези головчастої **400 мг**

Екстракт артишоку **100 мг**

Форми випуску: капсули № 30, № 60, № 90



LIBERA
ЛІБЕРА[®]

* За даними аналітичної системи PharmXplorer на 10.2023

Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:
ТОВ «БІХЕЛС», Україна, 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 3, оф. 41; тел. +38 044 592 68 62; www.behealth.com.ua

Дієтична добавка Лібера та Лібера ФОРТЕ. Не є лікарським засобом. Інформація про дієтичну добавку Лібера та Лібера ФОРТЕ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.

ТУ У 10.8-38639061-002:2015.



LIBERA FORTE
ЛІБЕРА[™] **ФОРТЕ**

УДК 616.611-08:615.272:612.466

Чижова В.П.^{1,2}, Дужак Г.В.¹, Самоць І.А.¹, Ковтонюк Т.І.¹, Богомаз Л.М.¹, Діба І.А.¹,
Табаківч-Вацеба В.О.¹, Гриб О.М.¹, Кононенко О.А.², Серебровська З.О.¹,
Толстун Д.О.¹, Сикало Н.В.¹, Фархадінов І.О.¹, Кропива В.¹, Мигован С.А.¹, Маньковський Б.М.^{1,2}

¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, м. Київ, Україна

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

Дисфункція ендотелію та зниження швидкості клубочкової фільтрації в осіб різного віку з ознаками кардіоренометаболічного синдрому: шляхи ангіо- та ренопротекції

Резюме. Актуальність. Кардіоренометаболічний синдром (КРМС) — це сукупність патологічних станів, які поєднують метаболічні порушення, серцево-судинну дисфункцію та ураження нирок, формуючи взаємопов'язану систему ускладнень. Особливу роль у розвитку та прогресуванні цього синдрому відіграє ендотеліальна дисфункція — ранній маркер судинного ураження, що асоціюється з порушенням вазодилатації, хронічним запаленням та проатерогенними змінами. Водночас зниження показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) відображає не лише функціональний стан нирок, а й загальний ризик серцево-судинних подій та смертності. У контексті старіння популяції та зростання поширеності КРМС серед осіб різного віку, особливо середнього й похилого, актуальним стає вивчення взаємозв'язку між дисфункцією ендотелію та зниженням рШКФ. Рання діагностика цих порушень дозволить не лише виявити осіб з високим кардіоренальним ризиком, а й впровадити підходи до профілактики, ранньої діагностики та лікування. **Мета:** оцінити функціональний стан нирок і судинного ендотелію в осіб різного віку з ознаками КРМС та з'ясувати можливості корекції виявлених змін застосуванням екстракту леспедези головчастої (дієтична добавка Лібера, ТОВ «Біхелс», Україна) як потенційного засобу нефро- та ангіопротекції. **Матеріали та методи.** Первинно обстежено 152 особи різного віку. Згідно з критеріями включення було виключено 58 осіб за різними причинами. Комплексне обстеження проведено у 94 осіб різного віку (середній вік становив $54,82 \pm 0,97$ року), з яких у більшості виявлено зниження рШКФ, підвищення співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі та зниження функції ендотелію. Для корекції виявлених змін на фоні проведення стандартної антигіпертензивної терапії було додано до лікування *Lespedeza capitata* (Лібера, ТОВ «Біхелс», Україна), яку призначали по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 1 місяця попередньо обстеженим особам ($n = 39$). Критеріями ефективності лікування були: динаміка рШКФ, САК у сечі та показники функціонального стану ендотелію (приріст кровотоку при проведенні проби з реактивною гіперемією). Термін спостереження за пацієнтами становив 1 місяць. Обстеження проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних, лабораторних і інструментальних методів. **Результати.** З віком відмічається тенденція до зниження показника рШКФ з $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² у середньому віці ($47,28 \pm 0,72$ року) до $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² у похилому віці ($67,18 \pm 0,49$ року). В осіб середнього віку (100 %) рШКФ знаходиться в межах категорії G2 ($60\text{--}89$ мл/хв/1,73 м²), водночас у 46 % осіб похилого віку рШКФ знижується до категорії G3a ($45\text{--}59$ мл/хв/1,73 м²). Нормальна або висока рШКФ (категорія G1, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) зберігається лише у 10 % обстежених похилого віку. Серед осіб середнього віку із незначним зниженням рШКФ у межах категорії G2 ($60\text{--}89$ мл/хв/1,73 м²) виявлено підвищення показника САК у третини обстежених, тоді як в осіб похилого віку превалює зниження рШКФ до $40\text{--}59$ мл/хв/1,73 м², яке розцінюється як хронічна хвороба нирок (ХХН) у межах категорії G3a, що супроводжується підвищенням показника САК у 25 % осіб. При оцінці функціонального

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Чижова Валентина Петрівна, доктор медичних наук, керівник відділу фармакотерапії вікзалежних захворювань, лікар-терапевт загальноотерапевтичного відділення, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vchizhova@ukr.net

For correspondence: Valentyna Chyzhova, MD, PhD, DSc, Head of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Vyshhorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: vchizhova@ukr.net

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

стану ендотелію великих судин виявлено, що серед обстежених осіб ($n = 94$) з різними категоріями рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 хворих (57,45 %). Із них у 19 пацієнтів (35,18 %) зафіксовано крайній ступінь порушення — вазоспастичну реакцію при проведенні проби за методикою D.S. Celermajer, що свідчить про виражене порушення ендотеліозалежної вазодилатації. Серед обстежених осіб із дисфункцією ендотелію великих судин у 70,4 % (38 осіб) показник САК виявився < 30 мг/г, в 29,6 % (16 осіб) виявилось підвищене САК (у 10 осіб — 30–300 мг/г, а у 6 осіб — понад 300 мг/г). Водночас у групі осіб із збереженою функцією ендотелію були такі показники: у 65 % (26 осіб) САК виявлено на рівні < 30 мг/г, у 14 осіб САК становило 30–300 мг/г, не виявлено осіб з САК понад 300 мг/г. Таким чином, лише серед пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією зафіксовано САК > 300 мг/г (у 5 осіб, або 9,2 %), що демонструє вірогідну статистичну різницю ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$). Серед осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено зниження ендотеліальної функції судин мікроциркуляторної ланки у 84 % обстежених, при цьому САК < 30 мг/г виявлено у 50,00 %, САК в межах 30–300 мг/г виявлено у 43,75 %, САК понад 300 мг — у 6,25 % порівняно з групою осіб (16 %) зі збереженою функцією судин мікроциркуляторної ланки: 33,30; 66,70 % відповідно за відсутності осіб із САК понад 300 мг/г. Ця тенденція невірогідна ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,13$), проте повторює таку ж тенденцію щодо наявності показника САК понад 300 мг/г в осіб із порушенням функціонального стану ендотелію великих судин. Потрібно відмітити наявність феномену взаємообтяження в осіб зі зниженою рШКФ в межах 45–89 мл/хв/1,73 м². Так, 56,25 % обстежених мають поєднання дисфункції ендотелію великих та дрібних судин, з них у 44,44 % відмічено показник САК 30–300 мг/г і у 11,11 % — САК понад 300 мг/г. Відсутність осіб із рівнем САК > 300 мг/г серед пацієнтів зі збереженою ендотеліальною функцією (як у середньому, так і в похилому віці) свідчить про тісний зв'язок між значною альбумінурією та ендотеліальною дисфункцією. Імовірно, САК > 300 мг/г можна розглядати як індикатор значного пошкодження судинної стінки, який відображає наявність системної ендотеліальної дисфункції. З метою корекції виявлених змін 39 особам різного віку з проявами КРМС до стандартної антигіпертензивної терапії було призначено дієтичну добавку Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна). У всіх обстежених пацієнтів через 1 місяць стандартної терапії, доповненої дієтичною добавкою Лібера, збільшився показник приросту кровотоку, що свідчить про відновлення функціонального стану ендотелію великих судин та судин мікроциркуляторної ланки. На фоні відновлення функціонального стану ендотелію відмічена стійка тенденція до збільшення частки осіб із показником САК < 30 мг/г ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$), що свідчить про відновлення функціонального стану нирок при застосуванні Лібери (ТОВ «Біхелс», Україна). Такий ефект зумовлений тим, що екстракти з пагонів леспедези головчастої характеризуються доведеною нефропротекторною дією, що дозволяє використовувати їх для профілактики та лікування ХХН. **Висновки.** У осіб різного віку з проявами КРМС наявний феномен взаємообтяження: у понад половини пацієнтів із рШКФ 45–89 мл/хв/1,73 м² (56,25 %) виявлено поєднану дисфункцію ендотелію як дрібних, так і великих судин, що супроводжується підвищеним рівнем САК (у 11,11 % — > 300 мг/г). Отримані дані свідчать про важливу роль підвищення показника САК як потенційного маркера ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях зниження функції нирок: високий рівень САК може виступати маркером наявного пошкодження ендотелію, тоді як низькі чи помірні значення (САК < 30 мг/г або 30–300 мг/г) ще можуть спостерігатися на фоні збереженої функції ендотелію. З метою ангіо- та нефропротекції в осіб з КРМС доцільно до стандартної антигіпертензивної терапії додавати леспедезу головчасту (дієтична добавка Лібера, ТОВ «Біхелс», Україна).

Ключові слова: кардіоренометаболічний синдром; хронічна хвороба нирок; функціональний стан ендотелію; *Lespedeza carpitata*; ренопротекція; ангіопротекція

Вступ

Однією із сучасних світових тенденцій є стрімке старіння населення розвинених країн із збільшенням середньої тривалості життя. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2025 році кількість людей старше 60 років має збільшитись у шість разів порівняно з 1950 роком. Експерти ООН прогнозують, що до 2050 р. кількість осіб похилого віку становитиме третину від загальної кількості населення планети. Глобальне старіння населення — це дійсно серйозна проблема, яка становить виклик для суспільства в цілому, оскільки збільшення частки людей похилого віку призводить до багатьох негативних наслідків, включаючи зростання навантаження на систему охорони здоров'я за рахунок збільшення частки осіб із

вікасоційованими захворюваннями [1]. Поряд із такою тенденцією також за даними ВООЗ, що ґрунтуються на результатах масштабного епідеміологічного дослідження STEPS (2019) в Україні, відмічено, що стандартизований за віком показник поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) серед дорослих віком 30–79 років становить 43 % з розподілом за статтю 45 і 42 % відповідно у чоловіків і жінок [2]. Це становить близько 13,2 млн дорослих з АГ у зазначеному віковому діапазоні. Крім того, практично половина пацієнтів з АГ (49 %) отримує антигіпертензивну терапію, але лише 14 % мають контрольований артеріальний тиск (АТ) $< 140/90$ мм рт.ст. Такий вкрай низький показник ефективності контролю АТ у популяції є ключовим чинником серцево-судинної смерті, за яким Україна віднесена до кате-

горії країн з дуже високим серцево-судинним ризиком, а АГ розглядається як найвпливовіший фактор ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і смерті від них [2].

Відомо, що АГ є однією з основних причин розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), коли розвивається пошкодження нефронів, каналцевого епітелію та ендотелію судин нирок. Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями, ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок, які наявні протягом щонайменше 3 місяців і мають наслідки для здоров'я [3, 4]. Класифікується ХХН за категорією швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (G1–G5) і категорією альбумінурії (A1–A3). Для діагностики застосовують два основні показники: розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), що розраховується на основі рівня креатиніну в сироватці крові за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), а також співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі. Протягом тривалого часу, особливо на початкових стадіях (G1–G2), ХХН залишалася недостатньо діагностованою, попри її значний внесок у підвищення серцево-судинної захворюваності та смертності. Зниження рШКФ відіграє ключову роль у патофізіології взаємозв'язку між ураженням нирок і кардіоваскулярними подіями, і, окрім інших факторів ризику, ХХН сама по собі є одним з найсильніших факторів ризику смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5]. Так, у 2016 році ХХН була 13-ю у списку причин смерті. Прогнозується, що у 2040 році вона стане 5-ю причиною смерті [6].

Поєднання старіння, ХХН та гіпертензії створює замкнене коло, де кожен фактор погіршує інші, що призводить до підвищеного ризику ускладнень серцево-судинної системи (ССС). Клінічним проявом такої патофізіологічної взаємодії між факторами ризику АГ, ХХН і СССР є кардіоренометаболічний синдром (КРМС) [7]. Як наслідок, КРМС пов'язаний із більшою ймовірністю виникнення ускладнень — ІХС, інсульту, серцевої недостатності та раптової серцевої смерті [8]. Характерно, що КРМС стосується тих, хто має ризик СССР, та тих, хто вже має СССР. Як наслідок, вчасна рання діагностика та ефективне лікування з досягненням та утриманням АТ в межах цільового діапазону, а також вплив на фактори ризику здатні значно зменшити ризик розвитку фатальних та нефатальних ускладнень — мозкового інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смерті. Крім того, ефективний контроль АТ зменшує ризик розвитку фібриляції передсердь, серцевої недостатності та ХХН [2]. Сучасні дослідження акцентують увагу на важливості виявлення навіть помірного зниження функції нирок для своєчасного втручання у пацієнтів з групи ризику. За рекомендаціями 2024 року потрібно розглядати можливість початку лікування ХХН при першому ж прояві зниження рШКФ або підвищення САК [9].

З огляду на те, що на сьогодні недостатньо досліджено характер змін САК у сечі та їх взаємозв'язок із коливаннями рШКФ у пацієнтів із АГ, що поєднується

з дисфункцією ендотелію, залишається важливим питання оцінки ранніх маркерів прогресування ураження нирок в осіб з АГ середнього та літнього віку.

Мета: оцінити функціональний стан нирок і судинного ендотелію в осіб різного віку з ознаками КРМС та з'ясувати можливості корекції виявлених змін із застосуванням екстракту леспедези головчастої (дієтична добавка Лібера, ТОВ «Біхелс», Україна) як потенційного засобу нефро- та ангіопroteкції.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі фармакотерапії вікзалежних захворювань ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Протокол роботи був ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» № 2/25 від 24.02.2025 р. Клінічне дослідження проведено відповідно до чинного законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини.

Первинно було обстежено 152 особи різного віку. Після ретельного відбору було виключено 58 осіб (табл. 1). Отже, проведено комплексне обстеження 94 осіб різного віку (середній вік $54,82 \pm 0,97$ року), з них чоловіків було 29 (30,85 %), жінок — 65 (69,15 %).

Групу осіб середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) становили 55 осіб: 20 чоловіків (36,36 %) та 35 жінок (63,63 %), похилого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) — 39 осіб, з яких було 8 чоловіків (20,51 %) та 31 жінка (79,50 %).

Таким чином, дослідження базується на результатах первинного обстеження 94 осіб різного віку та статі.

Критеріями включення в дослідження були: чоловіки і жінки віком 40–74 роки з помірним, високим і дуже високим ризиком розвитку СССР за шкалою SCORE-2 та АГ 2-го ступеня, порушеннями функції нирок (САК 30–300 мг/г та понад 300 мг/г, рШКФ 45–89 мл/хв/1,73 м²). Обов'язковою була здатність пацієнта до адекватного співробітництва та підписана ним письмова згода на участь у дослідженні.

Обстежені мали фактори серцево-судинного ризику та ознаки метаболічного синдрому за критеріями АТР III [10]: окружність талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок; холестерин ліпопротеїдів високої щільності $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків і $1,29$ ммоль/л у жінок; тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень артеріального тиску $\geq 130/85$ мм рт.ст.; рівень глюкози натще $\geq 6,1$ ммоль/л.

Таблиця 1. Первинне обстеження груп

Групи обстежених	Особі різного віку n = 152
Первинно оглянуто	152
ЦД 2-го типу	7
Онкопатологія	8
Поліморбідність (після гострих станів)	10
Виключено за різними причинами	33
Включено	94

Обстеження проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних та лабораторних і інструментальних методів. Діагностику АГ та визначення ССЗ проводили відповідно до чинних європейських та національних рекомендацій [2, 11, 12]. Наявність ХХН та категорії змін рШКФ і альбумінурії оцінювали згідно з європейськими рекомендаціями [3, 4].

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнями глікемії натще, постпрандіальної глікемії, визначеними ферментативним методом з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина), та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), визначеним імунотурбидиметричним тестом, посиленням частинками HbA1c.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці венозної крові за стандартними біохімічними методами на автоматичному біохімічному аналізаторі Respons 920 (Німеччина).

Рівні ЗХС визначали ферментативним фотометричним тестом CHOD-PAP, ТГ — ферментативним фотометричним тестом з гліцерол-3-фосфатоксидазою, ХС ЛПВЩ — однорідним імунотестом із визначенням комплексів АГ-АТ, вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда ($\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$, ммоль/л) [13]. Індекс атерогенності вираховувався як співвідношення ЗХС і ХС ЛПВЩ.

Щоб визначити ризик розвитку серцево-судинних захворювань, розраховували показник серцево-судинного ризику — індекс Castelli — як співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ, та описане Boizel співвідношення ТГ і ХС ЛПВЩ > 3 , що теж корелює з розвитком гострих коронарних ускладнень, а також використовувалась оновлена шкала SCORE-2 [14, 15].

Визначення рШКФ проводили за формулою CKD-EPI з урахуванням рівнів креатиніну сироватки крові (<https://www.mdapp.co/egfr-calculator-by-ckd-epi-79/>) [16–18]. Альбумін-креатинінове співвідношення сечі визначали на аналізаторі сечі M7 URISCAN Optima (YD Diagnostics Corp., Корея, постачальник в Україні ТОВ «МЕД ЕК СЕРВІС»).

Оцінку функціонального стану ендотелію мікросудинного русла проводили на двоканальному лазерному доплерівському флоуметрі BLF-21D (Transonic Systems Inc, США) у вихідному стані спокою, а також після проведення функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії [19].

Функцію ендотелію великих судин визначали із застосуванням проби D.S. Celermajer, з постоклюзійною реактивною гіперемією за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому апараті iE33 Philips, датчик L 11-3 (4,0 МГц) [20, 21].

Включеним у дослідження пацієнтам на додаток до стандартної антигіпертензивної терапії відповідно до уніфікованих клінічних протоколів було призначено дієтичну добавку Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) з метою корекції функціонального стану нирок та ен-

дотелію в осіб різного віку з КРМС [2, 4]. Одна капсула дієтичної добавки Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна) містить: екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) порошкоподібний 300 мг. Екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) містить флавоноїди, зокрема флавоноли — рутин; флавоноли, катехіни та інші біологічно активні речовини. Комплекс біологічно активних речовин стебла й листя леспедези головчастої збільшує діурез, зменшує азотемію, підвищує виділення натрію й меншою мірою калію, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею.

При виконанні статистичної обробки отриманих даних застосовані такі методи: розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки ($M \pm m$), оцінка вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за допомогою критерію Стюдента. Для порівняння частоти фіксації якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса.

Результати та обговорення

Результати аналізу показали, що серед усіх учасників дослідження значно переважали жінки (69,15 %), тоді як чоловіків було лише 30,85 %. Особи середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) становлять більшість (62 % вибірки) з помітним переважанням жінок (63,63 %). У групі похилого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) частка чоловіків значно нижча (лише 20,51 %), що може бути пов'язано зі специфікою тривалості життя та захворюваності серед чоловіків. Можна помітити, що у групі середнього віку частка чоловіків ще відносно висока (36,36 %), але у старшій групі вона значно знижується до 20,51 %.

Це узгоджується із загальною тенденцією до старіння населення, за якої жінки мають довшу тривалість життя, та вказує на певні демографічні особливості вибірки, зокрема тривалість життя серед жінок, яка зазвичай є вищою.

У роботі підтверджено загальні тенденції старіння населення, коли кількість жінок похилого віку перевищує кількість чоловіків через біологічні та соціальні фактори.

Результати аналізу функції нирок за даними змін показника рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) у обстежених свідчать про її зниження у більшості осіб старшого віку ($67,18 \pm 0,81$ року) порівняно із особами середнього віку ($47,11 \pm 0,78$ року) — $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² та $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² відповідно. Так, незначне зниження рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) притаманне всім обстеженим середнього віку (100 % випадків), тоді як в осіб похилого віку в 46 % випадків виявлено вірогідне зниження рШКФ у межах категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) ($\chi^2 = 0,0006$, $p = 0,0002$). Лише у незначній частині обстежених (10 %) спостерігається нормальна або висока рШКФ у межах категорії G1 (≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

Аналіз змін показника САК сечі показав, що у 71 % обстежених цей показник залишався в межах категорії альбумінурії A1 (< 30 мг/г), що свідчить про його нор-

мальний або незначно підвищений рівень. Зміни показника САК сечі в межах категорії А2 (30–300 мг/г) та А3 (понад 300 мг/г) виявлено у 29 % обстежених — 24 та 5 % відповідно, що свідчить про наявне ураження нирок як органа-мішені.

Проаналізувавши отримані результати, можна розподілити обстежених на три клінічні групи за показником рШКФ та САК: 1-ша група — із показниками рШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² та САК < 30 мг/г; 2-га група — рШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м² та САК 30–300 мг/г; 3-тя група — рШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м² та САК 30–300 мг/г та вище (табл. 2).

При ретельному аналізі виділених груп виявлено, що серед осіб середнього віку (1-ї та 2-ї груп) із незначним зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) виявлено підвищення показника САК у третини обстежених, тоді як в осіб похилого віку превалює зниження рШКФ 40–59 мл/хв/1,73 м², яке розцінюється як ХХН у межах категорії G3a (табл. 3).

Потрібно зазначити, що у всіх підгрупах обстежених з різними категоріями рШКФ (G1, G2 та G3a) виявлялись особи з нормальним або незначно підвищеним рівнем альбумінурії в межах категорії A1 (< 30 мг/г). Найбільша частота таких хворих була в підгрупах осіб середнього віку з категоріями рШКФ G1 та G2.

Серед осіб похилого віку з категорією рШКФ G3a підвищення САК визначено в 25 % осіб. Однак відсоток осіб похилого віку із рШКФ G3a був вірогідно більшим ($p < 0,05$), ніж відсоток хворих з помірним підвищенням САК сечі порівняно з особами середнього віку.

Зниження функції нирок, що визначається за показником рШКФ, асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та загальної смертності, і цей показник можна розглядати як фактор серцево-судинного ризику [22, 23]. Деякі дані свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція наявна на ранніх стадіях ниркової недостатності, але недостатньо даних

про її можливу роль у прогресуванні захворювання нирок [24, 25].

При оцінці функціонального стану ендотелію виявлено, що серед обстежених пацієнтів ($n = 94$) з різними категоріями рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 осіб (57,45 %). Із них у 19 пацієнтів (35,18 %) зафіксовано крайній ступінь порушення — вазоспастичну реакцію при проведенні проби за методикою D.S. Celermajer, що свідчить про виражене порушення ендотелійзалежної вазодилатації.

Серед обстежених із дисфункцією ендотелію великих судин у 70,4 % (38 осіб) показник САК виявився < 30 мг/г, в 29,6 % (16 осіб) — 30–300 мг/г (10 осіб) та понад 300 мг/г (6 осіб). У групі осіб із збереженою функцією ендотелію: у 65 % (26 осіб) САК виявився < 30 мг/г; у 14 осіб САК виявився 30–300 мг/г; відсутні особи з САК понад 300 мг/г. Таким чином, лише серед пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією зафіксовано САК > 300 мг/г (у 5 осіб, або 9,2 %), що демонструє вірогідну статистичну різницю ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,03$) (табл. 4).

Так, в осіб з дисфункцією ендотелію великих судин та зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено підвищення показника САК вище 300 мг/г ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$) порівняно з групою обстежених із збереженою функцією ендотелію. Порівняно з групою пацієнтів із збереженою ендотеліальною функцією це підсилює гіпотезу про зв'язок між порушенням ендотеліальної функції, прогресуванням зниження рШКФ та мікроальбумінурією.

В осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічено зниження ендотеліальної функції судин мікроциркуляторної ланки у 84 % випадків, при цьому САК < 30 мг/г виявлено у 50,00 %, САК в межах 30–300 мг/г виявлено у 43,75 % та САК понад 300 мг — у 6,25 % осіб

Таблиця 2. Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Клінічні групи (n = 94)		
	1-ша	2-га	3-тя
Вік	53,44 ± 1,23	52,00 ± 1,53	72,33 ± 1,28**
Кількість обстежених	n = 55	n = 27	n = 12
рШКФ	74,50 ± 1,99	80,82 ± 2,43	52,50 ± 1,10**
САК	< 30	30–300	30–300

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з особами 1-ї групи; # — $p < 0,05$ порівняно з особами 2-ї групи.

Таблиця 3. Вікова структура груп обстежених осіб за показником рШКФ

Показник	Клінічні групи (n = 94)						
	1-ша		2-га		3-тя		
Вік	Середній вік	Похилий вік	Середній вік	Похилий вік	Середній вік	Похилий вік	
Частота виявлення, n (%)	34 (62)	21 (38)	21 (78)	6 (22)	0 (0)	12 (100)*	$\chi^2_{1-2} = 0,15, p = 0,23$ $\chi^2_{1-3} = 0,0001, p = 0,0004$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами 1-ї групи.

порівняно з групою осіб (16 %) із збереженою функцією судин мікроциркуляторної ланки: 33,30; 66,70 % відповідно за відсутності осіб із САК понад 300 мг/г. Ця тенденція невірогідна ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,13$), проте вона повторює таку ж тенденцію щодо наявності показника САК понад 300 мг/г в осіб із порушенням функціонального стану ендотелію великих судин. Потрібно відмітити наявність феномену взаємообтяження в осіб зі зниженою рШКФ в межах 40–89 мл/хв/1,73 м². Так, 56,25 % обстежених мають поєднання дисфункції ендотелію великих та дрібних судин, з них у 44,44 % відмічено показник САК 30–300 мг/г, у 11,11 % — понад 300 мг/г.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження можна відокремити певні фенотипи пацієнтів зі зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²): за віком — середнього та похилого віку, за показником САК — < 30 мг/г, 30–300 мг/г та понад 300 мг/г, з порушенням функції ендотелію великих судин та/або дрібних судин.

Відсутність осіб із рівнем САК > 300 мг/г серед пацієнтів зі збереженою ендотеліальною функцією (як у середньому, так і в похилому віці) свідчить про тісний зв'язок між значною альбумінурією та ендотеліальною дисфункцією. Імовірно, САК > 300 мг/г можна розглядати як індикатор значного пошкодження судинної стінки, який відображає наявність системної ендотеліальної дисфункції. Інакше кажучи, високий рівень САК може виступати маркером наявного пошкодження ендотелію, тоді як низькі чи помірні значення (САК < 30 мг/г або 30–300 мг/г) ще можуть спостерігатися на фоні збереженої функції ендотелію. Ці результати підкреслюють цінність комплексної оцінки як функції нирок, так і функціонального стану ендотелію для стратифікації серцево-судинного ризику, особливо в осіб із початковим зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) на фоні кардіоренометаболічного синдрому.

Отже, проведене обстеження дозволило сформулювати концепцію щодо потреби ранньої діагностики та корекції функціонального стану нирок та ендотелію в осіб різного віку з проявами КРМС. Відомо, що *Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста), *Lespedeza bicolor* та інші представники виду *Lespedeza* sp., діючи як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), можуть мати ангіопротекторний та нефропротекторний

ефекти. Показано, що проантоціанідини з *L. capitata* інгібують АПФ *in vitro*. Декілька європейських клінічних досліджень показали, що ін'єкції очищеного флавоноїду та екстракту проантоціанідину з *L. capitata* сприятливо вплинули на людей із ХХН [26, 27].

Відібраним в ході дослідження 39 особам різного віку з проявами КРМС (табл. 5) до стандартної антигіпертензивної терапії було призначено дієтичну добавку Лібера (ТОВ «Біхелс», Україна).

Як ми можемо бачити, всі включені в дослідження особи мали високий ризик серцево-судинних ускладнень, про що свідчить показник індексу Castelli: ЗХС/ХС ЛПВЩ, який перевищує 3, та показник SCORE-2. Це особи, більшість з яких досягла оптимального рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, проте вони мають порушення функціонального стану нирок та ендотелію на фоні гіперглікемії та дисліпідемії. Лібера призначалася як додаткове джерело біологічно активних речовин з метою покращення функціонального стану нирок та ендотелію по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 1 місяця. Характеристики пацієнтів, включених в дослідження, що отримували дієтичну добавку Лібера, вказані в табл. 5.

Зіставлення вихідних показників рШКФ, САК та функції ендотелію через 1 місяць динамічного спостереження при застосуванні Лібери (ТОВ «Біхелс», Україна) виявило, що показник рШКФ лишається незмінним ($67,42 \pm 4,39$ мл/хв/1,73 м²) порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$) в усіх обстежених пацієнтів через 1 місяць стандартної терапії, доповненої дієтичною добавкою Лібера, проте вірогідно зросла функція ендотелію великих судин та судин мікроциркуляторної ланки (табл. 6). На фоні відновлення функціонального стану ендотелію відмічене збільшення частки осіб із показником САК < 30 мг/г ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$), що свідчить про тенденцію до відновлення функціонального стану нирок при застосуванні Лібери (ТОВ «Біхелс», Україна). Такий ефект зумовлений тим, що екстракти з пагонів леспедези головчастої та з трави леспедези двоколірної близькі за хімічним складом і фармакологічними властивостями, а їх етанолові екстракти мають тривалу історію застосування і характеризуються доведеною нефропротекторною дією, що дозволяє їх використовувати для профілактики та лікування ХХН [28–30].

Таблиця 4. Клінічна характеристика обстежених осіб залежно від функціонального стану ендотелію великих судин

Показник	Клінічні групи (n = 94)		
	Збережена функція ендотелію	Порушена функція ендотелію	χ^2
Кількість обстежених	n = 40	n = 54	
Вік	55,93 ± 1,31	54,78 ± 1,66	
рШКФ	69,69 ± 2,59	72,21 ± 2,58	
САК < 30 мг/г	26	38	
САК 30–300 мг/г	14	10	
САК > 300 мг/г	0	6*	$\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами зі збереженою функцією ендотелію.

Результати дослідження продемонстрували, що включення дієтичної добавки Лібера до стандартного лікування є безпечним для ниркової функції, а також потенційно ефективним у покращенні системної ендотеліальної функції. Ці зміни можуть відігравати роль у запобіганні подальшому погіршенню стану судин та нирок, що особливо актуально для пацієнтів з початковими ознаками ендотеліальної дисфункції та проявами КРМС.

Висновки

1. Результати аналізу демографічної вибірки показали, що частка жінок вдвічі (69 %) більша за частку включених у дослідження чоловіків (31 %). Ця тенден-

ція зберігається як серед осіб середнього (47,11 ± 0,78 року: жінки — 63 %, чоловіки — 37 %), так і похилого віку (67,18 ± 0,81 року: жінки — 79,5 %, чоловіки — 20,5 %). Вибірка підтверджує загальні демографічні тенденції: жінки переважають, а їх частка значно зростає з віком. Частка чоловіків у похилому віці значно знижена (20,5 %), що може бути пов'язано з вищою смертністю серед чоловіків: вони мають коротшу середню тривалість життя та схильність до серцево-судинних захворювань у більш ранньому віці.

2. Виявлена вірогідна різниця ($\chi^2 = 0,0006$, $p = 0,0002$) між віковими групами, що підтверджує тенденцію до прогресуючого зниження рШКФ у міру старіння: з віком відмічене зниження рШКФ, що свід-

Таблиця 5. Клінічна характеристика включених в дослідження осіб різного віку з проявами КРМС

Характеристика	Група (n = 39)
Чоловіча стать, абс./%	11/28,20
Жіноча стать, абс./%	28/71,79
Вік, роки	59,51 ± 1,59
ІМТ, кг/м²	30,72 ± 0,68
HbA1c, %	5,88 ± 0,12
G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²), абс./%	29/74,36
G3a (30–59 мл/хв/1,73 м²), абс./%	10/25,64
САК < 30 мг/г, абс./%	16/41,02
САК 30–300 мг/г, абс./%	20/51,28
САК > 300 мг/г, абс./%	3/7,69
САТ, мм рт.ст.	130,73 ± 2,92
ДАТ, мм рт.ст.	82,16 ± 1,44
ЕФ великих судин, %	9,76 ± 1,47
ЕФ дрібних судин, %	68,25 ± 3,79
Індекс Castelli: ЗХС/ХС ЛПВЩ	3,67 ± 0,12
Індекс Boizel: ТГ/ХС ЛПВЩ	0,86 ± 0,07
SCORE-2, %	20,04 ± 2,03

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; САК — співвідношення альбумін/креатинін; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЕФ — ендотеліальна функція.

Таблиця 6. Динаміка показників функціонального стану нирок та ендотелію осіб різного віку з проявами КРМС на фоні застосування Лібери

Показник	До лікування	1 місяць лікування	p
G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²), абс./%	29/74,36	31/79,49	$\chi^2 = 0,59$, $p = 0,78$
G3a (30–59 мл/хв/1,73 м²), абс./%	10/25,64	8/20,51	$\chi^2 = 0,59$, $p = 0,78$
САК < 30 мг/г, абс./%	16/41,02	25/64,09	$\chi^2 = 0,04$, $p = 0,07$
САК 30–300 мг/г, абс./%	20/51,28	14/35,90	$\chi^2 = 0,17$, $p = 0,25$
САК > 300 мг/г, абс./%	3/7,69	0	$\chi^2 = 0,07$, $p = 0,24$
рШКФ, мл/хв/1,73 м²	68,38 ± 3,30	67,42 ± 4,39	$p > 0,05$
ЕФ великих судин, %	9,76 ± 1,47	23,86 ± 4,84*	$p < 0,05$
ЕФ дрібних судин, %	68,25 ± 3,79	95,67 ± 6,12*	$p < 0,05$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з особами до лікування.

чить про поступове погіршення функції нирок — в осіб середнього віку (100 %) рШКФ перебуває в межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²), тоді як у 46 % осіб похилого віку рШКФ знижується до категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²). Нормальна або висока рШКФ (категорія G1, ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) зберігається лише у 10 % обстежених.

З віком не лише вірогідно зростає частка осіб зі зниженням рШКФ у межах категорії G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²), а й відмічається тенденція до зниження показника рШКФ з $79,73 \pm 1,91$ мл/хв/1,73 м² у середньому віці ($47,28 \pm 0,72$ року) до $64,01 \pm 2,21$ мл/хв/1,73 м² у похилому віці ($67,18 \pm 0,49$ року).

3. При оцінці функціонального стану ендотелію крупних судин виявлено, що серед обстежених пацієнтів ($n = 94$) з різними категоріями рШКФ (G1, G2, G3a) ознаки ендотеліальної дисфункції спостерігалися у 54 осіб (57,45 %). В осіб з дисфункцією ендотелію та зниженням рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) та G3a (45–59 мл/хв/1,73 м²) відмічене підвищення показника САК більше за 300 мг/г ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,03$) порівняно з групою обстежених зі збереженою функцією ендотелію.

4. В осіб зі зниженим рівнем рШКФ у межах категорій G2–G3a (45–89 мл/хв/1,73 м²) виявлено тенденцію до порушення ендотеліальної функції судин мікроциркуляторного русла, що супроводжується збільшенням частоти альбумінурії. У 84 % таких осіб зафіксовано дисфункцію ендотелію, причому у 6,25 % — з високим рівнем САК (> 300 мг/г), на відміну від групи із збереженою мікросудинною функцією, у якій показник САК був у межах < 300 мг/г. Хоча виявлені відмінності статистично невірогідні ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,13$), спостерігається повторення подібної закономірності і для порушень ендотелію магістральних судин. Важливою є наявність феномена взаємообтяження: у понад половини пацієнтів із рШКФ 40–89 мл/хв/1,73 м² (56,25 %) виявлено поєднану дисфункцію ендотелію як дрібних, так і крупних судин, що супроводжується підвищенням рівнем САК (у 11,11 % — > 300 мг/г). Отримані дані підкреслюють важливу роль підвищення показника САК як потенційного маркера ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях зниження функції нирок.

5. Додавання дієтичної добавки Лібера до стандартної терапії в осіб з КРМС протягом 1 місяця сприяє поліпшенню функції ендотелію судин з тенденцією до зростання частки пацієнтів з нормалізованим рівнем САК. Це вказує на потенційні кардіо- та нефропротекторні властивості Лібери й обґрунтовує доцільність її застосування у комплексній терапії КРМС.

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

Список літератури

1. *Ukraine-Human-Capital-Chartbook-2025*. <https://kse.ua/wp-content/uploads/2025/05/Ukraine-Human-Capital-Chartbook-2025.pdf>.

2. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)». https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ypkpm_d_1581_12092024_dod.pdf.

3. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidneys*. 2024;13(2):140–171. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.2.2024.456>.

4. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021 Aug 28. 398(10302):786–802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.

5. Nath KA, Grande JP, Farrugia G, Croatt AJ, Belcher JD, Heibel RP, et al. Age sensitizes the kidney to heme protein-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304:F317–F325. doi: 10.1152/ajprenal.00606.2012.

6. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al.; CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: the CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100438, doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438.

7. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148:1606–1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.

8. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.

9. Yingying Zhang, Chen Yu, Xiaogang Li. Kidney Aging and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 14;25(12):6585. doi: 10.3390/ijms25126585. Affiliations expand PMID: 38928291; PMCID: PMC11204319.

10. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(2):2735–2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.

11. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe; Free SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. *Eur Heart J*. 2021 July 1;42(Iss 25):2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.

12. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>; doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26.

13. Friedewald WT, Kevy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.

14. Baez-Duarte BG, Gínez IZ, Duarte RG, Rasgado ET, Vivanco GR, Fuentes RP. The Multidisciplinary Research Group of Diabetes Celis Triglyceride/high-density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Index as a Reference Criterion of Risk for Metabolic Syndrome (MetS) and Low Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Subjects. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):152–158.

15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021 Sept 7;42(Iss 34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
16. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):648-59.
17. Mathew TH, Johnson DW, Jones GR. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations. *The Medical Journal of Australia*. 2007;187(8):459-63.
18. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, et al.; Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. *Med J Aust*. 2012;197(4):224-5.
19. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; заявник і патентовласник Інститут геронтології АМН України. № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002. Бюл. № 5.
20. Deanfield J, Halcox JP, Rabelin TJ. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
21. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2011;300(1):2-12.
22. Reffelmann Th, Krebs A, Itermann T, Empen K, Hummel A, Dörr M, Völzke H, Felix SB. Mild renal dysfunction as a non-traditional cardiovascular risk factor? Association of cystatin C-based glomerular filtration rate with flow-mediated vasodilation. *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):660-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.023. Epub 2010 Mar. Affiliations Expand MID: 20399428.
23. Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, Sesti G. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):379-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940932. Epub 2010 Jul 12.
24. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, Pinkney JH. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1189-1197.
25. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:892-898.
26. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J. Urol*. 2002;20(5):285-93. doi: 10.1007/s00345-002-0293-0. PMID: 12522584.
27. Yarnell E.L. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran. J. Kidney Dis*. 2012;6(6):407-18. PMID: 23146977.
28. Зайченко Г., Кисличенко В., Процька В., Федосов А., Сімонов П. Перспективи застосування нефропротекторів рослинного походження на основі леспедези двоколірної. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;2:55-61. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2024.307535>.
29. Prospects for the use of *Lespedeza* preparations (*Lespedeza* sp.) for the treatment of kidney pathology and other diabetic complications. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023 Sept;19(5):6-15.
30. Сребровська З.О., Толстун Д.О., Сикало Н.В., Фархидінов І.О., Кропива В., Мигован С.А. та ін. Синергічний вплив екстрактів леспедези та артишоку в терапії хронічного захворювання нирок: механізми та перспективи. *Нирки*. 2025;14(1). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.499>.

Отримано/Received 14.05.2025

Рецензовано/Revised 23.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.06.2025 ■

Information about authors

V.P. Chyzhova, MD, PhD, DSc, Head of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vchizhova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2282-2975>

G.V. Duzhak, PhD, Senior scientific researcher, department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel. +380 (67) 687-22-96; e-mail: george_59@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0320-4263>

I.A. Samots, scientist of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4256-6155>

T.I. Kovtonyuk, scientist of the department of pharmacotherapy of age-related diseases, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetyanakovtonyuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1093-8794>

L.M. Bogomaz, Head of clinical laboratory, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

I.A. Dyba, candidate of Medical Sciences, Head of the general clinical department, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: idyba@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4212-8868>

V.O. Tabakovych-Vatseba, candidate of Medical Sciences, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv; e-mail: kivi_83@ukr.net

O.M. Hryb, PhD, medical director, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel. +380 (67) 945-96-52; e-mail: ksuna.m.o@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5198-4626>

O.A. Kononenko, PhD, assistant at the department of therapy, age-associated diseases and diabetology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: esa734944@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7733-9051>

Z.O. Serebrovska, PhD, Head of the physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: belayk-serebrovska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9890-8436>

D.A. Tolstun, PhD, physiology department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dtoldtun1@gmail.com;

N.V. Sykalo, PhD, physiology department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sykalo@geront.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7812-8504>

I.O. Farkhidin, physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: fa.ilya.19022@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-2128-4332>

V. Kropyva, physiology department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, e-mail: vladkropuva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5826-6917>

S.A. Myhovan, physiology department, researcher, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: migovansvetlana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-6611-1946>

B.M. Mankovsky, MD, PhD, Doctor of Sci (Med), Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Acting director of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

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

V.P. Chizhova^{1,2}, G.V. Duzak¹, I.A. Samots¹, T.I. Kovtonyuk¹, L.M. Bogomaz¹, I.A. Dyba¹, V.O. Tabakovych-Vatseba¹, O.M. Grib¹, O.A. Kononenko², Z.O. Serebrovska¹, D.O. Tolstun¹, N.V. Sykalo¹, I.O. Farkhidinov¹, V. Kropyva¹, S.A. Myhovan¹, B.M. Mankovsky^{1,2}

¹D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMSU, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Endothelial dysfunction and reduced glomerular filtration rate in individuals of different age groups with signs of cardio-renal-metabolic syndrome: angio- and renoprotection pathways

Abstract. Background. Cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS) is a cluster of pathological conditions that combine metabolic disorders, cardiovascular dysfunction, and kidney damage, forming an interconnected system of complications. Endothelial dysfunction plays a key role in the development and progression of this syndrome as an early marker of vascular damage associated with impaired vasodilation, chronic inflammation, and pro-atherogenic changes. At the same time, a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) reflects not only kidney function but also the overall risk of cardiovascular events and mortality. Given the population aging and the increasing prevalence of CRMS among individuals of various age groups, especially middle-aged and elderly, studying the relationship between endothelial dysfunction and reduced eGFR is highly relevant. Early diagnosis of these changes may allow timely identification of individuals at high cardiorenal risk and implementation of approaches to the prevention, early detection, and treatment. The purpose was to assess kidney function and vascular endothelial status in individuals of different age groups with signs of CRMS and to evaluate the potential for correction of the detected changes using Lespedeza capitata extract (Libera dietary supplement, Behealth LLC, Ukraine) as a potential nephro- and angioprotective agent. **Materials and methods.** A total of 152 individuals of various ages were initially examined. Based on inclusion criteria, 58 people were excluded for various reasons. Comprehensive examination was carried out in 94 individuals (mean age of 54.82 ± 0.97 years), most of them demonstrated decreased eGFR, elevated urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), and impaired endothelial function. To correct these changes, Lespedeza capitata extract (Libera, Behealth LLC, Ukraine) was added to standard antihypertensive therapy. The supplement was administered at a dose of one capsule three times daily regardless of meals, for one month, to pre-screened individuals ($n = 39$). Effectiveness criteria included changes in eGFR, UACR, and markers of endothelial function (flow-mediated dilation assessed by reactive hyperemia). The observation period was one month. The examination included standard clinical, anthropometric, laboratory, and instrumental methods. **Results.** With age, a tendency toward decreased eGFR was observed: from 79.73 ± 1.91 mL/min/1.73 m² in middle-aged individuals (47.28 ± 0.72 years) to 64.01 ± 2.21 mL/min/1.73 m² in the elderly (67.18 ± 0.49 years). Among middle-aged people, eGFR was within G2 category ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²) in 100 % of cases, while in 46 % of elderly individuals, it had decreased to G3a category ($45\text{--}59$ mL/min/1.73 m²). Normal or high eGFR (G1 category, ≥ 90 mL/min/1.73 m²) was preserved in only 10 % of elderly participants. Among middle-aged individuals with a slight decrease in eGFR within the G2 category ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²), increased UACR was found in a third of the examined people, while in the elderly, a decrease in eGFR to $40\text{--}59$ mL/min/1.73 m² prevails, which is considered as chronic kidney disease within the G3a category accompanied by an increase in the UACR in 25 % of individuals. When assessing the functional state of the endothelium of large vessels, it was found that among the examined participants ($n = 94$) with different categories of eGFR (G1, G2, G3a), signs of endothelial dysfunction were observed in 54 (57.45 %). Of these, 19 patients (35.18 %) demonstrated severe impairment characterized by a vasospastic response to reactive hyperemia (by D.S. Celermajer method), indicating impaired endothelium-dependent vaso-

dilation. Among individuals with endothelial dysfunction in large vessels, 70.4 % ($n = 38$) had UACR < 30 mg/g, 29.6 % ($n = 16$) had increased UACR: 10 people — at the level of $30\text{--}300$ mg/g, and 6 people had UACR > 300 mg/g. At the same time, among individuals with preserved endothelial function, 65 % ($n = 26$) had UACR < 30 mg/g, 14 individuals had UACR of $30\text{--}300$ mg/g, and none had UACR > 300 mg/g. Thus, UACR > 300 mg/g was recorded exclusively among patients with endothelial dysfunction (5 people, 9.2 %), showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 0.01$; $p = 0.03$). Among individuals with eGFR reduced within categories G2 ($60\text{--}89$ mL/min/1.73 m²) and G3a ($45\text{--}59$ mL/min/1.73 m²), there was a decrease in microvascular endothelial function in 84 %. Among them, UACR < 30 mg/g was observed in 50.00 %, $30\text{--}300$ mg/g — in 43.75 %, and > 300 mg/g — in 6.25 %. In participants with preserved microvascular endothelial function (16 %), the distribution was 33.3 % (< 30 mg/g) and 66.7 % ($30\text{--}300$ mg/g), with no individuals having UACR > 300 mg/g. Though this trend was not statistically significant ($\chi^2 = 0.08$, $p = 0.13$), it mirrored the association of UACR > 300 mg/g with large-vessel endothelial dysfunction. Importantly, a mutual burden phenomenon was observed in individuals with eGFR $45\text{--}89$ mL/min/1.73 m², with 56.25 % having combined large- and small-vessel endothelial dysfunction. Among them, 44.44 % had UACR of $30\text{--}300$ mg/g and 11.11 % had UACR > 300 mg/g. The absence of UACR > 300 mg/g among patients with preserved endothelial function in both middle-aged and elderly groups confirms a strong association between significant albuminuria and endothelial dysfunction. UACR > 300 mg/g may indicate severe vascular wall damage and systemic endothelial dysfunction. To correct the detected changes, 39 individuals of various ages with manifestations of CRMS were prescribed Libera (Behealth LLC, Ukraine) in addition to standard antihypertensive therapy. After one month of treatment, all patients showed an increase in flow-mediated dilation, indicating restored endothelial function in both large and microcirculatory vessels. Restoration of endothelial function was accompanied by a stable trend toward increased proportion of people with UACR < 30 mg/g ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.07$), suggesting improved kidney function with Libera (Behealth LLC, Ukraine) supplementation. This effect is likely due to the proven nephroprotective action of Lespedeza capitata extract, making it a promising agent for the prevention and treatment of chronic kidney disease. **Conclusions.** Individuals of different age groups with CRMS demonstrated a mutual burden phenomenon: more than half of patients with eGFR of $45\text{--}89$ mL/min/1.73 m² (56.25 %) had both macro- and microvascular endothelial dysfunction, often accompanied by elevated UACR (> 300 mg/g in 11.11 %). These findings highlight the importance of UACR as a potential early marker of endothelial dysfunction during the initial stages of renal function decline. Elevated UACR may reflect existing endothelial injury, while low or moderate levels (UACR < 30 or $30\text{--}300$ mg/g) may still be observed in patients with preserved endothelial function. For nephro- and angioprotection in individuals with CRMS, the addition of Lespedeza capitata (Libera dietary supplement, Behealth LLC, Ukraine) to standard antihypertensive therapy is advisable.

Keywords: cardio-renal-metabolic syndrome; chronic kidney disease; endothelial function; Lespedeza capitata; nephroprotection; angioprotection

Єрохович В.М., Карпенко О.В., Ільків Є.І., Кобиляк Н.М.,
Палієнко І.А., Красюк І.В., Комісаренко Ю.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особливості корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок: роль вітамін-D-зв'язуючого білка

Резюме. Актуальність. Актуальність проблеми ураження нирок при цукровому діабеті (ЦД) полягає у прогресуючих темпах зростання кількості пацієнтів щороку. Кістково-мінеральні розлади у таких пацієнтів зустрічаються з високою частотою та вимагають ранньої діагностики та своєчасної корекції. Метаболізм вітаміну D залежить від низки факторів, зокрема від рівня транспортних білків крові, таких як вітамін-D-зв'язуючий білок (ВДЗБ). Останнім часом дедалі більша увага приділяється ВДЗБ як причині кістково-мінеральних розладів і їх патогенетичному зв'язку з ураженням нирок у осіб із ЦД 2-го типу. **Мета:** оцінити особливості фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнтів із діабетичною хворобою нирок і роль рівня ВДЗБ у корекції дефіциту вітаміну D. **Матеріали та методи.** У першому етапі дослідження взяли участь 84 особи з ЦД 2-го типу із хронічними хворобами нирок I–III стадій, розподілені на три групи згідно з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), у яких була проведена оцінка вихідних показників фосфорно-кальцієвого обміну. На другому етапі дослідження оцінювалися результати корекції дефіциту вітаміну D у 32 осіб при динамічному спостереженні після прийому препарату холекальциферолу протягом трьох місяців. **Результати.** Медіана показників вітаміну D(25ОН) відповідала рівню дефіциту незалежно від рівня рШКФ, причому найнижче значення було у третьої групи пацієнтів — 13 (8,48–16,4) нг/мл, що відрізнялося від медіани показників першої (16,38 (13,88–19,83) нг/мл) та другої груп (18 (12,8–20,74) нг/мл), $p < 0,05$. Аналіз показника ВДЗБ у сироватці крові залежав від рШКФ: найнижчий спостерігався у першій групі — 93,6 (68,17–109,67) нг/мл і збільшувався відповідно зі зниженням рШКФ: 101,07 (75,34–132,84) нг/мл — друга група, 132,82 (97,3–168,8) нг/мл — третя, причому перша і друга суттєво відрізнялися ($p < 0,01$). Оцінка ефективності проведеної корекції дефіциту вітаміну D в обстежених виявилася кращою у пацієнтів із нижчим рівнем ВДЗБ крові. Так, рівень ВДЗБ був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів, які не досягли оптимального рівня вітаміну D (25(ОН)D) через три місяці (31 %), порівняно з тими, у кого рівень 25(ОН)D досягнув ≥ 30 нг/мл. **Висновки.** ВДЗБ є важливим фактором у процесах метаболізму вітаміну D, його рівень потрібно враховувати при корекції кістково-мінеральних розладів у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок. Відзначається підвищення рівня ВДЗБ сироватки крові з прогресуванням хронічної хвороби нирок на фоні ЦД 2-го типу. Ефективність лікування залежить від рівня ВДЗБ сироватки крові у таких пацієнтів. У разі підвищення рівня ВДЗБ сироватки крові ефективність лікування нижча, ймовірно, через зменшення біодоступності вільного вітаміну D та його активну конверсію, оскільки активний $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ посилено зв'язується із ВДЗБ.

Ключові слова: ЦД 2-го типу; хронічна хвороба нирок; кістково-мінеральні розлади; вітамін-D-зв'язуючий білок; вітамін D

Вступ

Серед ускладнень при хронічній хворобі нирок (ХХН) синдром кістково-мінеральних розладів виявляється з високою частотою та посилюється із прогресуванням ниркової недостатності. Незважаючи на поширеність сучасних досліджень, у яких вивчають патогенетичні механізми ниркової остеодистрофії, на жаль, ускладнення з боку кістково-мінеральних розладів залишаються однією зі складних проблем у веденні пацієнта з ХХН [1]. Робочою групою NKF K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2003) прийнято цільові рівні показників кальцій-фосфорного обміну відповідно до стадій ХХН, а класифікацію мінеральних і кісткових порушень при ХХН запропоновано організацією KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2009). Сьогодні є чимало досліджень, які свідчать, що інверсний статус вітаміну D переважає у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) або ХХН [2]. Поширеність дефіциту вітаміну D зростає із прогресуванням ХХН і наближається до 80 % у пацієнтів із 5-ю стадією ХХН [3]. За даними досліджень, дефіцит вітаміну D також був пов'язаний зі значною поширеністю станів, що є складниками кардіоренометаболічного синдрому, а саме ЦД, ожиріння, метаболічного синдрому, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, гіпертонії [4–7]. Дефіцит вітаміну D має вагомий вплив, зокрема, на глікемічний профіль, що пояснюється пригніченням секреції інсуліну бета-клітинами острівців підшлункової залози та супроводжується поганим контролем глікемії та розвитком мікро- та макроангіопатій у пацієнтів із ЦД 2-го типу [8]. Відхилення від цільових рівнів паратиреоїдного гормону (ПТГ), кальцію та фосфору тісно корелюють зі зростанням смертності пацієнтів нефрологічного профілю [9]. Порушення фосфор-кальцієвого обміну на початкових етапах при зниженні ниркових функцій реалізуються через порушення метаболізму вітаміну D, а роль ВДЗБ як транспортного протеїну крові має важливе значення ще і як ранній маркер ураження нирок [10]. Важливе значення має вивчення ролі вітаміну D у патогенетичних механізмах різних ендокринних захворювань, зокрема діабетичної хвороби нирок (ДХН). Останнім часом дедалі більша увага приділяється ролі ВДЗБ та їх патогенетичному зв'язку з ураженням нирок [11]. Однією з основних причин, які призводять до гіперпаратиреозу, є дефіцит активної форми вітаміну D₃ — кальцитріолу, що призводить до зменшення всмоктування кальцію у тонкому кишечнику та реабсорбції в нирках і, відповідно, до гіпокальціємії [12]. Низький рівень кальцитріолу та гіпокальціємія є потужними стимуляторами секреції ПТГ. Використання препаратів вітаміну D є патогенетично обґрунтованим методом корекції гіпокальціємії та вторинного гіперпаратиреозу. Існує низка експериментальних і клінічних досліджень переважно щодо двох метаболітів вітаміну D — кальцитріолу та альфакальцидолу. Кальцитріол ефективніший щодо посилення абсорбції кальцію та фосфору. Проте побічним ефектом кальцитріолу є поглиблення гіперфосфатемії [13]. Сьогодні не існує одностайної думки щодо

ефективних схем лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ХХН, що зумовлює актуальність вивчення цієї проблеми.

Мета роботи: оцінити особливості фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів із ДХН та роль рівня ВДЗБ при проведенні корекції дефіциту вітаміну D.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено у два етапи у відділенні загальної ендокринної патології Київського міського ендокринологічного центру. Усі етичні аспекти були враховані відповідно до принципів Гельсінської декларації [14]. Перед участю у дослідженні всі пацієнти підписали форму інформованої згоди. У першому етапі дослідження взяли участь 84 особи з ЦД 2-го типу з ХХН I–III стадій. Групи були розподілені згідно з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) (перша група ≥ 90 мл/хв/1,73 м², друга — $90\text{--}60$ мл/хв/1,73 м², третя — $60\text{--}30$ мл/хв/1,73 м²). На другому етапі оцінювалися результати корекції рівня вітаміну D у 32 осіб із виявленим його дефіцитом на фоні прийому холекальциферолу протягом трьох місяців. У дослідження включені пацієнти з ДХН на тлі ЦД 2-го типу у стані субкомпенсації. Критерії виключення: вік до 18 років, відмова пацієнта від участі, участь в іншому дослідженні, наявність діабету 1-го типу, вагітність або лактація. Додатково виключали пацієнтів із первинним гіперпаратиреозом, нефректомією в анамнезі, онкологічними захворюваннями, гострою нирковою або серцевою патологією.

Колориметричним методом визначали креатинін крові та добової сечі, кальцій загальний і фосфор у крові. рШКФ розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) з урахуванням рівня креатиніну в сироватці крові. Визначали співвідношення альбумін/креатинін (САК) у добовій сечі. Рівень альбумінурії вимірювали імунотурбідиметричним методом. Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали методом високоефективної рідинної хроматографії. Імуноферментний аналіз (ELISA) використовувався для оцінки ВДЗБ, вітаміну D(25ОН), ПТГ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Нормальність розподілів безперервних змінних оцінювали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Дані були наведені як середнє зі стандартним відхиленням (середнє $\pm$ SD) або як медіана з першим і третім квартилями (медіана (Q1–Q3)). Порівняння для двох пов'язаних вибірок проводили за допомогою використання критерію Стьюдента у випадку нормального розподілу; Т-критерію Вілкоксона — при розподілі, відмінному від нормального. Для дисперсійного аналізу застосовували критерій Шеффе або Краскела — Волліса з ретроспективним тестом Данна залежно від розподілу даних. Кореляційний аналіз проводили за допомогою коефіцієнта Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз показників кальцій-фосфорного обміну виявив низку відмінностей від нормальних значень вітаміну D(25ОН), кальцію, фосфору крові, у частини обстежених був виявлений вторинний гіперпаратиреоз. Медіана показників вітаміну D(25ОН) відповідала рівню дефіциту незалежно від рівня рШКФ, причому найнижче значення було у третьої групи пацієнтів — 13 (8,48–16,4) нг/мл, що відрізнялося від медіани показників першої (16,38 (13,88–19,83) нг/мл) та другої груп (18 (12,8–20,74) нг/мл), $p < 0,05$.

За нашими результатами, спостерігалася тенденція до розвитку гіпокальціємії в обстежених осіб (вихідні рівні загального кальцію були: $2,28 \pm 0,08$ ммоль/л, $2,11 \pm 0,11$ ммоль/л, $2,02 \pm 0,18$ ммоль/л відповідно у першій, другій і третій групах, $p = 0,067$). Також відзначалося збільшення рівня фосфору в крові у міру прогресування зниження рШКФ: $1,24 \pm 0,8$ ммоль/л, $1,46 \pm 0,61$ ммоль/л, $1,52 \pm 0,31$ ммоль/л відповідно у першій, другій і третій групах, $p = 0,101$. Хоча різниці між групами у показниках кальцію і фосфору крові не мали статистичної значущості, дані вказують на можливе порушення кальцій-фосфорного обміну при прогресуванні ниркової недостатності, що відповідає даним літератури про зміни мінерального балансу на різних стадіях ХХН [15]. Слід відзначити, що частка пацієнтів із гіпокальціємією у другій групі становила 11 %, у третій — 18,3 %. Гіперфосфатемія визначалася у 9,1 % випадків у третій групі та у 3,7 % — у другій. Також пацієнти з рШКФ 60–30 мл/хв/1,73 м² мали найвищу активність парашитоподібних залоз за показником ПТГ — 75,56 (50,82; 112,89) пг/мл, який вірогідно відрізнявся від значень у першій (52,75 (40; 68,03) мг/мл) і другій групі (54,70 (43,59; 85,27) мг/мл), $p < 0,05$.

Рівень ВДЗБ у сироватці крові найнижчий у першій групі — 93,6 (68,17–109,67) нг/мл і збільшувався відповідно до зниження рШКФ: 101,07 (75,34–132,84) нг/мл — друга група, 132,82 (97,3–168,8) нг/мл — третя, причому перша і друга групи суттєво відрізнялися ($p < 0,01$).

Показники САК добової сечі, як і сироватковий ВДЗБ, також підвищувалися відповідно до прогресування ниркової недостатності: 3 (3; 3,6) мг/ммоль у першій групі, 3 (3; 4,2) мг/ммоль у другій і 5,25 (1,3; 59,8) мг/ммоль у третій, $p = 0,852$. Тривалість діабету статистично значимо відрізнялася у першій та третій груп (6 (5; 13) проти 13,5 (9; 23) років відповідно, $p < 0,05$. Також показники HbA1c, обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ) суттєво не відрізнялися за групами.

Вивчаючи роль ВДЗБ у порушенні кальцій-фосфорного обміну в пацієнтів із ДХН, ми виявили позитивний кореляційний зв'язок у першій групі пацієнтів між ВДЗБ сироватки крові та САК добової сечі (коефіцієнт Спірмена $r = 0,46$, на рівні значимості $p = 0,04$), що вказує на потенційну роль ВДЗБ як раннього маркера ураження нирок. Вихідні дані пацієнтів наведені у табл. 1.

Серед обстежених пацієнтів спостерігалось 5,26 % випадків оптимального рівня вітаміну D(25ОН), 24,81 % недостатнього рівня та 69,93 % дефіциту, які потребували корекції показника. Для вивчення ролі ВДЗБ у корекції дефіциту вітаміну D була обрана група пацієнтів ($n = 32$), у яких був виявлений дефіцит вітаміну D. Пацієнтам було призначено холекальциферол у дозуванні 4000 ОД протягом трьох місяців додатково до стандартної терапії основного захворювання. Порівняльний аналіз показників кальцій-фосфорного об-

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Перша група рШКФ ≥ 90 мл/хв/ 1,73 м ² (n = 23)	Друга група рШКФ = 90–60 мл/хв/ 1,73 м ² (n = 27)	Третя група рШКФ 60–30 мл/хв/ 1,73 м ² (n = 34)	p
Вік (роки)	62,74 $\pm$ 8,71 ^{2,3}	64,59 $\pm$ 8,06 ¹	65,26 $\pm$ 7,16 ¹	0,490
Тривалість діабету (роки)	6 (5; 13) ³	10 (5; 11)	13,5 (9; 23) ¹	< 0,05
ІМТ (кг/м ²)	31,89 $\pm$ 6,51	30,37 $\pm$ 5,42	30,76 $\pm$ 4,38	0,591
ОТ (см)	104,2 $\pm$ 12,25	99,7 $\pm$ 13,77	100,4 $\pm$ 12,65	0,423
рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	94,15 (93; 101,7) ^{2,3}	78,9 (72,6; 83,3) ^{1,3}	51,4 (33,8; 56,1) ^{1,2}	< 0,01
Вітамін D(25ОН) (нг/мл)	16,38 (13,88–19,83) ³	18 (12,8–20,74) ³	13,59 (8,48–16,4) ^{1,2}	< 0,05
ПТГ (пг/мл)	52,75 (40; 68,03) ³	54,70 (43,59; 85,27) ³	75,56 (50,82; 112,89) ^{1,2}	< 0,05
Кальцій загальний, (ммоль/л)	2,28 $\pm$ 0,08	2,11 $\pm$ 0,11	2,02 $\pm$ 0,18	0,067
Фосфор (ммоль/л)	1,24 $\pm$ 0,80	1,46 $\pm$ 0,61	1,52 $\pm$ 0,31	0,101
ВДЗБ (нг/мл)	93,6 (68,17–109,67) ³	101,07 (75,34–132,84)	132,82 (97,3–168,8) ¹	< 0,01
САК (мг/ммоль)	3 (3; 3,6)	3 (3; 4,2)	5,25 (1,3; 59,8)	0,852
HbA1c (%)	9,29 $\pm$ 2,27	8,75 $\pm$ 2,07	9,05 $\pm$ 2,00	0,665

Примітки: ^{1,2,3} — різниця з першою, другою, третьою групами статистично вірогідна, $p < 0,05$; HbA1c — глікований гемоглобін.

міну в динаміці на тлі корекції вітаміну D показав позитивні зміни деяких показників.

За результатами, після прийому вітаміну D вірогідно рівень загального кальцію в крові підвищувався від $2,148 \pm 0,11$ до $2,32 \pm 0,16$ ммоль/л, а фосфор знижувався від $1,38 \pm 0,13$ до $1,32 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,001$. Вітамін D(25ОН) у середньому підвищувався з $12,14 \pm 3,99$ до $34,53 \pm 6,17$ нг/мл за три місяці, $p < 0,001$. Цікаво, що рівень ВДЗБ був вірогідно вищим у підгрупі пацієнтів, які не досягли оптимального рівня вітаміну D (25(ОН)D) через три місяці (31 %), порівняно з тими, у кого рівень 25(ОН)D досягнув ≥ 30 нг/мл. Зокрема, у пацієнтів із недостатньою відповіддю на терапію холекальциферолом середній рівень ВДЗБ становив $274,7 \pm 160,9$ нг/мл, тоді як у пацієнтів, які досягли цільових значень вітаміну D, — $127,2 \pm 41,87$ нг/мл ($p = 0,036$).

Також у динаміці виявлено вірогідну різницю в показниках ІМТ до і після прийому вітаміну D — $30,13 \pm 4,69$ кг/м² та $29,86 \pm 4,66$ кг/м², $p = 0,005$. Також отримали вірогідну різницю між показниками ОТ: до прийому вітаміну D у пацієнтів фіксувалося $99,91 \pm 12,99$ см, після — $99,34 \pm 12,97$ см, $p = 0,012$. Хоча отримані дані показують вірогідне, але відносно незначне зниження ІМТ та ОТ, це може свідчити про потенційний вплив вітаміну D на жировий і вуглеводний обмін, зокрема через підвищення комплаєнсу пацієнтів унаслідок динамічного спостереження й активної участі у дослідженні. Також виявлено вірогідне зниження рівня ПТГ: до корекції вітаміном D — $74,93$ (56,97; 93,78) пг/мл, після — $64,5$ (50; 79) пг/мл ($p < 0,001$). Результати динамічного спостереження над лабораторними показниками у пацієнтів наведені у табл. 2.

Обговорення

Отримані результати свідчать про те, що із прогресуванням ХХН і зниженням рШКФ спостерігаються значущі зміни у показниках метаболізму вітаміну D та мінерального обміну. Результати дослідження дозволяють припустити, що збільшення рівня ВДЗБ є наслідком ймовірного компенсаторного збільшення

синтезу ВДЗБ печінкою у відповідь на гіпокальціємію і дефіцит вітаміну D як транспортного протеїну у процесах метаболізму вітаміну D. Цей механізм спрямований на підтримку певного балансу у гомеостатичній системі кальцій-фосфорного обміну. Наші результати показали тенденцію до підвищення сироваткового рівня ВДЗБ у пацієнтів зі зниженим рШКФ. Виявлені гіпокальціємія та підвищення рівня паратгормону спостерігалися в обох групах обстежених, що можна розцінити як початкові зміни мінерально-кісткових розладів.

Також підвищення ВДЗБ у сечі можна розглядати як ранній маркер тубулоінтерстиціального запального процесу та фіброзного ушкодження нирок, які розвиваються при ДХН [16]. Сучасні дослідження вказують, що втрата ВДЗБ із сечею може використовуватися як показник для прогнозування пошкодження ниркових каналців у осіб із ризиком діабету [17, 18]. У дослідженні Haoshuang Chen та ін. вказується, що ВДЗБ сечі можна використовувати як новий маркер для ранньої діагностики, а також для оцінки тяжкості ДХН [19]. Дані з вивчення ВДЗБ у сироватці крові обмежені в літературі, що створює широке поле для пошуку нових асоціативних зв'язків і дослідження ролі у патогенезі ниркових уражень при ЦД.

Ефективність лікування дефіциту вітаміну D відрізнялася у пацієнтів залежно від рівня ВДЗБ. Так, кращі результати корекції дефіциту вітаміну D відзначалися у пацієнтів із вихідним нижчим рівнем ВДЗБ. Гіршу корекцію вітаміну D у динаміці при підвищеному рівні ВДЗБ можна пояснити можливим зменшенням біодоступності вільного вітаміну D. Відомо, що вітамін у крові циркулює переважно у зв'язаній формі з ВДЗБ (~ 85–90 %) та альбуміном (~10–15 %), і лише <1 % знаходиться у вільному, біологічно активному стані. При високому рівні ВДЗБ більша частина вітаміну D зв'язується, що зменшує його доступність для клітин-мішеней [20]. Також є дані, що у пацієнтів із нирковими порушеннями може зростати рівень ВДЗБ, що додатково ускладнює засвоєння вітаміну D та його активну конверсію, оскільки активний $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ посилено зв'язується із ВДЗБ [21].

Таблиця 2. Динаміка клініко-лабораторних показників на тлі лікування дефіциту вітаміну D

Показники	Вихідні дані	Дані після прийому вітаміну D 4000 ОД через три місяці	p
Вітамін D(25ОН) (нг/мл)	$12,14 \pm 3,99$	$34,53 \pm 6,17$	< 0,001
ІМТ (кг/м ²)	$30,13 \pm 4,69$	$29,86 \pm 4,66$	0,005
САК (мг/ммоль)	4 (3,45; 4,7)	2,5 (2; 3,7)	< 0,001
рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	$59,58 \pm 15,65$	$59,76 \pm 15,93$	0,152
HbA1c (%)	$7,94 \pm 0,98$	$7,85 \pm 0,90$	0,181
ОТ (см)	$99,91 \pm 12,99$	$99,34 \pm 12,97$	0,012
ПТГ (пг/мл)	74,93 (56,97; 93,78)	64,5 (50; 79)	< 0,001
Кальцій загальний (ммоль/л)	$2,148 \pm 0,11$	$2,32 \pm 0,16$	< 0,001
Фосфор (ммоль/л)	$1,38 \pm 0,13$	$1,32 \pm 0,12$	< 0,001

Висновки

ВДЗБ як складова частина у процесах метаболізму вітаміну D відіграє ключову роль як транспортний білок, а його рівень потрібно враховувати при корекції кістково-мінеральних розладів у пацієнтів із ДХН. Зміни рівня ВДЗБ сироватки крові, ймовірно, залежать від його компенсаторного синтезу печінкою у разі гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D. Проведене дослідження показало, що відзначається підвищення рівня ВДЗБ із прогресуванням ХХН на фоні ЦД 2-го типу.

Результати дослідження демонструють, що ефективність лікування залежить від рівня ВДЗБ сироватки крові у таких пацієнтів. Краща корекція дефіциту вітаміну D відзначається із нижчим рівнем ВДЗБ. У разі підвищення рівня ВДЗБ сироватки крові ефективність лікування нижча, ймовірно, через зменшення біодоступності вільного вітаміну D та його активну конверсію, оскільки активний $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ посилено зв'язується із ВДЗБ.

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

Внесок авторів. Єрохович В.М. — пошук та обробка спеціальної літератури за темою, обстеження пацієнтів, участь у лабораторних дослідженнях, збір інформації, статистична обробка, написання тексту статті; Карпенко О.В. — дизайн дослідження, збір та аналіз інформації, обстеження хворих, написання тексту статті; Ільків Є.І. — пошук та обробка спеціальної літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях, збір інформації, написання тексту статті; Палієнко І.А. — аналіз даних, обробка спеціальної літератури за темою, написання тексту статті; Красюк І.В. — збір та аналіз інформації, написання тексту статті; Кобиляк Н.М. — статистична обробка, підготовка рукопису до друку; Комісаренко Ю.І. — концептуалізація, дизайн дослідження, аналіз інформації, підготовка рукопису до публікації.

Список літератури

1. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):582-589. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.024.
2. Husemoen LL, Thuesen BH, Fenger M, Jørgensen T, Glümer C, Svensson J, et al. Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: a prospective study. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1695-700. doi: 10.2337/dc11-1309.
3. Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, McCaffrey S. Prevalence of vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2008;18(4):375-82. doi: 10.1053/j.jrn.2008.04.008.
4. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007;71(2):134-9. doi: 10.1038/sj.ki.5002002.
5. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular di-

sease. *Circulation.* 2008;117(4):503-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127.

6. Hermann M, Ruschitzka F. Vitamin D and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(1):49-51. doi: 10.1007/s11906-008-0010-5.

7. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159

8. 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.

9. Magagnoli L, Cozzolino M, Caskey FJ, Evans M, Torino C, et al. EQUAL study investigators. Association between CKD-MBD and mortality in older patients with advanced CKD—results from the EQUAL study. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(11):2562-2575. doi: 10.1093/ndt/gfad100.

10. Єрохович В., Карпенко О., Палієнко І., Думка І., Руденко О., Комісаренко Ю. Особливості метаболізму вітаміну D при діабетичному ураженні нирок. *Роски.* 2024;13(4):257-260. doi: org/10.22141/2307-1257.13.4.2024.481.

11. Delanghe JR, Delrue C, Speeckaert R, Speeckaert MM. The potential role of vitamin D binding protein in kidney disease: a comprehensive review. *Acta Clin Belg.* 2024;79(2):130-142. doi: 10.1080/17843286.2023.2301278.

12. Chen T, Wang Y, Hao Z, Hu Y, Li J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol.* 2021;192:114669. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114669.

13. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.

14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

15. Marando M, Tamburello A, Salera D, Di Lullo L, Bellasi A. Phosphorous metabolism and manipulation in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2024;29(12):791-800. doi: 10.1111/nep.14407.

16. Musiał K, Zwolińska D. Fractional excretion as a new marker of tubular damage in children with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2018;480:99-106. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.001.

17. Semnani-Azad Z, Wang WZN, Cole DEC, Johnston LW, Wong BYL, Fu L, et al. Urinary vitamin D binding protein: a marker of kidney tubular dysfunction in patients at risk for type 2 diabetes. *J Endocr Soc.* 2024;8(3): 014. doi: 10.1210/jeendo/bvae014.

18. Tian XQ, Zhao LM, Ge JP, Zhang Y, Xu YC. Elevated urinary level of vitamin D-binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Exp Ther Med.* 2014;7(2):411-416. doi: 10.3892/etm.2013.1426.

19. Chen H, Ni L, Wu X. Performance of urinary vitamin D-binding protein in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(2):2256415. doi: 10.1080/0886022X.2023.2256415.

20. Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D metabolites: analytical challenges and clinical relevance. *Calcif Tissue Int.* 2023 ;112(2):158-177. doi: 10.1007/s00223-022-00961-5.

Отримано/Received 17.03.2025

Рецензовано/Revised 21.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.04.2025 ■

Information about authors

Viktoriia Yerokhovych, PhD-student, Assistant Professor at the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9800-9796>

Olena Karpenko, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Nephrology and Urology postgraduate education, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

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

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

Yeva Ilkiv, Senior Laboratory Assistant of the Department of Endocrinology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evailkiv333@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-3849-3289>

Nazarii Kobyljak, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nazariikobyljak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

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

Authors' contribution. *Yerokhovych V.M.* — search and processing of special literature on the topic, examination of patients, participation in laboratory studies, collection of information, statistical processing, writing the text of the article; *Karpenko O.V.* — research design, collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article; *Ilkiv Ye.I.* — search and processing of special literature on the topic, participation in laboratory studies, collection of information, writing the text of the article; *Palienko I.A.* — data analysis, processing of special literature on the topic, writing the text of the article; *Krasiuk I.V.* — collection and analysis of information, writing the text of the article; *Kobyljak N.M.* — statistical processing, preparing the manuscript for publication; *Komisarenko Yu.I.* — conceptualization, research design, analysis of information, preparing the manuscript for publication.

V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, Ye.I. Ilkiv, N.M. Kobyljak, I.A. Palienko, I.V. Krasiuk, Yu.I. Komisarenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of correction of vitamin D deficiency in patients with diabetic kidney disease: the role of vitamin D-binding protein

Abstract. Background. The relevance of the problem of kidney damage in diabetes mellitus (DM) lies in the annual progressive growth in the number of affected people. Bone mineral disorders occur with high frequency in such patients and require early diagnosis and timely correction. Vitamin D metabolism depends on some factors, including the level of blood transport proteins, such as vitamin D-binding protein (VDBP). Recently, increasing attention has been paid to the role of VDBP among the causes of bone mineral disorders and their pathogenetic relationship with kidney damage in people with type 2 DM. The purpose of the work is to assess the features of phosphorus-calcium metabolism in patients with diabetic kidney disease and the role of VDBP level in the correction of vitamin D deficiency. **Materials and methods.** In the first stage of the study, 84 people with type 2 DM and chronic kidney disease stages I–III participated, they were divided into 3 groups according to the estimated glomerular filtration rate (eGFR), and underwent assessment of baseline indicators of phosphorus-calcium metabolism. In the second stage, the results of the vitamin D deficiency correction were evaluated in 32 people during dynamic observation after taking cholecalciferol for 3 months. **Results.** The median vitamin D (25OH) values corresponded to the level of deficiency regardless of the eGFR, with the lowest value in group 3 — 13 (8.48–16.4) ng/ml, which differed from the median indicators of groups

1 (16.38 (13.88–19.83) ng/ml) and 2 (18 (12.8–20.74) ng/ml), $p < 0.05$. Analysis of the serum VDBP depended on eGFR: the lowest level was observed in group 1 — 93.6 (68.17–109.67) ng/ml and increased in accordance with a decrease in eGFR: 101.07 (75.34–132.84) ng/ml in group 2, 132.82 (97.3–168.8) ng/ml in group 3, with significant difference between groups 1 and 2 ($p < 0.01$). The effectiveness of the vitamin D deficiency correction appeared to be better in patients with lower blood level of VDBP. Thus, it was significantly higher in the subgroup of patients who did not reach the optimal content of vitamin D (25(OH)D) after 3 months (31 %) compared to those who reached 25(OH)D ≥ 30 ng/ml. **Conclusions.** VDBP is an important factor in the processes of vitamin D metabolism, its level should be taken into account when correcting bone and mineral disorders in patients with diabetic kidney disease. The study showed that there is an increase in the serum VDBP with the progression of chronic kidney disease on the background of type 2 DM. The effectiveness of treatment depends on the blood level of VDBP in such patients. In case of serum VDBP increase, the effectiveness of treatment is lower, probably due to reduced bioavailability of free vitamin D and its active conversion since active $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ binds more strongly to VDBP.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; bone and mineral disorders; vitamin D-binding protein; vitamin D

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.516>Salah Faiz Shnaa¹, Roaa J. Elkheralla², Mohammed Hashim Al-Yasiri²¹Ministry of Health, Thi-Qar Health Directorate, Thi-Qar, Iraq²Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

GC-MS assay of hexane and ethanol extracts of spirulina algae and detecting their antibacterial activity against uropathogenic *S.aureus* and *E.coli*

Abstract. Background. This study aims to assess the antimicrobial activity of spirulina hexane and ethanol extracts. The task is to discover standardized analytical methods for isolating original bioactive compounds from algae for fighting harmful bacteria such as *E.coli* and *Staphylococcus aureus* that cause urinary tract infections. **Materials and methods.** The study included the collection and preparation of spirulina algae from Nasiriyah, Iraq. The algae were cleaned, dried, and minced into powder. Twenty grams of the dried powder were mixed with 200 ml of ethanol and hexane solvents and subjected to ultrasonic extraction. The extracts were filtered and stored in sterile conditions. Antimicrobial activity was evaluated using varying concentrations (25, 50, 75, and 100 mg/ml) against bacterial strains *Staphylococcus aureus* and *E.coli* by the Kirby-Bauer disk diffusion method. **Results.** The ethanol extract showed the highest inhibitory effect against *E.coli*, with a zone of inhibition measuring 20.00 ± 2.00 mm at 100 mg/ml. It also showed inhibitory effect against *S.aureus*, with a zone of inhibition measuring 15.60 ± 1.51 mm at 100 mg/ml. The hexane extract showed significant activity against *E.coli*, with an inhibition zone of 17.60 ± 1.15 mm at 100 mg/ml, and exhibited inhibitory effect against *S.aureus*, with a zone of inhibition measuring 14.80 ± 1.30 mm at 100 mg/ml. Then the activity decreased for both extracts with a reduction in concentration. Comparative analysis demonstrated that both extracts outperformed several tested antibiotics in terms of efficiency against the respective bacterial strains. **Conclusions.** The findings indicate that algae extracts have significant antimicrobial properties, making them potential alternatives to conservative antibiotics in treating urinary tract infections. The study highlights the importance of these extracts in emerging specific preparations from algae for antimicrobial applications, contributing to the field of alternative medicine.

Keywords: spirulina algae; hexane; ethanol; *E.coli*; *S.aureus*; DMSO; GC-MC

Introduction

In recent years, there has been a growing tendency in using algae extracts to treat various illnesses. This is predominantly due to the rise in resistance of pathogenic bacteria, which pose a significant health anxiety for individuals in both developed and developing countries [1]. The presence of this resistance presents a significant danger to the comfort of individuals, irrespective of their residence in either industrial or developing nations. To counter these disorders, a variety of antibacterial agents are employed. However, the consistent and unselective long-term use of these medications has led to damaging adverse effects for individuals [2]. In addition, presently available synthetic medicines do not inhibit the action of certain pathogens. The use of synthetic

chemicals for the control of pathogenic microorganisms, and the treatment is imperfect because of their potential oncogenic effect, acute toxicity and potential hazard to the environment. In this respect, use of extract for the control and suppression of resistant pathogenic microorganisms can be of great advantage in the fight against many diseases [3]. Algae-derived chemicals possess characteristic pharmacological characteristics, including cost-effectiveness, reduced toxicity, reduced side effects, and a lower probability of resistance development [4].

Algae primarily need three major components for growth counting sunlight, water, and carbon source [5]. They obtain nutrients from the aquatic habitats, absorb sunlight, capture CO₂ from the air, and produce about 50 % of the at-

mospheric oxygen, algae own an efficient biological system capable of utilizing sunlight for the production of organic compounds [6].

The algae are commercially used as human nutrition, animal and aquatic feed, in cosmetics products, pigments, bio-fertilizer for removing high-value molecules, stable isotope bio-chemicals, and for the synthesis of antimicrobial drugs [7]. Algae species are capable of producing different kinds of antioxidant, enzyme polymer, peptide carotenoid, lipid, natural dye, polyunsaturated fatty acid, toxin and sterols [8]. Some of the high-value bioactive compounds produced by algae are acetylic acids, β -carotene agars, agarose, keto-carotenoid astaxanthin, alginates, polyunsaturated fatty acids carrageenan's, vitamin B, and lutein that can using in synthesis of antimicrobial, antiviral, antibacterial and anticancer drugs [6]. The chemical composition of algae includes lipid at 20–30 %, protein around (50 %), carbohydrate (20–30 %) and other compounds account for approximately (5 %), the market value depends on the concentration and amount of the vital amino acids, polysaccharides, polyunsaturated fatty acid and amount of essential vitamins, also, the value depends upon the application, or what is the purpose of the using of algae and compared to similar other sources of this product [9]. A number of dry algal products are used for feed and food, pharmaceuticals and aquaculture [10].

Spirulina is one of the greatest well-known microalgae genera. *Spirulina* spp. is a filamentous cyanobacterium, multicellular. *Sprulina* spp. is live in fresh water and have bioactive compounds similar protein, vitamins, pigments, long chain polyunsaturated fatty acids, sterols and other compounds that make these microalgae very stimulating from the health benefits point of view [11]. The name Spirulina was based on its spiral shaped. However, linear shaped arthrospira microalgae have been identified, spirulina is commonly called blue green algae cyanobacteria [12]. Spirulina is well known in credited to their rich medical and nutritional values as antioxidant, antimicrobial and anticancer compounds. Further, it contains many nutrients and vitamins like vitamin C, iron, calcium, potassium, etc., and several carotenoids such as carotenes, xanthophylls, and chlorophyll A. It is used in burn infection, anti-oxidant, and anti-microbial drugs [13, 14]. The United Nations says about spirulina algae (the world's savior from hunger) because it contains important nutrients for malnutrition and complements the lack of vitamins and proteins in the body. *Spirulina* spp. has drawn more care because it shows a high nutritional content characterized by a 70% protein content and by the presence of minerals, vitamins, amino acids, essential fatty acids etc. [15]. Many studies of algal extract have been established its significant anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial activity [16].

Spirulina is identified to produce a wide range of secondary metabolites with various biological actions and produce intracellular and extracellular metabolites with diverse biological activities such as antifungal, antiviral, and antibacterial activities due to the increase in drug-resistant bacteria, there is a requirement for standardized contemporary analytical methods to separate novel bioactive chemicals from algae. Compounds obtained from algae have the possible to

offer a new and groundbreaking method for fighting harmful microorganisms. This study investigates the antibacterial properties of algae-derived compounds, including their potential styles of action and chemical properties.

Materials and methods

Study design

- 1. Preparation of hexane and ethanol extracts.
- 2. Identification of bioactive compounds by GC-MS.
- 3. Preparation of stock solution by adding 10 ml from DMSO solvent to 1 g from extract.
- 4. Preparation of all extract concentrations.
- 5. Isolation of pathogenic bacteria from UTI patients.
- 6. Bacterial test to antibiotics susceptibility.
- 7. Evaluation of antibacterial activity of algal extract.

Collection and classification of study stations

The algal specimens used in this study were obtained from Nasiriyah, located in the Thi-Qar Province in southern Iraq, province for the period from October to February, 2023–2024. Specifically, spirulina algae were collected. Dr. Roaa Jafar Khudhayer, a professor at the University of Thi-Qar, College of Science, identified the algae. The impurities were completely removed from them, and they were transformed into a fine powder using an electric mill. After that, they were kept in sterile glass bottles until they were ready to be used [17].

Preparation of algal extract, hexane and ethanol extract

The chemical components were qualitatively screened by subjecting a mixture of 20 grams of algal powder and 200 milliliters of hexane for hexane extract, as well as 200 milliliters of ethanol for ethanol extract, to an ultrasonic bath. The resulting solution was filtered using multiple layers of Whatman (0.22) filter paper and then concentrated at 50 °C under reduced pressure using a rotary evaporator. Afterwards, it was subjected to a drying procedure at a temperature of 25 °C. The extract was ultimately gathered in sterilized glass tubes that are now prepared for utilization [18]. Preparation concentration to obtain different concentrations, we dilute the stock solution (100 %) with DMSO dissolving solution as in Table 1.

Table 1. Preparation concentration in this study

Concentration	Extract (ml)	Solvent DMSO (ml)
75	750	250
50	500	500
25	250	750

GC-MS analysis of extracts

Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) conditions the GC-MS examination was performed using the GCMS-QP2010 plus instrument (Shimadzu, Kyoto, Japan), equipped with an auto injector and a 5 ms capillary column of 30 × 0.25 mm with a film thickness of 0.25 μ m. The carrier gas used is helium, with a flow rate of

1.15 ml/min. The 70 eV ionized charge system was used to do mass spectroscopic scanning. The temperature was initially set at 80 °C for 2 minutes and then increased progressively at a pace of 10 °C per minute until it reached 280 °C for 5 minutes. The samples that were injected were exposed to excruciating mode at a temperature of 250 °C. Two files contain mass spectral data. The National Institute of Standards and Technology (NIST14) and Wiley 10th/NIST 2014 mass spectral library (W10N14) was utilized to characterize the isolated components grounded on them.

Therapeutic effect of the extract

To accurately evaluate the therapeutic effects of algae extracts, it is necessary to distinguish between the biologically active compounds derived from the algae and any potential effects of the alcohol used in the extraction process by the following steps:

1. After the extraction process, the alcohol is evaporated from the extract by drying it. It is spread in special open containers and exposed to air at a suitable temperature. It is ensured that all the alcohol used has evaporated, leaving only the extract and collecting in special tubes.

2. Minimum inhibitory concentration (MIC) tests. Performed MIC tests using both the algal extract and the alcohol control to compare their effects on bacterial growth. A significant difference in MIC values would suggest that the algal extract contains active antibacterial compounds independent of the alcohol.

3. Performed investigated the mechanism of action of the algal extract on bacterial cells (e.g., disruption of cell membranes, inhibition of cell wall synthesis) to confirm that the observed effects are due to algal components rather than the solvent.

4. Utilize techniques such as GC-MS to analyze the composition of the algal extract. This analysis can identify bioactive compounds and their concentrations, allowing correlation with antibacterial activity.

5. Control experiment. Solvent control. Used the same concentration of alcohol as in the extraction but without the algal material. This control helps determine if the alcohol alone exhibits antibacterial properties.

After these steps, it was confirmed that the antibacterial effect was caused by the algae extract and not the alcoholic solvent.

Culturing of samples and antibiotic susceptibility

Bacterial cultures of *E.coli* and *S.aureus* were maintained at 4 °C in Brain Heart Infusion agar (BHIA) with glycerol and subculture on blood and MacConkey and then on Mueller Hinton agar were used disc diffusion methods to determine the sensitivity of isolates to antibiotics [19].

Antimicrobial activity of algal extracts against bacteria

The researchers working the Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test to measure the sensitivity and resistance of algal extracts to bacteria healthier from UTI patients [20]. To achieve this, they consistently distributed 100 µL of the bacterial inoculum obtained from an 18–24 hour broth cul-

ture onto the surface of Mueller Hinton agar media plates. Subsequently, the researchers placed antibiotic discs on the inoculated plates, followed by the algal extract at concentrations of 25, 50, 75, and 100 mg/ml. Also, several antibiotics were examined in this investigation. The plates were placed in an incubator at a temperature of 37 °C for a period of 18–24 hours, following a chilling period of 2 hours at 4 °C. The inhibitory zones on each plate were then unhurried in terms of their diameter.

Analytical profile index

To identify the isolated bacteria, a fully automated system called VITEK, which performs bacterial identification and antibiotic susceptibility testing, was used.

Statistical analysis

The data was analyzed by using SPSS (Statistical Package of Socio Science) by using one-way ANOVA for variation and LSD at p-value < 0.05 [21].

Results

GC-MS

The GC-MS analysis of hexane and ethanol extracts showed the presence of bioactive chemicals. GC-MS analysis of chemical compounds in hexane extract of spirulina algae, shows 15 compounds. The hexadecenoic acid, methyl ester (C₁₈H₃₆O₂) compound is the most abundant with 81.92 % of the total area, while the cyclohexanespiro-5-(2,4,4-trimethyl-2-oxazoline) compound is the least area with 0.01 % (Table 2). Whereas the GC-MS analysis of chemical compounds in the ethanolic extract of spirulina algae, showed 10 compounds. The 9-octadecenoic acid, (Z)-,2,3-dihydroxypropyl ester (C₂₁H₄₀O₄) compound is the most abundant with 68.48 % of the total area, while the propanoic acid, anhydride compound is the least area with 0.05 % (Table 3).

Antibiotic susceptibility test

The results were read by observing the inhibiting zones formed by the disk and explained that the bacteria, sensitive, media, or resistant according to standard specifications. the result for *E.coli* shows in Table 4, Fig. 1, *S.aureus* in Table 5, Fig. 2.

Activity of spirulina ethanol extract with different concentrations against *E.coli* and *S.aureus*

The present study was investigated a significant difference at p-value < 0.05, in the activity of spirulina ethanol extract according to extract concentration, was showed the high activity of spirulina ethanol against both *E.coli* and *S.aureus* in 100% concentrations, then the activity decreased with decrease concentration. In the other hand, the study showed a non-significant difference between *E.coli* and *S.aureus* in 25% concentration, while the other concentration the activity increased against *E.coli* compared with *S.aureus*, furthermore the study noted a non-significant difference between concentration of 75 and 50 % against both *E.coli* and *S.aureus* and as in Table 6.

Table 2. Chemical compounds in the hexane extract of spirulina

Seq	R. time	Area, %	Common name	Formula
1	2.038	0.05	Decane, 2,2,3-trimethyl-	C ₁₃ H ₂₈
2	4.279	0.04	Dimethylsulfoxonium formylmethylide	C ₄ H ₈ O ₂ S
3	9.188	0.02	5H-tetrazole-5-thione, 1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,2-dihydro-	C ₅ H ₁₁ N ₅ S
4	14.928	0.54	Octadecane, 1-chloro-	C ₁₈ H ₃₇ Cl
5	15.821	0.07	2(4H)-benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-	C ₁₁ H ₁₆ O ₂
6	16.247	0.35	Hexadecane	C ₁₆ H ₃₄
7	17.582	0.04	Tetracosane, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-	C ₃₀ H ₆₂
8	20.790	81.92	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂
9	20.873	0.44	n-hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂
10	22.108	0.96	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O
11	22.500	0.22	Methyl 4,7,10,13,16-docosapentaenoate	C ₂₃ H ₃₆ O ₂
12	22.625	0.39	2(1H)-benzocyclooctenone, decahydro-10a-methyl-, trans-	C ₁₃ H ₂₂ O
13	22.625	14.62	9,12-octadecadienoic acid (Z,Z)-	C ₁₈ H ₃₂ O ₂
14	22.850	0.33	trans-2-undecen-1-ol	C ₁₁ H ₂₂ O
15	22.975	0.01	Cyclohexanespiro-5'-(2',4',4'-trimethyl-2'-oxazoline)	C ₁₁ H ₁₉ NO
Total		100		

Table 3. Chemical compounds in the ethanol extract of spirulina

Seq	R. time	Area, %	Common name	Formula
1	16.221	0.05	Propanoic acid, anhydride	C ₆ H ₁₀ O ₃
2	16.333	0.08	Ethylformanilide	C ₉ H ₁₁ NO
3	17.487	15.3	Heptadecane	C ₂₁ H ₄₄
4	18.482	2.97	Benzenamine	C ₉ H ₁₃ NO
5	19.133	0.13	Hexanedinitrile	C ₆ H ₈ N ₂
6	19.133	8.99	Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂
7	22.132	0.45	1-pentene	C ₅ H ₁₀
8	22.697	68.48	9-octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester	C ₂₁ H ₄₀ O ₄
9	22.826	2.68	Pentadecanoic acid, 14-bromo-	C ₁₅ H ₂₉ BrO ₂
10	23.383	0.87	1-pentyn-3-ol	C ₅ H ₈ O
Total		100		

Table 4. Antibiotic susceptibility of E.coli against different antibiotics

Antibiotics	Inhibition zone, mean ± SD	p-value < 0.001 LSD = 2.21
Imipenem	24.60 ± 1.52	
Meropenem	22.10 ± 1.00	
Amikacin	16.60 ± 1.52	
Levofloxacin	2.33 ± 0.57	
Ciprofloxacin	3.33 ± 0.57	
Gentamycin	14.00 ± 2.64	
Azithromycin	5.42 ± 0.57	

Table 5. Antibiotic susceptibility of S.aureus against different antibiotics

Antibiotics	Inhibition zone, mean ± SD
Imipenem	16.31
Meropenem	12.66
Amikacin	2.11
Levofloxacin	9.33
Ciprofloxacin	1.24
Gentamycin	2.13
Azithromycin	10.4

Activity of spirulina hexane extract with different concentrations against E.coli and S.aureus

The present study was showed a significant difference at p-value < 0.05, in the activity of spirulina hexane extract according to extract concentration, was showed the high activity of spirulina hexane against both *E.coli* and *S.aureus* in 100% concentrations, then the activity decreased with decrease concentration. In the other hand, the study showed a non-significant difference between *E.coli* and *S.aureus* in 50% concentration, while the other concentration the activity increased against *E.coli* compared with *S.aureus*, furthermore the study noted a non-significant difference between concentration of 75 and 50 % against both *E.coli* and *S.aureus* as in Table 7.

Discussion

It is well known that if a chemical has antimicrobial activity, this indicates its ability to kill and inhibit the growth of bacteria and other microorganisms. Recently, bacterial resistance to currently available antibiotics has increased. According to the World Health Organization, antimicrobial resistance is one of the top ten global threats to public health facing humanity [22]. Therefore, finding new antibacterial chemicals as alternatives to existing drugs has become extremely important [23].

The diversity of secondary receptors found in algae makes them attractive candidates, as many of these metabolites exhibit antibacterial effects [24]. These metabolites can inhibit the metabolic activity of microbes and damage

Table 6. Activity of spirulina ethanol extract with different concentrations against E.coli and S.aureus (mean ± SD)

Concentration	E.coli	S.aureus	p-value
25 %	11.40 ± 0.89	10.00 ± 1.22	0.073
50 %	15.20 ± 2.68	10.80 ± 0.83	< 0.01
75 %	16.00 ± 2.00	11.80 ± 0.83	< 0.01
100 %	20.00 ± 2.00	15.60 ± 1.51	< 0.01
p-value	< 0.01	< 0.01	
LSD	2.65	1.51	

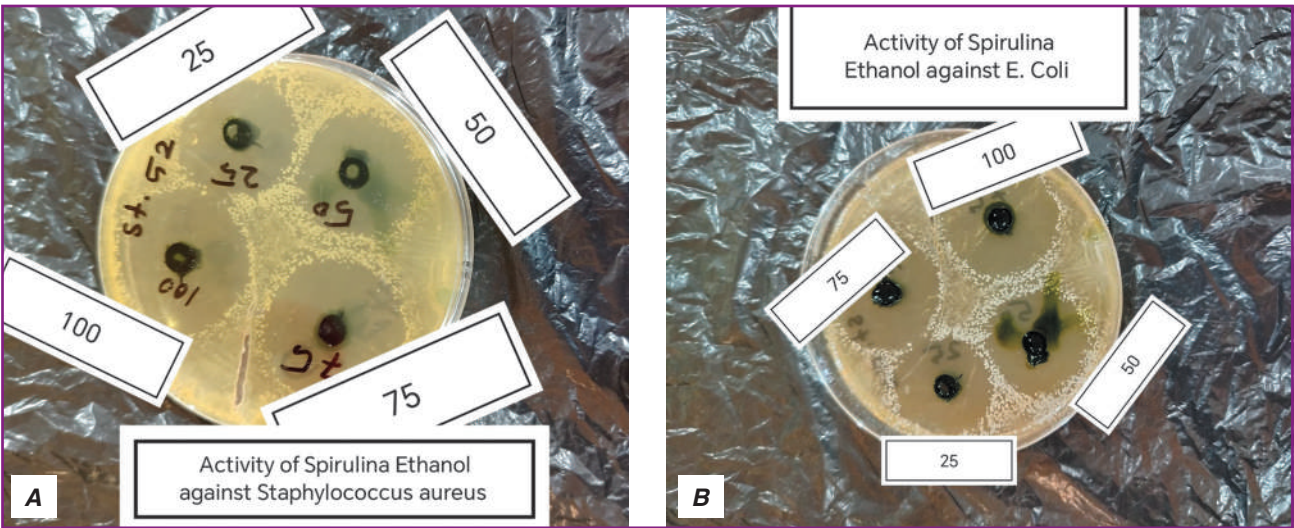


Figure 1. Activity of spirulina ethanol extract with different concentrations against S.aureus (A) and E.coli (B)

Table 7. Activity of spirulina hexane extract with different concentrations against E.coli and S.aureus (mean ± SD)

Concentration	E.coli	S.aureus	p-value
25 %	12.40 ± 1.14	9.20 ± 0.83	< 0.01
50 %	14.20 ± 1.78	12.00 ± 1.41	0.065
75 %	16.80 ± 1.78	13.00 ± 1.00	< 0.01
100 %	17.60 ± 1.15	14.80 ± 1.30	0.014
p-value	< 0.01	< 0.01	
LSD	2.10	1.54	

their membranes and cell walls. According to the results, spirulina algae has antibacterial effects against some of the bacteria that were tested. This study showed the highly activity of ethanol and hexane extracts from spirulina algae against both *E.coli* and *S.aureus* in 100% concentrations then the activity decreased for both with decrease concentration. The high activity of spirulina ethanol extract *E.coli* (20.00 ± 2.00) in 100 mg/ml concentration, then against *S.aureus* (15.60 ± 1.51 mm) in 100 mg/ml concentration. While the high active of spirulina hexane extract *E.coli* (17.60 ± 1.15 mm) in 100 mg/ml concentration, then against *S.aureus* (14.8 ± 1.30 mm) in 100 mg/ml concentration. The ethanol extract showed highly activity against *E.coli* and *S.aureus* at all concentrations, but with less activity than the 100% concentration. The activity of the ethanol extract against *E.coli* reached 11.40 ± 0.89 , 15.20 ± 2.68 , and 16.00 ± 2.00 in concentrations 25, 50, and 75, respectively. The activity of the ethanol extract against *S.aureus* reached 10.00 ± 1.22 , 10.80 ± 0.83 , and 11.80 ± 0.83 in concentrations 25, 50, and 75, respectively. On the other hand, the hexane extract showed clear activity against *E.coli* and *S.aureus* at all concentrations, but with less activity than the ethanol extract. The activity of the hexane extract against *E.coli* reached 12.40 ± 1.14 , 14.20 ± 1.78 , and 16.80 ± 1.78 in concentrations 25, 50, and 75, respectively. The activity of the hexane extract against *S.aureus* reached 9.20 ± 0.83 , 12.00 ± 1.41 , and 13.00 ± 1.00 in concentrations 25, 50, and 75, respectively. The effectiveness of the spirulina algae can be attributed to its content of active compounds such as hexadecanoic acid methyl ester has antioxidant, hypocholesterolemic, nematocide, pesticide, antiandrogenic flavor, hemolytic, alpha reductase inhibitor [25]. In addition, 9-octadecenoic acid (z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester has (antibacterial, anticandidal, anti-inflammatory, hypocholesterolemia, cancer preventive, hepatoprotective, nematocide, insecticide, antihistaminic, antiarthritic, ant coronary, antieczemic, antiacne, 5-alpha reductase inhibitor and antiandrogenic activities) [26, 27].

Furthermore, this current study's identification of octadecenoic acid (oleic acid) in spirulina extract is corroborated by the prior work of Al-Khafaji and Al-Saedi [28], where they found that octadecenoic acid is one of the active compounds present in spirulina extract. Stabile et al. [29] also noted in their study that since oleic acid is the most abundant among the fatty acids of spirulina extract, it is likely responsible for the antibacterial activity.

Conclusions

Given the numerous side effects associated with most antibiotics employed in the medical profession, our current study aimed to investigate the effects of ethanol and hexane extracts of spirulina algae on pathogenic bacteria that cause UTI, demonstrating superior inhibition compared to some medicines. The ethanol and hexane extracts exhibit antimicrobial properties due to their chemical composition, which includes compounds such as hexadecanoic acid, ethyl ester, 9,12-octadecadienoic acid (z,z), 9-octadecenoic acid (z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester, heptadecane pentadecanoic acid, 14-bromo, positioning them as potential alternative medicinal treatments.

Staphylococcus aureus is not considered the primary cause of uncomplicated urinary tract infections, but rather a secondary cause. However, it is involved in complicated cases, especially in patients suffering from urinary tract obstruction, catheterization, and immunodeficiency. Its presence associated with compromised host factors (patients with structural abnormalities of the urinary tract, prolonged catheter use, or those undergoing urologic procedures), polymicrobial infections (in complicated UTIs, *S.aureus* may co-occur with other pathogens, complicating the clinical picture), increased morbidity (infections caused by *S.aureus* in the urinary tract can lead to more severe clinical outcomes, necessitating more aggressive treatment strategies), and especially since my thesis samples were collected from patients hospitalized for long periods and suffering from chronic urinary tract infections, who took medications

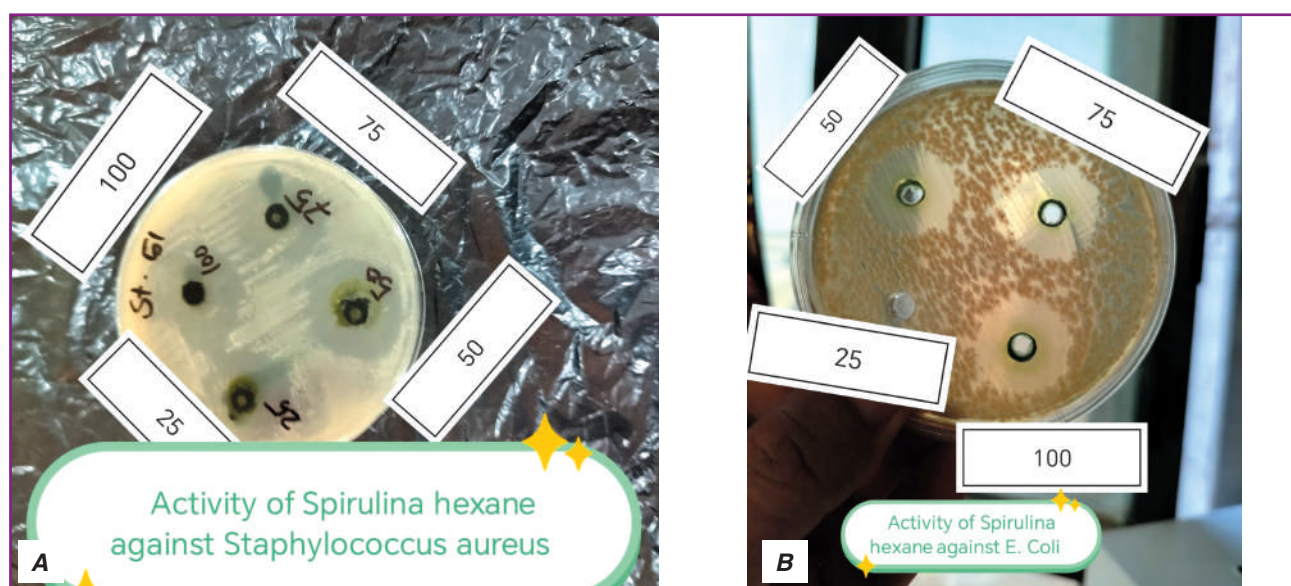


Figure 2. Activity of spirulina hexane extract with different concentrations against *S.aureus* (A) and *E.coli* (B)

for long periods and who used urinary catheters. Therefore, we find that *Staphylococcus aureus* bacteria are one of the causes of urinary tract infections in our samples, in addition to many other types of bacteria and fungi, especially *Candida albicans*. Highlighting these aspects in my thesis would provide a clearer understanding of when *S.aureus* might be a concern in UTIs. This clarification can help guide clinicians in their diagnostic and therapeutic approaches.

Practical relevance. The current study identified natural compounds from algae with both ant-bacteria properties, it can be applied in the medical field.

Research limitations. No limitation in this study.

Prospects for further research. Applying the current extract to other types of bacteria and extracting other compounds from the same algae and proving their effectiveness.

References

- Ahmed N, Sheikh MA, Ubaid M, Chauhan P, Kumar K, Choudhary S. Comprehensive exploration of marine algae diversity, bioactive compounds, health benefits, regulatory issues, and food and drug applications. *Measurement: Food*. 2024;100163. doi: 10.1016/j.meaf.2024.100163.
- Ameen IA, Okab HF. Phyto-activity of *Syzygium aromaticum* extract against pathogenic bacteria isolated from chronic tonsillitis patients. *Romanian J Infect Dis*. 2024;127(1). doi: 10.37897/RJID.2024.4.1.
- Hamim SS. Molecular characterization of *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Univ Thi-Qar J Sci*. 2016;6(1):25-29. doi: 10.32792/utq/utjsi/v6i1.50.
- Menaa F, Wijesinghe U, Thiripuranathar G, Althobaiti NA, Albalawi AE, Khan BA, Menaa B. Marine algae-derived bioactive compounds: a new wave of nanodrugs? *Marine Drugs*. 2021;19(9):484. doi: 10.3390/md19090484.
- Selosse MA, Charpin M, Not F. Mixotrophy everywhere on land and in water: the grand écart hypothesis. *Ecol Lett*. 2017;20(2):246-263. doi: 10.1111/ele.12714.
- Gomez-Zavaglia A, Prieto Lage MA, Jimenez-Lopez C, Mejuto JC, Simal-Gandara J. The potential of seaweeds as a source of functional ingredients of prebiotic and antioxidant value. *Antioxidants*. 2019;8(9):406. doi: 10.3390/antiox8090406.
- Phukan MM, Kumar R, Gupta K, Bardhan P, Bhuyan N, et al. Aquatic microbial oxygenic phototrophs: a short treatise on diverse applications and the future biofuel scenario. *Environ Microbiol Biotechnol*. 2021;2:135-152. doi: 10.3390/bioengineering9110618.
- Kumar A, Soratur A, Kumar S, Venmathi MB. A review of marine algae as a sustainable source of antiviral and anticancer compounds. *Macromol*. 2025;5(1). doi: 10.3390/macromol5010011.
- Dora RR, Mondal R, Mohanty SK. Wave trapping by porous breakwater near a wall under the influence of ocean current. *Ocean Eng*. 2024;303:117820. doi: 10.1016/j.oceaneng.2024.117820.
- Alam A. Challenges and possibilities of online education during COVID-19. *Preprints*. 2020 Jun 3. doi: 10.20944/preprints202006.0013.v1.
- Suárez-García S, Arias-Ramos N, Frias C, Candiota AP, Arís C, et al. Dual T1/T2 nanoscale coordination polymers as novel contrast agents for MRI: a preclinical study for brain tumor. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(45):38819-38832. doi: 10.1021/acsami.8b15594.
- Grosshagauer S, Kraemer K, Somoza V. The true value of *Spirulina*. *J Agric Food Chem*. 2020;68(14):4109-4115. doi: 10.1021/acs.jafc.9b08251.
- Hynstova V, Sterbova D, Klejdus B, Hedbavny J, Huska D, Adam V. Separation, identification and quantification of carotenoids and chlorophylls in dietary supplements containing *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis* using high performance thin layer chromatography. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;148:108-118. doi: 10.1016/j.jpba.2017.09.018.
- Zhou X, Li N, Luo Y, Liu YE, Miao F, et al. Emergence of African swine fever in China, 2018. *Transbound Emerg Dis*. 2018;65(6):1482-1484. doi: 10.1111/tbed.12989.
- Pereira RH, Braga CK, Serra B, Nadalin VG. Desigualdades socioespaciais de acesso a oportunidades nas cidades brasileiras-2019. *Texto Para Discussão*. 2019. Available from: <https://www.ipea.gov.br/acessoportunidades/publication/2019>.
- Tognolini M, Barocelli E, Ballabeni V, Bruni R, Bianchi A, Chiavarini M, Impicciatore M. Comparative screening of plant essential oils: phenylpropanoid moiety as basic core for antiplatelet activity. *Life Sci*. 2006;78(13):1419-1432. doi: 10.1016/j.lfs.2005.07.020.
- Nadhm SS, Al-Waheeb AN. GC-MS assay to alkaloid extract of *T. foenum-graecum* seeds and detection effect of extract as antibacterial. *Univ Thi-Qar J Sci*. 2024;11(2):63-68. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1248.
- Chen F, Sun Y, Zhao G, Liao X, Hu X, Wu J, Wang Z. Optimization of ultrasound-assisted extraction of anthocyanins in red raspberries and identification of anthocyanins in extract using high-performance liquid chromatography — mass spectrometry. *Ultrason Sonochem*. 2007;14(6):767-778. doi: 10.1016/j.ultsonch.2006.12.011.
- Lafta S, Al-Waheeb AN. Identification flavonoid of *Bougainvillea spectabilis* flowers in Nasiriyah by HPLC and detection effect of extract as antibacterial. *Univ Thi-Qar J Sci*. 2024;11(2):111-115. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1246.
- Lowenthal MS, Andriamaharavo NR, Stein SE, Phinney KW. Characterizing *Vaccinium* berry standard reference materials by GC-MS using NIST spectral libraries. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(13):4467-4476. doi: 10.1007/s00216-012-6610-6.
- Okab HF, Salih MB, Jarulla BA. Immunopathy of COVID-19 patients without chronic disease: proinflammatory and anti-inflammatory cytokines attributable to disease severity. *Lab Res Clin Pract*. 2024;13(1):47-59. doi: 10.34883/PLI.2024.13.1.004.
- Jain C, Khatana S, Vijayvergia R. Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. *Int J Pharm Sci Res*. 2019;10(2):494-504. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(2).494-04.
- Farzaneh V, Carvalho IS. A review of the health benefit potentials of herbal plant infusions and their mechanism of actions. *Ind Crops Prod*. 2015;65:247-258. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.10.057.
- Kumar D, Karthik M, Rajakumar R. GC-MS analysis of bioactive compounds from ethanolic leaves extract of *Eichhornia crassipes* (Mart) Solms and their pharmacological activities. *Pharma Innov J*. 2018;7(8):459-462. Available from: <https://www.thepharmajournal.com/archives>.
- Kadhim MJ, Sosa AA, Hameed IH. Evaluation of anti-bacterial activity and bioactive chemical analysis of *Ocimum basilicum* using Fourier transform infrared (FT-IR) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) techniques. *J Pharmacogn Phytother*. 2016;8(6):127-146. doi: 10.5897/JPP2015.0366.

26. Akhilraj BC, Suresh J, Rajamani K, Kumar M, Gnanam R. GC-MS investigation of unidentified pharmaceutical ability of indigenous herbaceous vine, *Tinospora cordifolia*'s fruits. *Res J Pharm Technol*. 2024;17(2):612-618. doi: 10.52711/0974-360X.2024.00095.

27. Barzkar N, Jahromi ST, Poorsaheli HB, Vianello F. Metabolites from marine microorganisms, micro, and macroalgae: immense scope for pharmacology. *Marine Drugs*. 2019;17(8):464. doi: 10.3390/md17080464.

28. Al-Khafaji AH, Al-Saedi ZA. Employing educational poetic songs as grammatical rules in the achievement of fifth grade students in

Arabic grammar and measuring their concentration intensity. *J Eco-humanism*. 2025;4(1):1952-1966. doi: 10.62754/joe.v4i1.6018.

29. Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, et al. Combined analysis of estrogen receptor β -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res*. 2011;17(1):154-164. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-0992.

Received 01.04.2025

Revised 06.05.2025

Accepted 20.05.2025

Information about authors

Salah Faiz Shnaa, Ministry of Health, Thi-Qar Health Directorate, Thi-Qar, Iraq

Roaa J. Elkheralla, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-7232-2522>

Mohammed Hashim Al-Yasiri, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-5663-7738>

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

Salah Faiz Shnaa¹, Roaa J. Elkheralla², Mohammed Hashim Al-Yasiri²

¹Ministry of Health, Thi-Qar Health Directorate, Thi-Qar, Iraq

²Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

ГХ-МС гексанових та етанольних екстрактів водоростей спіруліни з виявленням їхньої антибактеріальної активності проти уропатогенних *S. aureus* та *E. coli*

Резюме. Актуальність. Метою цього дослідження є оцінка антимікробної активності гексанових та етанольних екстрактів спіруліни. Завданням є пошук стандартизованих аналітичних методів для виділення оригінальних біологічно активних сполук із водоростей для боротьби зі шкідливими бактеріями, як-от *E. coli* та *Staphylococcus aureus*, що викликають інфекції сечовивідних шляхів. **Матеріали та методи.** Дослідження включало збір та підготовку водоростей спіруліни з м. Насірія (Ірак). Водорості були очищені, висушені та подрібнені в порошок. Двадцять грамів сухого порошку змішували з 200 мл етанолу та гексанових розчинників і піддавали ультразвуковій екстракції. Отримані екстракти фільтрували та зберігали в стерильних умовах. Антимікробну активність оцінювали за різних концентрацій (25, 50, 75 та 100 мг/мл) проти бактеріальних штамів *Staphylococcus aureus* та *E. coli* методом дискової дифузії Кірбі — Бауера. **Результати.** Етанольний екстракт продемонстрував найвищий інгібуючий ефект проти *E. coli*, із зоною пригнічення $20,00 \pm 2,00$ мм при концентрації 100 мг/мл. Також він мав інгібуючу дію проти *S. aureus*, із зо-

ною пригнічення $15,60 \pm 1,51$ мм при концентрації 100 мг/мл. Гексановий екстракт продемонстрував значну активність проти *E. coli*, із зоною пригнічення $17,60 \pm 1,15$ мм при концентрації 100 мг/мл, а також інгібуючий ефект проти *S. aureus*, із зоною пригнічення $14,80 \pm 1,30$ мм при концентрації 100 мг/мл. При зменшенні концентрації активність обох екстрактів знижувалась. Порівняльний аналіз показав, що обидва екстракти перевищували кілька протестованих антибіотиків щодо ефективності проти відповідних бактеріальних штамів. **Висновки.** Отримані результати свідчать про те, що екстракти водоростей мають значні антимікробні властивості. Це робить їх потенційною альтернативою консервативним антибіотикам у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів. Дослідження підкреслює важливість цих екстрактів у розробці специфічних препаратів із водоростей для антимікробного застосування, що сприятиме розвитку альтернативної медицини.

Ключові слова: водорості спіруліни; гексан; етанол; *E. coli*; *S. aureus*; ДМСО; ГХ-МС

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.517>Montadhar Hameed Nima¹, Mohammed Ghanim Alwan², Thaer Saleh Al-Omary³¹College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq²Ibn Sina University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq³College of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

Effect of transurethral resection of the prostate on renal function in patients with renal insufficiency not needing dialysis

Abstract. Background. The most popular surgical procedure for benign prostatic hyperplasia (BPH) is still transurethral resection of the prostate (TURP), which is also the "gold standard" by which other surgical (and even medicinal) interventions are evaluated. In many cases of renal failure caused by restriction of the bladder outflow, it restores normal voiding patterns. The purpose: to assess the effect of TURP on renal function in patients with renal insufficiency secondary to BPH. **Materials and methods.** A clinical trial study was carried out in the Urology Unit at Al-Yarmouk Teaching Hospital during a period of 18 months from April 1, 2023, till the end of September 2024. It included 71 patients diagnosed with renal dysfunction, which didn't require renal dialysis and was associated with bladder outlet obstruction due to BPH, who were prepared to TURP. All patients were sent for serum creatinine evaluation before surgery, then after two weeks from removal of Foley catheter, checking for creatinine was done again. Symptom score was assessed by the International Prostate Symptom Score. **Results.** After 14 days of surgery, serum creatinine level was significantly decreased compared to that at presentation. The cut point of preoperative creatinine value was 3.1 mmol/L, so creatinine < 3.1 mmol/L before surgery is predictive for improvement of renal function after transurethral resection of the prostate. Bleeding was noticed postoperatively in 7 % of cases. **Conclusions.** The outcome for renal function following TURP is better for patients with renal insufficiency, whose serum creatinine levels are lower at presentation. BPH may hasten the evolution of chronic kidney disease in different disease processes, and the etiology of chronic kidney disease is frequently complex. **Keyword:** renal insufficiency; transurethral resection of the prostate; creatinine; prostate; hyperplasia

Introduction

Among elderly men, benign prostatic hyperplasia (BPH) is a prevalent urological condition. Autopsy studies have estimated that the age-specific prevalence of benign prostatic hyperplasia is 8 % in the fourth decade of life, 50 % in the sixth decade, and 80 % in the ninth decade [1]. In younger adult men, the average prostate is typically reported to patients as being the size of a walnut and weighing an average of 11 grams. The average weight ranges from 7 to 16 grams. The mean doubling period for prostatic volume is 32.6 years, with an average growth rate of roughly 2.2 % each year [2]. Obstructive uropathy brought on by BPH's obstruction of the bladder outlet causes renal insufficiency [3]. In older men 50 years of age and older, BPH and a decrease in glomerular filtration rate have emerged

as prevalent comorbidities and significant public health issues [4, 5]. Older people's declining nephrons are linked to a drop in renal blood flow, which causes the glomerular filtration rate to reduce with age [6]. Although there are numerous potential causes of obstructive uropathy, BPH was the most frequent cause across all individuals in investigations of older adults with acute renal failure. BPH (38 %), neurogenic bladder (19 %), and obstructive pyelonephritis (15 %) were the causes of acute renal failure in patients with obstructive uropathy [7]. If instances are identified early, late or end-stage renal failure caused by prostatic or bladder outflow obstruction should be preventable; nevertheless, it is still challenging to identify which men with BPH are at risk of renal failure and require careful monitoring [8]. The most popular surgical procedure for BPH is still transure-

thral resection of the prostate (TURP), which is also the “gold standard” by which other surgical (and even medical) procedures are evaluated [9]. In the typical TURP, electrocautery is performed using endoscopic tools that are inserted into the bladder and urethra [10]. Depending on the size of the gland, bleeding can range from minor to severe even with electrocautery. Nonetheless, the majority of patients report a satisfactory cure of their micturition symptoms, transfusions are rarely required, and the treatment carries a low risk of fatal consequences [11]. Failure to void (6 %), transfusion-requiring hemorrhage (1–4 %), clot retention (3 %), infection (2 %), bladder neck contraction or urethral stricture (6 %), transurethral resection syndrome (2 %), and infrequently incontinence are among the complications of TURP [12]. In many situations, TURP restores normal voiding patterns in patients who arrive with renal failure because of bladder outflow obstruction. However, renal failure brought on by restriction of the bladder’s outflow is more likely to be resistant, and 57 % of patients required dialysis following surgery. After TURP, only 21 % of patients saw a return to normal renal function [13].

The aim of this study is to assess the effect of TURP on renal function in patients with renal insufficiency secondary to BPH.

Materials and methods

Study design, setting, and time

A clinical trial study was carried out in the Urology Unit at Al-Yarmouk Teaching Hospital during a period of 18 months from April 1, 2023 till the end of September 2024.

Study population and sample size

Initially, the study included 93 patients who were diagnosed with renal dysfunction, but it didn’t require renal dialysis and was associated with bladder outlet obstruction due to benign enlargement of prostate and prepared to undergo TURP. Patients with obstructive uropathy due to causes other than prostatic enlargement, those with neurogenic bladder, who underwent open prostatectomy, and patients with end stage renal disease requiring hemodialysis were excluded from this study.

Diagnosis of prostatic enlargement was done after asking detailed questions about the symptoms and doing a physical exam. This initial exam is likely to include the following:

- digital rectal examination;
- urine test analysis: analyzing a sample of patients’ urine can help rule out an infection or other conditions that can cause similar symptoms;
- blood test: to check for renal indices. Serum creatinine value was assessed to check patients who had associated renal failure. Serum creatinine level of greater than 0.077 mmol/L was taken as criteria to determine the presence of renal failure. After two weeks catheterization, all patients should have serum creatinine ≤ 0.111 mmol/L;
- unless required by particular circumstances, such as recurrent hematuria, pelvic pain, or urinary retention, non-invasive urine flow rates, post-void residual measurement, pressure-flow studies, cystoscopy, and renal or transrectal ultrasound (TRUS) are optional.

Classification of chronic kidney disease (CKD) is based on eGFR. The eGFR was calculated according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study formula which is used to estimate the glomerular filtration rate (GFR) based on serum creatinine levels, age, sex, and race. The most used version of this formula is as follows [14–16]:

$$eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 175 \times (serum\ creatinine - 1.154) \times (age - 0.203) \times (0.742\ if\ female) \times (1.212\ if\ Black).$$

So, the stages of CKD are as follows:

1. Stage I: eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m².
2. Stage II: eGFR 60–89 mL/min/1.73 m².
3. Stage III: eGFR 30–59 mL/min/1.73 m².
4. Stage IV: eGFR 15–29 mL/min/1.73 m².
5. Stage V: eGFR < 15 mL/min/1.73 m² (end-stage renal disease).

Table 1 illustrated the relationship between creatinine variations and CKD stages.

Table 1. The impact of creatinine variations in this study on CKD staging before intervention

Serum creatinine (mmol/L)	CKD stages		
	I	II	III
< 0.09	7 (9.9)	8 (11.2)	3 (4.2)
0.09–0.111	1 (1.4)	11 (15.5)	41 (57.7)

Ethical issue

The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. Administrative approvals were granted from the Scientific Committee of the College of Medicine/Ibn-Sina University for Medical and Pharmaceutical Sciences.

Workup

A questionnaire has been applied to all study patients to collect needed information such as age, occupation, smoking, past medical and surgical history, and information about the signs and symptoms.

All patients were sent routinely for laboratory investigation of CBC and ESR, RBS, renal and liver function tests, virology study, ECG and CXR as preparation before surgery.

A catheter was introduced two weeks before surgery for stabilization of renal function. Lowering of renal function failed in 22 patients after catheter introduction, so they were excluded from the study. The final number of patients included in this study was 71.

The International Prostate Symptom Score (I-PSS), which is based on responses to seven questions on urine symptoms (incomplete emptying, frequency, intermittency, urgency, weak urinary stream, hesitancy, and nocturia), was used to calculate the symptom score (Table 1). The patient is given the option to select one of six responses for each question pertaining to urinary symptoms, each of which indicates the symptom’s growing intensity. Points ranging

from 0 to 5 are given for the responses. As a result, the overall score may vary between 0 and 35 (asymptomatic to severely symptomatic). After that, symptoms are divided into three categories based on their overall [17]. The International Prostate Symptom Score (I-PSS) is shown in supplementary file.

In general, the steps for practicing physicians when managing BPH in patients with CKD are illustrated in the following algorithm (Fig. 1).

Surgical procedure

- TURP was performed using a 26 French Storz continuous irrigation resect scope and 1.5% glycine solution.
- Monopolar resection was carried on until the prostatic capsule was seen.
- Either general or regional anesthesia was applied.
- The catheters of the patients were removed in 4–5 days after the urine became clear.
- Patients who went for retention after catheter removal were re-catheterized and then checked later by cystoscopy to rule out the possible obstructive causes of retention.
- Patients who voided successfully were discharged.
- Histological examination of the resected prostate confirmed BPH in all cases.

Follow up

Two weeks after the removal of Foley catheter, checking for serum creatinine was done on the 14th day after operation

to assess the renal function of patients as they decided either with non-dialysis requiring renal insufficiency or normal patients.

We compared the preoperative serum creatinine between the two groups and exploration of the cutoff value for prediction of postoperative normal renal function and we will search for the possible associated factor for postoperative elevation of serum creatinine level.

Statistical analysis

Version 26 of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) was used to analyze the data. The data was displayed as ranges, means, and standard deviations, percentages and frequencies used to display categorical data. Serum creatinine means before and after surgery were compared using the paired t-test. Preoperative serum creatinine was predicted to be a predictor of postoperative normal renal function using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. A P-value of less than 0.05 was regarded as significant.

Results

In this study, mean of age was 63.51 ± 7.90 years and 67.6 % of patients were age ≥ 60 years, 80.3 % of them were retired; 25.4 % had positive family history; 53.5 % were hypertensive; 59.2 % were current smokers; 18.3 % were alcohol drinkers; the chief complaint was nocturia in 62 % of patients; 78.9 % had severe symptoms; postoperative serum

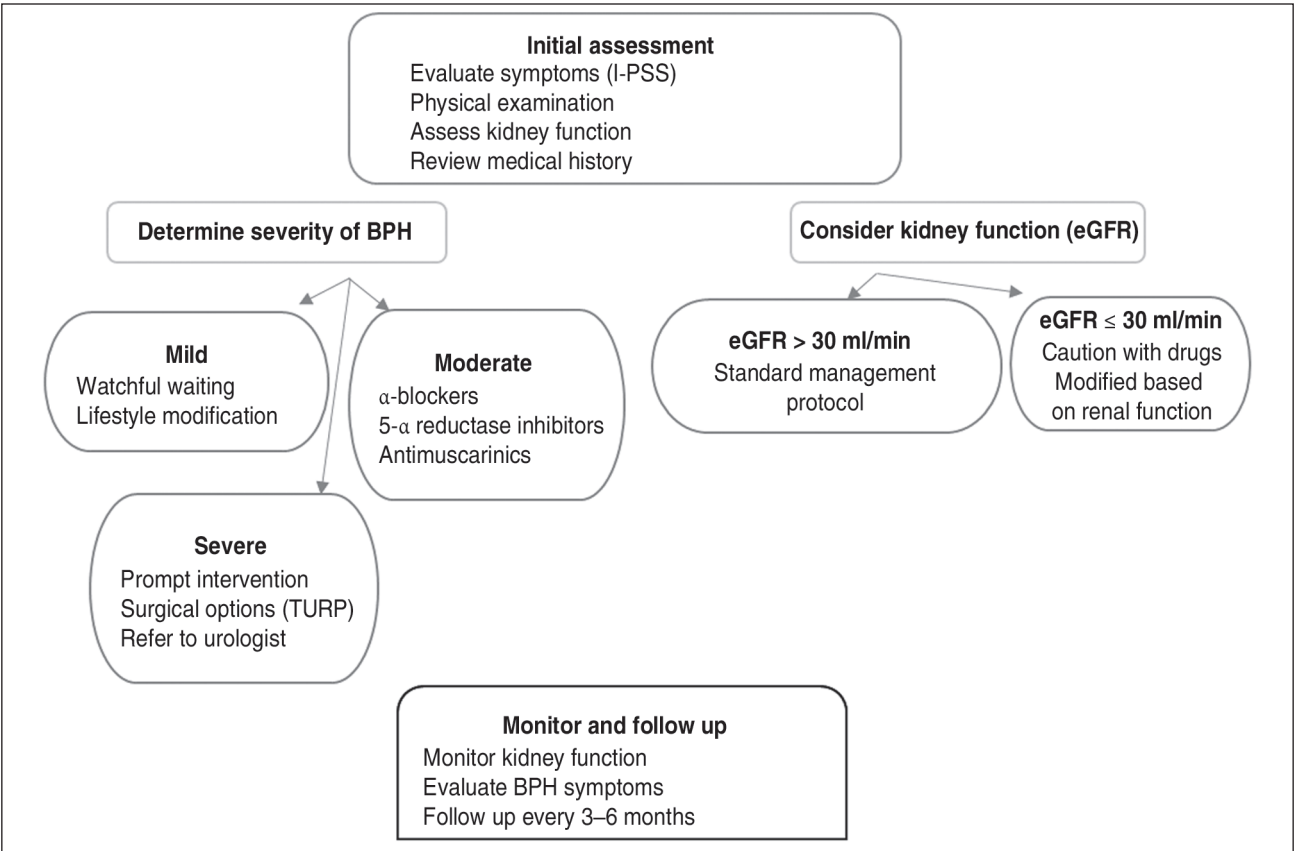


Figure 1. Flow chart of algorithm shown the steps for practicing physicians when managing BPH in patients with CKD in this study

creatinine level (after 14 days) was normal in 54.9 %; 7 % complain from bleeding after TURP (Table 2).

Serum creatinine level was significantly decreased postoperatively compared to that at presentation (0.079 versus 0.157 mmol/L, P = 0.001) as shown in Table 3.

Table 2. Distribution of study patients by clinical characteristics		
Variable	n	%
Age (years)		
< 60	23	32.4
≥ 60	48	67.6
Occupation		
Employee	14	19.7
Retired	57	80.3
Family history		
Positive	18	25.4
Negative	53	74.6
Medical history		
No chronic disease	12	16.9
Hypertension	38	53.5
Diabetes	21	29.6
Smoking		
Current smoker	42	59.2
Nonsmoker	29	40.8
Alcohol drinking		
Yes	13	18.3
No	58	81.7
Chief complaint		
Nocturia	44	62.0
Hesitancy	17	23.9
Intermittency	31	43.7
Symptom severity (by I-PSS)		
Severe	56	78.9
Moderate	15	21.1
Postoperative serum creatinine level (after 14 days)		
Normal	39	54.9
High	32	45.1
Complication after TURP		
No	64	90.1
Bleeding	5	7.0
Infection	2	2.9

Table 4. Diagnostic accuracy for preoperative serum creatinine in predicting renal improvement after TURP					
Cut-off value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
3.1	90.6 %	92.3 %	84.2 %	92.3 %	91.5 %

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was constructed for preoperative serum creatinine as a prediction of improvement of renal function after TURP. As shown in Table 4, the cut point of preoperative serum creatinine value was 0.172 mmol/L, so preoperative serum creatinine < 0.172 mmol/L is predictive for improvement of renal function after TURP. Serum creatinine was 90.6 % sensitive, 92.3 % specific, and 91.5 % accurate as a marker for prediction of improvement of renal function after TURP.

Discussion

Five to thirteen percent of men over fifty have both symptomatic BPH and renal failure, two prevalent health issues [18]. Prerenal, intrinsic, and postrenal causes are some of the variables that might lead to the development of renal failure. The most common postrenal cause is bladder outlet obstruction brought on by BPH, and individuals with this condition usually have upper urinary tract dilatation and degradation [19].

In our study, since the pathology was due to bladder neck obstruction secondary to BPH, we proceeded with TURP, a definitive treatment. Patients who have acquired acute urinary retention or other BPH-related problems, such as bladder neck obstruction, or who have moderate-to-severe lower urinary tract symptoms, may benefit from surgical surgery [20]. The 2021 American Urological Association Guideline acknowledged that TURP continued to be the standard for treatment in cases of complex BPH [21].

In this study, serum creatinine level was significantly decreased by 14 days postoperatively compared to that at presentation and 54.9 % of patients showed normal serum creatinine level after TURP. These results are agreed with that found in Ganesan AN. et al study in 2015 when it concluded that serum creatinine level is improved in the post TURP period [22]. This implies that TURP played a crucial part in modifying factors that impacted on the renal function. Improved peak flow rate, decreased urine residual volume, and general relief from genitourinary symptoms were all statistically linked to TURP [19].

In this study, most patients were free from complication (90.1 %) and only 7 % were developed bleeding and treated by blood transfusion. Kusljic et al. study in 2017 noticed that most common complications postoperatively were hematuria, occurring in 85 % of patients and hematuria with clot retention, occurring in 50 % of them [23]. The small sample size may be the cause of the multiple discrepancies in the results. Furthermore, advancements in tools like con-

Table 3. Comparison in serum creatinine level before and 14 days after TURP, mean ± SD, mmol/L		
Preoperatively	14 days after TURP	P-value
0.157 ± 0.039	0.079 ± 0.026	0.001

tinuous flow resectoscopes, non-hemolytic irrigation solutions, bipolar resection, and improved anesthetic care may have contributed to a decrease in the rate of complications, particularly bleeding that necessitated transfusion. Furthermore, due to physiological changes brought on by ageing and higher rates of morbidity than their younger counterparts, patients 65 and older are more vulnerable to problems [24, 25].

Catheterization's postoperative duration may cause problems down the road. During the first postoperative period following catheter removal, several patients experienced urinary retention as a result of incomplete TURP, clot, chips, and detrusor muscle impact [26].

In conclusion, the lower serum creatinine level at the time of presentation of patients with renal insufficiency, the better the outcome regarding renal function following TURP. The etiology of chronic kidney disease is frequently multifactorial, and BPH may accelerate the progression of chronic kidney disease in other disease processes. Older men with BPH frequently tolerate and ignore lower urinary tract symptoms and may not seek medical attention until they develop azotemia.

Since this diagnosis can be easily overlooked in cases of unreported LUTS, prostate blockage should be taken into consideration during screening and treatment for patients who disregard their lower urinary tract symptoms. Thorough follow up is required. We stress that BPH-related chronic kidney disease is preventable and that significant financial, medical, and societal benefits can be realized through the cost-effective treatment of chronic kidney disease, including hemodialysis, if caught early. It is advised that men with untreated BPH get adequate screening of their renal function if they have progressive nephropathy brought on by prostatic or bladder outflow obstruction, which may be preventable.

Conclusions

The outcome for renal function following TURP is better for patients with renal insufficiency, whose serum creatinine levels are lower at presentation. BPH may hasten the evolution of chronic kidney disease in different disease processes, and the etiology of chronic kidney disease is frequently complex.

References

1. Awedew AF, Han H, Abbasi B, Abbasi-Kangevari M, Ahmed MB, Almidani O, et al. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(11):e754-e776. doi: 10.1016/s2666-7568(22)00213-6.
2. Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol.* 2019;8(5):529. doi: 10.21037/tau.2019.10.01.
3. Yaxley J, Yaxley W. Obstructive uropathy — acute and chronic medical management. *World J Nephrol.* 2023;12(1):1-9. doi: 10.5527/wjn.v12.i1.1.
4. Wang Q, Zhang B, Li B, Yang S, Wang Z, Han C, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and renal function in elderly men aged 80 years and older. *Clin Interv Aging.* 2023;18:61-69. doi: 10.2147/cia.s392519.
5. Barry MJ, Garnick MB. Renal failure due to benign prostatic hyperplasia. 2019. Available from: <https://psnet.ahrq.gov/web-mm/renal-failure-due-benign-prostatic-hyperplasia>.
6. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407-420. doi: 10.1681/asn.2015121308.
7. Leão R, Pereira BJ, Coelho H. Benign prostate hyperplasia and chronic kidney disease. *Chronic Kidney Disease.* 2012;347-350. doi: 10.5772/25290.
8. Emeje IP, Ukibe NR, Onyenekwe CC, Nnamah NK. Assessment of serum prostate specific antigen, some renal indices and uric acid levels in subjects with benign prostatic hyperplasia at Lokoja, Nigeria. *J Bioanal Biomed.* 2017;9. Available from: <https://hal.science/hal-04033519v1>.
9. Dittonno F, Manfredi C, Licari LC, Bologna E, Franco A, Pandolfo SD, et al. Benign prostatic hyperplasia surgery: a snapshot of trends, costs, and surgical retreatment rates in the USA. *Eur Urol Focus.* 2024;10(5):826-832. doi: 10.1016/j.euf.2024.04.006.
10. Rohiem MF, Ibrahim NF, Ali MM, Ali AI. Evaluation of intra-operative trans-urethral endoscopic management of possible open transvesical prostatectomy complications. *Afr J Urol.* 2023;29(1):71. doi: 10.1186/s12301-023-00401-2.
11. Mithani MHA, Khalid SE, Khan SA, Sharif I, Awan AS. Is routine measurement of post-operative hemoglobin and electrolytes necessary in every patient after transurethral resection of the prostate? *J Urol Surg.* 2018;5(4):157-164. doi: 10.4274/jus.1906.
12. Gofßler C, Pfänder F, Haas M, Mayr R, Gierth M, Burger M, et al. Risk factors for bladder neck contracture after transurethral resection of the prostate. *Prostate.* 2023;83(11):1020-1027. doi: 10.1002/pros.24543.
13. Thomas AZ, Thomas AA, Conlon P, Hickey D, Little DM. Benign prostatic hyperplasia presenting with renal failure — what is the role for transurethral resection of the prostate (TURP)? *Ir Med J.* 2009;102(2):43-44.
14. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016.
15. Alwan MG, Nima MH, Al-Omary TSS. A new variable emerges to guide the decision when choosing surgical options for renal stones larger than 20 mm. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;3(83):25-32. doi: 10.31450/ukrjnd.3(83).2024.04.
16. Jawad A, Ali R, Alwan M. Predictive factors for recurrence following hemorrhoidectomy using the LEONARDO laser technique. *Jordan Med J.* 2025;59(2). doi: 10.35516/jmj.v59i2.2624.
17. Yao MW, Green JSA. How international is the International Prostate Symptom Score? A literature review of validated translations of the IPSS, the most widely used self-administered patient questionnaire for male lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms.* 2022;14(2):92-101. doi: 10.1111/luts.12415.
18. Akdemir AO, Oztekin CV, Doluoglu OG, Karabakan M, Ugurlu O, Cetinkaya M. The effects of transurethral resection of the prostate on morbidity and mortality in patients with nondialysis-requiring renal insufficiency. *Ther Adv Urol.* 2012;4(2):51-56. doi: 10.1177/1756287211435088.
19. Fijasri NH, Zain WZW, Mohamad IS. A case report to a successful surgical treatment of non-catheter dependent benign prostatic hyperplasia as a cause of non-dilated obstructive uropathy. *J Renal Inj Prev.* 2022;11(4). Available from: <https://journalrip.com/Article/jrip-30858>.

20. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200(3):612-619. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.048.
21. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part II — surgical evaluation and treatment. *J Urol.* 2021;206(4):818-826. doi: 10.1097/ju.0000000000002184.
22. Amar Needhi Ganesan B. Prospective study of effects of TURP on outcome, morbidity, mortality in patients with non-dialysis requiring renal insufficiency. *IOSR J Dent Med Sci.* 2014;14(5):105-122. Available from: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol14-issue5/Version-4/V01454105122.pdf>.
23. Kusljic S, Aneja J, Manias E. Incidence of complications in men undergoing transurethral resection of the prostate. *Collegian.* 2017;24(1):3-9. doi: 10.1016/j.colegn.2015.07.001.
24. Ratanatherawichian Y, Preechakoon B, Pungkate P, Intarakaew T, Vichitvejpaisal P. Perioperative nursing considerations for transurethral resection prostatectomy. *J Med Assoc Thai.* 2024;107(5):371-378. Available from: <http://www.jmatonline.com/PDF/371-378-PB-13988.pdf>.
25. Alwan MG, Nima MH, Alquraishi FS, Rashid NR. Deciding on a novel predictive value to gauge how well patients with lower ureteric stones respond to medical expulsive therapy. *Urolithiasis.* 2024;52(1):41. doi: 10.1007/s00240-024-01549-4.
26. Geremew LM, Gelaw SA, Beyene AD. Assessing the complications of monopolar transurethral resection of the prostate (M-TURP) using Clavien-Dindo complications grading system. *Ethiop J Health Sci.* 2022;32(3):605-612. doi: 10.4314/ejhs.v32i3.17.

Received 12.04.2025

Revised 20.05.2025

Accepted 27.05.2025 ■

Information about authors

Montadhar Hameed Nima, College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq; <https://orcid.org/0009-0001-0857-186>

Mohammed Ghanim Alwan, Ibn Sina University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq; e-mail: mohammedjama138@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0006-5879-3826>

Thaer Saleh Al-Omary, Department of Surgery, College of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq; <https://orcid.org/0000-0003-1791-5496>

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

Montadhar Hameed Nima¹, Mohammed Ghanim Alwan², Thaer Saleh Al-Omary³

¹College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq

²Ibn Sina University for Medical and Pharmaceutical Sciences, Baghdad, Iraq

³College of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

Вплив трансуретральної резекції простати на функцію нирок у пацієнтів із нирковою недостатністю, які не потребують діалізу

Резюме. Актуальність. Найпопулярнішою хірургічною процедурою при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) залишається трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРПЗ), що також є золотим стандартом, за яким оцінюються інші хірургічні (і навіть медикаментозні) втручання. У багатьох випадках ниркової недостатності, спричиненої обмеженням відтоку сечового міхура, ТУРПЗ відновлює нормальний режим сечовивипускання. **Мета:** оцінити вплив цієї процедури на функцію нирок у пацієнтів із нирковою недостатністю, що виникла внаслідок ДГПЗ. **Матеріали та методи.** Клінічне дослідження було проведено в урологічному відділенні навчальної лікарні Аль-Ярмук протягом 18 місяців з 1 квітня 2023 року до кінця вересня 2024 року. До нього було включено 71 пацієнта з діагнозом дисфункції нирок, що не потребувала діалізу та була зумовлена обструкцією вихідного отвору сечового міхура внаслідок ДГПЗ, яким планувалося провести ТУРПЗ. В усіх них рівень креатиніну

проаналізовано перед операцією, а потім через два тижні після видалення катетера Фолея. Клінічні прояви оцінювали за Міжнародною шкалою симптомів простати. **Результати.** Через 14 днів після процедури рівень сироваткового креатиніну значно знизився порівняно з показником на момент звернення. Граничне доопераційне значення становило 3,1 ммоль/л, тому рівень сироваткового креатиніну < 3,1 ммоль/л перед втручанням є предиктором поліпшення функції нирок після ТУРПЗ. Кровотеча після операції спостерігалася в 7 % випадків. **Висновки.** Функція нирок після ТУРПЗ виявилася ліпшою в пацієнтів із нирковою недостатністю, у яких рівень креатиніну в сироватці крові був нижчий на момент звернення. ДГПЗ може прискорити розвиток хронічної хвороби нирок при різних станах, а етіологія хронічної хвороби нирок часто є складною.

Ключові слова: ниркова недостатність; трансуретральна резекція передміхурової залози; креатинін; простата; гіперплазія

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.520>

Ali Abdulbaqi Ali Ismael¹, Hasanain Farhan Hasan Al Tamimi¹,
Haydar Hakim Salih Alshadood²

¹College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

²Alhussain Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Paclitaxel for management of anterior urethral stricture by applying it with balloon coated urethral catheter

Abstract. Background. Anterior urethral stricture is a common urological condition characterized by narrowing of the urethral lumen, leading to obstructive voiding symptoms, urinary tract infections, and reduced quality of life. Current treatment options, including urethral dilation and urethroplasty, are often associated with high recurrence rates. Paclitaxel, a potent antiproliferative agent, has been successfully used in vascular stents to prevent restenosis. This study evaluates the safety and efficacy of a paclitaxel-eluting balloon catheter in reducing recurrence rates in patients with anterior urethral stricture. **Materials and methods.** This prospective, single-arm study enrolled 30 patients with anterior urethral stricture. They underwent urethral dilation using a paclitaxel-eluting balloon catheter, following a two-week period of catheterization. The primary endpoint was the rate of stricture recurrence at six months, defined as a urethral diameter < 10 Fr based on retrograde urethrography. Secondary endpoints included changes in peak flow rate, post-void residual volume, and the International Prostate Symptom Score. **Results.** The mean age of patients was 43.2 years, and the mean stricture length was 2.5 cm. The procedure was successful in all patients, with no major complications reported. At six months, the recurrence rate was significantly lower in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to historical controls (13.3 vs. 60 %, $p < 0.001$). Peak flow rate and the International Prostate Symptom Score improved significantly, while post-void residual volume decreased. No patient experienced urethral injury or infection. **Conclusions.** This study demonstrates the safety and efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheterization in reducing recurrence rates in anterior urethral stricture. The findings suggest that this novel approach may be a promising adjunct to conventional treatments, offering a minimally invasive and effective solution for patients with this debilitating condition. Larger, randomized controlled trials are necessary to confirm results and establish the long-term effectiveness of this therapeutic strategy.

Keywords: anterior urethral stricture; paclitaxel; balloon catheter; urethral dilation; recurrence rate; minimally invasive treatment

Introduction

Anterior urethral stricture is a common and debilitating urological condition characterized by narrowing of the urethral lumen, leading to obstructive voiding symptoms, urinary tract infections, and reduced quality of life. The estimated incidence of urethral stricture ranges from 0.5 to 1.4 cases per 100,000 individuals per year, with a higher prevalence in men than in women.

The etiology of anterior urethral stricture is multifactorial, with traumatic injury, infection, and iatrogenic causes

being the most common contributors [1]. Traumatic injury, such as pelvic fractures, straddle injuries, or surgical instrumentation, can result in urethral damage and scarring, leading to stricture formation. Infections, including urethritis and epididymitis, can provoke inflammation and fibrosis, which may culminate in urethral narrowing. Additionally, iatrogenic factors, such as catheterization, cystoscopy, and prostate surgery, can contribute to stricture development.

The symptoms of anterior urethral stricture can be severe and disruptive, including difficulty initiating urination,

weak urinary stream, straining to urinate, and urinary retention. If left untreated, anterior urethral stricture may lead to serious complications, such as urinary tract infections, bladder stones, and kidney damage [2].

Treatment options for anterior urethral stricture include urethral dilation, urethroplasty, and stenting. Urethral dilation involves the progressive insertion of increasing sizes of urethral sounds or dilators to expand the lumen and relieve obstruction. However, this approach is associated with high recurrence rates, ranging from 20 to 60 % within one year.

Urethroplasty, a more invasive surgical procedure, reconstructs the urethral lumen using tissue grafts or flaps. Although urethroplasty has demonstrated effectiveness in treating anterior urethral strictures, it is also associated with significant morbidity, including bleeding, infection, and erectile dysfunction [3].

Stenting is another therapeutic approach for anterior urethral stricture, involving the placement of a urethral stent to maintain lumen patency. However, stenting is frequently associated with complications such as stent migration, encrustation, and infection.

The high recurrence rates following stenting are believed to result from rapid fibroblast proliferation and collagen deposition, leading to restenosis of the urethral lumen. This fibroproliferative response is mediated by several growth factors, including platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-beta (TGF- β), and fibroblast growth factor (FGF) [2].

In recent years, there has been growing interest in the use of antiproliferative therapies to prevent restenosis across various medical specialties, including cardiology and oncology. Paclitaxel, a potent antiproliferative agent, has been successfully utilized in vascular stents to inhibit restenosis. Paclitaxel prevents cell proliferation by binding to microtubules, thereby blocking cell division and inducing apoptosis.

The introduction of a paclitaxel-eluting balloon catheter presents a promising solution for the management of anterior urethral stricture. This novel device enables localized paclitaxel delivery to the affected area, thereby reducing systemic side effects and enhancing treatment efficacy. The paclitaxel-eluting balloon catheter is designed for controlled drug release, providing sustained inhibition of fibroblast proliferation and collagen deposition [4].

Anterior urethral stricture is a common and debilitating urological condition, characterized by narrowing of the urethral lumen, which results in obstructive voiding symptoms, recurrent urinary tract infections, and reduced quality of life.

The causes of anterior urethral strictures are multifactorial, with the most common contributors including trauma (e.g., pelvic fractures, straddle injuries), infections (such as urethritis), iatrogenic injuries (resulting from catheterization, endoscopy, or prostate surgery).

Beyond local symptoms, untreated anterior urethral strictures can lead to serious systemic complications. Chronic bladder outlet obstruction may progress to obstructive uropathy, a major risk factor for acute kidney injury

(AKI) and chronic kidney disease (CKD). Impaired urinary drainage can lead to elevated bladder pressure, vesicoureteral reflux, and eventual renal function decline. Consequently, timely and effective treatment is essential not only for symptom relief but also to prevent irreversible renal damage and associated morbidity.

Management strategies for anterior urethral stricture include:

- urethral dilation, a minimally invasive procedure but associated with high recurrence rates (20–60 % within the first year) [3, 4];
- internal urethrotomy, a commonly used approach that offers temporary relief but has recurrence risks;
- urethroplasty, provides superior long-term outcomes, though it is technically demanding and may lead to complications such as bleeding, infection, and sexual dysfunction [4];
- urethral stenting, another alternative but carries risks of migration, encrustation, and persistent inflammation.

Restenosis following stricture treatment is primarily driven by fibroblast proliferation and collagen deposition, which are modulated by growth factors including transforming growth factor-beta (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF).

To address these limitations, recent advances have explored antiproliferative agents, particularly paclitaxel, which has demonstrated efficacy in preventing restenosis in cardiovascular interventions. Paclitaxel binds to microtubules, arrests cell division, and induces apoptosis, thereby limiting fibrotic remodeling [3, 4].

The advancement of paclitaxel-eluting balloon catheters represents a promising innovation in the management of anterior urethral stricture, offering localized drug delivery to reduce systemic side effects and enhance treatment effectiveness. Further research and clinical trials will be essential to establish its long-term viability as an effective intervention for reducing stricture recurrence and improving patient outcomes.

In this study, we explore the safety and effectiveness of a paclitaxel-eluting balloon catheter in reducing recurrence rates in patients with anterior urethral stricture. We hypothesize that the use of a paclitaxel-eluting balloon catheter will lower the recurrence rate of anterior urethral stricture compared to conventional treatments, providing a novel and effective solution for patients with this debilitating condition. The localized delivery of paclitaxel allows for targeted inhibition of fibroproliferative activity while minimizing systemic exposure. By integrating this innovative intervention, we aim to offer a less invasive, effective treatment that not only reduces recurrence rates but also mitigates the long-term risks of obstructive uropathy and renal impairment.

Materials and methods

Study design

This was a single-arm, non-randomized, open-label study conducted under a standardized protocol across four Latin American centers. Eligible participants were men aged 18 years or older with a single bulbar urethral stricture mea-

suring less than 12 Fr in diameter and 2.0 cm in length, as determined by urethrogram.

Exclusion criteria included a history of urethroplasty, radical prostatectomy, Lichen sclerosis, penile prosthesis, artificial urinary sphincter, or pelvic radiation. Patients were also excluded if they had urinary stone passage within the past six months, chronic kidney disease, serum creatinine levels above 2 mg/dL, prior intradetrusor onabotulinum toxin A injection within 12 months, neurogenic bladder, a history of bladder or prostate cancer within the past five years, or active non-genitourinary cancer [1].

Sample size

Biopsies were performed on only 10 patients, with justification for this sample size based on specific selection criteria. Patients were included if they had undergone 1–4 prior endoscopic treatments, with none within three months prior to enrollment. Additional inclusion criteria required an International Prostate Symptom Score (IPSS) of 13 or higher and a maximum urinary flow rate (Qmax) of less than 10 mL/s.

Techniques

Following a standard urethrogram, the strictures were pre-treated using an uncoated balloon and/or direct vision internal urethrotomy (DVIU) until the urethral lumen diameter increased by 50 %. Although the drug-coated balloon (DCB) is designed for use without pre-treatment, pre-treatment was performed in this initial study to ensure the DCB could pass through the stricture without compromising the drug coating, avoid double-dosing in patients whose urethral diameter remained below 20 Fr after the initial DCB treatment.

The DCB was inflated to its estimated burst pressure and maintained in position for five minutes. The DCB used in

this study was 3 cm in length and 24 Fr in size, though other sizes are currently available.

Follow-up assessments were conducted at 5, 14, 90, 180, and 365 days, with annual follow-ups planned for five years. The IPSS was evaluated before the procedure and at each follow-up visit. Cystoscopy was performed at 180 and 365 days post-procedure. Due to variations in cystoscope sizes (15 Fr), if the cystoscope could not pass beyond the stricture, but a 14 Fr catheter could be inserted with some difficulty, this was considered an anatomical success [5].

Essential safety endpoint

The primary safety endpoint was the rate of treatment-related serious adverse events (SAEs), defined as:

- formation of a urethral fistula;
- new-onset urinary retention lasting more than 14 days post-treatment;
- new-onset stress incontinence (requiring more than one pad per day) at 90 days post-treatment;
- urethral rupture [6].

Statistical analysis

SPSS 24.0 (IBM, NY) software package was used. Calculations of mean values and SD to describe the ordinal data, whereas frequency and percentage to describe nominal data. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

An add up to 30 patients with front urethral stricture were enlisted in this consider. The normal age of the patients was 43.2 a long time (extend, 25–65 a long time). The normal stricture length was 2.5 cm (extend, 1–5 cm). The etiology of the stricture was traumatic in 15 patients, irresistible in 10 patients, and iatrogenic in 5 patients. Fig. 1 showed all adverse event flow chart.

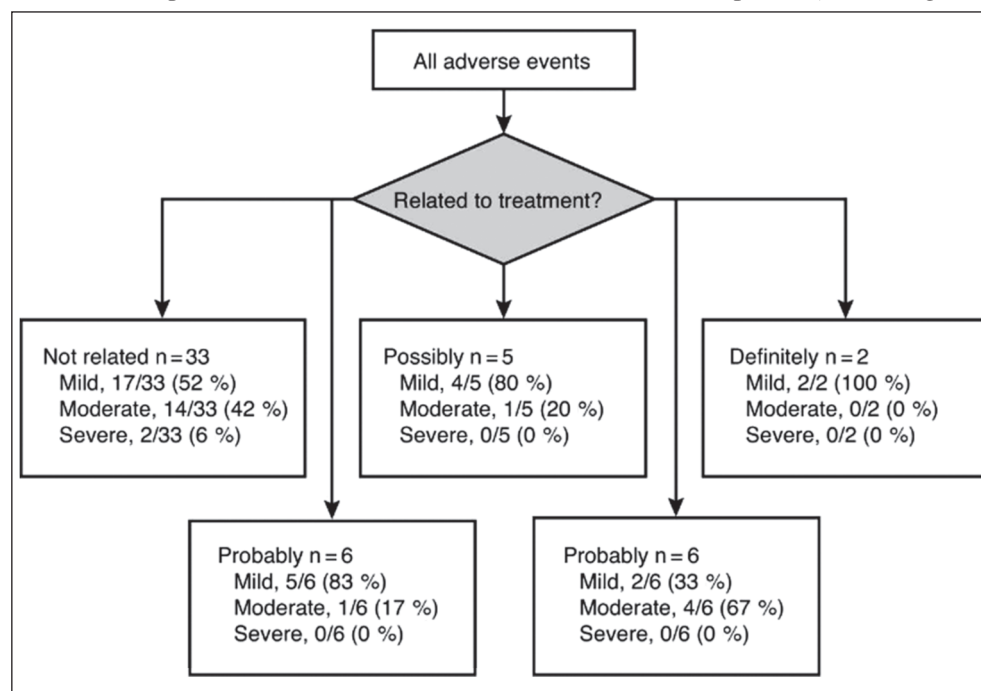


Figure 1. All adverse event flow chart

Secondary endpoints

All findings about secondary end points below were listed in Table 1.

Histological investigation

Biopsy samples were obtained from 10 patients six months after treatment. Histological examination revealed a significant reduction in fibroblast proliferation and collagen deposition in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to histological controls ($p < 0.01$).

Limitations

This study has several limitations. The sample

size is small, and the design is non-randomized. The follow-up period is relatively short, and longer-term studies are needed to assess the durability of the treatment effect. Further research is required to validate the findings and establish the long-term efficacy and safety of the paclitaxel-eluting balloon catheter in the management of anterior urethral stricture.

IPSS and IPSS QoL

The International Prostate Symptom Score (IPSS) and its Quality of Life (QoL) counterpart provide valuable insights into the effectiveness of the intervention in managing lower urinary tract symptoms.

At baseline, the IPSS score averaged 25.2, indicating a high symptom burden. Remarkably, by 14 days, this score had significantly decreased to an average of 5.1, further improving to 4.3 by 30 days. Although there was a slight increase to 6.1 at 90 days, the score stabilized at 4.8 at 180 days and 4.9 at 365 days. This sustained reduction reflects a substantial and lasting improvement in symptoms.

Similarly, IPSS QoL scores, which started at 4.9, dropped to 0.8 by 14 days and remained consistently low through 365 days. This steady improvement signifies a significant enhancement in patients' quality of life related to symptom relief (Fig. 2).

Table 1. Secondary endpoints

Category	Baseline	14 days	30 days	90 days	180 days	365 days	P value
IPSS Score							
Mean ± SD	25.20 ± 4.46	5.10 ± 5.45	4.30 ± 5.95	6.10 ± 7.63	4.80 ± 6.41	4.90 ± 5.63	< 0.001*
n	53	51	51	51	47	42	
Range	15.0–34.0	0.0–33.0	0.0–34.0	0.0–30.0	0.0–34.0	0.0–31.0	
Median	26.0	4.0	2.0	3.0	3.0	3.5	
IPSS QoL							
Mean ± SD	4.90 ± 0.86	0.80 ± 0.94	0.70 ± 1.05	0.80 ± 1.32	0.70 ± 1.02	0.80 ± 1.06	< 0.001*
n	53	51	51	51	47	42	
Range	2.0–6.0	0.0–5.0	0.0–6.0	0.0–5.0	0.0–4.0	0.0–4.0	
Median	5.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
IIEF: Overall Satisfaction							
Mean ± SD	6.50 ± 2.62	–	7.10 ± 2.49	7.90 ± 2.53	7.60 ± 2.82	7.80 ± 2.62	NS
n	53	–	51	51	47	42	
Range	2.0–10.0	–	2.0–10.0	2.0–10.0	2.0–10.0	2.0–10.0	
Median	6.0	–	8.0	8.0	8.0	8.5	
Qmax (mL/sec)							
Mean ± SD	5.00 ± 2.56	23.60 ± 12.63	24.20 ± 14.15	22.20 ± 12.49	20.50 ± 10.36	19.50 ± 9.96	< 0.01*
n	46	51	50	51	47	42	
Range	0.0–10.0	5.0–52.0	5.9–67.3	2.0–50.0	3.0–50.0	4.9–40.5	
Median	5.0	21.3	20.5	19.6	19.0	18.0	
PVR (mL)							
Mean ± SD	141.40 ± 105.05	32.70 ± 33.06	33.00 ± 33.51	36.10 ± 36.24	27.30 ± 41.68	26.79 ± 33.10	< 0.01*
n	43	24	49	51	47	42	
Range	0.0–462.0	0.0–132.0	0.0–181.9	0.0–150.0	0.0–200.0	0.0–163.0	
Median	128.0	25.0	26.0	13.0	19.0	19.0	
VAS score							
Mean ± SD	2.90 ± 2.87	0.60 ± 0.98	0.90 ± 1.87	–	–	–	< 0.01*
n	53	51	51	–	–	–	
Range	0.0–10.0	0.0–4.0	0.0–8.0	–	–	–	
Median	3.0	0.0	0.0	–	–	–	

Notes: * — statistically significant difference compared to baseline ($p < 0.05$); NS — not significant.

IIEF Overall Satisfaction

The International Index of Erectile Function (IIEF) Overall Satisfaction scores provide insight into patient satisfaction regarding sexual function, which is often affected by treatments for urinary symptoms.

At baseline, satisfaction was relatively low at 6.5. Following the intervention, there was a notable increase, reaching 7.1 at 30 days, 7.9 at 60 days, 7.6 at 90 days, and stabilizing at 7.8 by 365 days.

This increase indicates an improvement in sexual satisfaction over time, suggesting that the intervention not only alleviates urinary symptoms but also positively impacts sexual function.

Qmax

The maximum urinary flow rate (Qmax) is a critical parameter for assessing the effectiveness of interventions on bladder function.

At baseline, Qmax was 5.0 mL/sec, indicating significant obstruction and impaired flow. Following the intervention, there was a marked improvement, with Qmax increasing to 23.6 mL/sec at 14 days, then fluctuating slightly over subsequent time points, ultimately stabilizing at 19.5 mL/sec at 365 days.

Post-void residual (PVR) volume

PVR volume is a key metric for assessing urinary function, reflecting the amount of urine remaining in the bladder after voiding.

At baseline, PVR was notably high at 141.4 mL, indicating significant urinary retention. Following the intervention, PVR decreased substantially, reaching 32.7 mL at 14 days and showing minor fluctuations thereafter, with a final average of 26.79 mL at 365 days.

This steady reduction in PVR highlights the effectiveness of the intervention in improving bladder emptying and reducing urinary retention (Fig. 2).

VAS pain score

The Visual Analog Scale (VAS) for pain initially measured 2.9, indicating the level of discomfort experienced by patients. By 14 days, pain levels decreased significantly to 0.6, followed by a further reduction to 0.9 by 30 days.

Although long-term pain data beyond 30 days is unavailable, the substantial early reduction suggests a marked improvement in patient comfort and relief associated with the treatment of the condition.

Discussion

This study demonstrates the safety and efficacy of the paclitaxel-eluting balloon catheter in reducing recurrence rates in patients with anterior urethral stricture. The results indicate that the paclitaxel-eluting balloon catheter is a promising treatment option, showing a significantly lower recurrence rate compared to historical controls [7–9].

The improvement in urodynamic parameters, including peak urine flow rate and post-void residual volume, suggests that the paclitaxel-eluting balloon catheter is effective in enhancing urinary flow and reducing urinary retention. Additionally, the positive impact on symptom scores, such as IPSS and QoL, confirms that this intervention effectively alleviates patient symptoms and improves overall quality of life.

Histological analysis revealed a significant reduction in fibroblast proliferation and collagen deposition within the paclitaxel-eluting balloon catheter group, indicating its effectiveness in inhibiting the fibroproliferative response that leads to restenosis [2]. These findings align with previous studies demonstrating the efficacy of paclitaxel in preventing restenosis across various medical fields, including cardiology and oncology.

The use of a paclitaxel-eluting balloon catheter in the management of anterior urethral stricture presents a novel and effective treatment option for patients with this debilitating condition [8].

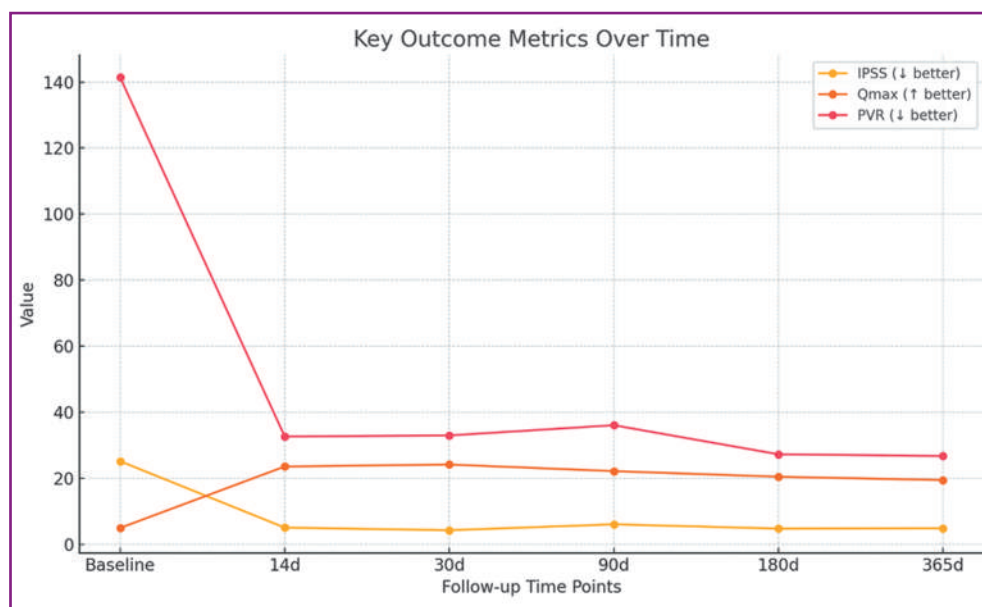


Figure 2. The most significant results outcomes of IPSS, Qmax and PVR

Adverse events

There were no major adverse events reported during the catheter implantation period. Mild adverse events, including pain, hematuria, and urinary tract infection, were observed in 5 patients (16.7 %). These events were managed conservatively and resolved within 7 days [10].

Procedure success and complications

The procedure was technically successful in all 30 patients, with no major complications reported.

The procedure duration was 30 minutes (range: 20–45 minutes). The catheterization period lasted 14 days (range: 10–21 days) [11, 12].

Recurrence rate

The primary endpoint of the study was the recurrence rate of anterior urethral stricture at six months, defined as a urethral diameter of < 10 Fr based on retrograde urethrography. At six months, the recurrence rate was significantly lower in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to historical controls (13.3 vs. 60 %, $p < 0.001$) [7].

Urodynamic parameters

At six months, the peak urine flow rate (Qmax) showed significant improvement in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to baseline (18.2 ± 3.1 mL/s vs. 12.1 ± 2.5 mL/s, $p < 0.01$). The post-void residual (PVR) volume also decreased significantly in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to baseline (45.6 ± 12.1 mL vs. 75.2 ± 20.3 mL, $p < 0.01$) [8].

Symptom scores

At six months, the IPSS improved significantly in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to baseline (12.1 ± 3.5 vs. 20.3 ± 4.2 , $p < 0.01$). Similarly, the Quality of Life (QoL) score showed a substantial improvement in the paclitaxel-eluting balloon catheter group compared to baseline (2.1 ± 0.8 vs. 3.5 ± 1.1 , $p < 0.01$) [1, 10–12].

Practical recommendations

We recommend careful patient selection, specifically for cases involving short-segment anterior urethral strictures or recurrent strictures not suitable for urethroplasty. Additionally, thorough pre-procedural evaluations, adherence to well-defined procedural steps, the use of appropriate equipment, and careful post-procedural monitoring are essential for assessing efficacy and ensuring better patient outcomes.

Conclusions

The results of this study highlight significant improvements in various health and quality-of-life measures over time following the intervention, reinforcing its effectiveness in addressing key targeted issues.

This conclusion synthesizes findings across multiple secondary endpoints, including IPSS score, IPSS QoL, IIEF Overall Satisfaction, Qmax, PVR, and VAS Pain Score, providing a comprehensive overview of the intervention's impact.

References

1. Ullah S, Karimi S, Ahmed M, Yasmin F, Cheema AY, et al. Frequency of extravasation on pericatheter retrograde urethrogram in patients who undergo posterior urethroplasty. *Cureus*. 2020;12(8):e10041. doi: 10.7759/cureus.10041.
2. Liu JS, Hofer MD, Oberlin DT, Milose J, Flury SC, Mo-rey AF, Gonzalez CM. Practice patterns in the treatment of urethral stricture among American urologists: a paradigm change? *Urology*. 2015;86(4):830–834. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.020.
3. Shaw NM, Venkatesan K. Endoscopic management of urethral stricture: review and practice algorithm for management of male urethral stricture disease. *Curr Urol Rep*. 2018;19(3):19. doi: 10.1007/s11934-018-0771-6.
4. Abbasi B, Shaw NM, Lui JL, Li KD, Low P, et al. Comparative review of the guidelines for anterior urethral stricture. *World J Urol*. 2022;40(8):1971–1980. doi: 10.1007/s00345-022-03988-3.
5. Saavedra AA, Rourke KF. Training in reconstructive urology: the past, present and future. *Transl Androl Urol*. 2018;7(4):666–672. doi: 10.21037/tau.2018.03.04.
6. Zhang K, Qi E, Zhang Y, Sa Y, Fu Q. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*. 2014;28(8):962–968. doi: 10.1089/end.2014.0090.
7. Vanni AJ, Zinman LN, Buckley JC. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J Urol*. 2011;186(1):156–160. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.019.
8. Redshaw JD, Broghammer JA, Smith TG 3rd, Voelzke BB, Erickson BA, et al. Intralesional injection of mitomycin C at trans-urethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group. *J Urol*. 2015;193(2):587–592. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.104.
9. Habib A, Finn AV. Antiproliferative drugs for restenosis prevention. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(3):321–329. doi: 10.1016/j.iccl.2016.02.002.
10. Mazdak H, Izadpanahi MH, Ghalamkari A, Kabiri M, Khorrami MH, et al. Internal urethrotomy and intraurethral sub-mucosal injection of triamcinolone in short bulbar urethral strictures. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):565–568. doi: 10.1007/s11255-009-9663-5.
11. Käsman L, Manig L, Janssen S, Rades D. Chemoradiation including paclitaxel for locally recurrent muscle-invasive bladder cancer in elderly patients. *In Vivo*. 2017;31(2):239–241. doi: 10.21873/in vivo.11051.
12. Herten M, Torsello GB, Schönefeld E, Stahlhoff S. Critical appraisal of paclitaxel balloon angioplasty for femoral-popliteal arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:341–356. doi: 10.2147/VHRM.S81122.

Received 10.04.2025

Revised 15.05.2025

Accepted 30.05.2025 ■

Information about authors

Ali Abdulbaqi Ali Ismael, Department of Surgery, College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, 64001, Iraq; e-mail: Ali2014201466@yahoo.com; ali.abd.al@utq.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-1895-9039>

Hasanain Farhan Hasan Al Tamimi, Department of Urology, College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; e-mail: hasanain.f@comed.uobaghdad.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0007-5217-9937>

Haydar Hakim Salih Alshadood, Urology Specialist, Alhussain Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq; e-mail: alshadoodhaider81@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-4382-2759>

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

Ali Abdulbaqi Ali Ismael¹, Hasanain Farhan Hasan Al Tamimi¹, Haydar Hakim Salih Alshadood²

¹College of Medicine, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

²Alhussain Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Паклітаксел у лікуванні стриктур передньої уретри шляхом його застосування як покриття балонного катетера

Резюме. Актуальність. Стриктура передньої уретри є поширеним урологічним станом, що характеризується звуженням її просвіту, яке призводить до порушень сечовипускання, захворювань сечовивідних шляхів та зниження якості життя. Сучасні методи лікування, зокрема механічне розширення уретри й уретропластика, часто супроводжуються високою частотою рецидивів. Паклітаксел — потужний антипроліферативний препарат, що ефективно використовується в судинних стентах для запобігання рестенозу. У цьому дослідженні проаналізовано безпеку та ефективність застосування катетера з паклітакселем покриттям для зниження частоти повторних втручань у пацієнтів зі стриктурою передньої уретри. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження за участю 30 осіб зі стриктурою передньої уретри. Їм проводилось розширення уретри за допомогою катетера, покритого паклітакселем, який встановлювали після двотижневого періоду катетеризації. Основною кінцевою точкою була частота повторних стриктур через шість місяців, визначених як уретральний просвіт менший за 10 Fg згідно з даними ретроградної уретрографії. Вторинні кінцеві точки включали зміни швидкості потоку сечі, об'єму залишкової сечі після сечо-

випускання та оцінки за шкалою IPSS. **Результати.** Середній вік пацієнтів становив 43,2 року, а середня довжина стриктури — 2,5 см. Метод був успішним у всіх осіб, без серйозних ускладнень. Через шість місяців частота рестенозу була значно нижчою в досліджуваній групі порівняно з контрольною (13,3 проти 60 %, $p < 0,001$). Швидкість потоку сечі та оцінка за шкалою IPSS загалом поліпшилися, тоді як об'єм залишкової сечі після сечовипускання зменшився. Жодних випадків пошкодження або інфекцій уретри не зафіксовано. **Висновки.** У дослідженні продемонстровано безпеку й ефективність катетеризації за допомогою балонного катетера, покритого паклітакселем, у зменшенні частоти рецидивів у пацієнтів зі стриктурою передньої уретри. Отримані результати свідчать про перспективність цього малоінвазивного підходу порівняно з традиційними методами лікування. Для підтвердження висновків та визначення довгострокової ефективності необхідні масштабні рандомізовані контрольовані дослідження.

Ключові слова: стриктура передньої уретри; паклітаксел; балонний катетер; розширення уретри; частота рестенозу; малоінвазивне лікування

УДК 616.61-08:616.98-036.21-036.22(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.525>Джаббарлі І.Ш.¹, Іванов Д.Д.¹, Красюк І.В.¹, Денова Л.Д.²,
Завальна І.М.^{1,3}, Лагодич Є.К.¹¹Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ТОВ «Клініка нефрології професора Іванова Д.Д.», м. Київ, Україна

Організація нефрологічної допомоги пацієнтам із термінальною хронічною хворобою нирок і супутньою SARS-CoV-2 інфекцією в умовах воєнного стану: ретроспективне дослідження (2022–2024)

Резюме. Актуальність. Пацієнти із хронічною хворобою нирок (ХХН) є вкрай вразливою категорією під час пандемії через порушення імунної відповіді, часті госпіталізації та залежність від спеціалізованої терапії. SARS-CoV-2 здатен уражати нирки безпосередньо через рецептори ACE2, що експресуються у проксимальних канальцях, й опосередковано через системне запалення та гіперкоагуляцію. У пацієнтів на діалізі COVID-19 пов'язаний із підвищеним ризиком ускладнень, зростанням еритропоетинової резистентності та високим рівнем летальності. В умовах збройного конфлікту в Україні з початку 2022 року проблема нефрологічної допомоги ускладнилася ризиками фізичної безпеки, переміщенням населення, нестачею ресурсів і зниженням доступності критичних медичних послуг. Вітчизняні джерела описують адаптаційні рішення, зокрема мобільні діалізні команди, релокацію пацієнтів і використання кризових маршрутів. Проте питання ефективності лікування та клінічного прогнозу пацієнтів із ХХН 5D і супутнім COVID-19 в умовах війни досі потребує системного аналізу.

Мета: проаналізувати перебіг COVID-19 та організаційні аспекти надання нефрологічної допомоги пацієнтам із ХХН 5D стадії, які отримують програмний гемодіаліз, в умовах воєнного стану в Україні.

Матеріали та методи. Ретроспективне однопрофільне дослідження включало 31 пацієнта з ХХН 5D і лабораторно підтвердженою SARS-CoV-2 інфекцією, який перебував на програмному гемодіалізі протягом 2022–2024 років. Аналізували клінічний перебіг інфекції, летальність, зміни у чутливості до еритропоетину, ефективність діалізу, статус вакцинації й організаційні виклики. **Результати.** Середній вік пацієнтів становив $64,2 \pm 10,8$ року. Легкий перебіг COVID-19 відзначено у 61,3 %, середній — у 25,8 %, тяжкий — у 12,9 %. Летальність становила 6,5 %. Серед невакцинованих частка тяжких випадків була значно вищою. У 45 % пацієнтів відзначалося зростання еритропоетинової резистентності. Діалізна допомога не переривалася у жодного пацієнта, попри організаційні труднощі, пов'язані з воєнними умовами. **Висновки.** Результати демонструють можливість ефективної організації надання нефрологічної допомоги навіть у кризових обставинах. Вакцинація й адаптовані медичні маршрути знижують ризик ускладнень і забезпечують сталість лікувального процесу.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гемодіаліз; COVID-19; SARS-CoV-2; еритропоетин; вакцинація; воєнний стан; Україна

© «Нирки» / «Kidneys» (Роскі), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Джаббарлі Іса Шадоглан огли, кафедра нефрології та урології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: dc.jabbarli@gmail.com, jabbarli.isa@gmail.comFor correspondence: Jabbarli Isa Shadoglan ogli, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: dc.jabbarli@gmail.com, jabbarli.isa@gmail.com

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

Графічна анотація



Вступ

Пандемія COVID-19 створила безпрецедентні виклики для системи охорони здоров'я, особливо щодо обслуговування пацієнтів із тяжкими хронічними патологіями. Хронічна хвороба нирок (ХХН), особливо на термінальній стадії (ХХН 5D), потребує постійного спеціалізованого догляду, зокрема регулярних сеансів гемодіалізу. Ці пацієнти мають імунологічну вразливість, що зумовлює тяжкий перебіг вірусних інфекцій, зокрема SARS-CoV-2. Дослідження показали, що ураження нирок унаслідок COVID-19 може виникати навіть у пацієнтів без патології сечовидільної системи [4, 9, 10].

В умовах воєнного стану, який триває в Україні з 2022 року, навантаження на систему охорони здоров'я збільшилося у рази. Порушення логістики, загроза безпеці пацієнтів і медичного персоналу, обмеженість ресурсів — усе це створює унікальне середовище для вивчення адаптації спеціалізованої допомоги, зокрема у сфері нефрології. Попередні українські дослідження засвідчили здатність вітчизняної нефрологічної служби адаптуватися до надзвичайних умов [12–14].

Поглиблене розуміння клінічних характеристик, організаційних аспектів та ефективності надання допомоги пацієнтам із ХХН 5D і супутньою інфекцією

SARS-CoV-2 в умовах збройного конфлікту може стати основою для створення кризостійких протоколів лікування.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне однопрофільне дослідження з аналізом історій хвороби 31 пацієнта з ХХН 5D. Пацієнти отримували гемодіаліз і перенесли лабораторно підтверджену SARS-CoV-2 інфекцію у період із січня 2022 по лютий 2024 року. Пацієнти спостерігалися у спеціалізованому нефрологічному закладі великого міста.

Критерії включення: підтверджена термінальна ХХН 5D, позитивний результат на SARS-CoV-2 методом RT-PCR, повна медична документація. Аналізували клінічний перебіг COVID-19, потребу в госпіталізації, летальність, зміни у дозах еритропоєтину, показники ефективності діалізу (URR), статус вакцинації й організаційні виклики.

Результати

Серед 31 пацієнта (17 жінок, 14 чоловіків; середній вік $64,2 \pm 10,8$ року) 61,3 % мали легкий перебіг COVID-19, середній — 25,8 %, тяжкий — 12,9 %. 7 пацієнтів (22,6 %) потребували госпіталізації, 2 з них були переведені до відділення інтенсивної терапії. Загальна летальність становила 6,5 % (2 особи). Обидва пацієнти мали тяжкий перебіг, значну поліморбідність і не були вакциновані (табл. 1, рис. 1).

Вакцинальний статус: у 19 пацієнтів (61,3 %) була завершена вакцинація, ще 8 мали лише одну дозу, 4 — невакциновані. У невакцинованих тяжкий перебіг COVID-19 зафіксовано у 50 % випадків, що збігається із глобальними спостереженнями [6].

14 пацієнтів (45 %) мали ознаки зниження ефективності еритропоєтинової терапії, що підтверджувалося підвищенням індексу еритропоєтинової резистентності (ERI) на ≥ 30 %. Це узгоджується з даними Gembillo et al. [7] (рис. 2, табл. 2).

Середній URR становив $70,2 \pm 6,1$ %, що свідчить про стабільну ефективність діалізу навіть у стресових умовах. Порушень у режимі проведення діалізу не зафіксовано. Жоден пацієнт не пропустив більше ніж один сеанс за весь період хвороби.

Виживаність пацієнтів із ХХН 5D, інфікованих SARS-CoV-2, залишалася на високому рівні протя-

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, n	31
Середній вік ($\pm$ SD), роки	$64,2 \pm 10,8$
Чоловіки/жінки	14/17
Завершена вакцинація, n (%)	19 (61,3)
Тяжкий перебіг COVID-19, n (%)	4 (12,9)
Госпіталізовані, n (%)	7 (22,6)
Летальність, n (%)	2 (6,5)

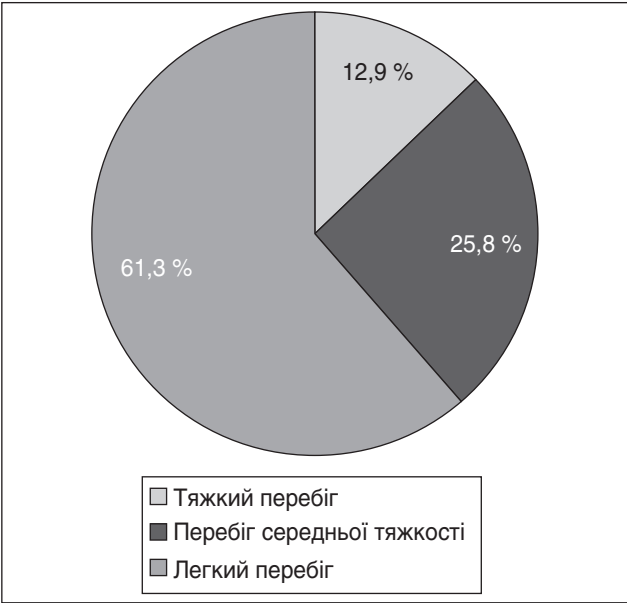


Рисунок 1. Розподіл перебігу COVID-19 серед пацієнтів із XXH 5D (n = 31)

гом 60 днів спостереження. Крива Kaplan-Meier демонструє незначне зниження ймовірності виживання після 15-го та 20-го дня (2 летальні випадки, 6,5 %). Більшість пацієнтів успішно завершили лікування без загострень, що узгоджується з результатами клінічної стабільності, отриманими у дослідженні (рис. 3).

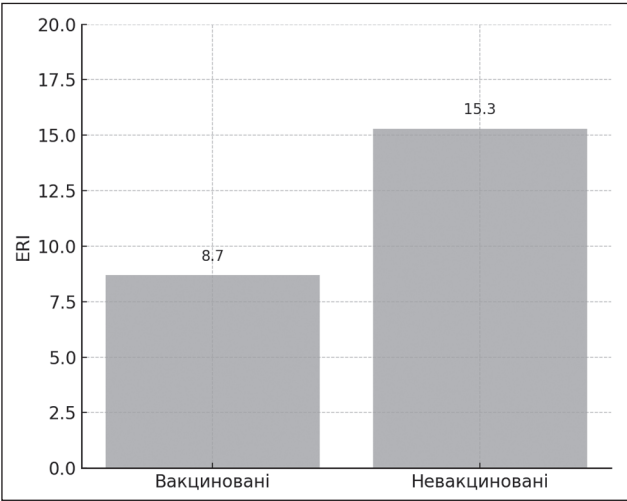


Рисунок 2. Середній індекс еритропоетинової резистентності у пацієнтів із XXH 5D і COVID-19

Обговорення

Пацієнти на програмному гемодіалізі належать до групи найвищого ризику при інфікуванні SARS-CoV-2. Імунна дисфункція, характерна для XXH 5D, а також численні супутні стани підвищують ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 [4, 5, 9]. Низька летальність у досліджуваній когорті (6,5 %) свідчить про ефективну організацію медичної допомоги, зокрема у кризових умовах війни.

- Організаційні виклики були пов’язані:
- 1) з перебоями в електро- та водопостачанні;
 - 2) необхідністю евакуації пацієнтів;
 - 3) змінами маршрутів транспортування;
 - 4) обмеженою кількістю персоналу під час повітряних тривог;
 - 5) нестачею витратних матеріалів.

Проте забезпечення мобільності персоналу, гнучкість логістичних рішень і наявність чітких кризових алгоритмів дозволили уникнути зривів лікувального процесу. Це підтверджують і дані українських авторів, які описують досвід адаптації системи нефрологічної допомоги до умов війни [12–14].

Високий рівень вакцинації також відіграв позитивну роль. У групі вакцинованих частота госпіталізації становила лише 10,5 %, тоді як серед невакцинованих — понад 50 %. Це узгоджується з висновками системного метааналізу Sumsuzzman et al. [6].

Зниження чутливості до еритропоєтину в частини пацієнтів узгоджується з наявними літературними да-

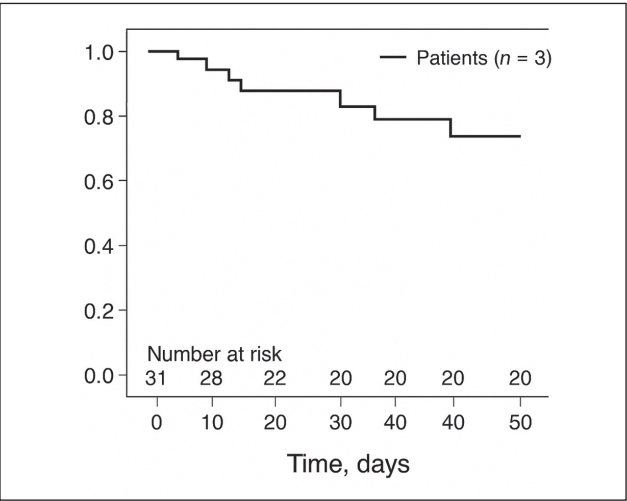


Рисунок 3. Крива виживаності Kaplan-Meier у пацієнтів із XXH 5D і COVID-19

Таблиця 2. Порівняння клінічних показників вакцинованих і невакцинованих пацієнтів

Показник	Вакциновані (n = 19)	Невакциновані (n = 4)
Кількість пацієнтів, n	19	4
Тяжкий перебіг COVID-19, n (%)	2 (10,5)	2 (50)
Госпіталізовані, n (%)	2 (10,5)	2 (50)
Середній ERI	8,7	15,3
Потреба у корекції дози ЕПО, n (%)	4 (21)	3 (75)

ними [7] і свідчить про системний запальний вплив COVID-19. Потреба у підвищенні дози еритропоєтину також спостерігалася у пацієнтів із тривалим субфебрилітетом або супутньою анемією запалення.

Висновки

1. Умови воєнного стану не призвели до критичних збоїв у наданні діалісної допомоги пацієнтам із ХХН 5D і супутньою COVID-19.

2. Частота ускладнень і летальність були порівняно низькими завдяки організованості процесу й адаптації медичних маршрутів.

3. Вакцинація значно знижувала ризик тяжкого перебігу.

4. Спостерігалось зростання еритропоєтинової резистентності, що потребує подальших досліджень.

5. Запропоновану модель організації можна застосувати як приклад кризостійкої нефрологічної практики.

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

Список літератури

1. Wei X, Qian W, Narasimhan H, Chan T, Liu X, Arish M, et al. Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae. *Science*. 2025;387(6738):eadq2509. doi: 10.1126/science.adq2509. Epub 2025 Mar 7. PMID: 40048515.
2. Luo YW, Huang AL, Tang KF. Angiotensin-converting enzyme 2 and hepatic SARS-CoV-2 infection: Regulation, association, and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2025;31(6):100864. doi: 10.3748/wjg.v31.i6.100864. PMID: 39958440; PMCID: PMC11752700.
3. Geng LN, Erlandson KM, Hornig M, Letts R, Selvag-gi C, Ashktorab H, et al. RECOVER Consortium. 2024 Update of the RECOVER-Adult Long COVID Research Index. *JAMA*. 2025;333(8):694-700. doi: 10.1001/jama.2024.24184. PMID: 39693079; PMCID: PMC11862971.
4. Naiditch H, Betts MR, Larman HB, Levi M, Rosenberg AZ. Immunologic and inflammatory consequences of SARS-CoV-2 infection and its implications in renal disease. *Front Immunol*. 2025;15:1376654. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376654. PMID: 40012912; PMCID: PMC11861071.
5. Singh R, Mantan M, Mahajan A, Tyagi V, Goswami B. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children with nephrotic syndrome and chronic kidney disease: a cross-sectional study from India. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(2):441-447. doi: 10.1007/s00467-024-06534-y. Epub 2024 Sep 27. PMID: 39327265.

6. Sumsuzzman DM, Ye Y, Wang Z, Pandey A, Langley JM, Galvani AP, Moghadas SM. Impact of disease severity, age, sex, comorbidity, and vaccination on secondary attack rates of SARS-CoV-2: a global systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):215. doi: 10.1186/s12879-025-10610-5. PMID: 39948450; PMCID: PMC11827239.

7. Gembillo G, Soraci L, Peritore L, Siligato R, Labbozzetta V, Giuffrida AE, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Erythropoietin Resistance Index in Hemodialysis Patients. *Geriatrics (Basel)*. 2025;10(2):33. doi: 10.3390/geriatrics10020033. PMID: 40126283; PMCID: PMC11932237.

8. Arriola-Montenegro J, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Craici IM, Miao J. Public interest in chronic kidney disease and dialysis: a 20-year data analysis. *Ren Fail*. 2025;47(1):2462253. doi: 10.1080/0886022X.2025.2462253. Epub 2025 Feb 17. PMID: 39957366; PMCID: PMC11834807.

9. Oliva I, Ferré C, Daniel X, Cartanya M, Villavicencio C, Salgado M, Vidaur L, Papiol E, de Molina FG, Bodi M, Herrera M, Rodríguez A; COVID-19 Semicyc Working Group. Risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a multicenter study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2025;49(1):15-24. doi: 10.1016/j.medine.2024.06.022. Epub 2024 Jul 12. PMID: 39003118.

10. Chen IW, Chang LC, Ho CN, Wu JY, Tsai YW, Lin CM, et al. Association between COVID-19 and the development of chronic kidney disease in patients without initial acute kidney injury. *Sci Rep*. 2025;15(1):10924. doi: 10.1038/s41598-025-96032-4. PMID: 40158028; PMCID: PMC11954888.

11. Kania M, Terlecki M, Batko K, Rajzer M, Malecki MT, Krzanowski M. Impact of Prior Chronic Kidney Disease and Newly Detected eGFR Impairment at Admission on Outcomes and Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients. A Single-Center Cohort Study. *Int J Gen Med*. 2025;18:593-602. doi: 10.2147/IJGM.S480994. PMID: 39931311; PMCID: PMC11808791.

12. Денова Л., Іванов Д., Андрунович Р., Корж О., Красюк Є. Нефрологічна допомога в умовах воєнного стану в Україні. *Нирки*. 2022;11(3):122-135. Doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.3.2022.372>.

13. Іванов Д., Джаббарлі І.Ш., Завальна І., Денова Л. Особливості надання нефрологічної допомоги в Україні в умовах воєнного стану. *Нирки*. 2023;12(4):180-186. Doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.426>.

14. Джаббарлі І.Ш. Нефрологічна допомога в Україні у воєнний час: виклики та інновації. *Нирки*. 2024;13(2):133-139. Doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.2.2024.455>.

Отримано/Received 26.04.2025

Рецензовано/Revised 10.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.06.2025 ■

Information about authors

Isa Sh. Jabbarli, PhD-student, Department of Nephrology and Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Dcjabbarli@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-2713-579X>
 Dmytro D. Ivanov, MD, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>
 Irina V. Krasiuk, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: krasiukiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>
 Lidiia D. Denova, member of the Ukrainian Association of Nephrologists; PhD-student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>
 Iryna M. Zavalna, MD, Assistant Professor at the Department of Nephrology and Urology of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: irazavalna1978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5541-7351>
 Yelizaveta K. Lagodych, Pediatric Nephrologist, Assistant, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: liza.petrenko25@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1045-4482>

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

I.Sh. Jabbarli¹, D.D. Ivanov¹, I.V. Krasluk¹, L.D. Denova², I.M. Zavalna^{1,3}, Ye.K. Lagodych¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³D. Ivanov Nephrology Clinic, Kyiv, Ukraine

Organization of nephrological care for patients with terminal chronic kidney disease and concomitant SARS-CoV-2 infection under martial law: a retrospective study (2022–2024)

Abstract. Background. Patients with chronic kidney disease (CKD) are one of the most vulnerable populations during pandemics due to impaired immune response, frequent hospitalizations, and dependence on life-sustaining renal replacement therapy. SARS-CoV-2 may directly affect renal structures via ACE2 receptors expressed in proximal tubules and indirectly through systemic inflammation and hypercoagulability. In dialysis patients, COVID-19 is associated with increased risk of complications, erythropoietin resistance, and high mortality. Since the beginning of the armed conflict in Ukraine in 2022, nephrological care has been complicated by logistical disruptions, threats to patient and provider safety, population displacement, resource scarcity, and reduced access to essential care. Ukrainian sources report adaptive strategies such as mobile dialysis teams, patient relocation, and emergency care protocols. However, issues of treatment effectiveness and clinical outcomes in CKD 5D patients with COVID-19 during wartime require systemic analysis. The purpose was to analyze the course of COVID-19 and organizational aspects of nephrological care for patients with CKD

5D receiving maintenance hemodialysis under martial law conditions in Ukraine. **Materials and methods.** A retrospective single-center study included 31 CKD 5D patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection receiving hemodialysis from 2022 to 2024. Data on clinical severity, mortality, changes in erythropoietin resistance, dialysis efficacy, vaccination status, and logistic challenges were assessed. **Results.** The mean patient age was 64.2 ± 10.8 years. Mild, moderate, and severe COVID-19 courses were observed in 61.3, 25.8, and 12.9 % of patients, respectively. Mortality reached 6.5 %. Severe cases were more frequent among unvaccinated patients. Erythropoietin resistance increased in 45 % of cases. No dialysis interruptions occurred despite logistical difficulties related to wartime conditions. **Conclusions.** The findings demonstrate the feasibility of maintaining effective nephrological care in crisis settings. Vaccination and adaptive medical logistics contributed to lower complication rates and provided the continuity of treatment.

Keywords: chronic kidney disease; hemodialysis; COVID-19; SARS-CoV-2; erythropoietin; vaccination; martial law; Ukraine

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.523>

Noor S. Kadhem, Ahmed Khassaf Atya

Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

The growing concern of MDR/XDR bacteria in patients undergoing dialysis: a cross-sectional study

Abstract. Background. Dialysis patients are at heightened risk for multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) bacterial infections due to their vulnerability to infections and frequent exposure to healthcare environments. This study aims to determine the prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance patterns of these pathogens to enhance patient care and infection control strategies. **Materials and methods.** This cross-sectional study was conducted at the Al-Hussein Teaching Hospital Dialysis Unit in Thi-Qar, Nasiriyah, Iraq, from September to December 2024, involving 121 dialysis patients. Data collected from participants included demographic information, comorbidities, and dialysis-related parameters. Microbiological analysis involved urine sample processing through bacterial culture, with bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing performed using the VITEK 2 Compact system. **Results.** The mean age of the study population was 55.0 ± 16.6 years, with a higher proportion of males (52.9 %). Diabetes mellitus was the most common comorbidity, affecting 70 % of patients either alone or in combination with hypertension and cardiovascular disease. The culture positivity rate was 19.0 %, with *E.coli* being the most frequently isolated pathogen (65.2 %), followed by *K.pneumoniae* (21.7 %) and *E.cloacae* (13.1 %). Antimicrobial resistance testing revealed that 60 % of *E.coli* and all *K.pneumoniae* isolates were MDR, while 40 % of *E.coli* and 33.3 % of *E.cloacae* were XDR. A significant negative correlation was observed between dialysis duration and infection frequency ($r = -0.2285$, $p = 0.0117$), indicating a higher likelihood of infections during the initial year of dialysis therapy. **Conclusions.** The findings underscore the high prevalence of MDR/XDR bacterial infections among dialysis patients, particularly during the early stages of treatment. This highlights the urgent need for enhanced infection control measures, robust antimicrobial stewardship programs, and regular surveillance within dialysis facilities. Targeted interventions are essential to reduce infection-related morbidity and mortality among this vulnerable patient population.

Keywords: MDR; XDR; dialysis patients; chronic kidney disease

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading global challenges today, with increasing incidence of the disease due to rising prevalence of diabetes, hypertension and increasing life expectancy [1]. CKD is defined by the slow deterioration of the kidney function and can eventually result in end-stage renal disease (ESRD) where patient must undergo either dialysis or kidney transplantation. Patient with CKD especially those on dialysis are at high risk of infections because of their impaired immune system, frequent hospital visits and the use of devices such as central venous catheter and arteriovenous fistula [2, 3].

MDR and XDR bacterial infections are a major problem in dialysis patients worldwide. These infections lead to

higher rate of mortality, mortality, length of hospital stay and cost of health care [4–6]. This is because patients on dialysis are more likely to visit hospitals frequently, have weakened immune system and be exposed to more invasive procedures which make them have a high chance of having antibiotic resistant pathogens WHO and CDC have classified MDR/XDR bacteria as emerging threats to public health and called for immediate surveillance and control measures to contain their spread [7, 8].

Current evidence highlights the growing issue of multi-drug resistance in dialysis-associated infections. A retrospective cohort study based on 1155 episodes of peritoneal dialysis associated peritonitis (PDAP) showed that 12.6 %

of the episodes were caused by multi-drug-resistant organisms. This article also established that prolonged dialysis and history of PDAP were the factors that were associated with worse outcomes and therefore suggested individualized and expedite management of the condition [9]. In addition, a cross-sectional study conducted among haemodialysis patients in Palestine investigated the resistance patterns of the pathogens and found high frequency of resistance to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* carrying extended spectrum beta lactases and *Stenotrophomonas maltophilia* and thus accentuated the necessity of the appropriate empirical coverage based on the susceptibility patterns [10].

These studies, therefore, emphasize the necessity of surveillance, specific antibiotic use, and active infection control measures to combat the effects of MDR/XDR bacterial infections among dialysis care. However, there is limited information on MDR/XDR bacterial infections in dialysis patients around the world, including the Middle East such as Iraq. With the growing incidence of CKD and the use of dialysis in this region, there is a need to conduct region-based studies to determine the prevalence of resistance patterns, risks and outcomes. Hence, the cross-sectional study was conducted to comprehensively assess the prevalence and features of MDR and XDR bacterial infections among patients on dialysis in a large urban healthcare system, with the view of providing important information that may help in the formulation of effective interventions to combat these resistant bacteria in this high-risk group of patients.

The purpose. To determine the prevalence, risk factors, and antimicrobial resistance patterns of these pathogens to enhance patient care and infection control strategies.

Materials and methods

Study design and population

This cross-sectional study was carried out at the Al-Hussein Teaching Hospital Dialysis Unit in Thi-Qar/Nasiriyah City, Iraq, which is a referral health facility that receives patients of all ages. Thi-Qar is a Governorate located in the southern part of Iraq and has an estimated population of over 2 million. The Dialysis Unit offers both inpatient and outpatient dialysis services to meet the various needs of the patients. 121 patients who were on haemodialysis at the unit during the period September–December 2024 were involved in the study.

Data collection

With a thorough extraction process, the hospital's electronic medical records provided comprehensive clinical and demographic data. The collected data spanned across multiple areas including age, gender, comorbidities (diabetes, hypertension, cardiovascular disease), dialysis modality and duration, dialysis session frequency and current symptoms. A meticulous data collection process was established to ensure that it covered the entire patient population which was crucial for subsequent analysis.

Microbiological analyses

Urine samples from all study participants were used to determine the prevalence as well as characteristics of MDR

and XDR bacterial infections. In line with the study's objectives, all participants' urine samples were processed at the hospital's microbiology laboratory following the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). The urine samples were cultured on different type of culture medias such as Blood agar, MacConkey agar, and Mannitol Salt agar to isolate bacteria. Biochemical testing, Gram staining and colony morphology were used for initial bacterial identification. The VITEK 2 Compact system (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) was used to perform AST for all bacterial isolates. Antibiotic susceptibility over a broad spectrum of antibiotics was determined. The susceptibility, multidrug resistance (MDR), and extensive drug resistance (XDR) categories were defined by CLSI and EUCAST guidelines.

Statistical analysis

All data analyses were carried out using GraphPad Prism (version 10). Patient characteristics and bacterial resistance data were expressed through descriptive statistics, including mean, median, and standard deviation. The association between clinical variables and MDR/XDR bacterial infections was evaluated using univariate analysis, including the chi-square test, and Fisher's exact test. Multivariate logistic regression was applied to determine the independent risk factors while controlling for potential confounders like age, dialysis duration, and comorbidities. A p-value < 0.05 was set as the threshold for statistical significance.

Ethical considerations

The study protocol was approved by Institutional Review Board (IRB) of Al-Hussein Teaching Hospital with the approval number [252/2024]. The ethical guidelines such as the Declaration of Helsinki were adhered to in order to protect the patient's confidentiality and data protection. All participants or their legal guardians signed a written informed consent form before including them in the study.

Results

Patient demographics and age distribution

Analysis of the age distribution among dialysis patients revealed distinct patterns within the study cohort. The highest frequency was observed in the 61–70 age group, comprising 35 patients, representing nearly one-third of the total population (Fig. 1A). The mean age of the study population was 55.0 ± 16.6 years, with a median age of 58.0 years. The slight left skew in the age distribution suggests a greater presence of younger outliers, including paediatric and young adult patients. The unimodal distribution pattern showed a gradual increase in patient frequency, peaking in the middle-age range, followed by a decline in elderly patients. The demographic data also showed sparse representation across both the 0–30 and 80+ years categories. The smooth kernel density estimation (KDE) curve mirrored the histogram bars, again showing a single mode in the distribution and rather nicely capturing the age trends within the dialysis population. Gender distribution showed approximately equal numbers of patients with 64 males (52.9 %) and 57 females (47.1 %). The results of descriptive statistics revealed

that the male patients were 56.0 ± 15.1 years of age, with a median of 59.0 years while female patients were somewhat younger with a mean age of 53.9 ± 18.3 years, a median of 57.0 years. The cumulative age distribution analysis revealed that female patients exhibited a wider age range compared to males, as evidenced by the broader interquartile range (Fig. 1B). Despite these variations, the cumulative distribution curves showed substantial overlap between genders, indicating similar overall age structures within the dialysis patient population.

Comorbidities and symptoms in dialysis patients

The prevalence of comorbidities among dialysis patients demonstrated a complex distribution of concurrent medical conditions (Fig. 2A). Diabetes mellitus (DM) was the most common single comorbidity, affecting 28 patients (24.6 %), followed closely by the combination of diabetes mellitus and hypertension (DM + HTN) in 27 patients (23.7 %). A notable subset of 25 patients (21.9 %) had a triple combination of DM, HTN, and cardiovascular disease (CVD), highlighting the burden of multiple comorbidities. Additionally, 23 patients (20.2 %) had only hypertension, while 11 patients (9.6 %) had CVD alone. Overall, 70 % of the patients had diabetes, either alone or in combination with other conditions, underscoring its dominant role in the comorbidity profile.

The symptoms reported by patients were diverse (Fig. 2B). The most common presentation was a combination of symptoms described as multiple (34 patients), followed by fever, reported by 20 patients. Single symptoms such as flank pain and dysuria were observed in 13 and 12 patients, respectively, while specific combinations like dysuria with flank pain were noted in 7 patients. This detailed arrangement, ordered by frequency, provides a clear picture of the relative prevalence and potential clinical significance of each symptom profile. The box plot analysis revealed that patients with more complex comorbidity profiles tended to have a longer duration on dialysis compared to those with a single condition (Fig. 2C). This suggests a potential cumulative impact of multiple chronic conditions on the pro-

gression of renal failure and the need for prolonged dialysis therapy.

The analysis of dialysis duration across different symptom groups revealed considerable variability (Fig. 2D). Patients presenting with dysuria and fever had the longest median dialysis duration (46.0 months), followed by oedema (38.0 months) and dysuria alone (37.5 months). In contrast, patients experiencing flank pain had the shortest median duration (20.0 months). The largest subgroup, which consisted of 34 patients with multiple symptoms, had a moderate median of 26.5 months. The Kruskal-Wallis test did not show any statistically important differences between symptom groups ($p = 0.799$) which means that, differences in dialysis duration were more likely to be attributed to patient factors rather than to symptom profiles. These findings point to the complex relationship between the presence of comorbidities and dialysis related symptoms, thus stressing the importance of individualized approaches for dialysis patients' management. Statistical analyses presented here reveal a strong association between the burden of comorbidities, the nature of current symptoms and the duration of dialysis. The results of this study suggest that patients with multiple comorbidities and certain symptoms are likely to be on dialysis for a longer period, which opens further research on multivariate analysis to understand the determinants of the pathways and to develop specific interventions in clinical practice.

Dialysis treatment patterns and duration analysis

Analysis of dialysis frequency showed that most patients (67.8 %) underwent dialysis three times per week, while 32.2 % received dialysis twice weekly (Fig. 3A). The median dialysis duration was 30 months for the thrice-weekly group and 25 months for the twice-weekly group. Although the Kruskal-Wallis test yielded a p-value of 0.799, indicating no statistically significant difference in dialysis duration between frequency groups, individual variability was notable (Fig. 3B). These findings emphasize the predominance of thrice-weekly dialysis regimens, and the importance of individualized treatment approaches that account for patient-specific factors beyond just dialysis frequency.

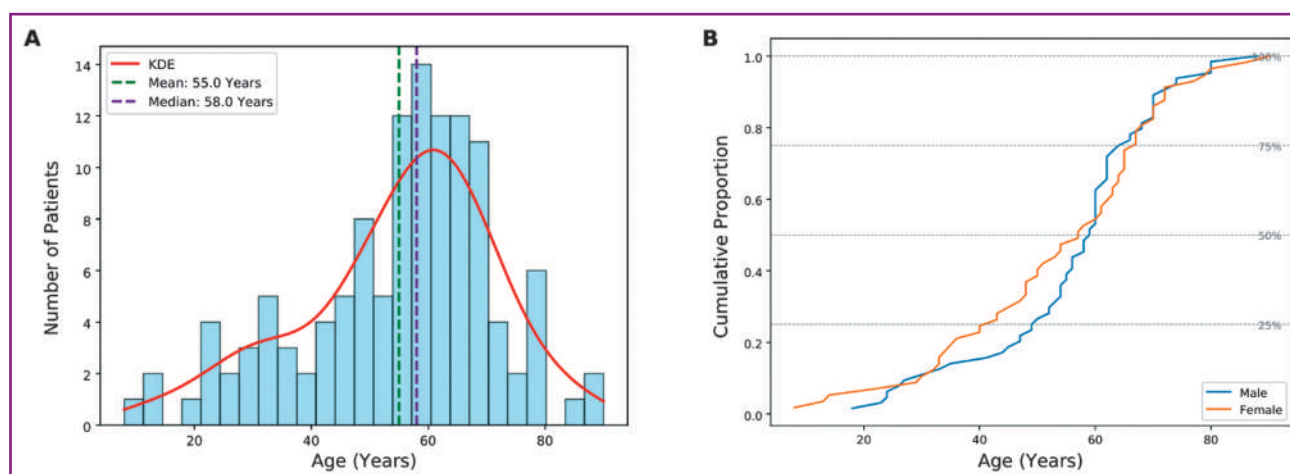


Figure 1. The age distribution of dialysis patients. A. The histogram and kernel density plot depict a unimodal age distribution, with a distinct peak in the 61–70 age group. B. The cumulative distribution curves illustrate the age patterns of dialysis patients by gender, indicating substantial overlap between males and females

Prevalence of bacterial infections and associated clinical outcomes

Of the 121 patients analysed, 23 (19.0 %) had culture-positive results, while 98 (81.0 %) had negative cultures. Patients with positive cultures had a slightly older mean age

(57.61 ± 16.71 years, median 60 years, range 24–86 years) compared to those with negative cultures (54.39 ± 16.64 years, median 58 years, range 8–90 years), but the Mann-Whitney U test revealed no statistically significant difference in age distribution (p = 0.4632) (Fig. 4A).

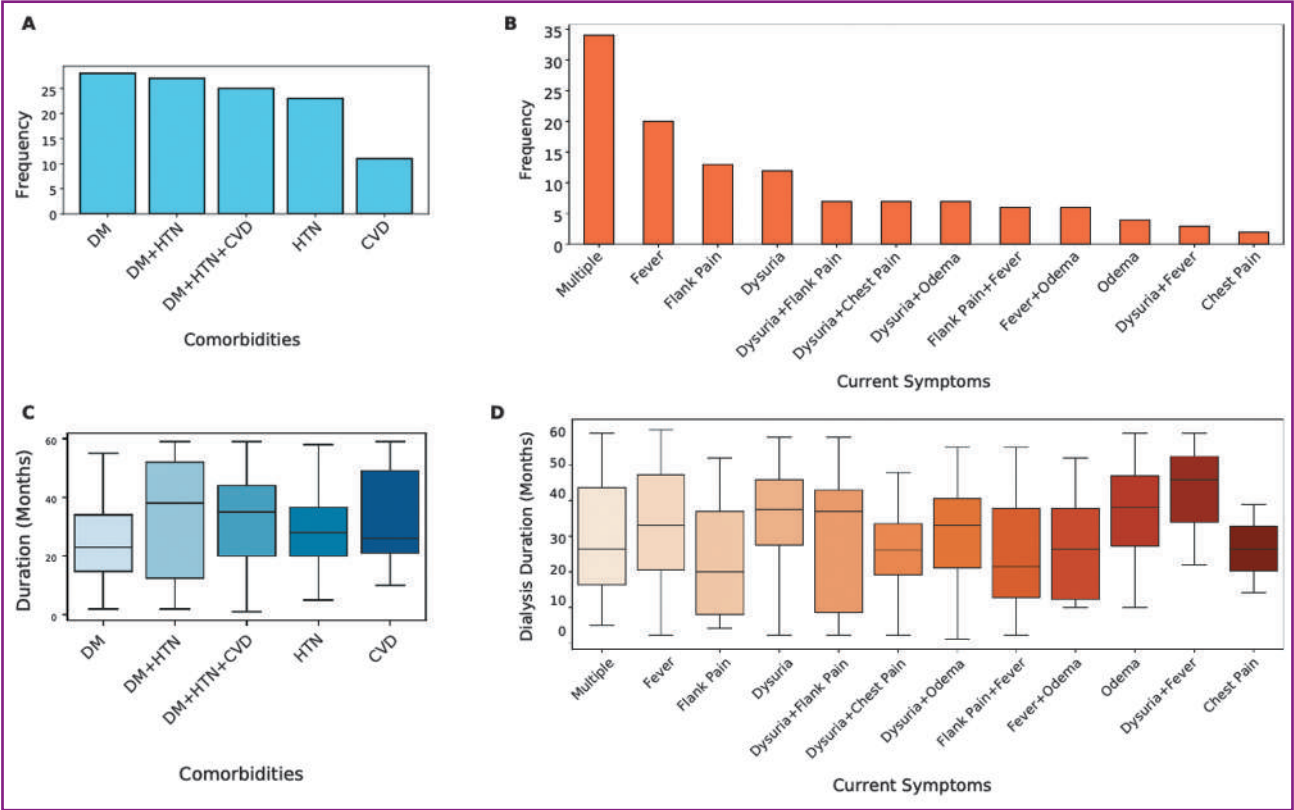


Figure 2. Comorbidities and symptomatology in dialysis patients. A. The distribution of comorbidities among patients presents the prevalence of diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease, either alone or in combination. B. The frequency of various symptom profiles observed in dialysis patients, ordered by decreasing prevalence. C. The boxplots illustrate the relationship between comorbidity complexity and dialysis duration, indicating longer dialysis duration for patients with multiple comorbidities. D. The variability in dialysis duration across different symptom groups, with dysuria and fever presenting the longest median duration

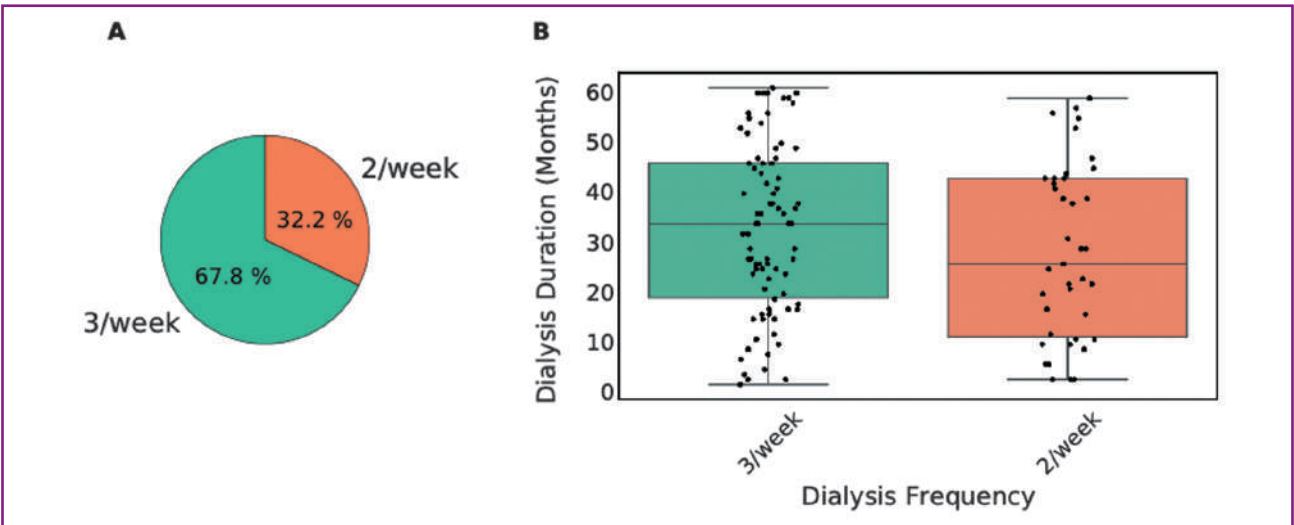


Figure 3. Dialysis treatment patterns and duration. A. The distribution of dialysis frequency, showing that 67.8 % of patients received dialysis three times per week, while 32.2 % were treated twice weekly. B. The boxplots illustrate the median dialysis duration for the two dialysis frequency groups, with the thrice-weekly group having a slightly longer median duration, although the difference was not statistically significant

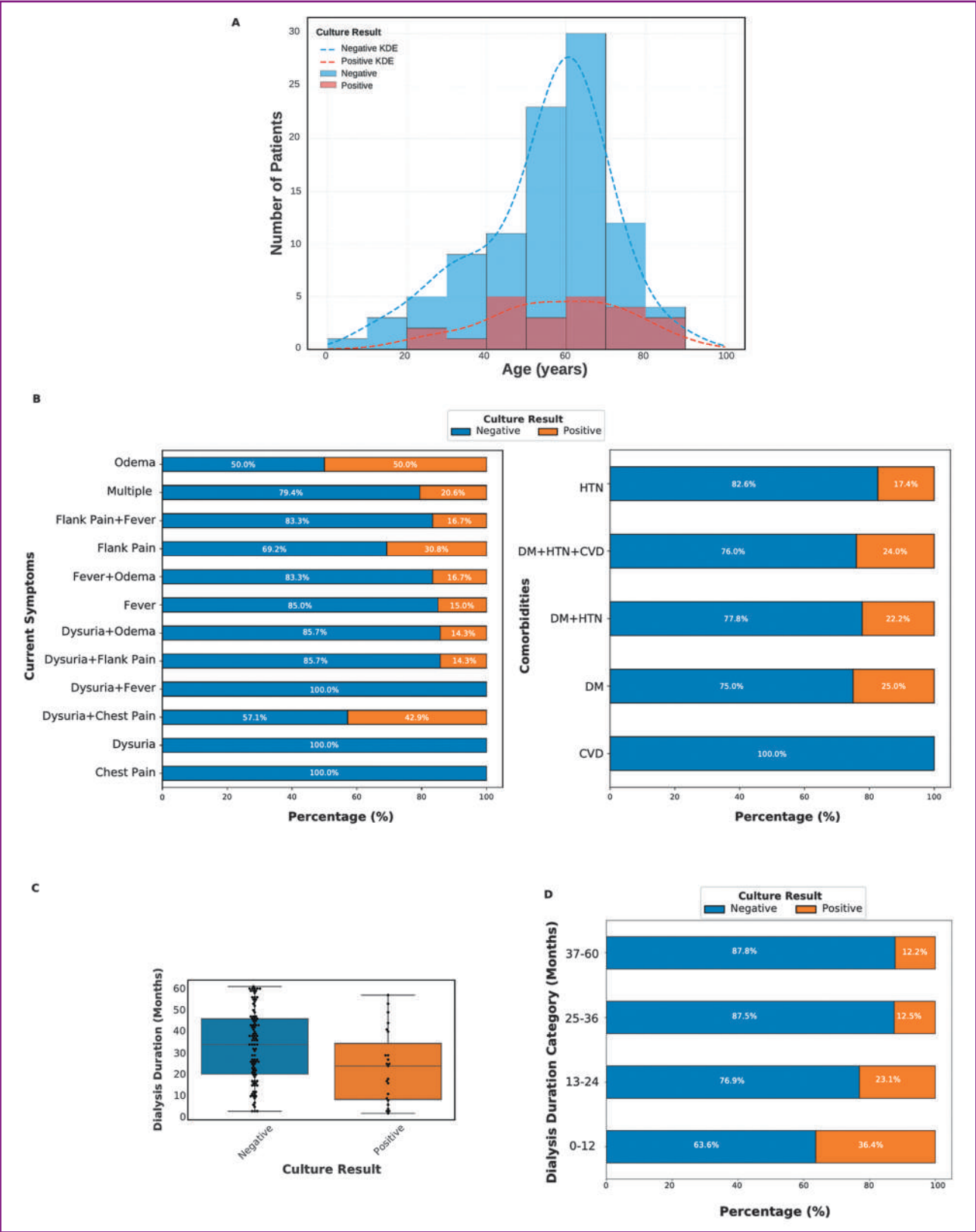


Figure 4. Prevalence of bacterial infections and associated outcomes. A. The distribution of culture-positive, culture-negative results and ages among dialysis patients. B. The prevalence of positive cultures across different symptom profiles and comorbidities. C. The boxplot comparing the dialysis duration between culture-positive and culture-negative groups, showing significantly shorter duration in the positive group. D. The trend in culture positivity rates over the duration of dialysis categories, with the highest rate observed in the first year and a steady decline thereafter

Analysis of culture outcomes by symptom category revealed that patients with flank pain, dysuria plus chest pain, and oedema had the highest rates of positive cultures (30.8–50.0 %), whereas those with dysuria plus flank pain and dysuria plus oedema had the lowest rates (14.3 %) (Fig. 4B). Comorbidity analysis showed that patients with diabetes had the highest rate of positive cultures (25 %), followed by those with DM + HTN + CVD (24 %). No positive cultures were observed in patients with only CVD (Fig. 4B).

Further analysis showed that dialysis duration significantly differed between culture-positive and culture-negative patients (Fig. 4C). The negative culture group had a longer mean dialysis duration (32.4 ± 16.6 months, median 33.0 months) compared to the positive culture group (22.5 ± 17.1 months, median 23.0 months). This difference was statistically significant (Mann-Whitney $U = 1497.0$, $p = 0.0146$), suggesting a protective effect of longer dialysis duration against positive cultures. A significant negative correlation ($r = -0.2285$, $p = 0.0117$) was observed between dialysis duration and culture positivity, reinforcing this association. The highest proportion of positive cultures was seen in patients within their first year of dialysis (34.78 %), with a steady decline in subsequent years (Fig. 4D). The lowest rate (8.70 %) was recorded among patients who had been on dialysis for 49–60 months. These findings suggest that the first year of dialysis represents a high-risk period for bacterial infections, warranting

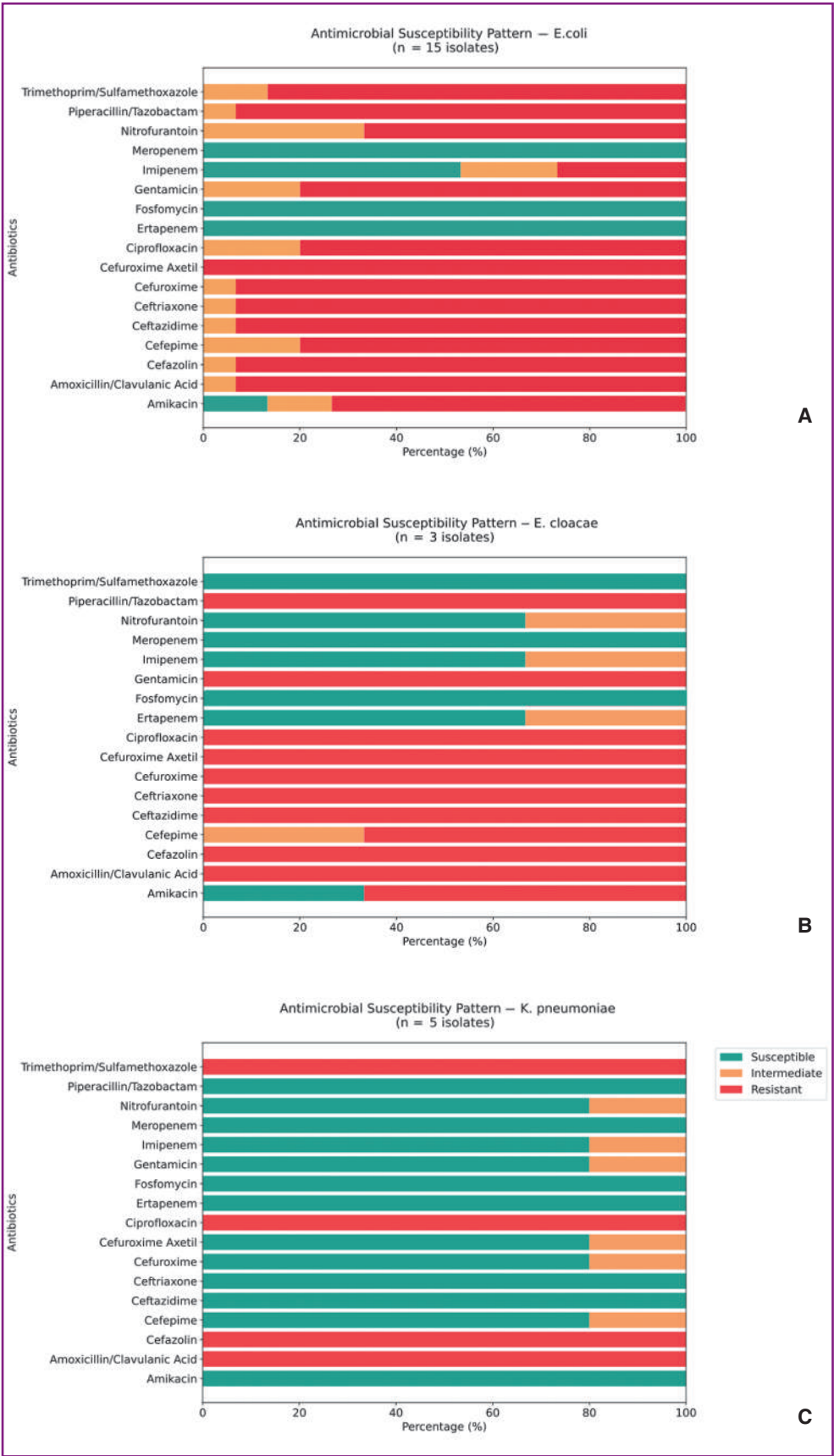


Figure 5. Microbial profile and antimicrobial resistance patterns. Antimicrobial susceptibility profiles for the three most prevalent pathogens: E.coli, K.pneumoniae, and Enterobacter cloacae complex

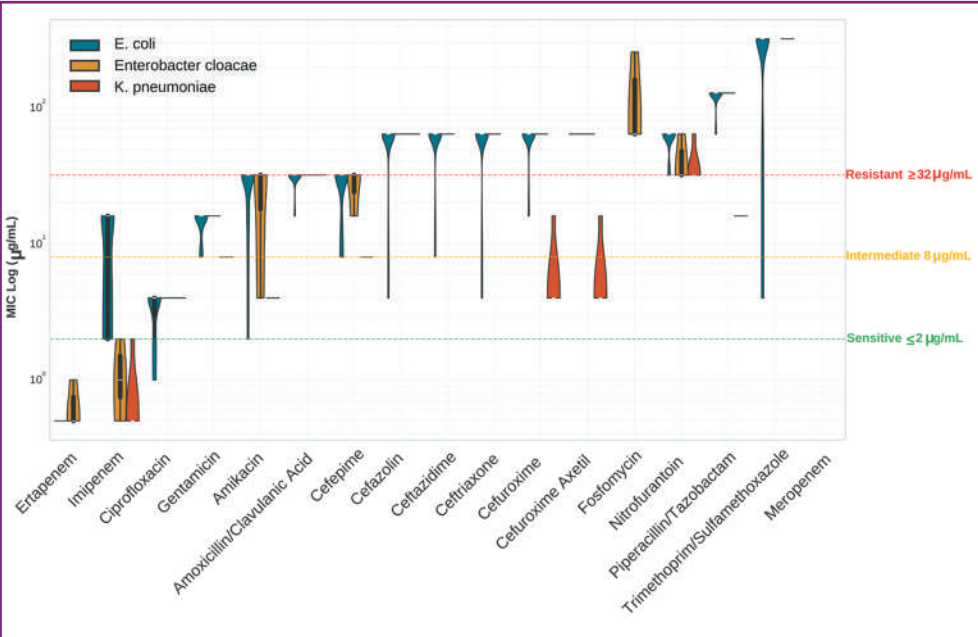


Figure 6. Microbial profile and antimicrobial resistance patterns.
Distribution of minimum inhibitory concentrations across different antibiotics and bacterial species

enhanced monitoring and targeted interventions during this critical phase.

Microbial profile and antimicrobial resistance patterns

Among 23 culture-positive samples, the most frequently isolated pathogens were *Escherichia coli* (65.2 %), *Klebsiella pneumoniae* (21.7 %), and *Enterobacter cloacae* complex (13.1 %). Antimicrobial susceptibility testing revealed high resistance rates. *E. coli* showed 93.3 % resistance to beta-lactams but retained 100 % susceptibility to carbapenems (Fig. 5A). *K. pneumoniae* exhibited 100 % resistance to amoxicillin/clavulanic

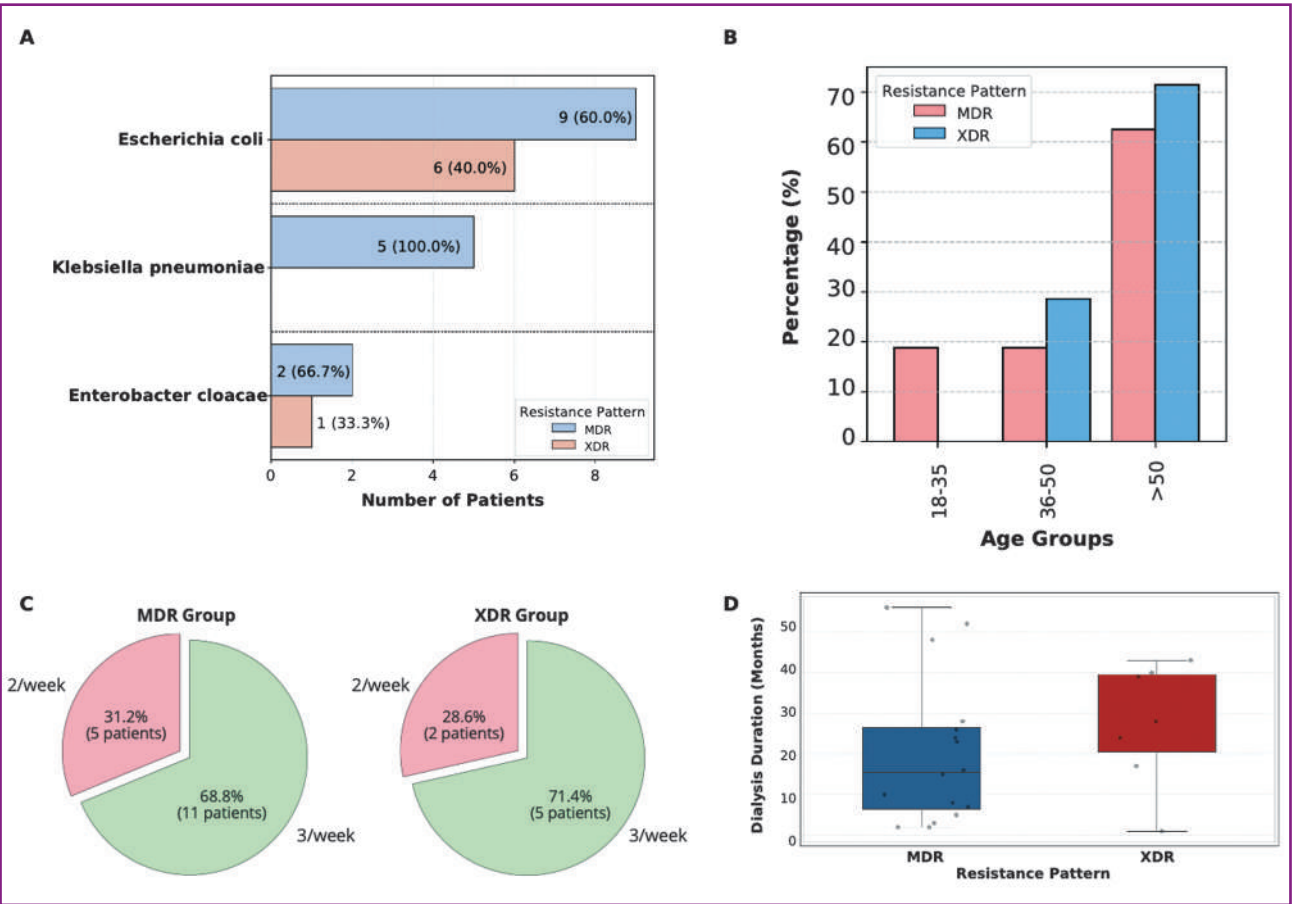


Figure 7. Multidrug resistance and extensively drug resistance in dialysis patients. A. Percentage of MDR and XDR isolates among the most prevalent pathogens. B. Comparison of age distributions between patients with MDR and XDR patterns. C. Distribution of dialysis frequency (number of sessions per week) for MDR and XDR groups. D. Comparison of dialysis duration between MDR and XDR groups

acid, cefazolin, ciprofloxacin, and trimethoprim/sulfamethoxazole (Fig. 5C). *E. cloacae* isolates had 100 % resistance to beta-lactams but were 100 % susceptible to fosfomycin (Fig. 5B).

The extent of multidrug resistance and extensively drug resistance among bacterial isolates from dialysis patients was also examined. Multidrug-resistant (MDR) strains were identified in 60 % of *E. coli* and 100 % of *K. pneumoniae*, while extensively drug-resistant (XDR) strains were found in 40 % of *E. coli* and 33.3 % of *E. cloacae* (Fig. 7A). These findings underscore the urgent need for antimicrobial stewardship and targeted infection control strategies in dialysis patients. The analysis of age distribution by resistance pattern revealed notable trends (Fig. 7B). Patients with XDR patterns had a higher mean age (63.7 years) compared to those with MDR patterns (54.9 years). The pie charts reveal distinct patterns in dialysis frequency for both MDR and XDR groups (Fig. 7C). In the MDR group, 68.75 % of patients undergo dialysis 3 times per week, while 31.25 % receive treatment 2 times per week. Similarly, the XDR group shows a comparable distribution, with 71.43 % of patients on a 3-times-per-week schedule and 28.57 % on a 2-times-per-week schedule. The study also analysed dialysis duration patterns between patients with MDR ($n = 16$) and XDR ($n = 7$) resistance patterns (Fig. 7D). Patients with XDR demonstrated a longer mean dialysis duration (27.4 ± 15.0 months) compared to those with MDR (20.3 ± 18.0 months). The median dialysis duration was 28.0 months (IQR: 20.5–39.5) in the XDR group and 15.5 months (IQR: 6.5–26.5) in the MDR group. While the XDR group showed a trend toward longer dialysis requirements.

Discussion

Our research offers important insights and knowledge regarding the rate of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) bacterial infections, their antimicrobial resistance patterns and clinical implications in dialysis patients. The results show the trends in population, co-morbidities and the burden of antibiotic resistance in this at-risk population, which calls for improvement in infection control measures and antibiotic stewardship programs. The current investigation found that middle-aged individuals are most likely to be on dialysis, with the highest frequency in the 61–70 years age group. This agrees with other studies that have shown that CKD and ESRD mainly affect older people because they have other chronic diseases like diabetes and hypertension [11]. There was near equal distribution of gender, however, the female patients had more age dispersion indicating that dialysis was started at different stages of the disease in women. These demographic findings therefore highlight the need for developing treatment plans that are appropriate for the aging dialysis population.

The high prevalence of diabetes (70 %) as either a single comorbidity or in combination with hypertension and cardiovascular disease supports the notion that diabetes is a major risk factor for the progression of CKD and the need for dialysis. This is in harmony with the global li-

terature that has identified diabetes as one of the leading causes of ESRD. The presence of multiple comorbidities in nearly half of the patients demonstrates the complexity of managing dialysis patients and the importance of multidisciplinary care plans [3, 12]. The results of our analysis revealed that most patients received dialysis treatment three times per week, while a smaller number of patients received dialysis treatment twice per week. Even though dialysis frequency did not affect the infection risk significantly, we noticed an inverse relation between dialysis duration and bacterial infections. Another finding is that patients in their first year of dialysis were most at risk for infections, with culture positivity rates decreasing with increasing duration of dialysis. These findings, therefore, suggest that there is a need to enhance infection prevention measures especially in the initial period of dialysis treatment.

The overall culture positivity rate was 19 % for bacterial infections among dialysis patients. Among culture positives, the most common pathogens were identified as *Escherichia coli* (65.2 %), *Klebsiella pneumoniae* (21.7 %), and *Enterobacter cloacae* complex (13.1 %). This is in agreement with other studies which have established Gram-negative bacteria as the most common cause of blood and urinary tract infections in dialysis patients [13–16]. The most important issue is the role of biofilm formation in catheter related infections. For instance, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* are bacteria that can form biofilms which increases their antibiotic resistance and leads to chronic infections in dialysis patients. Further work should be done to reduce this risk, for instance, through the use of antimicrobial coated catheters and agents that disrupt biofilms [17, 18].

The correlation between comorbidities and infection rates was particularly significant. Among the participants, diabetic patients showed the highest rate of culture-positive results (25 %) which is consistent with the literature that states hyperglycaemia, compromises the immune system, and increases the risk of infections [19, 20]. These results therefore suggest that there is a need for early screening and targeted interventions in diabetic dialysis patients. What is curious about this result is that high prevalence of antimicrobial resistance. MDR bacterial strains have been identified in 60 % of *E. coli* isolates whereas *K. pneumoniae* showed 100 %, while the XDR bacterial strains were observed in 40 % of *E. coli* and 33.3 % of *E. cloacae*. The most important result was that the prevalent of resistance to beta-lactams and fluoroquinolones is concerning, since these antibiotics are commonly used in dialysis units. However, carbapenems and fosfomycin were effective against most of the isolates, thus one can consider them as potential options for the treatment of severe infections. Other similar trends have also been reported in other studies [4, 21] which highlights the increasing burden of antimicrobial resistance in dialysis populations world-wide. Hence, carbapenems, fosfomycin, and aminoglycosides should be used to treat severe infections, and beta-lactams and fluoroquinolones should be used only when there is susceptibility testing available.

Conclusions

The significant burden of MDR/XDR infections in dialysis patients underscores the urgent need for specialized infection control measures. To address this, routine MDR/XDR screening should be implemented for all dialysis patients, particularly during the first year of treatment. Additionally, robust antimicrobial stewardship programs must be established to regulate the use of broad-spectrum antibiotics and enhance surveillance of antimicrobial resistance in dialysis units — especially in the Middle East, where regional data remains limited.

References

1. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al.; American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(7):473-485. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
2. Chan RJ, Helmecci W, Canney M, Clark EG. Management of intermittent hemodialysis in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(2):245-255. doi: 10.2215/CJN.04000422.
3. Li PK, Chan GC, Chen J, et al. Tackling dialysis burden around the world: a global challenge. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7(3):167-175. doi: 10.1159/000515541.
4. Apata IW, Kabbani S, Neu AM, et al. Opportunities to improve antibiotic prescribing in outpatient hemodialysis facilities: a report from the American Society of Nephrology and Centers for Disease Control and Prevention Antibiotic Stewardship White Paper Writing Group. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):757-768. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.011.
5. Jihad M, Salih M. Microbial detection and antibiotic susceptibility patterns of clinical isolates from women with urinary tract infection in Al-Nasiriyah City/Iraq. *Univ Thi-Qar J Sci.* 2024;11(1):45-54. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i1.1168.
6. Hanoon N. Prevalence of urinary tract infections among pregnant women in Iraq: meta-analysis study. *Univ Thi-Qar J Sci.* 2024;11(2):1-7. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1181.
7. World Health Organization (WHO). 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: WHO; 2024. 231 p.
8. US Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance threats in the United States, 2021–2022. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html>.
9. Guo S, Yang L, Zhu X, et al. Multidrug-resistant organism-peritoneal dialysis associated peritonitis: clinical and microbiological features and risk factors of treatment failure. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1132695. doi: 10.3389/fmed.2023.1132695.
10. AbuTaha SA, Al-Kharraz T, Belkebir S, Abu Taha A, Zyoud SH. Patterns of microbial resistance in bloodstream infections of hemodialysis patients: a cross-sectional study from Palestine. *Sci Rep.* 2022;12(1):18003. doi: 10.1038/s41598-022-21979-7.
11. Chesnaye NC, Ortiz A, Zoccali C, Stel VS, Jager KJ. The impact of population ageing on the burden of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(9):569-585. doi: 10.1038/s41581-024-00863-9.
12. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378-395. doi: 10.1038/s41581-022-00542-7.
13. Zhang S, Yang Z, Sun L, et al. Clinical observation and prognostic analysis of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:577244. doi: 10.3389/fcimb.2020.577244.
14. Murray EC, Marek A, Thomson PC, Coia JE. Gram-negative bacteraemia in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1202-1208. doi: 10.1093/ndt/gfv205.
15. Kanamori H, Weber DJ, Flythe JE, Rutala WA. Waterborne outbreaks in hemodialysis patients and infection prevention. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(3):ofac058. doi: 10.1093/ofid/ofac058.
16. Qasim A, Salih HA. Isolation and identification of *Klebsiella pneumonia* from wound infections and study of the synergistic effect of carpenems and cefepime. *Univ Thi-Qar J Sci.* 2024;11(2):136-141. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1221.
17. Maharjan G, Khadka P, Siddhi Shilpakar G, Chapagain G, Dhungana GR. Catheter-associated urinary tract infection and obstinate biofilm producers. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2018;2018:7624857. doi: 10.1155/2018/7624857.
18. De Oliveira Junior NG, Franco OL. Promising strategies for future treatment of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Future Microbiol.* 2020;15:63-79. doi: 10.2217/fmb-2019-0180.
19. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia.* 2024;67(7):1168-1180. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x.
20. Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, Choi YH. Diabetes and the risk of infection: a national cohort study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):804-814. doi: 10.4093/dmj.2019.0071.
21. Corrêa HL, Deus LA, Nascimento DDC, et al. Concerns about the application of resistance exercise with blood-flow restriction and thrombosis risk in hemodialysis patients. *J Sport Health Sci.* 2024;13(4):548-558. doi: 10.1016/j.jshs.2024.02.006.

Received 30.04.2025

Revised 08.06.2025

Accepted 13.06.2025 ■

Information about authors

Noor S. Kadhem, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq; <https://orcid.org/0009-0000-0729-1101>

Ahmed Khassaf Atya, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-9275-8799>

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

Information about funding. This research was financed by authors selves.

Authors' contributions. Noor S. Kadhem — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, original draft, review and editing; Ahmed Khassaf Atya conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, original draft, review and editing.

Noor S. Kadhem, Ahmed Khassaf Atya

Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

Зростаюча загроза MDR/XDR бактерій у пацієнтів, які перебувають на діалізі: поперечне дослідження

Резюме. Актуальність. Пацієнти, які проходять діаліз, мають підвищений ризик розвитку бактеріальних інфекцій, стійких до множинних лікарських засобів (MDR) та екстремально стійких до лікарських засобів (XDR), через їхню схильність до інфекцій та частий контакт із медичними закладами. **Мета:** визначити рівень поширеності, фактори ризику й антимікробні профілі резистентності цих патогенів для поліпшення догляду за пацієнтами та оптимізації заходів щодо контролю інфекцій.

Матеріали та методи. Це поперечне дослідження проводилося у відділенні діалізу Навчальної лікарні Аль-Хуссейн міста Ті-Кар/Насірія (Ірак) у період з вересня по грудень 2024 року. У дослідженні взяв участь 121 пацієнт на діалізі. Було зібрано демографічні дані, інформацію про супутні захворювання та параметри, пов'язані з діалізом. Мікробіологічний аналіз включав обробку зразків сечі методом бактеріального посіву, а для ідентифікації бактерій і тестування на чутливість до антимікробних препаратів використовувалася система VITEK 2 Compact. **Результати.** Середній вік учасників становив $55,0 \pm 16,6$ року, чоловіків було більше (52,9 %), ніж жінок. Найпоширенішою супутньою патологією був цукровий діабет, який вражав 70 % пацієнтів або окремо, або в комбінації з

гіпертонічною хворобою та серцево-судинними захворюваннями. Частота позитивних посівів становила 19,0 %, причому *E.coli* була найбільш поширеним збудником (65,2 %), далі йшли *K.pneumoniae* (21,7 %) та *E.cloacae* (13,1 %). Тестування на резистентність показало, що 60 % ізолятів *E.coli* та всі ізоляти *K.pneumoniae* були MDR, тоді як 40 % *E.coli* та 33,3 % *E.cloacae* були XDR. Важливо, що існувала негативна кореляція між тривалістю діалізу й частотою інфекцій ($r = -0,2285$, $p = 0,0117$), що свідчить про те, що інфекції частіше виникають у перший рік діалісної терапії. **Висновки.** Результати підкреслюють значну поширеність MDR/XDR бактеріальних інфекцій серед пацієнтів, які отримують діаліз, особливо на ранніх етапах лікування. Це обумовлює необхідність поліпшення заходів щодо контролю інфекцій, впровадження ефективних програм раціонального використання антибіотиків та регулярного епідеміологічного нагляду в діалізних центрах. Важливо розробити специфічні заходи, спрямовані на зменшення захворюваності й смертності, пов'язаних з інфекціями, серед цієї вразливої групи пацієнтів.

Ключові слова: MDR; XDR; пацієнти на діалізі; хронічна хвороба нирок

Ayat Rasheed Hameed, Rasha Salih Nuhaier
College of Science, University of Thi-Qar, Iraq

Association of TLR4 expression and genomic instability with renal function markers in diabetic nephropathy

Abstract. Background. Diabetic nephropathy is a serious side effect of both type 1 and 2 diabetes mellitus. Toll-like receptor 4 (TLR4), the first identified and most extensively studied member of the TLR family, has been implicated in the development of various renal diseases such as acute kidney injury, renal ischemia-reperfusion injury, and glomerulonephritis. The purpose of this study was to assess the expression of TLR4 in relation to inflammation in diabetic patients with and without renal failure, to discuss the role of these receptors in the development of diabetic nephropathy, and to highlight chromosomal, nuclear, and biochemical changes (urea and creatinine) in patients with renal failure and diabetes. **Materials and methods.** The dialysis unit housed 40 healthy controls, 40 patients with diabetic mellitus, 40 with nephropathy, and 40 with diabetic nephropathy. This study was conducted from October 2024 to January 2025. Blood samples (5 ml) were collected from patients and healthy individuals and distributed into tubes for gene expression, chromosomal aberration, and micronucleus frequency, the remaining — to evaluate the renal function. **Results.** Participants with nephropathy and diabetic nephropathy have significantly higher TLR4 gene expression in their blood than healthy individuals. Patients with diabetes, nephropathy, or diabetic nephropathy were found to have more micronuclei and chromosomal aberrations. Significantly increased serum urea and creatinine levels have also been observed in patients with nephropathy and diabetic nephropathy. **Conclusions.** TLR4 expression increases: the percentage is lowest in healthy people (3.927), higher in diabetic (18.31), and nephropathy patients (17.352), and highest in those with diabetic nephropathy (27.158). Chromosomal abnormalities are associated with diabetic nephropathy and impaired renal function.

Keywords: diabetic nephropathy; TLR4 gene expression; genetic biomarkers renal function; dialysis

Introduction

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most serious and prevalent side effects of DM. This is associated with higher rates of death and morbidity in patients [1, 2]. After 15 years of illness, less than half of patients acquire true nephropathy, while 20–30 % of individuals develop microalbuminuria [3]. Today, diabetes mellitus is a serious health problem that has gotten out of control. Globally, diabetes affects more than half a billion people, with type 2 diabetes being the most common. One of the top ten causes of death worldwide in 2019 was DM, which was estimated to be responsible for 6.7 million deaths worldwide in 2021 [4, 5]. Insulin is involved in an anabolic pathway. Hormones that have cardinal roles in glucose homeostasis, cell growth, and metabolism [6]. TLR4 is essential for chronic kidney

disease (CKD) and infection-related renal disease disorders such as pyelonephritis caused by UTIs [7]. TLR4 plays a pivotal role in activating the inflammatory response via the NF- κ B pathway, leading to intense production of inflammatory cytokines and free radicals. This chronic oxidative environment, resulting from TLR4 activation, contributes to DNA damage, manifested by abnormal sister chromatid exchange, micronuclei, and chromatid breaks. DNA can be degraded by reactive oxygen species (ROS), such as oxygen (O), OH⁻, and (HO) [8, 9]. Concurrently, this inflammatory process and oxidative stress lead to progressive deterioration of renal function, reflected in elevated urea and creatinine levels. Furthermore, renal failure increases the accumulation of free radicals and metabolic toxins, exacerbating oxidative stress and genetic damage and thereby forming

a vicious cycle [10]. In addition, it is evident that diabetic patients frequently have an impaired DNA repair mechanism and diminished antioxidant capacity. Damage to mitochondrial DNA caused by free radicals produced in the mitochondria results in organelle malfunction [11].

The purpose of this study was to assess the expression of Toll-like receptors (TLR4) in relation to inflammation in diabetic patients with and without renal failure, discuss the role of these receptors in the development of diabetic nephropathy (DNP), and highlight chromosomal, nuclear, and biochemical changes (urea and creatinine) in patients with renal failure and diabetes.

Materials and methods

Ethical approval

This study was approved by the Ethical Committee of the Department of Biology Sciences, University of Thi-Qar (no. 66, date: 10/10/2024).

Study design and setting

In this prospective study, 2 ml of blood from patients admitted to the dialysis unit of Imam Hussein Hospital and the consulting laboratories was placed in an EDTA tube to extract gene expression and measure chromosomal aberrations and micronucleus frequency. Blood (3 ml) were placed in a gel tube to assess renal function. Out of the total 160 individuals, 40 healthy control group, 40 cases with diabetes mellitus, 40 cases with nephropathy, and 40 cases with diabetic nephropathy (Fig. 1).

Molecular study

RNA isolation from blood

Total blood RNA was extracted using the TRIzol kit. Transcribed cDNA was synthesized using an RT PreMix

kit (Bioneer, Korea). The total RNA concentration was determined using nanodrops. Integrity requirements were met by the extracted RNA at a ratio of approximately 2.0 (280/260A). Approximately 10 L of total RNA concentrate was used for cDNA synthesis [12].

Quantification of TLR4

The Exicycler 96 Real-Time Quantitative Thermal Block (Bioneer, Korea) and Accu Power® Greenstar qPCR Pre-Mix reagent kit (Bioneer, Korea) were used for qRT-PCR analysis. According to Zhang et al., 2024 [13], the SYBR Green-based qRT-PCR PreMix reagent kit was designed to quantify PCR amplification copy numbers in relation to genomic DNA qRT-PCR standard curve copy numbers and to amplify cDNA for target genes (TLR4 gene) using its primers (F = 5'-ATATTGACAGGAAACCCCATCCA-3' and R = 5'-AGAGAGATTGAGTAGGGGCATTT-3') at 300bp and the GapdH Housekeeping gene (F = 5'-GAGC-CACATCGCTCAGACAC-3' and R = 5'-CATGTAGTT-GAGGTCAATGAAGG-3' at 150bp). The kit's Green dye is a DNA-binding dye that reacts with fresh copies of the target and housekeeping gene's amplification-specific section. Fluorescent signals were captured using an RT-PCR thermocycler.

The ΔCT method with a reference gene was used as the following equations:

$$\Delta CT (\text{test}) = CT (\text{target, test}) - CT (\text{ref, test}).$$

$$\Delta\Delta CT = \Delta CT (\text{test}) - \Delta CT (\text{calibrator}).$$

$$\text{Fold change} = 2^{-\Delta\Delta CT}.$$

$$\text{Ratio (reference/target)} = 2^{CT (\text{reference}) - CT (\text{target})}.$$

Therefore, relative expression was divided by the expression value of the chosen calibrator for each expression ratio of the test sample.

Cytogenetic examinations

Chromosomal aberration assay

Blood culture 16 drops of blood were added to each tube containing five milliliters of the (RPMI 1640) medium during the sterile process of blood transplantation in the research laboratory of the College of Science at the University of Thi-Qar. The contents of each tube were thoroughly mixed before being added to a previously prepared culture (0.3 ml of PHA), tightly sealed, and incubated for 72 h at 37 °C in an inclined position. The tubes were gently shaken at least twice every 24 h. The cells were prepared using the method described in [14].

Micronuclei examination

Al-Sabti (1986) determined the number of micronuclei [15]. After drying the blood smear on a glass slide, methanol was used to fix it for ten minutes, and Giemsa stain was used to dye it for 30 min. The prepared slides were examined at 40×. The number of micronuclei was calculated in 1000 cells [16].

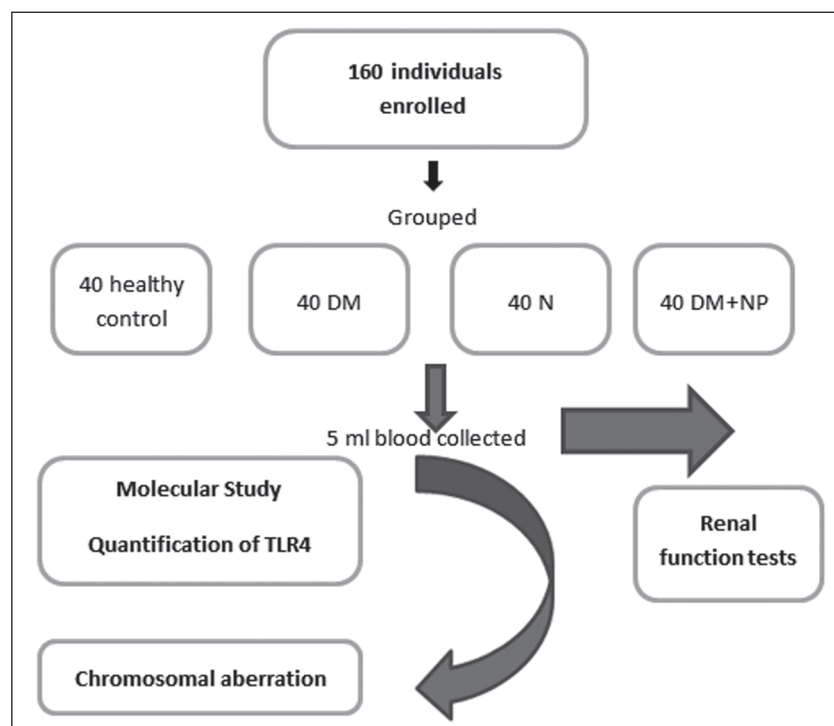


Figure 1. Flowchart of the study design

Biochemical tests

Using a ready-made analysis kit from the French-origin Biolabo, the concentrations of a number of biochemical indicators in the groups under study were determined, including the assessment of creatinine and urea concentrations in blood serum [17]. Chromatography and absorption measurements are the foundations of this technique. An optical spectrometer was used for optical purposes [18].

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM version 20.0) was used to analyze the data using one-way ANOVA. The findings are displayed as mean ± standard error (SE). Statistical significance was set than 0.05, it was deemed statistically significant [19].

Results

Molecular study

The distribution of TLR4 expression between patient and healthy groups, as shown in Fig. 2. It was noted that the gene expression (TLR4) in nephropathy and diabetic nephropathy was the most prevalent among all groups and showed a significant increase ($P \leq 0.05$) compared to other groups, with the percentage in healthy people was (3.927), diabetic patients (18.31), and nephropathy (17.352), while diabetic nephropathy was (27.158), which was the most prevalent among the groups, and the healthy group was the least prevalent.

Cytogenetic examinations

Chromosomal aberration

In Table 1, it is noted that there is an increase in the rate of chromosomal aberrations in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy compared to the healthy group.

Micronucleus frequency

In Table 2, it is noted that there is an increase in micronucleus frequency in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy compared to the healthy group.

Renal function parameters

Urea levels

As can be seen in Table 3, urea had significantly higher values ($P \leq 0.05$) in diabetic nephropathy patients and ne-

phropathy patients compared to diabetic patients and the healthy group. In addition, the overall means of the samples confirmed that the nephropathy and diabetic nephropathy groups had significantly higher urea levels than the healthy and diabetic groups, indicating that these conditions have an effect on kidney function.

Creatinine level

The two groups differed significantly ($P < 0.05$), as shown in Table 4. Nephropathy patients had the highest significant creatinine levels ($P \leq 0.05$) among the other groups, while the control group had the lowest. Nephropathy and diabetic nephropathy patients had significantly higher creatinine levels than control and DM patients. This suggests that nephropathy affects kidney function.

Discussion

TLR4 gene expression is significantly higher in patients with nephropathy and diabetic nephropathy compared with the other groups and healthy controls. These results are consistent with those of earlier investigations [20]. TLR4 protein levels in the glomeruli and tubule interstitium were considerable higher in patients with macroalbuminuria and overt DN than in healthy disease-free controls.

This form of nephropathy may be facilitated by increased TLR4 activation. TLR4 has emerged as a critical mediator in the pathogenesis of diabetic nephropathy (DN) and its expression is significantly upregulated in renal tissues. Chronic hyperglycemia plays a pivotal role in this process by promoting the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) and enhancing oxidative stress, both of which serve as potent inducers of TLR4 expression through the activation of the NF- κ B signaling cascade. Cel-

Table 1. Chromosomal aberration rates (CA/100 cells) in the blood of healthy control, DM, nephropathy and diabetic nephropathy patients

Groups	Mean ± SD
Control	0.02 ± 0.00 b
Diabetes mellitus	0.09 ± 0.04 a
Nephropathy	0.08 ± 0.02 a
Diabetic nephropathy	0.10 ± 0.02 a
LSD	0.01

Note (here and in Table 2): SD — standard deviation.

Table 2. Micronucleus frequency in the blood of healthy, DM, nephropathy and diabetic nephropathy patients

Groups	Mean	SD	SE
Healthy	3.9500 c	2.80978	0.44427
Diabetes mellitus	10.075 b	3.88546	0.61435
Nephropathy	11.025 ab	3.40051	0.53767
Diabetic nephropathy	15.050 a	2.41735	0.38222
LSD	4.975		

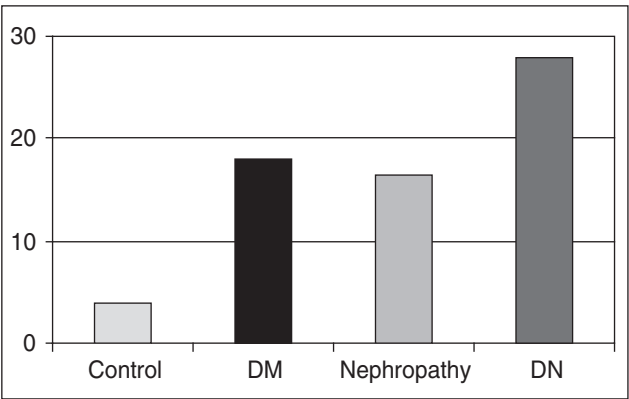


Figure 2. Relative mRNA expression of TLR4

Table 3. Serum urea levels (mg/dL) in control group, diabetes mellitus, nephropathy and diabetic nephropathy patients

Control	Diabetes mellitus	Nephropathy	Diabetic nephropathy	LSD
29.11 ± 1.21 aD	49.60 ± 1.67 cC	112.00 ± 6.95 cB	120.27 ± 9.72 cA	5.21

Notes (here and in Table 4): different capital letters denote significant differences ($P \leq 0.05$) between groups; different lowercase letters indicate significant differences ($P \leq 0.05$) between the age groups of the same group.

Table 4. Serum creatinine levels (mg/dl) in control group, diabetes mellitus, nephropathy, and diabetic nephropathy patients across different age categories

Control	Diabetes mellitus	Nephropathy	Diabetic nephropathy	LSD
3.36 ± 0.40	3.57 ± 0.25 aB	9.94 ± 0.61 bA	8.50 ± 1.09 aA	1.012

lular injury within the diabetic kidney leads to the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs), including high-mobility group box 1 (HMGB1), fibrinogen, and heat shock proteins, which are known ligands for TLR4. These ligands further amplify inflammatory signaling independent of microbial infection. Innate immunity may play a role in the onset and progression of diabetic nephropathy (DN), even though DN has long been thought to be a nonimmune disease [20, 21]. Aly et al. (2020) found that TLR4 expression is higher in diabetic patients with renal failure than in non-diabetic individuals. This was associated with lower HOMA-IS values, which indicate insulin sensitivity, and higher HOMA-IR values, which indicate insulin resistance. Meanwhile, the serum levels of inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IFN- are greater in diabetic individuals with end-stage renal disease (ESRD) [22]. These correlations show how TLR4 contributes to the development of inflammation and insulin resistance, which can cause kidney disease to worsen and eventually result in end-stage renal disease (ESRD) and renal failure [23]. Yang et al. (2014) argued that TLR4 activation may not be a primary causal event, but rather a downstream effect of the broader metabolic disturbances characteristic of diabetes, including oxidative stress, chronic hyperglycemia, and the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs). According to this view, upregulation of TLR4 reflects an already activated inflammatory milieu rather than an initiating factor. Such interpretations suggest that TLR4 may serve as an amplifier of renal injury rather than a root cause [24, 25].

Diabetic nephropathy (DN) is influenced by various genetic factors. The development of DN is significantly influenced by genetic and structural variations, as well as epigenetic modifications. In addition to the nuclear genome, mitochondrial DNA (mtDNA) is essential for controlling DN development [26]. Several studies have demonstrated the presence of chromosomal damage and micronuclei in patients with diabetes and diabetic nephropathy. Micronuclei and chromosomal aberrations were more common in diabetic nephropathy and diabetes patients than in the control group in the current study. These results are in line with those of previous studies [27, 28]. Chronically high levels of inflammation are associated with poor blood lipid profile, insulin resistance, obesity, and insufficient blood glu-

cose management. Chronic inflammation increases oxidative stress, which can lead to oxidative DNA damage and further enhance genomic instability by increasing reactive oxygen and nitrogen species (RONS) and decreasing antioxidant defense. Damaged chromosomes can cause mutations, impair cellular proliferation, and cause malfunction in cells, tissues, and organs [29, 30]. These effects may be sufficient to exacerbate chromosomal damage that occurs during mitosis, resulting in the production of micronuclei [31]. Quintero et al. (2018) analyzed chromosomal stability in patients with type 1 and type 2 diabetes compared to the control group and observed a significant increase in nuclear abnormalities compared to the healthy control group [32]. A defect in the genetic material (DNA) that results in a break in the double strand causes chromosomal abnormalities. The primary defect may be in the single or double strands of the DNA. Cross-links may occur between DNA molecules, such as between pentose sugars and the phosphate group in the i-DNA strand [33]. These errors can be identified and corrected by using DNA repair systems. However, chromosomal aberrations or genetic mutations can occur if they are not repaired or are repaired incorrectly. Most published investigations using the CBMN cytome test demonstrated that patients had lower blood glucose control, greater medication use, more chromosomal abnormalities than controls, and worse DNA stability as the disease advanced [34, 35]. The frequency of chromosomal damage in PBMCs from patients with type 2 diabetes was examined by Müllner et al. and compared to controls without the disease. Those with an MNi frequency over the 50th percentile, however, may have noticeably higher fasting plasma glucose and glycated hemoglobin levels [36, 37].

Patients with nephropathy and diabetic nephropathy exhibit elevated serum urea and creatinine levels. Patients with nephropathy and diabetic nephropathy had significantly elevated urea and creatinine levels, and these findings are in line with those of other researchers [38–40] due to impaired renal function. This elevation is primarily attributed to a reduction in the glomerular filtration rate (GFR), which leads to accumulation of nitrogenous waste products in the bloodstream. Urea, a by-product of protein metabolism, and creatinine, derived from muscle metabolism, are key biomarkers commonly used to assess renal function and monitor

the progression of kidney impairment [41, 42]. According to previous research, blood urea and serum creatinine measurements are readily accessible tests that can evaluate the early detection and prevention of diabetic nephropathy [43]. This investigation supports the findings of Al-Musawi et al., who reported that elevated blood glucose levels in uncontrolled diabetics are linked to increased urea and creatinine levels, which are often linked to the degree of renal damage [44]. Increased urea production, decreased urea elimination, or a combination of the two can result in an excess of urea in the plasma; the highest concentrations occur when chronic renal disease and the corresponding marked decline in glomerular filtration rate cause decreased urea removal in the urine [45]. A high blood creatinine level induced by OTA is a serious indicator of renal damage and impairment [46]. Given the critical role the kidney plays in converting citrulline to arginine, Cao et al., hypothesized that elevated serum citrulline levels in individuals with diabetic nephropathy may be linked to worsening of this function [47]. Additionally, citrulline participates in the citrulline-NO cycle, which produces nitric oxide (NO). It is well recognized that nitric oxide plays a significant role in controlling kidney morphology and function [47].

Conclusions

Elevated TLR4 expression increases, with the percentage in healthy people is least (3.927), diabetic patients (18.31), and nephropathy (17.352), while diabetic nephropathy is the highest (27.158). Chromosomal aberration rates (CA/100 cells) in the blood of healthy control (0.02) are lower than in diabetic nephropathy patients (0.1). Diabetic nephropathy causes impaired renal function.

References

1. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449.
2. Al-khafaji N, Al-khafaji BY, Al-Omar DK. Assessment the effects of heavy elements on some hematological parameter in CKD patients undergoing hemodialysis in Thi-Qar Province/Iraq. *University of Thi-Qar J Sci.* 2024;11(2):54-58. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1192.
3. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-915. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7.
4. Loveday M, Mzobe YN, Pillay Y, Barron P. Figures of the dead: A decade of tuberculosis mortality registrations in South Africa. *S Afr Med J.* 2019;109(10):728-732. Available from: <https://hdl.handle.net/10520/EJC-188d5faa14>.
5. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
6. Sharad J, Mousa H. Correlation between insulin antibody and HbA1c in diabetes mellitus. *University of Thi-Qar J Sci.* 2024;11(2):50-53. doi: 10.32792/utq/utjsi/v11i2.1242.
7. Liu M, Zen K. Toll-like receptors regulate the development and progression of renal diseases. *Kidney Dis.* 2021;7(1):14-23. doi: 10.1159/000511947.
8. Motojima M, Matsusaka T, Kon V, Ichikawa I. Fibrinogen that appears in Bowman's space of proteinuric kidneys in vivo activates podocyte Toll-like receptors 2 and 4 in vitro. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;114(2):e39-e47. doi: 10.1159/000254390.
9. Yang M, Zhang C. The role of innate immunity in diabetic nephropathy and their therapeutic consequences. *J Pharm Anal.* 2024;14(1):39-51. doi: 10.1016/j.jpha.2023.09.003.
10. Abd AMNED, Eid OM, Ismael NAA, Faried TM, Abo-Hashesh MM, Kandil Eid MM. Evaluation of the frequency of sister chromatid exchanges and micronuclei in children with type 1 diabetes mellitus. *Middle East J Med Genet.* 2016;5(1):26-30. doi: 10.1097/01.MXE.0000475220.51742.95.
11. Pappuswamy M, Rajesh N, Philip AM. Analysis of chromosomal aberrations and micronuclei in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Pac J Cancer Biol.* 2020;5(1):15-18. doi: 10.31557/APJCB.2020.5.1.15.
12. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987;162:156-159. doi: 10.1016/0003-2697(87)90021-2.
13. Zhang Y, Deng X, Liu T, Hu B, Yu B, Jiang L. Alginate oligosaccharides improve hepatic metabolic disturbance via regulating the gut microbiota. *Food Hydrocolloids.* 2024;153:109980. doi: 10.1016/j.foodhyd.2024.109980.
14. Gokalp FD, Kaymak F. The cytogenetic effect of maleic hydrazide in human lymphocytes culture. *Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Dergisi.* 2002;3(2):141-147. Available from: <https://search.trdizin.gov.tr/en/yayin/detay/105475/the-cytogenetic-effects-of-maleic-hydrazide-in-human-lymphocyte-culture>.
15. Al-Sabti K. Comparative micronucleated erythrocyte cell induction in three cyprinids by five carcinogenic-mutagenic chemicals. *Cytobios.* 1986;47(190-191):147-154. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3792051>.
16. Fenech M, Morley A. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mut Res.* 1985;147:29-36. doi: 10.1016/0165-1161(85)90015-9.
17. Hussein SA, Fadlalmola HA, Salama SM, Osman EG, Mariod AA. Efficacy and safety of gum arabic on renal failure patients: systematic review and meta-analysis. *Sudan J Med Sci.* 2022;17(4):459-475. doi: 10.18502/sjms.v17i4.12547.
18. Narwal V, Sharma N, Sharma R, Rajput YS, Mann B. Applicability of protein estimation methods for assaying glycomacropptide. *Int J Dairy Technol.* 2018;71(2):539-543. doi: 10.1111/1471-0307.12452.
19. Winer J, Jung CKS, Shackel I, Williams PM. Development and validation of real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction for monitoring gene expression in cardiac myocytes in vitro. *Anal Biochem.* 1999;270(1):41-49. doi: 10.1006/abio.1999.4085.
20. Verzola D, Cappuccino L, D'amato E, Villaggio B, Gianorio F, Mij M, Garibotto G. Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2014;86(6):1229-1243. doi: 10.1038/ki.2014.116.
21. Chatterjee A, Tumarin J, Prabhakar S. Role of inflammation in the progression of diabetic kidney disease. *Vessel Plus.* 2024;8:N-A. doi: 10.20517/2574-1209.2024.21.
22. Aly RH, Ahmed AE, Hozayen WG, Rabea AM, Ali TM, El Askary A, Ahmed OM. Patterns of Toll-like receptor expres-

sions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Front Physiol.* 2020;11:609223. doi: 10.3389/fphys.2020.609223.

23. Garibotto G, Carta A, Picciotto D, Viazzi F, Verzola D. Toll-like receptor-4 signaling mediates inflammation and tissue injury in diabetic nephropathy. *J Nephrol.* 2017;30:719-727. doi: 10.1007/s40620-017-0432-8.

24. Aghamiri SH, Komlakh K, Ghaffari M. The crosstalk among TLR2, TLR4 and pathogenic pathways; a treasure trove for treatment of diabetic neuropathy. *Inflammopharmacology.* 2022;30(1):51-60. doi: 10.1007/s10787-021-00919-3.

25. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes.* 2015;6(4):598. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598.

26. Tang ZH, Zeng F, Zhang XZ. Human genetics of diabetic nephropathy. *Ren Fail.* 2015;37(3):363-371. doi: 10.3109/0886022X.2014.1000801.

27. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC; Pima Diabetes Genes Group. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1998;47(5):821-830. doi: 10.2337/diabetes.47.5.821.

28. Boehm BO, Moller P, Hogel J, Winkelmann BR, Renner W, Rosinger S, Bruderlein S. Lymphocytes of type 2 diabetic women carry a high load of stable chromosomal aberrations: a novel risk factor for disease-related early death. *Diabetes.* 2008;57(11):2950-2957. doi: 10.2337/db08-0274.

29. Malik SUF, Mahmud Z, Alam J, Islam MS, Azad AK. Relationship among obesity, blood lipids and insulin resistance in Bangladeshi adults. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):444-449. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.015.

30. Franzke B, Schwingshackl L, Wagner KH. Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity — a systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020;786:108343. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108343.

31. Krupina K, Goginashvili A, Cleveland DW. Causes and consequences of micronuclei. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;70:91-99. doi: 10.1016/j.ceb.2021.01.004.

32. Quintero Ojeda JE, Aguilar-Medina M, Olimón-Andalón V, García Jau RA, Ayala Ham A, Romero Quintana JG, Ramos-Payán R. Increased micronuclei frequency in oral and lingual epithelium of treated diabetes mellitus patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4898153. doi: 10.1155/2018/4898153.

33. Basu AK, Essigmann JM. Establishing linkages among DNA damage, mutagenesis, and genetic diseases. *Chem Res Toxicol.* 2022;35(10):1655-1675. doi: 10.1021/acs.chemrestox.2c00155.

34. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay evolution into a more comprehensive method to measure chromosomal instability. *Genes.* 2020;11(10):1203. doi: 10.3390/genes11101203.

35. Németh E, Szűts D. The mutagenic consequences of defective DNA repair. *DNA Repair.* 2024;103694. doi: 10.1016/j.dnarep.2024.103694.

36. Müllner E, Brath H, Toferer D, Adrigan S, Bulla MT, Stieglmayer R, Wagner KH. Genome damage in peripheral blood lymphocytes of diabetic and non-diabetic individuals after intervention with vegetables and plant oil. *Mutagenesis.* 2013;28(2):205-211. doi: 10.1093/mutage/ges073.

37. Donmez-Altuntas H, Sahin F, Bayram F, Bitgen N, Mert M, Guclu K, Diri H. Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014;771:30-36. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.06.006.

38. Singh S, Bhatta S. Biochemical and hematological parameters in chronic kidney disease. *J Manmohan Mem Inst Health Sci.* 2018;4(1):411. doi: 10.3126/jmmihs.v4i1.21132.

39. Albasrooqi S, Alshamery A, Taher J, Al-Muktar NA. Study of some parameters related to chronic renal failure patients in hemodialysis unit. *J Cardiovasc Dis Res.* 2023;11(5):125-132.

40. Hassan AM, Al-Saadi HA, Hussein RM. Evaluate levels of nephrin and kidney injury molecule in diabetic nephropathy patients. *Al-Esraa Univ Coll J Med Sci.* 2024;5(7):3441. doi: 10.70080/27907937.1004.

41. Shanmugam H, Panneerselvam N. Implication of estimated glomerular filtration rate for an effective management in type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Res Int.* 2022;18-25. doi: 10.9734/JPRI/2022/v34i9A35493.

42. Liu S, Qiu C, Li W, Li X, Liu F, Hu G. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):8002. doi: 10.1038/s41598-024-58678-4.

43. Bamanikar SA, Bamanikar AA, Arora A. Study of serum urea and creatinine in diabetic and nondiabetic patients in a tertiary teaching hospital. *J Med Res.* 2016;2(1):12-15. Available from: https://www.medicinearticle.com/JMR_201621_04.pdf.

44. Al-Musawi HS, Al-Lami MQ, Al-Saadi AH. Age and gender impact on glycaemic control, renal function and oxidative stress parameters in Iraqi patients type 2 diabetes mellitus. 2021. Available from: <https://connectjournals.com/03896.2021.21.491>.

45. Hamad RH, Abdulrahman SJ. Assessment the role of kidney function and total proteins in patients with diabetic nephropathy in Kirkuk City/Iraq. *J Prev Diagn Manag Hum Dis.* 2024;4(1):13-21. doi: 10.55529/jpdmhd.41.13.21.

46. Mir MS, Dwivedi P. Ochratoxin A-induced serum biochemical alteration in New Zealand white rabbits. *Turk J Vet Anim Sci.* 2011;34(6):525-531. doi: 10.3906/vet-0901-23.

47. Cao P, Huang B, Hong M, Jiang Y, Cao R, Chi C, Li S. Association of amino acids related to urea cycle with risk of diabetic nephropathy in two independent cross-sectional studies of Chinese adults. *Front Endocrinol.* 2022;13:983747. doi: 10.3389/fendo.2022.983747.

Received 02.05.2025

Revised 10.06.2025

Accepted 23.06.2025 ■

Information about authors

Ayat Rasheed Hameed, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Iraq; e-mail: ayat.rasheed@utq.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0008-9748-0085>
Rasha Salih Nuhair, Department of Biology, College of Science, University of Thi-Qar, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-7558-8353>

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

Ayat Rasheed Hameed, Rasha Salih Nuhair
College of Science, University of Thi-Qar, Iraq

**Зв'язок експресії TLR4 та геномної нестабільності
з маркерами функції нирок при діабетичній нефропатії**

Резюме. Актуальність. Діабетична нефропатія є серйозним побічним ефектом цукрового діабету 1-го та 2-го типу. Toll-подібний рецептор 4 (TLR4), перший ідентифікований та найбільш ретельно вивчений член родини TLR, був пов'язаний із розвитком різних захворювань нирок, як-от гостре пошкодження нирок, ішемічно-реперфузійне ураження нирок та гломерулонефрит. **Мета:** оцінити експресію TLR4 у зв'язку із запаленням у пацієнтів із діабетом із нирковою недостатністю та без неї, обговорити роль цих рецепторів у розвитку діабетичної нефропатії та виділити хромосомні, ядерні та біохімічні зміни (сечовина та креатинін) у пацієнтів із нирковою недостатністю та діабетом. **Матеріали та методи.** У відділенні діалізу перебувало 40 здорових осіб контрольної групи, 40 пацієнтів із цукровим діабетом, 40 із нефропатією та 40 із діабетичною нефропатією. Це дослідження проводилося з жовтня 2024 року по січень 2025 року. Зразки крові (5 мл) були зібрані в пацієнтів та здорових осіб

і розподілені по пробірках для визначення експресії генів, хромосомних аберацій та частоти мікроядер, решта — для оцінки функції нирок. **Результати.** В учасників із нефропатією та діабетичною нефропатією експресія гена TLR4 у крові значно вища, ніж у здорових осіб. У пацієнтів із діабетом, нефропатією або діабетичною нефропатією було виявлено більше мікроядер та хромосомних аберацій. Значно підвищений рівень сечовини й креатиніну в сироватці крові також спостерігався у хворих із нефропатією та діабетичною нефропатією. **Висновки.** Експресія TLR4 зростає, причому відсоток у здорових людей найменший (3,927), вищий — у пацієнтів із діабетом (18,31) та нефропатією (17,352), а при діабетичній нефропатії — найвищий (27,158). Хромосомні аномалії пов'язані з діабетичною нефропатією та порушенням функції нирок.

Ключові слова: діабетична нефропатія; експресія гена TLR4; генетичні біомаркери функції нирок; діаліз

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.2.2025.524>

Hawraa Nasser Hamza, Hanaa Ali Aziz, Dhay Ali Azeez
College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq

Physiologic-microbiome interactions in the pathogenesis of genitourinary syndrome of menopause among menopausal stages

Abstract. Background. Menopause is a natural decline in ovarian function, leading to reduced estrogen and progesterone levels. It occurs in three stages: peri-menopause, menopause, and post-menopause. Estrogen plays a crucial role in maintaining the integrity and microbial balance of the vaginal microenvironment. Physiological and microbiome alterations throughout the menopausal stages contribute to the severity of genitourinary syndrome of menopause (GSM), which encompasses a range of symptoms affecting the vagina, bladder, and urethra. The purpose was to investigate the correlation between hormonal fluctuations and vaginal microbiome alterations, as well as their role in the severity of GSM. **Materials and methods.** This study was conducted from September to December 2024, involving 100 participants: 75 post-menopausal women (aged 45 and older) at various time intervals since their last menstruation, and 25 pre-menopausal women under 40 with regular menstrual cycles. Clinical checkups were performed before sample collection. Hormonal concentrations were measured using the BIOT-YG-I FIA immunoassay analyzer, while microbial isolates were identified using CHROMagar media. **Results.** A significant difference in estradiol-2 was found: in pre-menopausal women, its level was 179.17 ± 14.21 compared to 64.72 ± 8.53 in peri-menopausal, 28.75 ± 3.49 in menopausal, and 24.50 ± 2.46 in post-menopausal participants. Progesterone level was 0.65 ± 0.06 in pre-menopausal women, 0.370 ± 0.018 in peri-menopausal, in menopausal group — 0.340 ± 0.017 , and 0.304 ± 0.017 in post-menopausal. The mean level of follicle-stimulating hormone was lower in pre-menopausal participants — 5.22 ± 0.90 versus 79.00 ± 7.49 in peri-menopause group, 89.72 ± 8.70 in menopause, and 94.17 ± 9.77 in post-menopausal women. Testosterone mean level was higher in pre-menopausal participants — 0.63 ± 0.06 compared to 0.480 ± 0.089 in peri-menopausal participants, 0.480 ± 0.078 in menopausal, and for post-menopause group, it was 0.610 ± 0.091 . *L. acidophilus* proportion isolated from vaginal swab sample was 12.0 % in peri-menopausal participants, 16.0 % in menopausal, 24.0 % in post-menopausal, and 52.0 % in pre-menopause group. In addition, the most isolated bacterial pathogen was *E. faecalis*, the rates were 64.0 % for peri-menopausal, 56.0 % for menopausal, 60.0 % for post-menopausal and 12.0 % for pre-menopausal participants. In menopause and post-menopause groups, there was significant association between urogenital symptoms and bacterial growth ($P > 0.05$). **Conclusions.** Estradiol-2 and progesterone levels progressively decline from peri-menopause to post-menopause, reaching baseline levels. Bacterial diversity is more pronounced in post-menopausal women compared to pre-menopausal participants. Furthermore, in post-menopausal women, a significant correlation was observed between bacterial colonization and the emergence of urogenital symptoms, supporting the link between altered vaginal microbiota and GSM severity.

Keywords: sex hormones; menopause; genitourinary syndrome of menopause; *Lactobacillus*; *E. faecalis*

Introduction

Menopause involves the loss of ovarian reproductive activity, either naturally or as a result of other disorders. Debilitating physical symptoms, such as hot flashes and night sweats, urogenital atrophy, sexual dysfunction, mood swings, bone loss, and metabolic abnormalities that increase

the risk of diabetes and cardiovascular disease, might result from the decrease in ovarian estrogen production during menopause [1]. However, women life stages classified to pre-menopausal phase is considered the reproductive phase which the ovulation is regular and the ovaries completely functional and its starting at puberty, a peri-menopause is

© «Нирки» / «Kidneys» (Počki), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

For correspondence: Hanaa Ali Aziz, College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq; e-mail: Hanabio-1983@mu.edu.iq

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

a transitional phase when female hormones levels especially estrogen start to decline leading to irregular period and reduction in ovaries hormones role [2]. Menopause phase represent a 12 months without amenorrhea and has two types a natural menopause and sudden or induced menopause due to surgeries or medical treatments [3]. A post-menopausal phase following the menopause and last to the rest of women life [4].

Genitourinary syndrome of menopause is a modern terminology for vulvovaginal atrophy, or urogenital atrophy, defined as a set of chronic and progressive conditions results from a deficiency in estrogen hormone levels and other sex steroids [5], this syndrome characterized by a several symptoms include a physical changes effecting the labia majora and minora, clitoris, vestibule, introitus, vagina, urethra, and bladder, and another genital symptoms like dryness, burning, and irritation, a sexual symptoms include reduced lubrication, pain, low libido, dyspareunia, and a urinary problems like urinary incontinence, recurrent urination, painful urination, and recurrent urinary tract infections. Which resulting from an over-growth of the opportunistic microbes [6].

The vagina colonized by a diverse range of microorganisms that make up the mycobiota and microbiota. *Lactobacillus* spp. is the most frequent microorganism that isolated from healthy human vagina, which also known as lactic acid bacteria (LAB) [7]. These vaginal *Lactobacilli* have been hailed for their ability to prevent pathogens invasion by maintaining a healthy population, by producing lactic acid and secreting a various antimicrobial ingredients such as H_2O_2 , cytokines, and surfactants [8].

Vaginal microbiota structure and abundance are influenced by estrogen and progesterone, that are starting at puberty and continue through a reproductive years in a dynamic equilibrium with some variations [9]. Estrogen promote the proliferation of a vaginal epithelial cells and rise in glycogen storage, while a progesterone lyses the epithelial cells of vagina, thus facilitating release of glycogen to maintain the normal pH [10]. Wherefore, there is a notable increase in anaerobic bacteria and vaginosis related bacteria such as (*E.faecalis*, *E.coli*, *S.aureus*, *C.albicans*, etc.) that have role in existence of several urogenital symptoms includes vaginal dryness, burning, itching, irritation, and discharges [5].

The purpose of this study was to investigate about the correlation that associate the alternations occur in some female hormones and their participation in vaginal microbiome incompetence and how can genitourinary syndrome of menopause take a place, for enhancing the diagnostic strategies and improving GSM targeted therapies.

Materials and methods

The present study is conducted between July and December 2024 Maternity and Pediatric Hospital and private gynecology clinic in Al-Muthanna (Iraq). The included 100 participants women, divided in to four groups according to last menstrual cycle, group 1: participants women with continuous menstrual cycle (25 pre-menopause) with age range 20–40 years, group 2: participants women with less than 1 years last menstrual cycle (25 peri-menopause) with

age between 45 and 50 years, group 3: participants women with 1 to less than 2 years last menstrual cycle (25 menopause), their age was 45–55 years. In addition to, 25 participants women with more than 2 years last menstrual cycle (25 post-menopause) from 50 age and more. Those who had undergone hysterectomy or oophorectomy, and pregnancy women were excluded.

BIOT-YG-I FIA immunoassay analyzer is used to measure the quantitative concentration of serum blood sample by a fluorescence immunoassay system. Was used to determine the hormonal concentration of estradiol-2, progesterone, follicle-stimulating hormone and testosterone.

5 ml of blood sample for determination of hormonal parameters, vaginal swab sample, and mid-stream urine sample was obtained and stored at 2–8 °C inside safety box until reach to the lab.

Selective media utilized to diagnosis a different bacterial species. HiCrome Lactobacillus selective agar use for isolation and differentiation between different species of *Lactobacillus*, HiCrome UTI agar media facilitates and accelerate the identification of some gram-positive bacteria and some gram-negative bacteria based on the difference in the shape and color of the colonies. HiCrome Candida differential agar media is recommendation for ease identification and isolation of *Candida* spp.

Ethical approval

The principles summarized in the Declaration of Helsinki which served as the basis for conduction of this study. Verbal consent was acquired and the questionnaire form was registered from the participants prior to obtaining the samples. The study protocol examined and approved by a local ethics committee.

Statistical analysis

Statistical analysis is conducted using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 24. Mean of the data between more than two groups was assessed by using ANOVA, Pearson correlation coefficient was used to assess a correlation between two numeric variables, and the chi-square test is applied to examine an association between the categorical variables. The level of significance was set at a $P \leq 0.05$ and the highly significant level was considered at $P \leq 0.01$.

Results

Hormonal parameters

The mean level of estradiol-2 (E2) was higher in pre-menopause participants compared to other groups and the difference was highly significant ($P < 0.001$). Also, there was a significant decrease in menopause participants and post-menopause participants compared to peri-menopause participants.

Progesterone mean level was higher in pre-menopause participants compared to other groups and the difference was highly significant ($P < 0.001$). But there was non-significant difference in other groups of participants.

The mean levels of follicle-stimulating hormone (FSH), it was lower in pre-menopause participants compared

to other groups and the difference was highly significant ($P < 0.001$). But there was non-significant difference in other groups of participants.

Testosterone mean level was higher in pre-menopause participants compared to other groups and the difference was non-significant ($P = 0.392$) (Table 1).

Microbial results

The comparison between different pre-menopausal, peri-menopausal, menopausal and post-menopausal participants according to bacterial growth in vaginal swab culture were carried and the results show in Fig. 1. The diverse bacterial growth rates were shown at 84.0 % in peri-menopausal, 76.0 % in menopausal, and 92.0 % post-menopausal participants respectively compared to only 12.0 % of pre-menopausal participants was diverse growth ($P = 0.001$).

The proportion of *Lactobacillus* spp. that obtained from vaginal swab samples characterized by their low levels in menopausal groups, as shown in Table 2. *L.acidophilus* proportion in peri-menopausal participants was 12.0 %, menopausal 16.0 %, and 24.0 % in post-menopausal group compared to 52.0 % in pre-menopausal participants and the difference was significant ($p = 0.025$) (Fig. 4).

The most isolated bacterial pathogen from vaginal swab culture was *E.faecalis*, and the rates were 64.0 % for peri-menopausal, 56.0 % in menopausal, and 60.0 % for post-menopausal participants respectively, compared to pre-menopausal (12.0 %) participants ($P = 0.027$). Followed by *E.coli*, *S.aureus*, and *C.albicans*, as shown in Table 2, Fig. 3.

The bacterial growth rates from urine sample were shown in Fig. 2. 92.0 % in peri-menopausal, 100.0 % menopausal, and 88.0 % post-menopausal participants respectively compared to only 36.0 % of pre-menopausal participants was microbial growth ($P = 0.001$). And the most isolated bacterial pathogen was *E.faecalis*, the rates were 64.0, 44.0, and 52.0 % for peri-menopausal, menopausal and post-menopausal participants respectively compared to pre-menopausal (12.0 %) participants ($P = 0.035$), and as demonstrated in Table 3.

Table 4 shows the association between urogenital symptoms that are related with genitourinary syndrome (GSM) and bacterial growth in vaginal swab culture, that has been carried out. The present results show there was non-significant association between urogenital symptoms and bacterial growth type in peri-menopause group ($P < 0.05$). But in menopause and post-menopause groups, there was significant association between urogenital symptoms and bacterial growth ($P > 0.05$).

Discussion

Several previous studies [11, 12], confirms this study results about serum estradiol-2 levels of the menopausal women. Found the serum E2 at high levels during pre-menopause stage, which is regulate the ovulation and fertility that is production predominate the follicular phase [13]. Erratic ovarian function and the cycle irregularity during a peri-menopause stage, spikes the E2 level and begin to demonstrate vasomotor symptoms. The lowest levels of E2 through post-menopausal stage. As a result, ovarian functions bring to halt progesterone levels are rise through the reproductive years, especially during luteal phase after ovulation, as progesterone is produced by corpus luteum, and it becomes low in the follicular phase. At peri-menopause the progesterone level fluctuates and generally decreases due to irregular menstruation and deficiencies in luteal phase. The progesterone drop to a baseline at the post-menopausal stage as the ovaries function being ceased [14, 15].

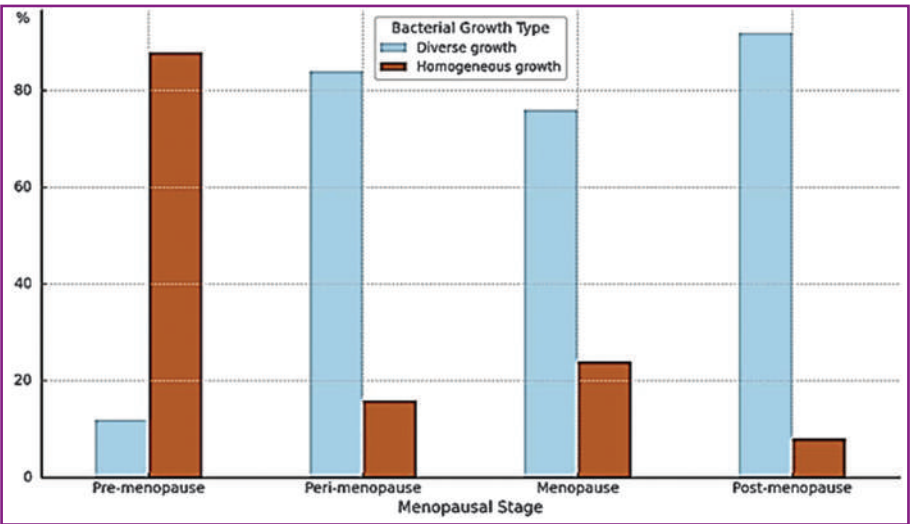


Figure 1. Bacterial growth type in pre-menopausal, peri-menopausal, menopausal and post-menopausal women of vaginal swab culture

Table 1. Estradiol-2, progesterone, follicle-stimulating hormone, and testosterone levels

Groups		E2 (pg/ml)	Progesterone (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
Pre-menopause	Mean ± SE	179.17 ± 14.21	0.65 ± 0.06	5.22 ± 0.90	0.63 ± 0.06
Peri-menopause		64.72 ± 8.53	0.372 ± 0.018	79.00 ± 7.49	0.480 ± 0.089
Menopause		28.75 ± 3.49	0.344 ± 0.017	89.72 ± 8.70	0.480 ± 0.078
Post-menopause		24.50 ± 2.46	0.304 ± 0.017	94.17 ± 9.77	0.610 ± 0.091
P-value		0.001	0.001	0.001	0.392

FSH levels are low at reproductive phase in pre-menopausal women through their follicular phase (day 2, 3, or 4) FSH promotes the follicle growth inside the ovary, but during luteal phase the feedback mechanism of estrogen and progesterone lowers FSH level. At peri-menopause life stage the ovarian reserve is declines and a menses irregular, causing increase or fluctuate in FSH levels due to reduced negative feedback process that is loss through the post-menopausal stage, leading to sustained high levels of FSH [16, 17]. The higher mean of testosterone at pre-menopausal women reflect an active ovarian and adrenal function, supporting muscle mass, libido, mood, and bone density, and a gradual decline in testosterone level began at peri-menopause as ovarian function being irregular, until its showed at lowest level after menopause, ovarian dysfunction and adrenal insuf-

ficiency, involved in decline the levels of testosterone, resulting in low libido, loss muscle mass, rise the osteoporosis risk, and mood swing, anxiety, or depression [18].

The transition from the menstrual phase to follicular phase, sex hormones start to rise and epithelial cells of

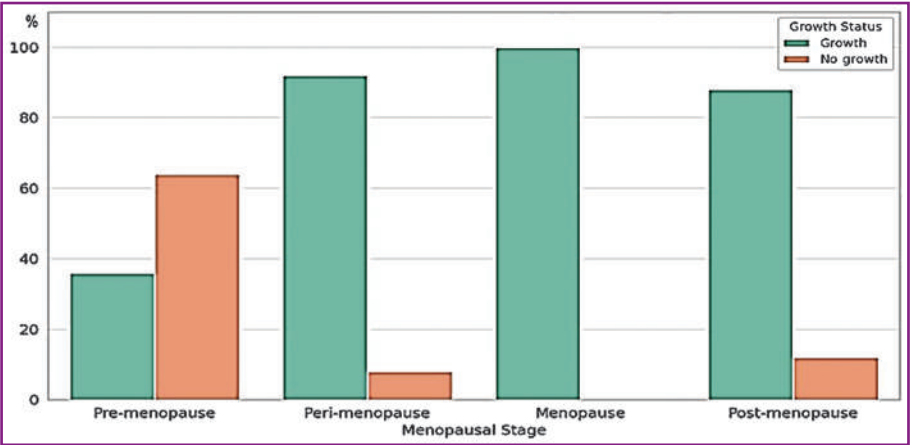


Figure 2. Bacterial growth in pre-menopausal, peri-menopausal, menopausal and post-menopausal women of urine sample

Table 2. Frequency distribution of specific bacterial isolation from pre-menopausal and post-menopausal women in vaginal swab culture, n (%)

Microbial species	Pre-menopause	Peri-menopause	Menopause	Post-menopause	P-value
<i>L.acidophilus</i>	13 (52.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	0.025
<i>L.rhamnosus</i>	16 (64.0)	7 (28.0)	9 (36.0)	6 (24.0)	0.093
<i>L.plantarum</i>	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	0.308
<i>L.fermentum</i>	8 (32.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0.010
<i>E.faecalis</i>	3 (12.0)	16 (64.0)	14 (56.0)	15 (60.0)	0.027
<i>E.coli</i>	3 (12.0)	17 (68.0)	13 (52.0)	11 (44.0)	0.024
<i>C.krusei</i>	4 (16.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0.328
<i>C.glabrata</i>	3 (12.0)	0	0	0	
<i>C.albicans</i>	3 (12.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	7 (28.0)	0.148
<i>S.aureus</i>	0	2 (8.0)	8 (32.0)	7 (28.0)	0.036
<i>K.pneumoniae</i>	0	7 (28.0)	2 (8.0)	5 (20.0)	0.092
<i>P.aeruginosa</i>	0	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0.819
<i>B.cereus</i>	0			1 (4.0)	

Table 3. Frequency distribution of specific bacterial isolations in pre-menopausal and post-menopausal women in urine samples, n (%)

Bacterial species	Pre-menopause	Peri-menopause	Menopause	Post-menopause	P-value
<i>P.mirabilis</i>	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	
<i>E.faecalis</i>	3 (12.0)	16 (64.0)	11 (44.0)	13 (52.0)	0.035
<i>E.coli</i>	5 (20.0)	14 (56.0)	10 (40.0)	11 (44.0)	0.241
<i>C.krusei</i>	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	
<i>S.epidermidis</i>	0	0	6 (24.0)	1 (4.0)	0.059
<i>C.albicans</i>	0	1 (4.0)	0	3 (12.0)	0.317
<i>S.aureus</i>	0	2 (8.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	0.368
<i>K.pneumoniae</i>	0	6 (24.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	0.097
<i>P.aeruginosa</i>	0	4 (16.0)	0	0	
<i>B.cereus</i>	0	0	1 (4.0)	3 (12.0)	

the vaginal wall gradually thicken and release more glyco-
gen, which lyses to produce lactic acid, that lowering the
pH of vagina and support the proliferation of *Lactobacil-
lus* spp., particularly *L.acidophilus*. With peri-menopausal,
menopausal, post-menopausal women, there appears to
being a reduction in lactobacilli, which associated with a
significant changes in reproductive hormones, includes
lowers in estrogen levels and a higher serum levels of FSH
levels. Lead to show a diversity of another anaerobic bac-
teria [19].

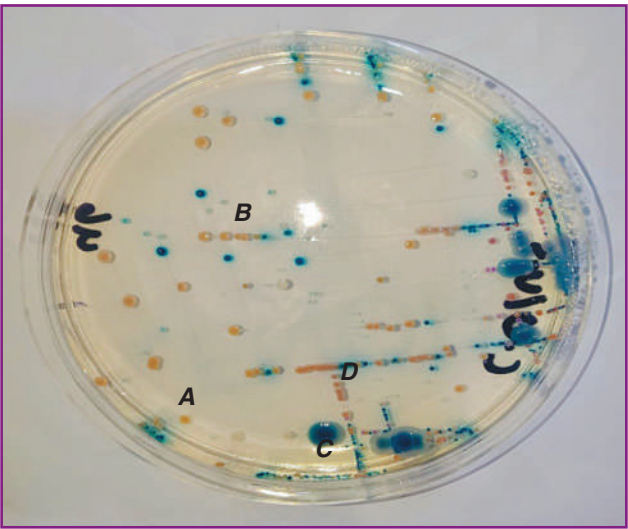
The high prevalence of *E.faecalis* from vaginal isolated
samples could be due to the significant virulence factors of
this bacterial species including biofilm formation and a ca-
pacity to adherence to the urogenital tracts, a wide ability to
survive in severe environments [20]. Additionally to, many

of *E.faecalis* strains considered as multi-drug resistance in-
cluding the cephalosporins [21]. Due to the menopausal
physiological changes, the vaginal tract microenvironment
was represented as a reservoir to the uropathogenic *E.coli*
colonization, which contributing in vaginal infections and
recurrent UTIs [22]. Opportunistic infections by *S.aureus*
and *C.albicans* in menopausal women was also presented
due to hormonal changes, reduction in immune response,
and mucosal alternations which leading to microbial over-
growth and imbalance. Resulting in an aerobic vaginitis and
vulvovaginal candidiasis [23].

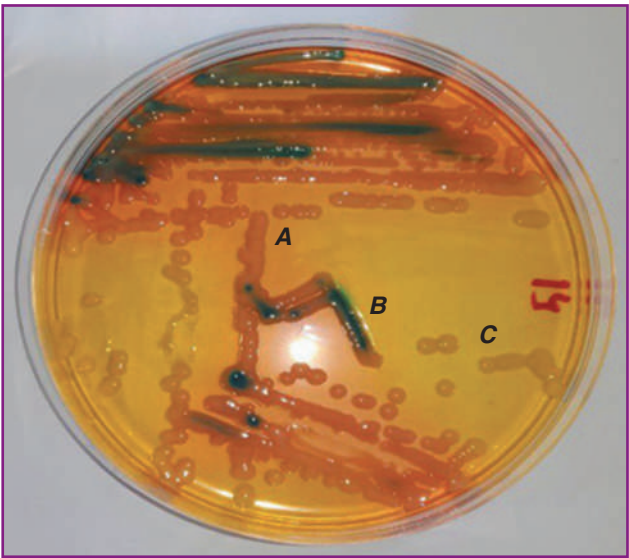
After menopause, reduction in serum level of E2, de-
cline in progesterone level, and increase in serum level of
follicle-stimulating hormone, leading to thinning of the
urogenital tracts epithelium, reduce in vaginal lubrication,

**Table 4. Association between some urogenital symptoms related to GSM and the bacterial growth
in vaginal swab culture, n (%)**

Groups		Frequent urination	Burning	Itching	Genital irritation	Vaginal discharges	Vaginal dryness
Pre- menopause	Diverse	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (33.3)	3 (75.0)	3 (23.1)	3 (75.0)
	Homogenous	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (66.7)	1 (25.0)	10 (76.9)	1 (25.0)
P-value		0.480	0.480	0.414	0.137	0.052	0.137
Peri- menopause	Diverse	18 (94.7)	14 (87.5)	11 (100)	12 (100)	14 (87.5)	10 (90.9)
	Homogenous	1 (5.3)	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)	1 (9.1)
P-value		0.001	0.003	0.001	0.001	0.003	0.001
Menopause	Diverse	13 (86.7)	14 (100)	11 (91.7)	12 (100)	7 (87.5)	16 (88.9)
	Homogenous	2 (13.3)	0	1 (8.3)	0	1 (1.5)	2 (11.1)
P-value		0.005	0.001	0.004	0.001	0.034	0.001
Post- menopause	Diverse	19 (95.0)	16 (94.1)	12 (100)	11 (84.6)	4 (80.0)	20 (90.9)
	Homogenous	1 (5.0)	1 (5.9)	0	2 (15.4)	1 (20.0)	2 (9.1)
P-value		0.001	0.001	0.001	0.013	0.108	0.001



**Figure 3. The bacterial isolates on HiCrome UTI
agar: A — golden yellow colonies are *S.aureus*;
B — *E.faecalis* in blue small colonies; C — blue-
purple mucoid colonies are *K.pneumoniae*; D — pink
colonies are *E.coli***



**Figure 4. *Lactobacillus* spp.:
A — *L.acidophilus* as pink colonies; B — green
colonies are *L.rhamnosus*; C — yellow colonies
represent *L.fermentum***

and decrease in the blood flow and elasticity [24]. Such alterations create a favorable microenvironment for dysbiosis. Additionally to, reduction in *Lactobacillus* spp., and this will rise the vaginal pH, resulting in growth of opportunistic microbes and uropathogens such as *E.faecalis*, *E.coli*, *S.aureus*, *C.albicans*, etc. that have role in existence of several urogenital symptoms includes vaginal dryness, burning, itching, irritation, and discharges [5]. These are most common manifestations in post-menopausal women, and these chronic conditions expressed as GSM, which is another term of the vaginal atrophy [25–27].

Conclusions

Serum E2 and progesterone reach their highest levels during the reproductive years in pre-menopausal women but progressively decline from the peri-menopause stage, reaching baseline levels in post-menopause. FSH remains low during reproductive years but steadily increases as menopause progresses. Testosterone levels show minimal variation across menopausal stages. Additionally, *Lactobacillus* spp., particularly *L.acidophilus*, are more predominant in pre-menopausal women but significantly decrease in menopausal individuals. Conversely, opportunistic pathogens such as *E.faecalis*, *E.coli*, *S.aureus*, and *C.albicans* are more frequently isolated from menopausal women. The observed microbial dysbiosis and diversity in menopause and post-menopause are directly correlated with declining estradiol-2 and progesterone levels. Finally, a significant association was found between urogenital symptoms linked to GSM and the presence of pathogenic bacterial growth, reinforcing the critical role of hormonal and microbiome alterations in GSM severity.

References

1. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, et al.; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105-114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
3. AlSwayied G, Frost R, Hamilton FL. Menopause knowledge, attitudes and experiences of women in Saudi Arabia: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):624. doi: 10.1186/s12905-024-03456-7.
4. Tariq B, Phillips S, Biswakarma R, Talaulikar V, Harper JC. Women's knowledge and attitudes to the menopause: a comparison of women over 40 who were in the peri-menopause, post menopause and those not in the peri or post menopause. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):460. doi: 10.1186/s12905-023-02424-x.
5. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: 10.7759/cureus.7586.
6. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Fan A, et al. The effect of pathophysiological changes in the vaginal milieu on the signs and symptoms of genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Menopause*. 2020;28(1):102-108. doi: 10.1097/gme.0000000000001644.
7. Kumar L, Dwivedi M, Jain N, Shete P, Solanki S, et al. The female reproductive tract microbiota: friends and foe. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1313. doi: 10.3390/life13061313.
8. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
9. Thomas-White KJ, Gao X, Lin H, Fok CS, Ghanayem K, et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J*. 2018;29(12):1797-1805. doi: 10.1007/s00192-018-3767-3.
10. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
11. Malik R, Pokeria C, Singh S. Correlation of menopausal symptoms with serum estradiol: a study in urban Indian post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol India*. 2022;72(4):322-329. doi: 10.1007/s13224-021-01518-6.
12. Al-Watify DG, Naji HH. The effects of estradiol deficiency on the level of lipids and proteins of post-menopause women. *J Univ Babylon*. 2017;25(2):421-434. Available from: <https://dev.emarefa.net/en/detail/BIM-1152011-the-effects-of-estradiol-deficiency-on-the-level-of-lipids-a>.
13. Naji WA, Waheeb MQ, Aziz HA. Polyovarian cyst in women: a narrative review problem to mysterious progress. *Biochem Cell Arch*. 2020;20(2):1-7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/344099600_POLYOVARIAN_CYST_IN_WOMEN_A_NARRATIVE_REVIEW_PROBLEM_TO_MYSTERIOUS_PROGRESS.
14. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135-151. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003.
15. Regidor PA. Progesterone in peri- and post-menopause: a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(11):995-1002. doi: 10.1055/s-0034-1383297.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-1157. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134.
17. Santoro N, Crawford SL, El Khoudary SR, Allshouse AA, Burnett-Bowie SA, et al. Menstrual cycle hormone changes in women traversing menopause: study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2218-2229. doi: 10.1210/jc.2016-4017.
18. Handelsman DJ, Sikaris K, Ly LP. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(Pt 3):377-384. doi: 10.1177/0004563215610589.
19. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223-238. doi: 10.1128/cmr.00075-15.
20. Georges M, Oduyo E, Matano D, Tiria F, Kyany'a C, et al. Determination of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* antimicrobial resistance and virulence factors and their association with clinical and demographic factors in Kenya. *J Pathog*. 2022;2022:3129439. doi: 10.1155/2022/3129439.
21. El Zowalaty ME, Lamichhane B, Falgenhauer L, Mowlaboccus S, Zishiri OT, et al. Antimicrobial resistance and whole genome sequencing of novel sequence types of *Enterococcus faecalis*, En-

terococcus faecium, and Enterococcus durans isolated from livestock. Sci Rep. 2023;13(1):18609. doi: 10.1038/s41598-023-42838-z.

22. Engelsöy U, Svensson MA, Demirel I. Estradiol alters the virulence traits of uropathogenic *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2021;12:682626. doi: 10.3389/fmicb.2021.682626.

23. Lakshmi K, Chitrakleha S, Illamani V, Menezes GA. Prevalence of bacterial vaginal infections in pre- and post-menopausal women. *Int J Pharm Bio Sci.* 2012;3(4):B949-B956. Available from: https://www.researchgate.net/publication/258316001_Prevalence_of_bacterial_vaginal_infections_in_Pre_and_Post-menopausal_women.

24. Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, Martini E, Cumetti A, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas.* 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.

25. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(3):508-516. doi: 10.1097/grf.0000000000000380.

26. Azeez DA. Antifungal activity of mixture *Eugenia aromaticum* and *Thymus vulgaris* essential oils against *Candida albicans* clinical strains in Al-Muthanna Province, Iraq. *Plant Arch.* 2020;20(1):172-174. Available from: http://www.plantarchives.org/SPECIAL%20ISSUE%2020-1/32_172-174_.pdf.

27. Makki MA, Azeez DA. Studying the level of hospitals contamination with *Staphylococcus aureus*. *RJID.* 2023;26(4):154-158. doi: 10.37897/RJID.2023.4.5.

Received 30.04.2025

Revised 10.06.2025

Accepted 22.06.2025 ■

Information about authors

Hawraa Nasser Hamza, College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq

Hanaa Ali Aziz, College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq; e-mail: Hanabio-1983@mu.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0001-8173-5321>

Dhay Ali Azeez, College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-4142-9298>

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

Hawraa Nasser Hamza, Hanaa Ali Aziz, Dhay Ali Azeez

College of Science, Al-Muthanna University, Samawa, Iraq

Фізіологічні та мікробіомні взаємодії в патогенезі генітоуринарного менопаузального синдрому на різних етапах менопаузи

Резюме. Актуальність. Менопауза — це природний процес зниження функції яєчників, що призводить до зменшення рівня естрогену й прогестерону. Вона має три стадії: перименопауза, менопауза та постменопауза. Естроген відіграє ключову роль у підтриманні цілісності й мікробного балансу вагінального середовища. Фізіологічні та мікробіомні зміни впродовж стадій менопаузи впливають на тяжкість генітоуринарного менопаузального синдрому (ГМС), який включає комплекс симптомів, що уражають вагіну, сечовий міхур та уретру. **Мета:** дослідити кореляцію між коливаннями рівнів статевих гормонів і змінами у вагінальному мікробіомі, а також їхній вплив на тяжкість ГМС. **Матеріали та методи.** Дослідження тривало з вересня по грудень 2024 року. У ньому взяли участь 100 осіб: 75 жінок старше 45 років, які не мали менструацій протягом різних проміжків часу, та 25 жінок віком до 40 років із регулярним менструальним циклом. Клінічне обстеження проводили перед отриманням зразка. Для вимірювання концентрації гормонів використовували імуноферментний аналізатор BIOT-YG-I FIA, для ідентифікації мікробних ізолятів — середовища CHROMagar. **Результати.** Виявлено значну різницю в рівні естрадіолу-2: у жінок у перименопаузі він становив $179,17 \pm 14,21$, у перименопаузі — $64,72 \pm 8,53$, у менопаузі — $28,75 \pm 3,49$, у постменопаузі — $24,50 \pm 2,46$. Уміст прогестерону дорівнював $0,65 \pm 0,06$ у групі перименопаузи, $0,370 \pm 0,018$ — перименопаузи, $0,34 \pm 0,017$ —

менопаузи та $0,304 \pm 0,017$ — постменопаузи. Середній рівень фолікулостимулюючого гормону був нижчим в учасниць у перименопаузі — $5,22 \pm 0,90$ проти $79,00 \pm 7,49$ у перименопаузі, $89,72 \pm 8,70$ у менопаузі та $94,17 \pm 9,77$ у жінок у постменопаузі. Середній рівень тестостерону був вищим у групі перименопаузи та становив $0,63 \pm 0,06$ порівняно з $0,480 \pm 0,089$ в учасниць у перименопаузі, $0,480 \pm 0,078$ — у менопаузі, $0,610 \pm 0,091$ — у постменопаузі. Частка *L.acidophilus*, виділеної зі зразка вагінального мазка, дорівнювала 12,0 % в групі перименопаузи, 16,0 % — менопаузи, 24,0 % — постменопаузи й 52,0 % — перименопаузи. Крім того, найчастіше ізольованим бактеріальним патогеном був *E.faecalis*: показник становив 64,0 % для учасниць у перименопаузі, 56,0 % — у менопаузі та 60,0 % — постменопаузі порівняно з 12,0 % в групі перименопаузи. У групах менопаузи й постменопаузи спостерігався значний зв'язок між урогенітальними симптомами та ростом бактерій ($P > 0,05$). **Висновки.** Рівні естрадіолу-2 та прогестерону поступово знижуються від перименопаузи до постменопаузи. Бактеріальна різноманітність переважає в жінок у постменопаузі. Також у постменопаузальній групі виявлено значну кореляцію між колонізацією бактеріями й урогенітальними симптомами, що підтверджує зв'язок між зміненим вагінальним мікробіомом і тяжкістю ГМС.

Ключові слова: статеві гормони; менопауза; генітоуринарний менопаузальний синдром; *Lactobacillus*; *E.faecalis*

Безрук В.В.¹, Іванов Д.Д.², Шкробанець І.Д.³, Оленович О.А.¹, Макарова О.В.¹,
Каушанська О.В.¹, Семань-Мінько І.С.¹

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Роль вітаміну D у мінеральних та кісткових розладах у дітей при хронічній хворобі нирок (огляд літератури)

Резюме. У статті наведено аналіз теоретичних та практичних результатів досліджень у базах даних PubMed, MedLine, Embase, Scopus та Web of Science щодо вивчення проблеми метаболізму вітаміну D і його ролі у розвитку мінеральних та кісткових розладів у дітей із наявною хронічною хворобою нирок, оцінки потенційних нутритивних потреб та факторів ризику розвитку ускладнень мінерального та кісткового обміну на тлі нефрологічної патології. У статті приділяється увага питанням застосування вітаміну D при нирковозамісній терапії у пацієнтів дитячого віку.

Ключові слова: вітамін D; діти; хронічна хвороба нирок; хронічна хвороба нирок — мінеральні та кісткові розлади; замісна ниркова терапія; огляд

Дефіцит (недостатність) вітаміну D є глобальною проблемою охорони здоров'я та являє собою пандемію, що, за підрахунками, охоплює понад мільярд дітей і дорослих у світовій популяції. Наслідки впливу дефіциту вітаміну D на стан здоров'я у світовій популяції неможливо недооцінити: встановлено зв'язки дефіциту (недостатності) вітаміну D з розвитком багатьох захворювань різних органів і систем у дітей різних вікових періодів, зокрема це рахіт, дитячий карієс, пародонтит, автоімунні розлади, інфекційна патологія, пневмонії, астма, серцево-судинні захворювання, ожиріння, цукровий діабет, аутизм, дитячий церебральний параліч та інші неврологічні розлади, нефрологічна патологія тощо [1–12].

Вітамін D — жиророзчинний вітамін (фактично це стероїдний жиророзчинний гормон, що діє на клітинні рецептори), не є окремою сполукою та належить до групи з понад 50 метаболітів, існує в 6 формах, основною з яких є вітамін D₂ (ергокальциферол) — утворюється під дією розсіяного сонячного світла, переважно

в рослинах. До організму людини вітамін D потрапляє шляхом всмоктування з харчових продуктів у дванадцятипалій та тонкій кишці шлунково-кишкового тракту; вітамін D₃ (холекальциферол) утворюється в шкірі людини під впливом сонячного ультрафіолетового випромінювання [1, 7, 12–15].

Вітамін D₂ є біологічно інертним, і для активації в активну форму D-гормону (1,25(OH)₂D) в організмі має пройти 2 етапи гідроксилювання: перший етап — у печінці, де вітамін D перетворюється на 25(OH)D — кальцидіол; другий етап — гідроксилювання, що відбувається переважно в нирках (за участю ферменту 1α-гідроксилази CYP27B), і його результатом є синтез біологічно активного D-гормону (1,25(OH)₂D — кальцитріолу). Вітамін D₃ проходить свої етапи перетворення у печінці і нирках та депонується в шкірі, підшкірно-жировій клітковині, м'язах і печінці [1, 7, 12–15].

Вітамін D регулює велику кількість генів, в основному пов'язаних з метаболізмом кальцію та фосфатів, а також інших генів, що регулюють метаболізм заліза;

крім того, бере участь у загальній регуляції проліферації та диференціювання клітин [12, 15–17].

Основний шлях метаболізму вітаміну D — нирки, що є єдиним джерелом циркулюючого активного D-гормону (1,25(OH)₂D — кальцитріолу), тоді як екстрауренальна активність CYP27B1 забезпечує лише паракринні або аутокринні функції [18, 19].

На рис. 1 графічно узагальнено основні етапи метаболізму вітаміну D в організмі людини [1, 7, 12–15].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — ураження нирок, що характеризується порушенням їх структури або функції. ХХН — патологічний процес, що супроводжується гіпочутливістю до вітаміну D із порушенням регуляції метаболізму (екстрауренальної активації CYP27B1 — екстрауренальної продукції 1,25(OH)₂D) [12, 18–20].

У пацієнтів із ХХН, за даними літератури, спостерігається значна поширеність дефіциту (недостатності) вітаміну D, серед основних причин якої найчастіше

вирізняють наступні: нутритивний дефіцит вітаміну D; зниження ендogenous синтезу вітаміну D₃ (зменшення перебування пацієнта з ХХН під впливом сонячного ультрафіолетового випромінювання або дерматити); збільшення фактора росту фібробластів (FGF23) — опосередкований катаболізм вітаміну D; збільшення втрат вітаміну D нирками (нефротичний синдром) та/або застосування замісної ниркової терапії (діаліз або перитонеальний діаліз) [21–27].

За результатами аналізу літературних джерел баз даних PubMed, Embase, Scopus та Web of Science, Cochrane Central, визначення 25(OH)D є найкращим маркером в оцінці рівня власного вітаміну D у пацієнта з ХХН, а *liquid chromatography/tandem mass spectrometry* — рідинна хроматографія/тандемна мас-спектрометрія є рекомендованим методом вибору у визначенні метаболітів вітаміну D при ХХН, особливо на пізніх стадіях захворювання [28–33]. Водночас слід зазначити, що у дітей (0–17 років) до завершення формування опорно-

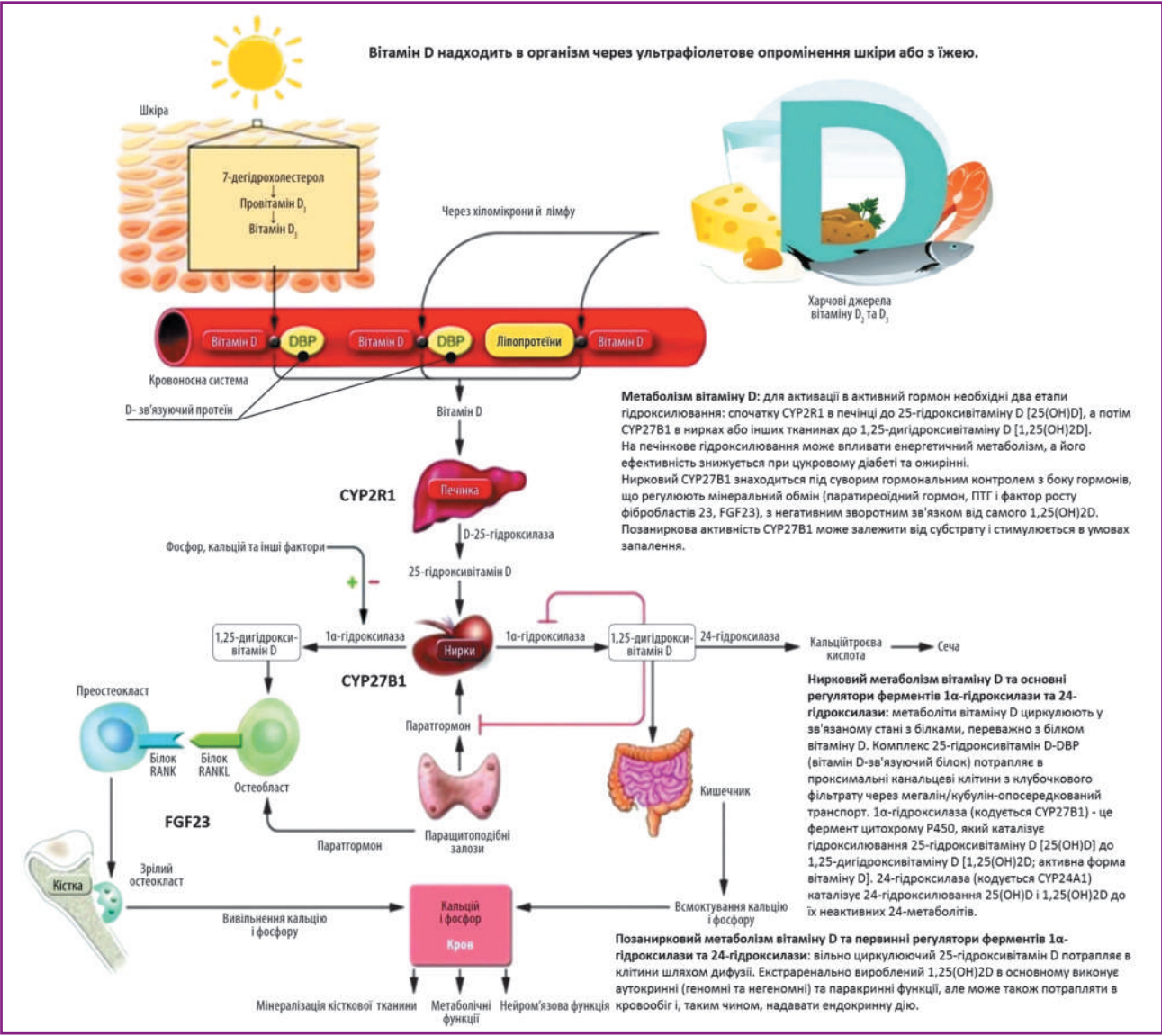


Рисунок 1. Етапи метаболізму вітаміну D в організмі людини (адаптовано) [1, 7, 12–15]

рухового апарату, на нашу думку, доцільно визначати кальцитріол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) — активну форму вітаміну D_3 , оскільки за зниження рШКФ менше 60 відбувається зниження активації нирками продукції вітаміну D : рівень загального вітаміну D може бути великим, проте його метаболіту — кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) — не

вистачає. Також доречно проводити у пацієнтів дитячого віку й моніторинг рівня паратгормону (паратиреоїдний гормон, ПТГ) [34–43].

За даними одного з останніх метааналізів (Christodoulou M., Aspray T.J., Schoenmakers I., 2021), що включав системний огляд 22 рандомізованих клінічних

досліджень (пацієнти з додіалізним етапом ХХН (> 18 років), а також розглядалися результати досліджень на будь-якій стадії ХХН; всі дослідження були плацебо-контрольованими, порівнювали два та більше методи лікування), у яких застосовували різні форми вітаміну D або його аналогів з результатами, пов'язаними із хронічною хворобою нирок — мінеральними та кістковими розладами (*chronic kidney disease — mineral and bone disorder (CKD-MBD)*) (рис. 2), а також метааналізів ПТГ, зазначено, що ефект саплементції вітаміну D у раціон пацієнтів з ХХН був неоднозначним. Так, саплементція кальцифедіолу ($25(\text{OH})\text{D}_3$) та його аналогів послідовно пригнічувала ПТГ, але підвищення рівня FGF23 при застосуванні аналогів кальцитріолу потребує обережності. Настанови для стадій ХХН G1–G3a відповідають загальним популяційним рекомендаціям. Застосування кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) або його аналогів обмежене стадіями G3b–G5 і залежить від клінічних особливостей пацієнта з ХХН [44].

На жаль, слід визнати, що за даними наукометричного пошуку результатів досліджень щодо дефіциту вітаміну D як важливого фактора розвитку гіперпаратиреозу, фактора, що асоціюється із розвитком серцево-судинних розладів та патології кісткової системи у дитячій нефрологічній практиці, доволі мало. У дослідженні R. Shroff et al. (2012) (рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у дітей з ХХН 2–4-ї стадії, які мали дефіцит 25-гідроксивітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}$), вітамін D (ергокальциферол) або відповідне плацебо пацієнти дитячого віку з ХХН 2–4-ї стадії отримували щодня у дозуваннях відповідно до настанов з лікування ниркових захворювань. Первинною кінцевою точкою дослідження був час до розвитку гіперпаратиреозу [34]. Із обстежених 72 дітей, що мали ХХН 2–4-ї стадії, 47 дітей мали дефіцит $25(\text{OH})\text{D}$ і були рандомізовані для отримання ергокальциферолу або плацебо (по 20 дітей

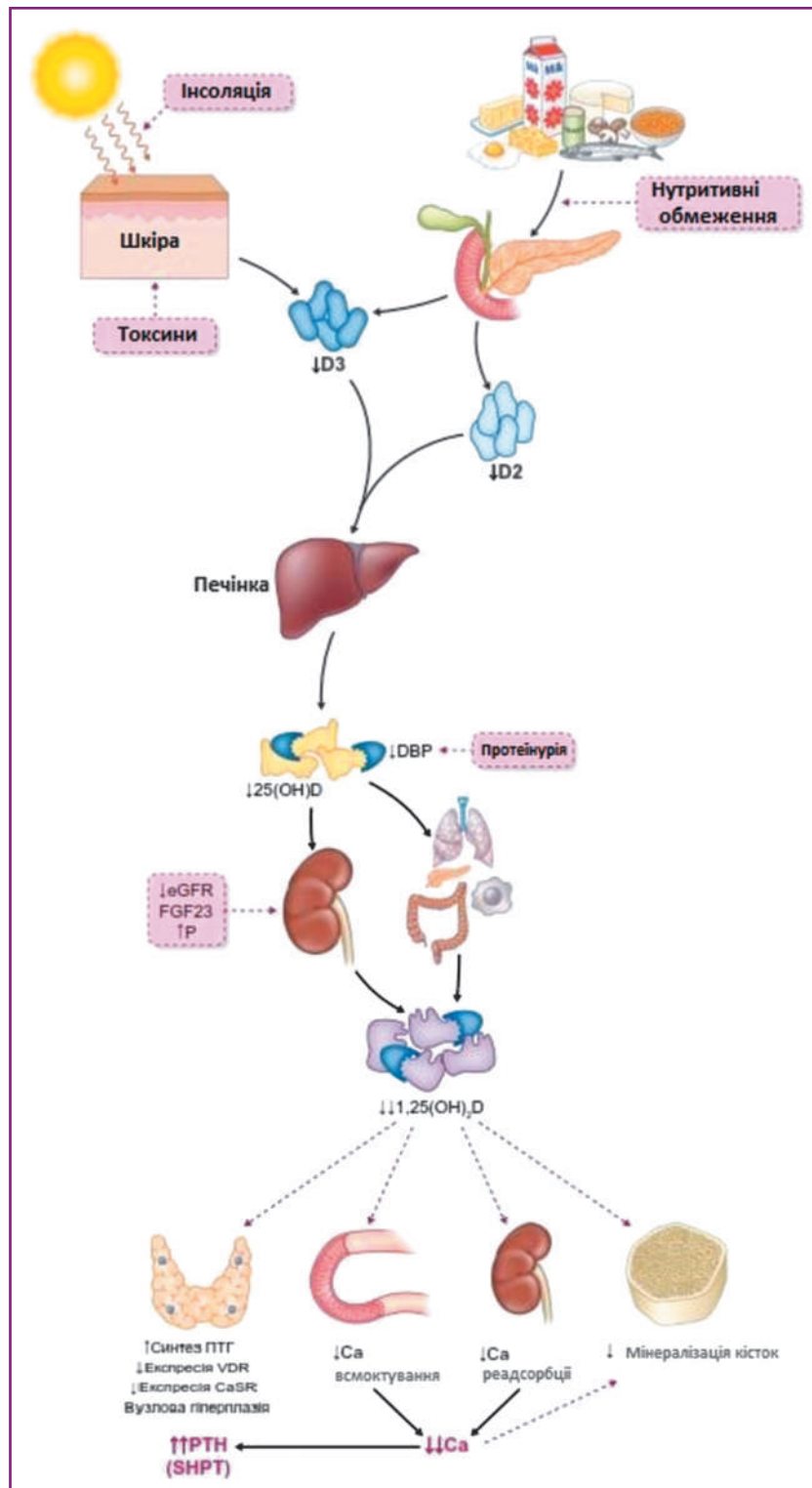


Рисунок 2. Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D , ХХН — мінеральними та кістковими розладами й вторинним гіперпаратиреозом (адаптовано) [12, 44–46]

у кожній групі); медіана спостереження становила 12 місяців. У 9 з 20 дітей, які отримували плацебо, і у 3 із 20 дітей, які отримували ергокальциферол, розвинувся гіперпаратиреоз (OR 4,64; 95% CI 1,02–21,00). Час до розвитку гіперпаратиреозу був значно довшим при лікуванні ергокальциферолом порівняно з плацебо (OR 0,30; 95% CI 0,09–0,93, $P = 0,05$). При лікуванні ергокальциферолом нормальні рівні 25(OH)D були досягнуті у всіх 8 дітей з ХХН 2-ї стадії; у 8 з 11 дітей із ХХН 3-ї стадії, але у жодного пацієнта дитячого віку з ХХН 4-ї стадії. Не було жодних пов'язаних з ергокальциферолом небажаних явищ. Для досягнення референтних рівнів 1,25-дигідроксिवітаміну D був необхідний рівень 25(OH)D > 100 нмоль/л. За підсумками клінічного дослідження був зроблений висновок, що саплементція вітаміну D (ергокальциферолу) у дітей з ХХН 2–4-ї стадії затримує розвиток вторинного гіперпаратиреозу.

Цим дослідженням було розпочато роботу за напрямком щодо впливу нативного вітаміну D (25-гідроксивітамін D, 25(OH)D) на розвиток комплексу СКД-MBD (ХХН — мінеральні та кісткові розлади), і у 2017 році робоча група Європейського товариства дитячої нефрології (ESPN) з СКД-MBD (рис. 2) та робоча група з діалізу розробили рекомендації щодо оцінки, лікування й профілактики дефіциту вітаміну D у дітей з ХХН [45].

Тут хотілося б звернути особливу увагу на використання активних форм вітаміну D у пацієнтів дитячого віку на пізніх стадіях ХХН. На відміну від харчових форм вітаміну D кальцитріол, альфакальцидол, доксеркальциферол і парикальцитол не потребують гідроксилювання в нирках, оскільки вони або вже активні, або проходять швидку активацію в печінці. Ця властивість робить зазначені активні форми вітаміну D ефективними навіть у пацієнтів з пізніми стадіями ХХН, які можуть мати низьку активність 1 α -гідроксилази.

Таким чином, застосування активних форм вітаміну D є наріжним каменем у лікуванні СКД-MBD, і сучасні міжнародні настанови [45, 46] рекомендують використовувати активні препарати вітаміну D для лікування вторинного гіперпаратиреозу — *secondary hyperparathyroidism (SHPT)* у пацієнтів з термінальною стадією ХХН, які знаходяться на замісній нирковій терапії. Водночас ті ж самі рекомендації вказують на те, що їх не слід рутинно використовувати у пацієнтів на ранніх стадіях ХХН (діалізний період), за винятком випадків тяжкого та прогресуючого SHPT [45, 46]. Це питання доволі тривало дискутувалося, і низка дослідників-клініцистів припускають, що низькі дози активного вітаміну D можуть бути застосовані як доповнення до нутритивного вітаміну D з обмеженням фосфатів у раціоні пацієнта при лікуванні SHPT, не чекаючи, поки розвинеться тяжка та прогресуюча форма [47]. Окрім СКД-MBD, кальцитріол та альфакальцидол застосовують для лікування остеопорозу, остеомалії та деяких форм гіпокальціємії, включно з неонатальною, післяопераційною та спричиненою гіпопаратиреозом або псевдогіпопаратиреозом. Фактично ці методи лікування збільшують всмоктування кальцію в кишечнику, що

підвищує рівень кальцію в сироватці крові, але також може призвести до гіперкальціємії. Разом з кальцієм підвищується і всмоктування фосфатів, що збільшує ризик гіперфосфатемії, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Для подолання вищезазначених побічних ефектів на фармакологічному ринку є препарати спеціально для лікування СКД-MBD: доксеркальциферол складається з 1 α (OH)D, який повинен бути гідроксильований та активований у печінці. Ця фармакодинамічна характеристика забезпечує контрольоване вивільнення та активацію вітаміну D, що потенційно призводить до більш збалансованого впливу на мінеральний обмін та менш вираженого впливу на абсорбцію кальцію й фосфатів у пацієнтів із ХХН [48]. Однак доксеркальциферол слід призначати з обережністю пацієнтам з печінковою недостатністю [49].

На завершення огляду, присвяченого використанню вітаміну D у дітей з ХХН, зазначимо, що існує один важливий аспект, який потребує додаткового акцентування. Спираючись на власний клінічний та науковий досвід, на дані літературних джерел [12, 45], хотілося б зауважити, що іноді клініцистами ігнорується патофізіологічний факт істотного зниження здатності нирок синтезувати активний метаболіт вітаміну D (D₂ або D₃) з його нативної форми через порушення функції нирок при ХХН 3-ї стадії та вище (ХХН 3+). Це означає, що вимірювання концентрації нативного вітаміну D у плазмі крові при ХХН 3+ стає малоінформативним, оскільки його рівень вже не є суттєвим фактором, що впливає на синтез активного метаболіту. Більше того, зі зниженням ниркової функції ця залежність лише посилюється.

З патогенетичної точки зору більш доцільним є визначення саме активного метаболіту вітаміну D (D₂ або D₃, залежно від того, який застосовується для лікування конкретної людини) у пацієнтів із ХХН 3+. Терапія також має ґрунтуватися на використанні активних метаболітів вітаміну D, а ефективність лікування слід оцінювати за динамікою рівнів кальцію, фосфору, паратгормону, а також за показниками щільності кісткової тканини.

Визначення нативного вітаміну D у даному контексті стає вторинним і не має значного впливу на клінічну картину. Натомість оцінка активного метаболіту та його впливу на метаболізм кальцію і фосфору є більш точним методом моніторингу. Для оцінки ефективності лікування також рекомендовано використовувати ультразвукову денситометрію як менш інвазивний метод.

Таким чином, ми вважаємо, що при ХХН 3+ ключовими аспектами є:

1. Оцінка активного метаболіту вітаміну D.
2. Терапія активними метаболітами (D₂ або D₃).
3. Моніторинг ефективності лікування через контроль рівнів паратгормону, кальцію, фосфору в крові та показників щільності кісткової тканини.

Такий патогенетичний підхід дозволить поліпшити результати лікування та забезпечить пацієнтам дитячого віку з ХХН 3+ адекватне коригування метаболічних порушень [50].

Висновки

Дефіцит (недостатність) вітаміну D є глобальною проблемою охорони здоров'я у дитячій популяції, зокрема серед дітей з ХХН; дефіцит вітаміну D сприяє порушенню гомеостазу мінерального обміну та ПТГ. Порушення мінерального обміну при ХХН призводить до розвитку стану СКD-MBD. У дитячому віці СКD-MBD створює численні перешкоди для накопичення кісткової тканини й призводить до порушень формування та функціонування опорно-рухового апарату дитини.

— Для оцінки статусу вітаміну D у дітей з ХХН 2–5Д стадії рекомендується вимірювати концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові.

— Для оцінки статусу вітаміну D у дітей з ХХН 3+ стадії і запобігання прогресуючій формі SHPT рекомендується вимірювати концентрацію активного метаболіту вітаміну D з моніторингом ефективності лікування через контроль рівнів паратгормону, кальцію, фосфору в крові та показників щільності кісткової тканини.

— Пропонується режим вимірювання концентрації 25(ОН)D у сироватці крові у дітей з ХХН 2–5Д стадії: 1) 6–12 разів на місяць залежно від стадії ХХН у дітей, які не отримують лікування вітаміном D; якщо рівень нормальний, вимірювати 6–12 разів на місяць (на основі попереднього рівня 25(ОН)D та стадії ХХН); 2) у разі необхідності саплементції вітаміну D перевірте його рівень через 3 місяці: якщо рівень нормальний — продовжуйте прийом вітаміну D, як зазначено вище, і вимірюйте його рівень кожні 6 місяців; якщо рівень низький — розгляньте можливість повторного курсу замісної ниркової терапії і повторіть вимірювання через 3 місяці.

— Рекомендується підтримувати концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові вище за 75 нмоль/л (> 30 нг/мл) у пацієнтів дитячого віку з ХХН 2–5Д стадії.

— Пропонується використовувати нативні препарати вітаміну D для лікування дефіциту вітаміну D у дітей з ХХН 2–5Д стадії, які мають концентрацію 25(ОН)D у сироватці крові нижче за 75 нмоль/л. У дітей з ХХН 2–3-ї стадії поряд з препаратами нативного вітаміну D можна використовувати терапію активними метаболітами (D₂ або D₃) для профілактики або лікування вторинного гіперпаратиреозу.

— Пропонується використовувати лікування вітаміном D₂ (ергокальциферол) або вітаміном D₃ (холекальциферол) у дітей з ХХН 2–5Д стадії для підвищення рівня 25(ОН)D у сироватці крові до цільового діапазону.

— Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D у дітей з ХХН 2–5Д стадії рекомендується використовувати схему лікування, що враховує вік та концентрацію вітаміну D; терапія мегадозами вітаміну D не рекомендується.

— При лікуванні дітей рекомендується припинити прийом вітаміну D при концентрації 25(ОН)D у сироватці крові 120 нмоль/л (48 нг/мл). Симптоматична

токсичність вітаміну D визначається як рівень 25(ОН)D у сироватці крові вище за 250 нмоль/л з гіперкальціємією, гіперкальціурією та пригніченням ПТГ.

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Безрук В.В. — концепція та дизайн роботи, пошук й обробка матеріалів, написання тексту; Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д. — пошук й обробка матеріалів, написання тексту; Оленович О.А. — написання тексту; Макарова О.В., Каушанська О.В., Семань-Мінько І.С. — аналіз літературних джерел.

Список літератури

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
2. Tice JA, Halalau A, Burke H. Vitamin D Does Not Prevent Cancer or Cardiovascular Disease: The VITAL Trial: Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. (2019). Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 380(1):33-44. *J Gen Intern Med.* 2020 Aug 12. doi: 10.1007/s11606-020-05648-x.
3. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021 May-Jun;97(3):273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
4. Oktaria V, Triasih R, Graham SM, Bines JE, Soenarto Y, Clarke MW, et al. Vitamin D deficiency and severity of pneumonia in Indonesian children. *PLoS One.* 2021 Jul 9;16(7):e0254488. doi: 10.1371/journal.pone.0254488.
5. He LP, Song YX, Zhu T, Gu W, Liu CW. Progress in the Relationship between Vitamin D Deficiency and the Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Children. *J Diabetes Res.* 2022 Sep 2;2022:5953562. doi: 10.1155/2022/5953562.
6. Konuksever D, Yücel Karakaya SP, Bölük O, Koçak M, Kılıç BO, Saç RÜ. The association of vitamin D deficiency with hemogram-derived inflammatory biomarkers in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Oct;32(10):2418-2423. doi: 10.1016/j.numecd.2022.07.012.
7. Pludowski P, Kos-Kudla B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziólkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023 Jan 30;15(3):695. doi: 10.3390/nu15030695.
8. Johnson CR, Thacher TD. Vitamin D: immune function, inflammation, infections and auto-immunity. *Paediatr Int Child Health.* 2023 Nov;43(4):29-39. doi: 10.1080/20469047.2023.2171759.
9. Liu Z, Huang S, Yuan X, Wang Y, Liu Y, Zhou J. The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):127-135. doi: 10.1080/07853890.2022.2154381.
10. Alenazi KA, Alanezi AA. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children With Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol.* 2024 Oct;159:56-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.021.
11. Bahardoust M, Salari S, Ghotbi N, Rahimpour E, Haghmo-radi M, Alipour H, Soleimani M. Association between prenatal vitamin D deficiency with dental caries in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Apr 8;24(1):256. doi: 10.1186/s12884-024-06477-0.

12. Jørgensen HS, Vervloet M, Cavalier E, Bacchetta J, de Borst MH, Bover J, et al. The role of nutritional vitamin D in chronic kidney disease-mineral and bone disorder in children and adults with chronic kidney disease, on dialysis, and after kidney transplantation-a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Apr 1;40(4):797-822. doi: 10.1093/ndt/gfae293.
13. Rykova OV, Zafit VB, Zafit AA, Klimova GO, Boyko IV, Galitskay VV. Problem of vitamin D deficiency. RE [Internet]. 2015 Apr. 14 [cited 2025 Apr. 11];(22):93-6. Available from: <https://re-product-endo.com/article/view/46942>.
14. Kaminsky O. Vitamin D dosage. *International journal of endocrinology (Ukraine)* [Internet]. 2021 Sep. 27 [cited 2025 Apr. 11];17(5):435-42. Available from: <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1092>.
15. Dedukh NV, Grygorieva NV. The role of vitamin d in the functioning of bone cells. *Fiziol. Zh*. 2023;69(6):108-119. doi: <https://doi.org/10.15407/fz69.06.108>.
16. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
17. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Aug 1;30(8):835-850. doi: 10.5551/jat.RV22006.
18. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019 Nov;34(11):1985-1992. doi: 10.1002/jbmr.3884.
19. Pike JW, Meyer MB. The unsettled science of nonrenal calcitriol production and its clinical relevance. *J Clin Invest*. 2020 Sep 1;130(9):4519-4521. doi: 10.1172/JCI141334.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
21. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017 Mar 25;9(4):328. doi: 10.3390/nu9040328.
22. Banerjee S, Basu S, Sen A, Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Nov;32(11):2063-2070. doi: 10.1007/s00467-017-3716-2.
23. Villafuerte-Ledesma HM, Moragrega B, Castillón E, Luzón-Alonso M, García-Mena M. Association between vitamin D serum levels and inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):509-515. English. doi: 10.24875/GMM.M21000452.
24. Matsumoto AK, Maes M, Michelin AP, Soares AE, Semêdo LO, Godeny P, et al. Vitamin D deficiency is not associated with increased oxidative stress in chronic kidney disease pre-dialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2020 Oct-Dec;42(4):420-428. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0156.
25. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J. Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):447-454. doi: 10.1007/s00467-019-04433-1.
26. Maji M, Kumar M, Chacham S, Mirza AA, Bhat NK, Mandal S. Severity of Vitamin D Deficiency in Children with Nephrotic Syndrome: A Study from Tertiary Care Center in Northern India. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022 Sep 1;33(5):608-616. doi: 10.4103/1319-2442.389421.
27. Visiedo L, Pérez Abud R, Rivas-Ruiz F, Payan JJ, Rey L, Tortajada B, Abilés J. Hypovitaminosis D and its relationship with nutritional status and quality of life in patients undergoing haemodialysis. *Nutr Hosp*. 2023 Feb 15;40(1):144-150. English. doi: 10.20960/nh.04150.
28. Hsu S, Zelnick LR, Lin YS, Best CM, Kestenbaum B, Thummel KE, et al. Differences in 25-Hydroxyvitamin D Clearance by eGFR and Race: A Pharmacokinetic Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan;32(1):188-198. doi: 10.1681/ASN.2020050625.
29. Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, Becker JO, Kritchevsky SB, Shlipak MG, et al. The Vitamin D Metabolite Ratio Is Independent of Vitamin D Binding Protein Concentration. *Clin Chem*. 2021 Jan 30;67(2):385-393. doi: 10.1093/clinchem/hvaa238.
30. Hsu S, Zelnick LR, Lin YS, Best CM, Kestenbaum BR, Thummel KE, et al. Validation of the 24,25-dihydroxyvitamin D₃ to 25-hydroxyvitamin D₃ ratio as a biomarker of 25-hydroxyvitamin D₃ clearance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 Mar;217:106047. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.106047.
31. Ishimine N, Wu S, Ota R, Takahashi K, Takiwaki M, Sugano M, et al. Development of free 25-hydroxyvitamin D₃ assay method using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biosci Rep*. 2022 Oct 28;42(10):BSR20221326. doi: 10.1042/BSR20221326.
32. Lee S, Chung HJ, Jung S, Jang HN, Chang SH, Kim HJ, Cho MC. 24,25-Dihydroxy Vitamin D and Vitamin D Metabolite Ratio as Biomarkers of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023 Jan 22;15(3):578. doi: 10.3390/nu15030578.
33. Hsu S, Zelnick LR, Bansal N, Brown J, Denburg M, Feldman HI, et al.; CRIC Study Investigators. Vitamin D Metabolites and Risk of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jul 18;12(14):e028561. doi: 10.1161/JAHA.122.028561.
34. Shroff R, Wan M, Gullett A, Ledermann S, Shute R, Knott C, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):216-23. doi: 10.2215/CJN.04760511.
35. Gravesen E, Hofman-Bang J, Lewin E, Olgaard K. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013 Mar;73(2):107-16. doi: 10.3109/00365513.2012.744464.
36. Dreyer G, Tucker AT, Harwood SM, Pearse RM, Raftery MJ, Yaqoob MM. Ergocalciferol and microcirculatory function in chronic kidney disease and concomitant vitamin D deficiency: an exploratory, double blind, randomised controlled trial. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e99461. doi: 10.1371/journal.pone.0099461.
37. Bhan I, Dobens D, Tamez H, Deferio JJ, Li YC, Warren HS, et al. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):611-9. doi: 10.2215/CJN.06910714.
38. Wetmore JB, Kimber C, Mahnken JD, Stubbs JR. Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2016 Dec;116(12):2074-2081. doi: 10.1017/S000711451600427X.
39. Zhang D, Li H, Yin D, Wang L, Ma Y. Ergocalciferol versus calcitriol for controlling chronic kidney disease mineral bone disorder in stage 3 to 5 CKD: A randomized controlled trial. *Eur J Pharmacol*. 2016 Oct 15;789:127-133. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.019.

40. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al. Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2016;44(4):316-325. doi: 10.1159/000450766.
41. Batacchi Z, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Isakova T, Kestenbaum B, Martin KJ, et al. Effects of Vitamin D₂ Supplementation on Vitamin D₃ Metabolism in Health and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep 7;12(9):1498-1506. doi: 10.2215/CJN.00530117.
42. Strugnell SA, Csomor P, Ashfaq A, Bishop CW. Evaluation of Therapies for Secondary Hyperparathyroidism Associated with Vitamin D Insufficiency in Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2023 Feb 10;9(3):206-217. doi: 10.1159/000529523.
43. Bezruk V, Andriychuk T, Ivanov D, Fomina S, Shkrobanets I. Standardization of medical care provision to children: local clinical protocol of medical care for children with glomerulonephritis at the level of the hospital district. *Kidneys [Internet]*. 2024 Mar. 14 [cited 2025 Apr. 13];13(1):2-17. Available from: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/436>.
44. 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 Aug;109(2):157-178. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1.
45. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, et al.; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jul 1;32(7):1098-1113. doi: 10.1093/ndt/gfx065.
46. Magagnoli L, Cassia M, Galassi A, Ciceri P, Massó E, Gelpi R et al. Vitamin D: are all compounds equal? *Clin Kidney J*. 2025 Mar 13;18(Suppl 1):i61-i96. doi: 10.1093/ckj/sfae417.
47. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Dolores Arenas M, Caravaca F, et al. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023 Jun;43 Suppl 1:1-36. doi: 10.1016/j.nefro.2023.03.003.
48. Frazão JM, Elangovan L, Maung HM, Chesney RW, Acciardo SR, Bower JD, et al. Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):550-61. doi: 10.1053/ajkd.2000.16193.
49. Dennis VC, Albertson GL. Doxercalciferol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother*. 2006 Nov;40(11):1955-65. doi: 10.1345/aph.1G523.
50. Gozhenko A, Ivanov D. What can a tandem of a pathophysiologist and a clinician bring to clinical practice? *Kidneys [Internet]*. 2024 Jun. 16 [cited 2025 Apr. 15];13(2):96-100. Available from: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/451>.

Отримано/Received 12.03.2025

Рецензовано/Revised 17.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.04.2025

Information about authors

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

D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

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

O.A. Olenovych, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>

O.V. Makarova, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Nursing and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

O.V. Kaushanska, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, clinical pharmacology and occupational disease, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

I.S. Seman-Minko, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

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

The authors' contribution. Bezruk V.V. — conception and design of the work, search and processing of the material, writing the text; Ivanov D.D., Shkrobanets I.D. — search and processing of the material, writing the text; Olenovych O.A. — writing the text; O.V. Makarova, O.V. Kaushanska, I.S. Seman-Minko — literature analysis.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³, O.A. Olenovych¹, O.V. Makarova¹, O.V. Kaushanska¹, I.S. Seman-Minko¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of vitamin D in mineral and bone disorders of children in chronic kidney disease (literature review)

Abstract. The article presents an analysis of theoretical and practical results of research in PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus and Web of Science databases on the study of vitamin D metabolism and its role in the development of mineral and bone disorders in children with chronic kidney disease, assessment of potential nutritional needs and risk factors for the development of complica-

tions of mineral and bone metabolism on the background of nephrological pathology. The article focuses on the use of vitamin D in renal replacement therapy in pediatric patients.

Keywords: vitamin D; children; chronic kidney disease; chronic kidney disease — mineral and bone disorder; renal replacement therapy; review

Красюк І.В.¹, Гриднєв А.А.¹, Пилипенко Є.В.²

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

²ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова» НАМН України, м. Київ, Україна

Сучасний погляд на профілактику та метафілактику сечокам'яної хвороби

Резюме. Сечокам'яна хвороба (СКХ) — поширене мультифакторіальне захворювання сечовидільної системи з високою частотою рецидивів. У статті розглянуто сучасні підходи до профілактики та метафілактики СКХ. Первинна профілактика базується на корекції способу життя: адекватній гідратації, дієтичних рекомендаціях, зниженні споживання натрію, білка та оксалатів. Метафілактика — це індивідуалізована стратегія, що враховує склад каменя, метаболічні порушення та супутні захворювання. Огляд також включає нові напрями досліджень: роль мікробіоти, генетичних факторів, цифрових технологій та ШІ. Підкреслюється потреба в мультидисциплінарному підході та тривалому супроводі пацієнтів для зменшення ризику рецидивів та ускладнень.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; уролітіаз; профілактика; метафілактика; рецидив; гіперкальціурія; гіпероксалурія; уратні камені; цитрат; дієта; гідратація; кишкова мікробіота; генетика; штучний інтелект; персоналізована медицина

Сечокам'яна хвороба (СКХ), або уролітіаз, є однією з найбільш поширених патологій сечової системи, яка має суттєве медичне, соціальне та економічне значення. Згідно з епідеміологічними даними останніх років, поширеність уролітіазу становить від 10 до 15 % серед дорослого населення в розвинених країнах, а у деяких географічних регіонах сягає 20 % [1]. У зв'язку зі зміною характеру харчування, збільшенням тривалості життя, глобальними кліматичними змінами та зростанням частоти метаболічного синдрому очікується подальше підвищення поширеності СКХ у найближчі десятиліття.

СКХ характеризується утворенням каменів у сечовивідних шляхах, що супроводжується рецидивуючим перебігом, болем, обструкцією, ризиком інфекцій сечових шляхів, розвитком гідронефрозу та, у низці випадків, розвитком хронічної хвороби нирок. За даними сучасних джерел, упродовж 5 років після першого епізоду СКХ у 30–50 % пацієнтів виникає рецидив [2]. Саме ця схильність до повторного нефролітіазу зумовлює потребу в довгостроковому моніторингу та впровадженні системних підходів до первинної профілактики та метафілактики захворювання.

Актуальність проблеми також полягає в тому, що СКХ рідко обмежується лише локальними змінами в сечовій системі — вона тісно пов'язана з низкою системних захворювань обміну речовин, таких як подагра, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія. Наявність уролітіазу, особливо у поєднанні з цими патологіями, значно підвищує ризик розвитку ниркової недостатності [3]. Таким чином, ефективна профілактика СКХ може зменшити загальне навантаження на систему охорони здоров'я та зменшити економічний тягар.

Профілактика сечокам'яної хвороби включає зміну способу життя, зокрема нормалізацію харчування, збільшення споживання рідини, обмеження споживання солі, білків та щавлевої кислоти, корекцію супутніх метаболічних порушень. Метафілактика ж передбачає індивідуалізовані заходи, які базуються на результатах метаболічного обстеження, складі сечових каменів та 24-годинному аналізі сечі. В умовах доказової медицини ці підходи отримали значну підтримку в рекомендаціях провідних міжнародних організацій, як-от Європейська асоціація урологів (EAU) та Американська урологічна асоціація (AUA) [4, 5].

Однак, попри наявність детальних рекомендацій, практика показує, що значна частина пацієнтів не отримує належної профілактичної допомоги після епізоду нефролітіазу. У багатьох випадках лікування обмежується лише хірургічним втручанням без подальшого з'ясування причин нефролітіазу та призначення відповідної метафілактики. Це призводить до високої частоти рецидивів і ускладнень. З огляду на це одним із ключових завдань сучасної урології є підвищення рівня обізнаності лікарів та пацієнтів щодо можливостей і доцільності метафілактичного підходу до лікування уролітіазу.

Крім того, у фокусі сучасних досліджень перебувають нові методи профілактики, що включають фармакологічну корекцію мікроелементного обміну, модифікацію кишкової мікробіоти, використання інгібіторів кристалізації, дослідження генетичних предикторів СКХ, а також застосування алгоритмів штучного інтелекту для персоналізованого прогнозування рецидивів [6, 7]. Таким чином, огляд сучасної літератури щодо профілактики та метафілактики СКХ є не лише науково обґрунтованим, а й практично значущим кроком до оптимізації медичної допомоги пацієнтам з уролітіазом.

Метою цієї роботи є систематизація сучасних уявлень про етіопатогенез СКХ, оцінка ефективності існуючих профілактичних та метафілактичних стратегій, а також окреслення перспективних напрямів подальших досліджень у цій сфері.

Етіологія та патогенез сечокам'яної хвороби

СКХ є мультифакторіальним захворюванням, яке розвивається внаслідок складної взаємодії генетичних, метаболічних, дієтичних, екологічних та анатомічних факторів. Формування каменів у сечовивідній системі відбувається через порушення балансу між речовинами, які утворюють кристали (оксалати, кальцій, сечова кислота тощо), та тими, що інгібують кристалізацію (цитрати, магній, глікозаміноглікани) [8–11].

Патогенетично ключовим моментом є перенасичення сечі літогенними солями, що сприяє нуклеації, росту та агрегації кристалів, які згодом перетворюються на камені. Це перенасичення може бути зумовлене як станами, які збільшують виведення речовин, що утворюють камені (гіпероксалурія, гіперкальціурія, гіперурикозурія), так і зниженням об'єму сечі (через недостатню гідратацію або підвищене потовиділення), що збільшує концентрацію солей у сечі [8–11].

Один з важливих етіологічних факторів — це гіперкальціурія, яка найчастіше має ідіопатичний характер. Вона виявляється у понад 50 % пацієнтів із кальцієвими каменями і пов'язана як з підвищеним всмоктуванням кальцію в кишечнику, так і з порушенням реабсорбції кальцію в ниркових каналцях. Не менш значущим є гіпероксалурія, яка може мати первинний (генетичний) або вторинний характер (зумовлений, наприклад, порушенням кишкового всмоктування або надмірним споживанням щавлевої кислоти) [8–11].

Важливою формою СКХ є уратний уролітіаз, що розвивається в умовах кислої реакції сечі ($\text{pH} < 5,5$) та високої концентрації сечової кислоти. Цей тип каменів часто спостерігається у пацієнтів із метаболічним синдромом, подагрою та ожирінням. Вони мають високу схильність до рецидиву, однак можуть бути ефективно профілактиковані завдяки алкалізації сечі [12].

Цистинові камені, хоча й рідкісні, також заслуговують на увагу у патогенезі. Вони виникають унаслідок генетичного дефекту — цистинурії, що спричиняє надлишкове виведення цистину, погано розчинної амінокислоти. Водночас інфекційні камені (наприклад, струвитні) утворюються в умовах лужної сечі при хронічних інфекціях сечової системи, що супроводжуються уреаз-продукуючими бактеріями, зокрема *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. [13].

Останніми роками в патогенезі СКХ активно досліджується роль мікробіому кишечника та сечових шляхів. Доведено, що певні бактерії, наприклад *Oxalobacter formigenes*, сприяють деградації оксалату в кишечнику, знижуючи його системне надходження і, відповідно, ризик утворення оксалатних каменів. Втрата колонізації такими мікроорганізмами після антибіотикотерапії асоціюється з вищим ризиком гіпероксалурії та рецидивів СКХ.

Генетичні фактори також відіграють дедалі помітнішу роль у розумінні патогенезу. Ідентифіковано понад 30 генів, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку СКХ, серед яких CLDN14, SLC26A1, SLC3A1, ALPL. Генетичні порушення можуть впливати як на транспорт електролітів у нирках, так і на здатність організму продукувати або руйнувати кристалоінгібітори [14].

До екзогенних факторів, що сприяють розвитку СКХ, належать:

- низьке споживання рідини (основний фактор ризику);
- надлишок тваринного білка в раціоні;
- надмірне вживання кухонної солі;
- дефіцит цитратів та магнію в сечі;
- низька фізична активність;
- тривале перебування у спекотному кліматі.

Отже, етіопатогенез СКХ — це складний механізм порушень, у якому перехресноються метаболічні, інфекційні, анатомічні та поведінкові фактори. Саме тому ефективна профілактика та метафілактика уролітіазу потребує комплексного, персоналізованого підходу, який передбачає не лише лікування конкретного епізоду, але й глибоке розуміння індивідуальних патофізіологічних механізмів у кожного пацієнта.

Профілактика сечокам'яної хвороби

Профілактика сечокам'яної хвороби є ключовим елементом у зменшенні її поширеності, зниженні частоти рецидивів та мінімізації ускладнень. Враховуючи поліетіологічний характер уролітіазу, профілактичні заходи повинні бути багатокомпонентними, охоплювати як модифікацію способу життя, так і усунення метаболічних порушень. Основу сучасної профілактики становлять немедикаментозні втручання, серед яких

особливу роль відіграють корекція гідратації, дієтичні рекомендації та модифікація факторів ризику.

Одним з найефективніших і водночас найпростіших методів профілактики є підвищення добового споживання рідини. Достатня гідратація призводить до збільшення об'єму сечі, що зменшує її літогенність шляхом зниження концентрації каменеутворюючих солей. За рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU, 2024), пацієнтам зі СКХ слід підтримувати діурез на рівні не менше 2–2,5 літра на добу. Результати багатоцентрових досліджень підтверджують, що високе споживання рідини асоціюється зі зменшенням ризику рецидиву на 40–50 % [15]. Особливу увагу слід звертати на якість рідини: перевагу слід надавати воді, тоді як вживання солодких газованих напоїв, особливо з високим вмістом фруктози, значно підвищує ризик каменеутворення.

Дієта є другим наріжним каменем профілактики. Вона має бути адаптованою до типу каменів, що виявлені або очікуються на підставі метаболічного аналізу. При кальцієвих каменях важливим є помірне, а не жорстке обмеження кальцію в раціоні. Низьке споживання кальцію сприяє підвищенню абсорбції оксалату в кишечнику, що, у свою чергу, підвищує ризик оксалатного уrolітіазу. Оптимальним вважається споживання кальцію на рівні 1000–1200 мг/добу з їжею [16].

Також доведена профілактична цінність обмеження тваринного білка, особливо червоного м'яса, яке підвищує екскрецію кальцію, сечової кислоти та знижує рівень цитрату в сечі. Надмірне споживання кухонної солі також є потужним літогенним фактором: натрій сприяє втраті кальцію із сечею, тож рекомендоване обмеження натрію до < 2 г/добу. Продукти з високим вмістом оксалату (шпинат, ревіль, буряк, шоколад, горіхи) слід обмежувати, особливо пацієнтам з гіпероксалурією [17].

Підвищення рівня цитрату в сечі, який діє як природний інгібітор кристалізації, також визнане важливим профілактичним заходом. Збільшення споживання цитрусових соків (особливо лимонного) може підвищувати цитратурію. У деяких випадках доцільне медикаментозне призначення калію цитрату, що також сприяє алкалізації сечі — особливо ефективно при уратних та цистинових каменях [18].

У пацієнтів із рецидивуючим уратним уrolітіазом профілактика включає алкалізацію сечі (цільовий рН — 6,0–6,5) за допомогою натрію бікарбонату або калію цитрату. Це значно поліпшує розчинність сечової кислоти та знижує ризик кристалізації [19]. У певних випадках також застосовуються інгібітори ксантиноксидази (наприклад, алопуринол) у пацієнтів з гіперурикозурією та/або подагрою.

Окрему нішу в профілактиці займає модифікація способу життя: підвищення рівня фізичної активності, зниження маси тіла при наявності ожиріння, контроль рівня глюкози та артеріального тиску. СКХ все частіше асоціюється з компонентами метаболічного синдрому, тож профілактичні заходи мають враховувати ці коморбідності [20].

З огляду на вищесказане, сучасна концепція профілактики СКХ базується на поєднанні універсальних (загальних для всіх пацієнтів) та індивідуалізованих (залежно від типу каменя, біохімічних показників та супутньої патології) заходів. Результати багатоцентрових рандомізованих досліджень підтверджують ефективність такого підходу у зниженні частоти рецидивів, а відповідність пацієнтів рекомендаціям залишається ключовою детермінантою успіху.

Метафілактика сечокам'яної хвороби

Метафілактика сечокам'яної хвороби — це сукупність заходів, спрямованих на запобігання рецидивам у пацієнтів, які вже перенесли хоча б один епізод каменеутворення. На відміну від загальної профілактики, що орієнтована на первинне запобігання, метафілактика базується на результатах індивідуального обстеження, аналізі складу каменя, метаболічних характеристиках пацієнта та наявності супутніх захворювань. Її мета — мінімізувати ризик повторного формування каменів шляхом впливу на основні патогенетичні механізми у конкретного пацієнта.

Першим кроком у плануванні метафілактики є аналіз складу каменя (на основі інфрачервоної спектроскопії або рентгендіфракційного методу). Це дає змогу визначити тип солей (кальцій-оксалати, кальцій-фосфати, сечова кислота, струвіти, цистин) та припустити можливі метаболічні порушення. Далі проводиться 24-годинний аналіз сечі, який дає змогу оцінити об'єм сечі, рівні кальцію, оксалату, цитрату, магнію, сечової кислоти, рН та натрію. За наявності значущих відхилень призначається цілеспрямована терапія [21].

У пацієнтів із гіперкальціурією доцільне призначення тіазидоподібних діуретиків (гідрохлортіазид, індапамід), які знижують екскрецію кальцію із сечею. Терапія ефективна лише за дотримання обмеження солі в дієті, інакше її ефективність знижується. Крім того, рекомендується нормальне надходження кальцію з їжею (не менше 1000 мг/добу), адже обмеження кальцію в дієті може парадоксально збільшувати ризик рецидиву через зростання абсорбції оксалату.

У випадку гіпероксалурії, яка може бути первинною або вторинною, ключовими метафілактичними заходами є обмеження продуктів, багатих на шавлеву кислоту, вживання кальцію з їжею (для зв'язування оксалату в кишечнику) та, за потреби, призначення препаратів кальцію у вигляді харчової добавки.

Пацієнтам із гіпоцитратурією рекомендовано збільшити вживання цитрусових продуктів, а також застосування калію цитрату — як перорально, так і у вигляді гранул або таблеток із повільним вивільненням. Цитрат є природним інгібітором кристалізації кальцієвих солей, а також алкалізуючим агентом, що має особливе значення для профілактики уратного і цистинового каменеутворення [22].

Гіперурикозурія — ще один значущий фактор у патогенезі СКХ, особливо при сечокислих каменях. У таких випадках застосовуються алопуринол або фебуксостат — препарати, що знижують утворення сечової

кислоти. Обов'язковим компонентом метафілактики уратного уролітіазу є підтримання рН сечі в межах 6,2–6,8 за допомогою цитратів або бікарбонату натрію. Регулярний моніторинг рН сечі є необхідною умовою успішного лікування [23].

Струвितні камені виникають на фоні хронічних інфекцій сечових шляхів, що спричинені уреазопродуючими бактеріями. Профілактика рецидивів включає повноцінне лікування інфекції, санацію сечових шляхів та, за потреби, призначення інгібіторів уреаз (ацетогідроксамова кислота). Однак найважливішим є повне видалення каменів, оскільки залишки сприяють постійній колонізації та рецидивам [24].

При цистинурії, рідкісному спадковому стані, до профілактики входять агресивна гідратація (цільовий діурез > 3 л/добу), лужна реакція сечі (рН > 7,0) та, за потреби, призначення тіолсульфаніламідних препаратів (пеніциламін, тіопронін), які зв'язують цистин у розчинну форму.

Крім медикаментозної терапії, важливим компонентом метафілактики є освітня робота з пацієнтом. Регулярний моніторинг показників сечі, контроль гідратації, дотримання дієти та самостійне вимірювання рН — усе це підвищує прихильність до лікування та зменшує ризик рецидивів [25, 26]. Пацієнтам рекомендується ведення щоденника питного режиму, що допомагає контролювати добовий діурез.

Нові підходи до метафілактики також включають застосування цифрових технологій. Наприклад, мобільні додатки, які нагадують про необхідність пити воду або контролювати рН сечі, демонструють позитивні результати у підвищенні прихильності до профілактичних заходів [27].

З огляду на це ефективна метафілактика СКХ — це персоналізована, науково обґрунтована та динамічна стратегія, що базується на даних клінічної, лабораторної та біохімічної оцінки пацієнта. Її успішність залежить не лише від правильно підібраної терапії, а й від активної участі пацієнта у процесі тривалого спостереження та контролю.

Сучасні дослідження та перспективи

Попри значний прогрес у розумінні механізмів каменеутворення та наявність доказових рекомендацій щодо профілактики й метафілактики СКХ, рівень рецидивів залишається високим, а прихильність пацієнтів до тривалих профілактичних заходів — недостатньою. Це зумовлює зростаючий інтерес дослідників до вивчення нових патофізіологічних ланок, біомаркерів, генетичних факторів та застосування інноваційних технологій для поліпшення результатів ведення пацієнтів із уролітіазом.

Один із найперспективніших напрямів — дослідження мікробіоти кишечника та сечової системи. Останні дані свідчать про тісний зв'язок між кишковим дисбіозом та ризиком розвитку оксалатних каменів. Наприклад, *Oxalobacter formigenes* — облигатний анаероб, який метаболізує оксалат у кишечнику — вважається захисним фактором. Його зникнення після

антибіотикотерапії асоціюється з підвищенням рівня оксалату в сечі та зростанням ризику СКХ. У клінічних дослідженнях вивчається потенціал пробіотичних препаратів, які містять оксалат-метаболізуючі штами, а також перспективи трансплантації мікробіоти при рецидивуючому уролітіазі [28].

Значну увагу приділено генетичній схильності до СКХ. Сучасні геномні дослідження (GWAS) дали змогу ідентифікувати низку генетичних варіантів, асоційованих із ризиком каменеутворення — зокрема CLDN14, SLC34A1, SLC26A1, ALPL, які регулюють транспорт кальцію, фосфатів та інших іонів у ниркових каналах [29]. Індивідуальна генетична схильність може зумовлювати відмінності у відповіді на профілактичні втручання, тому майбутні стратегії можуть включати персоналізовану метафілактику на основі генетичного профілю пацієнта.

Також триває пошук нових біомаркерів, які дали б змогу оцінювати ризик рецидивів, ефективність терапії та активність каменеутворення. До потенційних маркерів входять рівень інгібіторів кристалізації (наприклад, нефрокальцину, уропонтину), білки теплового шоку, показники окисного стресу та запалення [30]. Розробка доступних панелей біомаркерів дозволить на ранніх етапах ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком рецидиву та адаптувати профілактичну стратегію.

У фокусі сучасних досліджень перебувають і цифрові інструменти, зокрема мобільні застосунки, які допомагають пацієнтам відстежувати рівень гідратації, нагадують про прийом ліків або вимірювання рН сечі. Наприклад, в рамках пілотного проєкту у Великій Британії пацієнти з СКХ, які користувалися мобільним додатком з персоналізованими порадами щодо профілактики, мали на 35 % менше рецидивів протягом року спостереження [31].

Одним із нових напрямів є використання штучного інтелекту (ШІ) та машинного навчання для прогнозування рецидивів та оптимізації метафілактики. Моделі на основі багатофакторного аналізу (вік, стать, склад каменя, рН сечі, біохімічні показники, генетичні дані) демонструють високу точність у визначенні пацієнтів з підвищеним ризиком повторного каменеутворення [32, 33]. Такі алгоритми можуть використовуватись як у клінічній практиці, так і у віддаленому моніторингу пацієнтів.

Ще одним перспективним напрямом є дослідження нових фармакологічних агентів, зокрема інгібіторів кристалізації (наприклад, імітаторів глікопротеїнів, що пригнічують нуклеацію), нових форм цитратів із поліпшеною біодоступністю, а також сполук, що впливають на транспорт оксалату в кишечнику. У стадії доклінічного вивчення перебувають також препарати, які впливають на регуляцію кальцієвого гомеостазу через білки сімейства TRPV.

Інтерес викликають і альтернативні підходи, зокрема фітотерапія. Деякі рослинні препарати, наприклад екстракти *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus*, продемонстрували позитивний вплив на інгібування кристалізації в експериментальних моделях. Однак для

широкого впровадження в клінічну практику бракує високоякісних рандомізованих досліджень.

Успішність профілактики та метафілактики також тісно пов'язана з розвитком інтердисциплінарних програм, які об'єднують урологів, нефрологів, дієтологів, лікарів загальної практики. Такий підхід дає змогу не лише поліпшити контроль над СКХ, але й оптимізувати лікування супутніх станів — ожиріння, діабету, подагри, метаболічного синдрому.

Як наслідок, сучасні дослідження свідчать про поступовий перехід від універсальних рекомендацій до індивідуалізованої, біоінформатично обґрунтованої профілактики, що враховує не лише біохімічні показники, а й мікробіом, генетику, поведінкові фактори та цифрову підтримку пацієнта. Найближчими роками очікується впровадження нових технологій, що можуть кардинально змінити парадигму ведення хворих з уролітіазом, перетворивши цю нібито «звичну» патологію на керований хронічний стан з мінімальним ризиком рецидиву.

Висновки

Сечокам'яна хвороба залишається однією з найбільш поширених і рецидивуючих патологій урологічної практики. Її багатофакторна етіологія та складний патогенез зумовлюють необхідність комплексного, персоналізованого підходу до профілактики та метафілактики. Проведений огляд літератури дає змогу дійти низки висновків, що мають як клінічне, так і стратегічне значення для подальшого розвитку профілактичної урології.

По-перше, ефективна первинна профілактика СКХ ґрунтується на базових, але водночас високоефективних заходах: оптимальній гідратації, збалансованому харчуванні, зменшенні споживання натрію, білка та продуктів, багатих на оксалати, а також збільшенні споживання природних інгібіторів кристалізації (цитратів, калію, магнію). Ці втручання мають бути частиною загальної культури здорового способу життя та впроваджуватись навіть у пацієнтів із незначними проявами сечокам'яної хвороби.

По-друге, метафілактика СКХ вимагає чіткої стратифікації пацієнтів за типом каменя, метаболічним профілем, частотою рецидивів та супутніми захворюваннями. Використання даних 24-годинного аналізу сечі, оцінка складу каменя та виявлення метаболічних порушень дають змогу цілеспрямовано застосовувати фармакотерапію (тіазиди, цитрати, алопуринол тощо) та формувати персоналізовані рекомендації. Акцент має бути зроблений на прихильність до терапії та динамічний моніторинг результатів.

По-третє, сучасна наука відкриває нові горизонти у профілактиці та метафілактиці уролітіазу. Дослідження мікробіоти кишечника та сечових шляхів, генетичної схильності, впливу харчових патернів, застосування штучного інтелекту та цифрових технологій створюють передумови для революції в індивідуалізованій профілактиці. І хоча частина цих підходів ще перебуває у стадії досліджень, вже зараз вони формують майбутню парадигму ведення пацієнтів із СКХ.

Водночас слід зазначити, що попри стрімкий прогрес у вивченні патогенезу та профілактики уролітіазу, значна частина сучасних досліджень має обмежену доказову базу. Переважають невеликі когортні або ретроспективні спостереження, що не завжди дають змогу зробити узагальнення для широкої клінічної практики. Наразі бракує великих багатоцентрових рандомізованих досліджень з довгостроковим наглядом, які дозволили б об'єктивно оцінити ефективність індивідуалізованої профілактики в різних групах пацієнтів. Ця прогалина у знаннях є серйозним викликом для формування стійких рекомендацій на рівні міжнародних установ.

У підсумку, ефективна профілактика та метафілактика сечокам'яної хвороби має бути багаторівневою, персоналізованою, інтегрованою в довготривалу взаємодію лікаря та пацієнта. Вона повинна ґрунтуватись на сучасних доказах, активно використовувати потенціал міждисциплінарного підходу та враховувати не лише біохімічні, а й поведінкові, генетичні та соціальні фактори. Такий підхід дозволить не лише знизити тягар СКХ, а й поліпшити загальне здоров'я та якість життя пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Стаття є фрагментом науково-дослідницької роботи аспіранта кафедри нефрології та урології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця та ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова» НАМН України за темою «Розробка інструментів прогнозування перебігу нефролітіазу з урахуванням стану кишкового мікробіому» в рамках дисертаційного дослідження, що проводиться на кафедрі нефрології та урології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця.

Внесок авторів. Красюк І.В. — збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Гриднєв А.А. — пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку; Пилипенко Є.В. — збір та аналіз інформації.

Список літератури

1. Khalili P, Jamali Z, Sadeghi T, et al. Risk factors of kidney stone disease: a cross-sectional study in the southeast of Iran. *BMC Urol.* 2021 Oct 8;21(1):141. doi: 10.1186/s12894-021-00905-5.
2. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):954-963. doi: 10.1056/NEJMcpr1001011.
3. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jun;17(6):417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1.
4. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Urolithiasis. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
5. Monga M, Murphy M, Paranjpe R, Cutone B, Eisner B. Prevalence of Stone Disease and Procedure Trends in the United States. *Urology.* 2023 Jun;176:63-68. doi: 10.1016/j.urology.2023.03.040.

6. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney stone prevention. *Adv Nutr*. 2023 May;14(3):555-569. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.002.
7. Lee MR, Ke HL, Huang JC, Huang SP, Geng JH. Obesity-related indices and its association with kidney stone disease: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Urolithiasis*. 2022 Feb;50(1):55-63. doi: 10.1007/s00240-021-01288-w.
8. Ermer T, Nazzal L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf F. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Feb;19(2):123-138. doi: 10.1038/s41581-022-00643-3.
9. Recker P, Beck BB, Sikora P, et al. Chronic liver disease and hepatic calcium-oxalate deposition in patients with primary hyperoxaluria type I. *Sci Rep*. 2022 Oct 6;12(1):16725. doi: 10.1038/s41598-022-19584-9.
10. Crivelli JJ, Mitchell T, Knight J, et al. Contribution of Dietary Oxalate and Oxalate Precursors to Urinary Oxalate Excretion. *Nutrients*. 2020 Dec 28;13(1):62. doi: 10.3390/nu13010062.
11. Kamphuis GM, van Hattum JW, van Dongen-Lases EC, Henderickx MMEL, Beerlage HP. Introduction of a Standardized Approach of Electronic Urinary pH Monitoring to Assist Alkalization Therapy: A Uric Acid Urolithiasis Patient's Perspective. *J Endourol*. 2021 Oct;35(10):1563-1570. doi: 10.1089/end.2020.0621.
12. Yin S, Yang Z, Zhu P, et al. Association between added sugars and kidney stones in U.S. adults: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018. *Front Nutr*. 2023 Aug 4;10:1226082. doi: 10.3389/fnut.2023.1226082.
13. Ong A, Brown G, Tokas T, Hameed BMZ, Philip J, Somani BK. Selection and Outcomes for Dissolution Therapy in Uric Acid Stones: A Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep*. 2023 Aug;24(8):355-363. doi: 10.1007/s11934-023-01164-7.
14. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney stone proteomics: an update and perspectives. *Expert Rev Proteomics*. 2021 Jul;18(7):557-569. doi: 10.1080/14789450.2021.1962301.
15. Aziz W, Bashir A, Ather MH. Stone prevention: dietary factors, current evidence, and metabolic workup. In: Vickram AS, editor. *Urolithiasis — Updates in Basic and Clinical Research*. London, UK: IntechOpen. 2023. doi:10.5772/intechopen.111809.
16. Skubisz M, Torzewska A, Mielniczek-Brzóska E, Prywer J. Consumption of soft drinks rich in phosphoric acid versus struvite crystallization from artificial urine. *Sci Rep*. 2022;12:14332. doi: 10.1038/s41598-022-18357-8.
17. Zhang G, Deng T, Deng R, Sun X, He Y, Liu Z. Baseline urine pH is related to effective urine alkalization by short-term alkaline water supplementation: data from a self-controlled study in healthy Chinese volunteers following a systematic review and meta-analysis of literature. *Transl Androl Urol*. 2022 May;11(5):710-719. doi: 10.21037/tau-22-280.
18. Barghouthy Y, Somani BK. Role of Citrus Fruit Juices in Prevention of Kidney Stone Disease (KSD): A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Nov 17;13(11):4117. doi: 10.3390/nu13114117.
19. Ferraro PM, Taylor EN, Curhan GC. 24-Hour Urinary Chemistries and Kidney Stone Risk. *Am J Kidney Dis*. 2024 Aug;84(2):164-169. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.02.010.
20. Chen YH, Lee JI, Shen JT, et al. The impact of secondhand smoke on the development of kidney stone disease is not inferior to that of smoking: a longitudinal cohort study. *BMC Public Health*. 2023 Jun 20;23(1):1189. doi: 10.1186/s12889-023-16116-6.
21. Ferre N, Parada E, Balaguer A, et al. Pharmacological interventions for preventing complications in patients with idiopathic hypercalciuria: A systematic review. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021 Aug 12:S0211-6995(21)00150-8. doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.007.
22. Abu-Ghanem Y, Kleinmann N, Erlich T, Winkler HZ, Zilberman DE. The impact of dietary modifications and medical management on 24-hour urinary metabolic profiles and the status of renal stone disease in recurrent stone formers. *Isr Med Assoc J*. 2021 Jan;23(1):12-16.
23. Khanam A, Singh G, Narwal S, Balram. Treatment and prevention of recurrent urolithiasis: insights on molecular mechanism of occurrence and medical care. *Food Chem Adv*. 2024;5:100751. doi: 10.1016/j.focha.2024.100751.
24. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):316-324. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.006.
25. Wang Q, Wang Y, Yang C, et al. Trends of Urolithiasis in China: A National Study Based on Hospitalized Patients from 2013 to 2018. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Nov 7;9(1):49-57. doi: 10.1159/000527967.
26. Wang JS, Chiang HY, Chen HL, Flores M, Navas-Acien A, Kuo CC. Association of water intake and hydration status with risk of kidney stone formation based on NHANES 2009-2012 cycles. *Public Health Nutr*. 2022 Sep;25(9):2403-2414. doi: 10.1017/S1368980022001033.
27. Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, et al. UPDATE — Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of kidney stones. *Can Urol Assoc J*. 2022 Jun;16(6):175-188. doi: 10.5489/cuaj.7872.
28. Yuan T, Xia Y, Li B, et al. Gut microbiota in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2023 May 19;23(1):143. doi: 10.1186/s12866-023-02891-0.
29. Geraghty R, Lovegrove C, Howles S, Sayer JA. Role of Genetic Testing in Kidney Stone Disease: A Narrative Review. *Curr Urol Rep*. 2024 Dec;25(12):311-323. doi: 10.1007/s11934-024-01225-5.
30. Theisen KM, Ayyash O, Pere M, et al. Defining 24-hour urine parameters and kidney stone risk of student athletes. *Clin Nephrol*. 2022 Feb;97(2):86-92. doi: 10.5414/CN110355.
31. Ungerer GN, Winoker JS, Healy KA, Shah O, Koo K. Mobile and eHealth technologies in the management and prevention of nephrolithiasis: A systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2024 Jan-Feb;48(1):25-41. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.06.010.
32. Altunhan A, Soyuturk S, Guldibi F, et al. Artificial intelligence in urolithiasis: a systematic review of utilization and effectiveness. *World J Urol*. 2024 Oct 17;42(1):579. doi: 10.1007/s00345-024-05268-8.
33. Abid R, Hussein AA, Guru KA. Artificial Intelligence in Urology: Current Status and Future Perspectives. *Urol Clin North Am*. 2024 Feb;51(1):117-130. doi: 10.1016/j.ucl.2023.06.005

Отримано/Received 06.03.2025

Рецензовано/Revised 14.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.04.2025

Information about authors

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

Andrii A. Hrydniev, PhD student at the Department of Nephrology and Urology, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 3shasu@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-7153-0576>

Yevhenii Pylypenko, urologist at the Second Urology Department of the State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Yevhenii.pylypenko1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1985-9424>

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

Information about funding. The article is a fragment of the research work performed by a postgraduate student of the Department of Nephrology and Urology at the Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University and the State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine on the topic "Development of tools for predicting the course of nephrolithiasis taking into account the state of the gut microbiome" as part of the dissertation conducted at the Department of Nephrology and Urology of the Bogomolets National Medical University.

Authors' contribution. *Krasiuk I.V.* — collection and analysis of information, writing the article, search and processing of professional literature on the topic, preparing the manuscript for publication; *Hrydniev A.A.* — search and processing of professional literature on the topic, preparing the manuscript for publication; *Pylypenko Ye.V.* — collection and analysis of information.

I.V. Krasiuk¹, A.A. Hrydniev¹, Ye.V. Pylypenko²

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*State Institution "Academician O.F. Vozianov Institute of Urology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

A modern view on the prevention and metaphylaxis of urolithiasis

Abstract. Urolithiasis (kidney stone disease) is a common multifactorial disorder of the urinary system with a high recurrence rate. This article presents current approaches to the prevention and metaphylaxis of urolithiasis. Primary prevention is based on lifestyle modification: adequate hydration, dietary recommendations, and reduced intake of sodium, animal protein, and oxalate-rich foods. Metaphylaxis is an individualized strategy that considers stone composition, metabolic abnormalities, and comorbidities. The review also explores emerging areas

of research, including the role of microbiota, genetic factors, information technologies, and artificial intelligence. Emphasis is placed on the need for a multidisciplinary approach and long-term patient follow-up to reduce the risk of recurrence and complications.

Keywords: kidney stone disease (urolithiasis); prevention; metaphylaxis; recurrence; hypercalciuria; hyperoxaluria; uric acid stones; citrate; diet; hydration; intestinal microbiota; genetics; artificial intelligence; personalized medicine



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

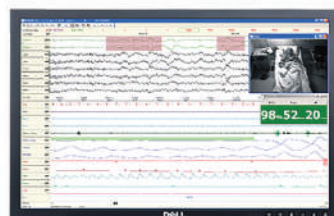
НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

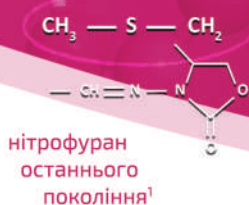
ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

ЗНАЙДІТЬ ВИХІД З ЛАБІРИНТУ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ¹⁻⁴

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



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

1. Dubini F. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 1985.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор. Затверджено наказом МОЗ України, Р/Л № UA/5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017.
3. Князєва А.В. Оптимізація лікування хронічного простатиту і вторинної еректильної дисфункції. Журнал «Урологія», № 4, 2019.
4. Князєва А.В. Современные методы лечения эректильной дисфункции у молодых мужчин. Журнал «Репродуктивное здоровье» и «Жизнь», № 4, 2020.

Схема лікування хронічного простатиту^{3, 4}

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



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

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

Dileo
FARMA

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