

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Буковинський державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ШКАРУТЯК АЛЛА ЄВГЕНІВНА

УДК: 616.61-008.64-06:616.341-008.6]-036.1-07-08

**ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ
МАЛЬАБСОРБЦІЇ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА МОЖЛИВОСТІ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

222 - Медицина

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 А.Є. Шкарутяк

Науковий керівник – **Зуб Лілія Олексіївна**, доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2022

АНОТАЦІЯ

Шкарутяк А.Є. Особливості ураження нирок у хворих з синдромом мальабсорбції, фактори ризику та можливості медикаментозної корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.02 – внутрішні хвороби). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні діагностики та ефективності лікування хворих з ураженням нирок, поєднаних з синдромом мальабсорбції (СМА) на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної коморбідності, шляхом застосування у комплексній терапії препаратів на основі трибулусу.

Не дивлячись на різноманітність немікробних захворювань шлунково-кишкового тракту, хвороби тонкої кишки в переважній кількості випадків проявляються порушенням кишечного всмоктування - синдромом мальабсорбції. У пацієнтів з ознаками мальабсорбції нерідко виявляються дизелектролітні порушення з формуванням прихованих чи явних дефіцитів мікроелементів: заліза, магнію, кальцію, цинку, а також дефіцити амінокислот крові, зниження рівня вітамінів групи В та жиророзчинних вітамінів.

Метою дисертаційної роботи було визначити особливості перебігу, фактори ризику, маркери прогресування ураження нирок у хворих з синдромом мальабсорбції та можливості медикаментозної корекції виявлених порушень.

Для досягнення поставленої мети було вивчено клінічні особливості запалення на основі вивчення перебігу процесів вільнорадикального окислення (ВРО), β_2 -мікроглобуліну (β_2 -мкг) крові та сечі, функціональний

стан нирок з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих з синдромом мальабсорбції (СМА), характер порушень фосфорно-кальцієвого обміну у хворих з ураженням нирок та наявністю СМА, вміст кальційрегулюючих гормонів (паратгормону, кальцитоніну) та остеокальцину у сироватці крові хворих з ураженням нирок та наявністю СМА.

Після проведення скринінгу нами було обстежено 107 хворих із синдромом мальабсорбції, з них ураження нирок спостерігалися у 72 пацієнтів (67,28%). Залежно від наявності чи відсутності СМА та від функціонального стану нирок було сформовано групи дослідження: I група - хворі на СМА без наявності ХХН (20 осіб), II група – хворі на СМА з наявністю ХХН I-II ст. (23 пацієнти), III група - хворі на СМА з наявністю ХХН III ст. (21 хворий), IV група – хворі на ХХН I-II ст без СМА (22 особи), V група – хворі на ХХН III ст без СМА (21 осіб). Для формування групи порівняння було обстежено 20 здорових осіб відповідного віку. До лікування пацієнтам додавали препарати на основі трібулюсу (Трібекс) по 1 таблетці 2 рази на добу, після їди. Курс лікування 60 днів. Пацієнтам також був призначений вітамін А по 33000 МО на добу до досягнення нормальної концентрації в крові хворих.

Результати дослідження виявили, що у хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА ранньою ознакою патологічного процесу органів сечової системи був сечовий синдром (77%), представлений у більшості випадків хронічним пієлонефритом з оксалатно-кальцієвою кристалурією. Встановлено, що у 22% хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА відзначався безсимптомний перебіг патологічного процесу в нирках. Виявлена висока частота порушень гемодинаміки нирок у хворих зі СМА, що повинно розглядатися як маркер ураження нирок при наявності СМА. Аналіз доплерографічних даних показав, що зміни внутрішньониркової гемодинаміки виявляються достовірно частіше у хворих з поєднаною патологією нирок і СМА. Так, збіднення васкуляризації судин нирок відмічали у 23% хворих (ХХН I-II ст з СМА) та 67% (ХХН III ст зі СМА) проти 19% (ХХН без СМА) ($p < 0,05$); резистентність судин нирок –

35% (ХХН I-II ст з СМА) та 59% (ХХН III ст зі СМА) проти 21% у хворих з ізольованою ХХН ($p<0,05$).

Суттєвим фактором розвитку та прогресування ХХН з оксалурією у хворих на тлі СМА є зростання інтенсивності процесів ВРО ліпідів (МДА) та окиснювальної модифікації білків сироватки крові (переважно за рахунок альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДФГ-Н)), що найбільше проявилось у хворих на ХХН-III стадії зі СМА і було достовірним по відношенню до відповідних показників у хворих з ХХН без СМА та ХХН I-II стадії зі СМА ($p<0,05$). Декомпенсація механізмів адаптації у хворих на ХХН з оксалурією на тлі СМА відбувається внаслідок істотного зменшення рівнів показників антиоксидантного захисту, особливо глутатіону відновленого (Гл-SH) у порівнянні з відповідними показниками у хворих з ХХН без СМА та ХХН I-II стадії зі СМА ($p<0,05$). Ми виявили прямий сильний кореляційний зв'язок між ступенем оксалурії та рівнем МДА крові ($r=0,66$), а також з АКДФГ-Н($r=0,69$).

СМА погіршує перебіг, особливо у пацієнтів з ХХН III стадії, і це підтверджено тим, що у хворих зі СМА без ХХН та СМА з ХХН показники β_2 -мкг крові вірогідно відрізнялися ($p<0,05$) і були вищі у останніх. Рівень β_2 -мікроглобуліну (β_2 -мкг) сечі не залежить від наявності СМА, так як вміст β_2 -мкг сечі у пацієнтів з СМА та ХХН III стадії не відрізнявся від даного показника у хворих з ХХН III стадії без СМА ($p>0,05$). У хворих на СМА за наявності ХХН виявлено достовірне підвищення показників β_2 -мкг як в крові, так і в сечі($p<0,05$). З прогресуванням ХХН та зниженням функціональної здатності нирок рівні β_2 -мкг стрімко зростають. Вміст β_2 -мкг в крові та сечі є високочутливими маркерами виявлення прогресування хвороби нирок при СМА. Зростання рівня β_2 -мкг крові у хворих на СМА з ураженням нирок вказує на коморбідність даних патологічних станів. Даний метод може використовуватись для ранньої діагностики прогресування обох патологічних станів при їх поєднанні, особливо прогресування ХХН у хворих з наявністю СМА.

В процесі дослідження виявлено вірогідне зниження вмісту загального кальцію (Ca) крові всіх групах хворих, а також у пацієнтів з СМА без ХХН. Рівень іонізованого кальцію (Ca^{++}) був знижений тільки у хворих зі СМА та ХХН I-II стадії, а також у хворих зі СМА без ХХН. Екскреція Ca була знижена у хворих з ХХН III стадії як зі СМА, так і без СМА. Рівень фосфатів крові був підвищеним також у хворих з ХХН III стадії як зі СМА, так і без СМА. Виявлено, що рівень екскреції Ca знижувався, особливо у хворих з оксалурією з ХХН III стадії. У пацієнтів зі СМА та ХХН III стадії рівень Ca^{++} наближався до нормальних величин, а рівень загального кальцію був зниженим. У хворих зі СМА, у яких морфологічні прояви були мінімальні, вміст іонізованого кальцію був вищим, ніж у пацієнтів з морфологічними проявами середнього ступеня. Було виявлено також, що рівні остеокальцину та паратгормону, які мають великий вплив на обмін кальцію, були значно підвищені у хворих з ХХН III стадії та СМА.

Результати дослідження рівня вітаміну А (ретинолу) та D (25(OH)D) показали вірогідне зниження вмісту ретинолу у порівнянні з нормальними величинами цих показників у сироватці крові усіх пацієнтів, що мали СМА. Вміст 25(OH)D був зниженим тільки у хворих зі СМА з наявністю ХХН I-III ст. У крові хворих з ХХН III стадії та СМА рівень 25(OH)D був у межах норми. Виявлено пряму кореляційну залежність високого ступеня між показниками ретинолу та 25(OH)D у пацієнтів з ізольованим СМА та у хворих ХХН I-II стадії та СМА. Виявлено залежність вмісту ретинолу від важкості морфологічних проявів ураження тонкої кишки у пацієнтів з наявністю СМА. Показники 25(OH)D між морфологічними групами не відрізнялися, але були нижчими від норми. Виявлено також вірогідну різницю показників досліджуваних вітамінів між групами хворих з легким та середнім ступенем морфологічних змін тонкої кишки, що в обох випадках складало ($p < 0,05$). При дослідженні вмісту ретинолу та 25(OH)D у коморбідних пацієнтів з наявністю оксалурії виявлено достовірне зниження рівня ретинолу тільки у хворих з нефрокальцинозом та сечокам'яною

хворобою. Вміст 25(OH)D у всіх пацієнтів з оксалурією не відрізнявся від норми, а у хворих з наявністю нефрокальцинозу та сечокам'яної хвороби його рівні мали, навіть, тенденцію до підвищення.

Через 1 місяць лікування з включенням у комплексну терапію ретинолу відбулися позитивні зміни динаміки показників ВРО та антиоксидантного захисту (АОЗ), що були вірогідними у всіх групах хворих. При дослідженні вищевказаних показників у хворих через 2 місяці, їх рівні залишалися стабільними. Показники ВРО та АОЗ хворих, яким у комплексну терапію було включено трибулус характеризувалися позитивною динамікою, але показники ВРО відреагували з вірогідною різницею вже через місяць прийому трибулусу, а показники АОЗ, в основному, набували вірогідних змін у порівнянні з відповідними даними хворих без трибулусу, тільки через 2 місяці. У групи хворих зі СМА та ХХН-III стадії зміни були вірогідними, але відставали від відповідної динаміки даних показників інших груп дослідження.

При дослідженні рівня β_2 -мкг при проведенні терапії з ретинолом позитивний вплив відбувся тільки в групі хворих з ізольованим СМА, де рівень β_2 -мкг крові значно знизився внаслідок цієї терапії. Включення трибулусу в терапію спричинило вірогідне зниження рівня β_2 -мкг крові у всіх групах хворих, а β_2 -мкг сечі – тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії, де і було порушення вихідних показників. Через 2 місяці такої терапії спостерігалось значне подальше зниження вмісту β_2 -мкг крові та сечі у відповідних групах хворих, що було достовірним у порівнянні з результатами місячної терапії.

Під впливом трибулусу підвищувався рівень загального кальцію та іонізованого кальцію у всіх групах хворих, включаючи пацієнтів з оксалурією. Під дією трибулусу відмічалось зниження вмісту фосфатів у хворих зі СМА та ХХН III стадії. Також знижувалися показники остеокальцину, який тісно прив'язаний до рівня кальцію крові. Дане дослідження показало яскравий

метаболічний ефект трибулусу. Ми визначили ще один маркер ушкодження нирок - Ca^{++} крові, що доведено в дослідженні.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено наукові дані щодо коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок на тлі патології шлунково-кишкового тракту.

Вперше вивчено клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічної хвороби нирок I – III стадій у хворих з синдромом мальабсорбції. Виявлено, що за наявності ураження нирок на тлі синдрому мальабсорбції збільшується частка хворих з оксалурією. Виявлено порушення ниркового кровотоку, що посилюється зі зростанням стадії ХХН, особливо за наявності оксалурії та має взаємозв'язок з важкістю синдрому мальабсорбції.

Доповнено наукові дані по вивченню порушення кальцій-фосфорного гомеостазу, вмісту кальційрегулюючих гормонів (паратгормону, кальцитонину) та остеокальцину за наявності хронічної хвороби нирок. Доведено дисбаланс загального та іонізованого кальцію у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції та зростання рівня останнього у пацієнтів з ХХН-III ст. з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції. Виявлено взаємозв'язки між показниками фосфорно-кальцієвого обміну та ступенем морфологічних проявів синдрому мальабсорбції у хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що у хворих на хронічну хворобу нирок та синдром мальабсорбції спостерігається порушення дисбалансу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту. Доведено, що при поєднанні обох патологічних процесів даний дисбаланс поглиблюється і найбільш виражений у хворих на хронічну хворобу нирок III стадії з оксалурією з синдромом мальабсорбції.

Доповнено наукові дані щодо вивчення вмісту β_2 -мкг крові та сечі у хворих на хронічну хворобу нирок. Визначено зростання його рівня в крові при поєднанні ХХН та СМА. Виявлено взаємозв'язки між показниками β_2 -мкг

крові і сечі та ШКФ, протеїнурією, оксалатурією. Підтверджено, що β_2 -мкг сечі може використовуватися як маркер прогресування ХХН у хворих зі СМА.

Вперше виявлено, що β_2 -мкг крові може бути маркером прогресування досліджуваної коморбідної патології ХХН та СМА.

Вперше виявлено, що рівень іонізованого кальцію може бути маркером прогресування ХХН за наявності синдрому мальабсорбції, а наявність оксалурії може посилювати прогресування ХХН та погіршувати перебіг синдрому мальабсорбції.

Вперше обґрунтовано ефективність медикаментозної корекції при диференційованому застосуванні вітаміну А та препаратів на основі трибулусу в комплексній терапії хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що додавання до комплексного лікування синдрому мальабсорбції у поєднанні з ХХН вітаміну А протягом 1 місяця покращує засвоєння вітаміну D та не потребує додавання останнього до комплексної терапії, а також покращує стан антиоксидантного захисту, сприяє зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну крові.

Вперше визначено, що додавання препаратів трибулусу до комплексної терапії хворих на ХХН з синдромом мальабсорбції покращує дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи, сприяє зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну крові та сечі, покращує кальцій-фосфорний гомеостаз і, як наслідок, баланс кальційрегулюючих гормонів, покращується функціональний стан нирок.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано хворим на ХХН зі СМА визначення оксалатів в сечі, Са та Са⁺⁺, β_2 -мкг крові та сечі для оцінки прогресування даної поєднаної патології.

Запропоновано хворим на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції в комплексну терапію включати вітамін А по 33000 МО на добу протягом 1

місяця та препарати на основі трибулусу (Трибекс) по 1 таблетці тричі на день після їжі протягом не менш, як 2 місяців.

Ключові слова: синдром мальабсорбції, ураження нирок, хронічна хвороба нирок, кальцій, вільнорадикальне окислення, β_2 -мікроглобулін, оксалати, ретинол, трибулус.

ANNOTATION

Shkarutyak A.E. Peculiarities of kidney damage in patients with malabsorption syndrome, risk factors and possibilities of drug correction. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 "Medicine" (14.01.02 internal diseases). Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical task of internal medicine, which consists in improving the diagnosis and treatment efficiency of patients with kidney damage combined with malabsorption syndrome (MA) on the basis of new scientific data on the clinical-pathogenetic features of the course and progression the specified comorbidity, by using tribulus-based drugs in complex therapy.

Despite the variety of non-microbial diseases of the gastrointestinal tract, diseases of the small intestine in the majority of cases are manifested by a violation of intestinal absorption - malabsorption syndrome. In patients with signs of malabsorption, diesel-electrolytic disorders with the formation of hidden or obvious deficiencies of trace elements are often found: iron, magnesium, calcium, zinc, as well as deficiencies of blood amino acids, a decrease in the level of vitamins of group B and fat-soluble vitamins.

The aim of the dissertation was to determine the features of the course, risk factors, markers of progression of kidney damage in patients with malabsorption syndrome, and the possibility of medication correction of the identified disorders.

To achieve the goal, the clinical features of inflammation were studied based on the study of the course of free radical oxidation (FRO), β 2-microglobulin (β 2- μ g) in blood and urine, the functional state of the kidneys with determination of the glomerular filtration rate (GFR) in patients with malabsorption syndrome (MA), the nature of disorders of phosphorus-calcium metabolism in patients with kidney damage and MA, the content of calcium-regulating hormones (parathyroid hormone, calcitonin) and osteocalcin in the blood serum of patients with kidney damage and MA.

After screening, we examined 107 patients with malabsorption syndrome, of which kidney damage was observed in 72 patients (67.28%). Depending on the presence or absence of MA and the functional state of the kidneys, research groups were formed: 1st group - MA patients without CKD (20 people), 2nd group - MA patients with CKD stage I-II (23 patients), III group - patients with MA with the presence of CKD III stage. (21 patients), IV group - patients with CKD I-II stage without MA (22 people), V group - patients with CKD III stage without MA (21 people). To form a comparison group, 20 healthy people of the appropriate age were examined. Preparations based on tribulus (Tribex) were added to the treatment of patients, 1 tablet 2 times a day, after meals. The course of treatment is 60 days. The patients were also prescribed vitamin A at 33,000 IU per day until the normal concentration in the blood of the patients was reached.

The results of the study revealed that in patients with combined kidney damage and MA, an early sign of the pathological process of the organs of the urinary system was urinary syndrome (77%), represented in most cases by chronic pyelonephritis with oxalate-calcium crystalluria. It was established that 22% of patients with combined kidney damage and MA had an asymptomatic course of the pathological process in the kidneys. A high frequency of kidney hemodynamic disorders was revealed in patients with MA, which should be considered as a marker of kidney damage in the presence of MA. Analysis of dopplerographic data showed that changes in intrarenal hemodynamics are significantly more common in patients

with combined kidney pathology and MA. Thus, the impoverishment of renal vascularization was noted in 23% of patients (CKD I-II stage with MA) and 67% (CKD III stage with MA) versus 19% (CKD without MA) ($p < 0.05$); resistance of kidney vessels - 35% (CKD I-II stage with MA) and 59% (CKD III stage with MA) against 21% in patients with isolated CKD ($p < 0.05$).

A significant factor in the development and progression of CKD with oxaluria in patients with MA is the increase in the intensity of the processes of FRO lipids (MDA) and oxidative modification of serum proteins (mainly due to neutral aldehyde and ketone dinitrophenylhydrazones (AKDFH-N)), which was most pronounced in patients in CKD-III stage with MA and was reliable in relation to the corresponding indicators in patients with CKD without MA and CKD stage I-II with MA ($p < 0.05$). Decompensation of adaptation mechanisms in patients with CKD with oxaluria on the background of MA occurs as a result of a significant decrease in the levels of indicators of antioxidant protection, especially reduced glutathione (G1-SH) in comparison with the corresponding indicators in patients with CKD without MA and CKD stage I-II with MA ($p < 0.05$). We found a direct strong correlation between the degree of oxaluria and the blood MDA level ($r = 0.66$), as well as with AKDFH-H ($r = 0.69$).

MA worsens the course, especially in patients with stage III CKD, and this is confirmed by the fact that in patients with MA without CKD and MA with CKD, the blood β_2 - μg values were significantly different ($p < 0.05$) and were higher in the latter. The level of β_2 - μg in urine does not depend on the presence of MA, since the content of β_2 - μg in urine in patients with MA and CKD III stage did not differ from this indicator in patients with CKD III stage without MA ($p > 0.05$). In patients with MA in the presence of CKD, a significant increase in β_2 - μg indicators was found in both blood and urine ($p < 0.05$). With the progression of CKD and a decrease in the functional capacity of the kidneys, the levels of β_2 - μg increase rapidly. The content of β_2 - μg in blood and urine are highly sensitive markers for detecting the progression of kidney disease in MA. An increase in the level of β_2 - μg blood in

patients with MA with kidney damage (CKD) indicates the comorbidity of these pathological conditions. This method can be used for early diagnosis of the progression of both pathological conditions when they are combined, especially the progression of CKD in patients with MA.

In the course of the study, a probable decrease in the content of total calcium (Ca) in the blood was found in all groups of patients, as well as in patients with MA without CKD. The level of ionized calcium (Ca^{++}) was reduced only in patients with MA and CKD stage I-II, as well as in patients with MA without CKD. Excretion of Ca was reduced in patients with CKD stage III both with MA and without MA. The level of blood phosphates was also elevated in patients with CKD III stage both with MA and without MA. It was found that the level of Ca excretion decreased, especially in patients with oxaluria with CKD stage III. In patients with MA and CKD stage III, the level of Ca^{++} approached normal values, and the level of total calcium was reduced. In patients with MA, in whom morphological manifestations were minimal, the content of ionized calcium was higher than in patients with morphological manifestations of an average degree. It was also found that the levels of osteocalcin and parathyroid hormone, which have a great influence on calcium metabolism, were significantly increased in patients with CKD III stage and MA.

The results of the study of the level of vitamin A (retinol) and D (25(OH)D) showed a probable decrease in the content of retinol in comparison with the normal values of these indicators in the blood serum of all patients who had MA. The content of 25(OH)D was reduced only in patients with MA with the presence of CKD I-III stage. The level of 25(OH)D in the blood of patients with stage III CKD and MA was within the normal range. A high degree of direct correlation between retinol and 25(OH)D was revealed in patients with isolated MA and in patients with stage I-II CKD and MA. The dependence of the content of retinol on the severity of the morphological manifestations of lesions of the small intestine in patients with the presence of MA was revealed. Indicators of 25(OH)D between morphological groups did not differ, but were lower than normal. A probable difference in the

indicators of the studied vitamins between the groups of patients with mild and moderate morphological changes of the small intestine was also revealed, which in both cases was ($p < 0.05$). When studying the content of retinol and 25(OH)D in comorbid patients with oxaluria, a significant decrease in the level of retinol was found only in patients with nephrocalcinosis and urolithiasis. The content of 25(OH)D in all patients with oxaluria did not differ from the norm, and in patients with nephrocalcinosis and urolithiasis, its levels even tended to increase.

After 1 month of treatment with the inclusion of retinol in complex therapy, there were positive changes in the dynamics of FRO indicators and antioxidant protection (AOP), which were likely in all groups of patients. When examining the above indicators in patients after 2 months, their levels remained stable. The FRO and AOP indicators of patients whose complex therapy included tribulus were characterized by positive dynamics, but the FRO indicators reacted with a probable difference already after a month of taking tribulus, and the AOP indicators, mainly, acquired probable changes in comparison with the corresponding data of patients without tribulus, only in 2 months. In the group of patients with MA and CKD-III stage, the changes were probable, but lagged behind the corresponding dynamics of the data indicators of other study groups.

When examining the level of β_2 - μg during therapy with retinol, a positive effect occurred only in the group of patients with isolated MA, where the level of β_2 - μg in the blood decreased significantly as a result of this therapy. The inclusion of tribulus in the therapy caused a probable decrease in the level of β_2 - μg in blood in all groups of patients, and β_2 - μg in urine - only in patients with MA and CKD III stage, where there was a violation of the initial indicators. After 2 months of such therapy, a significant further decrease in the content of β_2 - μg in blood and urine was observed in the respective groups of patients, which was reliable in comparison with the results of monthly therapy.

Tribulus increased the level of total calcium and ionized calcium in all groups of patients, including patients with oxaluria. Under the influence of tribulus, a

decrease in phosphate content was noted in patients with MA and CKD III stage. Indicators of osteocalcin, which is closely related to blood calcium levels, also decreased. This study showed a bright metabolic effect of tribulus. We identified another marker of kidney damage - blood Ca^{++} , which was proven in the study.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the comorbid course of chronic kidney disease against the background of gastrointestinal tract pathology have been deepened.

First, the clinical and pathogenetic features of the course of chronic kidney disease of the I-III stages in patients with malabsorption syndrome were studied. It was found that in the presence of kidney damage against the background of malabsorption syndrome, the proportion of patients with oxaluria increases. A violation of renal blood flow was revealed, which increases with the increasing stage of CKD, especially in the presence of oxaluria, and has a relationship with the severity of the malabsorption syndrome.

We have supplemented the scientific data on the study of the disturbance of calcium-phosphorus homeostasis, the content of calcium-regulating hormones (parathyroid hormone, calcitonin) and osteocalcin in the presence of chronic kidney disease. We proved the imbalance of total and ionized calcium in patients with chronic kidney disease against the background of malabsorption syndrome and an increase in the level of the latter in patients with CKD-III stage. with oxaluria against the background of malabsorption syndrome. We found relationships between indicators of phosphorus-calcium metabolism and the degree of morphological manifestations of malabsorption syndrome in patients with kidney damage and the malabsorption syndrome.

It was clarified that in patients with chronic kidney disease and malabsorption syndrome, there is an imbalance in the processes of free radical oxidation of lipids, proteins and antioxidant protection. It has been proven that when both pathological processes are combined, this imbalance deepens and is most pronounced in patients with stage III chronic kidney disease with oxaluria and malabsorption syndrome.

We have supplemented the scientific data on the study of the content of β_2 - μg in blood and urine in patients with chronic kidney disease. We determined an increase in its level in the blood when combined with CKD and MA. It was revealed the relationship between β_2 - μg blood and urine indicators and GFR, proteinuria, oxalaturia. It has been confirmed that urinary β_2 -mcg can be used as a marker of CKD progression in patients with MA.

First, it was found that β_2 - μg of blood can be a marker of the progression of the studied comorbid pathology of CKD and MA.

First, it was found that the level of ionized calcium can be a marker of the progression of CKD in the presence of malabsorption syndrome, and the presence of oxaluria can increase the progression of CKD and worsen the course of the malabsorption syndrome.

First, the effectiveness of medical correction with the differentiated use of vitamin A and preparations based on tribulus in the complex therapy of patients with kidney damage and the presence of malabsorption syndrome was substantiated.

It has been clarified that the addition of vitamin A to the complex treatment of malabsorption syndrome in combination with CKD for 1 month improves the assimilation of vitamin D and does not require the addition of the latter to the complex therapy, and also improves the state of antioxidant protection, helps to reduce the level of β_2 -microglobulin in the blood.

First, it was determined that the addition of tribulus preparations to the complex therapy of patients with CKD with malabsorption syndrome improves the imbalance of the oxidant-antioxidant system, helps to reduce the level of β_2 -microglobulin in blood and urine, improves calcium-phosphorus homeostasis and, as a result, the balance of calcium-regulating hormones, improves the functional state kidney.

Practical significance of the obtained results. It is recommended for CKD patients with SMA to determine oxalates in urine, Ca and Ca^{++} , β_2 - μg of blood and urine to assess the progression of this combined pathology.

It is suggested that CKD patients with malabsorption syndrome should include vitamin A at 33,000 IU per day for 1 month and tribulus-based preparations (Tribex) at 1 tablet three times a day after meals for at least 2 months.

Key words: malabsorption syndrome, kidney damage, chronic kidney disease, calcium, free radical oxidation, β 2-microglobulin, oxalates, retinol, tribulus.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шкарутяк АЄ. Характеристика вільнорадикального ушкодження та стану антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Клінічна та експериментальна патологія, 2021;20(3):68-74. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.10 (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).
2. Шкарутяк АЄ. Характеристика ліпідного обміну у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Хист. 2019;2019:419. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).
3. 259. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2022;2:33-7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05. (Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).
4. 260. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I. Characteristics of calcium homeostasis in patients with kidney damage with calcium deposits and

malabsorption syndrome. Danish Scientific J. 2022;62:42-5. doi: 10.5281/zenodo.6937030. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).*

5. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Характеристика синдрому мальабсорбції на сучасному етапі. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):121-6. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел та оформлення статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Застосування браволу у лікуванні гіпероксалатурії. В: Матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини; 2019 Лис 7-8; Вінниця. Вінниця; 2019. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*
7. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Порушення метаболізму щавлевої кислоти та ураження нирок. В: Матеріали наук.-практ. конф. Нефрологія: up to date; 2019 Вер 26-27; Ужгород. Ужгород; 2019. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*
8. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Рівень вітаміну D у хворих з синдромом мальабсорбції на тлі хронічної хвороби нирок з метаболічною нефропатією. В: Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021. *(Здобувачка провела відбір та клінічне*

обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).

9. Шкарутяк АЄ. Динаміка вмісту молекулярних продуктів ВРО у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021,с. 161-2. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*
10. Шкарутяк АЄ. Дисбаланс окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного медичного університету «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 165-6. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*
11. Шкарутяк АЄ. Особливості порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали XI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2019 Жов 28-29; Харків. Харків; 2019. *(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І	
ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ, ПРОГРЕСУВАННЯ	
ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ТА УРАЖЕННЯ НИРОК НА	
ТЛІ ДАНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Механізми розвитку та клінічні прояви синдрому мальабсорбції при	
поєднаній патології у світлі сучасних наукових поглядів.....	31
1.2 Огляд сучасних методів діагностики синдрому мальабсорбції, в тому числі	
у хворих з ураженням нирок.....	39
1.3 Особливості терапевтичної тактики за наявності синдрому мальабсорбції у	
хворих на ХХН, сучасні підходи.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	54
2.2 Методи дослідження	59
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК	
У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ	
МАЛЬАБСОРБЦІЇ.....	68
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬННО-ВІДНОВНИХ	
ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ	
МАЛЬАБСОРБЦІЇ.....	78
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ β 2-	
МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА	
СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ.....	87
РОЗДІЛ 6 ХАРАКТЕРИСТИКА КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ ТА ВІТАМІНІВ У	
ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ	
МАЛЬАБСОРБЦІЇ.....	96

РОЗДІЛ 7 ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТРІБУЛУСУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА НАЯВНІСТЮ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ...	113
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	147
ВИСНОВКИ.....	175
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	179
ДОДАТКИ.....	212

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ –	антиоксидантний захист
АКДФГ-О -	альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру
АКДФГ-Н -	альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру
ВРО -	вільнорадикальне окиснення
ВРОЛ -	вільнорадикальне окиснення ліпідів
Гл-SH -	глутатіон відновлений
ГsT -	глутатіон - s – трансфераза
ГПх -	глутатіонпероксидаза
β_2 МКГ -	β_2 -мікроглобулін
МДА -	малоновий альдегід
Са -	кальцій загальний
Ca++ -	іонізований кальцій (активний)
СМА -	синдром мальабсорбції
ХХН -	хронічна хвороба нирок
ШКФ -	швидкість клубочкової фільтрації
ШКТ -	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) значиме місце займає кишечна патологія. Частіше всього зустрічаються порушення перетравлювання окремих продуктів та функціональні захворювання. Поєднана патологія нирок та органів ШКТ до теперішнього часу залишається найбільш актуальною проблемою.

На сьогодні доведено значення мікробного фактора та порушень мікроекології кишечника у розвитку інфекції сечової системи [124, 144] метаболічних розладів та хронічних захворювань кишечника у розвитку дизметаболічних нефропатій [163]. При цьому відсутні дані про роль факторів немікробної етіології, що формують поєднану патологію нирок та органів травлення. Недивлячись на різноманітність немікробних захворювань ШКТ, хвороби тонкої кишки в переважній кількості випадків проявляються порушенням кишкового всмоктування - синдромом мальабсорбції [8, 9, 10, 257]. Синдром мальабсорбції (СМА) виявляється у більш як 37% всіх госпіталізованих пацієнтів [11, 20, 26, 257]. У пацієнтів з ознаками мальабсорбції нерідко виявляються дизелектролітні порушення з формуванням прихованих чи явних дефіцитів мікроелементів: заліза, магнію, кальцію, цинку, а також дефіцити амінокислот крові, зниження рівня вітамінів групи В та жиророзчинних вітамінів [13, 17, 96, 97].

Спеціального вивчення заслуговують порушення кальцієвого гомеостазу у хворих з синдромом мальабсорбції, що виникає внаслідок патологічних порушень абсорбції кальцію та вітаміну D в кишечнику чи їх підвищеної втрати з калом, що призводить до гіпокальціємії, остеопорозу, кісткових змін, вторинного гиперпаратиреоїдизму, значних ниркових [6, 25, 32, 143], однак на сьогодні є тільки одиничні наукові дослідження у цьому напрямку.

Все це свідчить про необхідність наукової розробки проблеми СМА та ранньої діагностики виникнення поєднаної патології нирок, а також способів корекції порушень кальцієвого обміну, спрямованих на покращення результатів

лікування та попередження розвитку інвалідизуючих розладів, зокрема, ниркової недостатності, у даного контингенту хворих.

За останніми даними щодо теми досліджуваної роботи, на сьогодні доведено, що найбільш розповсюдженими патологічними станами, що супроводжуються СМА, є целиакія, лактазна недостатність, муковісцидоз, вроджені та набуті ушкодження підшлункової залози, кишечні інфекції, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та інш. [10,11,80]. Вроджений СМА діагностується у 10% випадків. Частота набуті мальабсорбції корелює з розповсюдженістю причинно значимих захворювань (гастрогенних, гепатобіліарних, панкреатогенних, ентерогенних та інш.) [10, 11, 207, 257]. У пацієнтів з ознаками мальабсорбції нерідко виявляються дизелектролітні порушення з формуванням прихованих чи явних дефіцитів мікроелементів: заліза, магнію, кальцію, цинку, а також дефіцити амінокислот крові, зниження рівня вітамінів групи В та жиророзчинних вітамінів [9, 11, 12, 17, 125].

Схожість клінічних ознак мальабсорбції, обумовлених різноманітними причинами, створює певні диференціально-діагностичні труднощі та призводить до пізньої діагностики. Крім того, клінічні прояви целиакії, для прикладу, є дуже неспецифічними, а морфологічні зміни тонкокишкової слизової оболонки, що характерні для даної патології (інтраепітеліальний лімфоцитоз, гіперрегенераторна атрофія), можуть спостерігатися при ряді інших захворювань [90, 221]. Несвоєчасна діагностика, відсутність адекватної терапії сприяє розвитку та поглибленню обмінних порушень у хворих з порушенням кишкового всмоктування, що погіршує прогноз [90, 96, 97]. Порушення всмоктування та втрата білка, електролітів, мінеральних речовин, вітамінів та інш. сприяє розвитку дистрофічних змін, анемії, полігіповітамінозу [9, 119]. Незважаючи на поліетіологічність СМА, такі стани як лактазна недостатність, однозначно асоціюються з СМА, при якому ураження ШКТ є визначальним, при інших станах СМА є тільки одним з можливих проявів того

чи іншого захворювання, що спричиняє великі складнощі в диференціальній діагностиці [80, 201].

Порушення кальцієвого обміну у хворих зі СМА спричиняє інтерстиціальні ушкодження нирок, остеопороз, кісткові зміни, вторинний гіперпаратиреоїдизм, розвиток у окремих пацієнтів гіпокальціємічних судом, дизметаболічні процеси в нирках та інш. [163, 257], однак на сьогодні є тільки одиничні наукові дослідження у цьому напрямку.

Таким чином, на сьогодні залишається невирішеною проблема ранньої діагностики та способів корекції порушень кальцієвого обміну, попередження та рання діагностика ураження нирок у даного контингенту хворих. Невизначеними залишаються фактори ризику ураження нирок за наявності СМА. Не опрацьовано можливості медикаментозної корекції виявлених порушень на ранньому етапі діагностичного процесу за наявності ураження нирок при даному синдромі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярногенетичні та клінікопатогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353). Автор виконавець фрагмента НДР.

Мета дослідження: Визначити особливості, фактори ризику, критерії ранньої діагностики ураження нирок у хворих з синдромом мальабсорбції та можливості медикаментозної корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Визначити клінічні особливості та функціональний стан нирок у хворих з синдромом мальабсорбції.
2. З'ясувати особливості порушень окисно-відновлювального гомеостазу у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

3. Дослідити особливості динаміки вмісту β_2 -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції.
4. Виявити характер порушень фосфорно-кальцієвого обміну, вмісту жиророзчинних вітамінів та зміни балансу кальційрегулюючих гормонів у хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.
5. Обґрунтувати ефективність медикаментозної корекції при застосуванні препаратів на основі трібулусу у хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Об'єкт дослідження – хронічна хвороба нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

Предмет дослідження - особливості механізмів ураження нирок на тлі синдрому мальабсорбції та обґрунтування медикаментозної корекції у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

Методи дослідження: загальноклінічні (вивчення анамнезу, дослідження об'єктивних даних), клініко-лабораторні (загальний клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова протеїнурія), біохімічні (вміст в крові сечовини, креатиніну, протеїнограма, швидкість клубочкової фільтрації, вітамінів А і D, кальцію та фосфору, визначення продуктів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту: малоновий альдегід, глутатіон відновлений, глутатіон-S-трансфераза, глутатіон-пероксидаза, вміст альдегід- і кетонди-нітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру; імуноферментні методи (β_2 -мікроглобулін крові та сечі, паратгормон, кальцитонін, остеокальцин), інструментальні методи (рентгенографія кистей рук, електрокардіографія, ультразвукове доплерографічне дослідження органів черевної порожнини та нирок), морфологічні (біопсія тонкої кишки), ендоскопічні (гастродуоденоеюнофіброскопія) та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Поглиблено наукові дані щодо коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок на тлі патології шлунково-кишкового тракту.

Вперше вивчено клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічної хвороби нирок I – III стадій на тлі синдрому мальабсорбції. Виявлено, що за наявності ураження нирок на тлі синдрому мальабсорбції збільшується частка хворих з оксалурією. Виявлено порушення ниркового кровотоку, що посилюється зі зростанням стадії ХХН, особливо за наявності оксалурії та має взаємозв'язок з важкістю синдрому мальабсорбції.

Доповнено наукові дані по вивченню порушення кальцій-фосфорного гомеостазу, вмісту кальційрегулюючих гормонів (паратгормону, кальцитонину) та остеокальцину за наявності хронічної хвороби нирок. Доведено дисбаланс загального та іонізованого кальцію у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції та зростання вмісту останнього у пацієнтів з ХХН-III ст. з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками фосфорно-кальцієвого обміну та ступенем морфологічних проявів синдрому мальабсорбції у хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що у хворих на хронічну хворобу нирок та синдром мальабсорбції спостерігається порушення дисбалансу процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту. Доведено, що при поєднанні обох патологічних процесів даний дисбаланс поглиблюється і найбільш виражений у хворих на хронічну хворобу нирок III ст. з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції.

Доповнено наукові дані щодо вивчення вмісту β_2 -мікроглобуліну крові та сечі у хворих на хронічну хворобу нирок. Визначено зростання його вмісту в крові при поєднанні хронічної хвороби нирок з синдромом мальабсорбції. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками β_2 -мікроглобуліну крові і сечі та ШКФ, протеїнурією, оксалатурією.

Вперше виявлено, що вміст іонізованого кальцію може бути маркером прогресування ХХН за наявності синдрому мальабсорбції, а наявність оксалурії може посилювати прогресування ХХН та погіршувати перебіг синдрому мальабсорбції.

Вперше обґрунтовано ефективність медикаментозної корекції при диференційованому застосуванні вітаміну А та препаратів на основі трибулусу в комплексній терапії хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Уточнено, що додавання до комплексного лікування синдрому мальабсорбції у поєднанні з ХХН вітаміну А протягом 1 місяця покращує засвоєння вітаміну D та не потребує додавання останнього до комплексної терапії, а також покращує стан антиоксидантного захисту, сприяє зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну крові.

Уточнено, що додавання препаратів трибулусу до комплексної терапії хворих на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції сприяє відновленню дисбалансу оксидантно-антиоксидантної системи, зниженню рівня β_2 -мікроглобуліну у крові та сечі, покращує кальцій-фосфорний гомеостаз і, як наслідок, баланс кальційрегулюючих гормонів, покращується функціональний стан нирок.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано хворим на ХХН з синдромом мальабсорбції визначення оксалатів у сечі, загального та іонізованого кальцію, β_2 -мікроглобуліну у крові та сечі, а також доплерографічне дослідження нирок для оцінки прогресування даної поєднаної патології.

Запропоновано хворим на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції в комплексну терапію включати вітамін А по 33000 МО на добу протягом 1 місяця та препарати на основі трибулусу (Трибекс) по 1 таблетці (750 мг) тричі на день після їди впродовж не менш, як 2 місяців.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи нефрологічного, гастроентерологічного підрозділів ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП, «Центральна міська клінічна лікарня», КНП «Хотинська багатoproфільна лікарня», КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (лекції та практичні заняття), про що засвідчують відповідні акти впроваджень.

Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування хронічної хвороби нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що виконане на базі кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету. Разом з керівником було визначено тему роботи, здобувач здійснила інформаційно-патентне дослідження, опрацювала дані літератури, проаналізувала актуальність роботи. Особисто виконала обстеження хворих та здійснила статистичну обробку одержаних результатів, написала усі розділи роботи. На основі положень дисертації побудовано відповідні висновки та практичні рекомендації, підготовлений рукопис дисертації. Внесок здобувача в одержані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Здобувачем здійснено клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих та практично здорових, підготовку лабораторного матеріалу для визначення

показників. Здобувач забезпечила впровадження результатів у практику лікувальних закладів, висвітлила основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини» (Вінниця, 7-8 листопада 2019); науково-практичній конференції «Нефрологія: up to date» (Ужгород, 26-27 вересня 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021); 102-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.); 101-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.); XI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 28-29 жовтня 2019 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед них 4 статті в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (1 – в іноземному періодичному виданні), (1 – в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus), 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках комп'ютерного друку з додатками (основний обсяг становить 168 сторінок) і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, 8 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 258 джерел, з них 69 вітчизняних та 189 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 37 рисунками та 24 таблицями.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ, ПРОГРЕСУВАННЯ ТА
ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ТА УРАЖЕННЯ НИРОК
НА ТЛІ ДАНОЇ ПАТОЛОГІЇ
(огляд літератури)

На сьогодні термін «синдром мальабсорбції» широко використовується в медичній практиці як загальний термін для опису симптомів порушення перетравлювання, всмоктування і транспорту слизовою оболонкою кишківника адекватно перетравлених харчових продуктів, включаючи вітаміни і мікроелементи, що в результаті призводить до різноманітних метаболічних розладів [8, 9, 26].

Синдром мальабсорбції (синдром порушеного кишкового усмоктування) (СМА) розглядають як комплекс клінічних проявів, які виникають внаслідок порушеного травлення, транспортних механізмів в кишківнику, що спричиняють порушення обміну речовин. Це симптомокомплекс, зумовлений порушенням всмоктування через слизову оболонку тонкого кишечника одного чи декількох поживних речовин. Синдром порушеного усмоктування зумовлений глибокими обмінними порушеннями, які розвиваються внаслідок зниження усмоктування харчових інгредієнтів. Порушення усмоктування поживних речовин і надмірне виділення їх з випорожненнями позначено терміном “синдром мальабсорбції” [9, 10, 11, 26].

Залишається великою та актуальною на даний час проблемою, саме поєднана патологія нирок та органів ШКТ [163]. Наразі доведено значення мікробного фактора та порушень мікроекології кишечника у розвитку інфекції сечової системи [10, 11, 16, 57], метаболічних розладів та хронічних захворювань кишечника у розвитку дизметаболічних нефропатій [163, 257]. При цьому відсутні дані про роль факторів немікробної етіології, що формують поєднану патологію нирок та органів травлення.

У даний час значно розширені дані щодо механізмів розвитку та прогресування синдрому мальабсорбції. Це дає можливість розробки методів запобігання тригерних факторів, своєчасного правильного лікування та профілактики для усунення ускладнень даного синдрому, зокрема, при поєднанні з хронічною патологією нирок.

1.1 Механізми розвитку та клінічні прояви синдрому мальабсорбції при поєднаній патології у світлі сучасних наукових поглядів.

Як відомо, при наявності СМА порушуються практично всі види обміну речовин - білковий, вуглеводний, ліпідний і водно-електролітний, що відбивається на функціональному стані інших органів та систем організму. До найбільш тяжких призводить порушення білкового обміну — розвиваються вторинні зміни в ендокринній, кровотворній, гепатобіліарній системах [11, 12, 80]. Прояви лактазної недостатності (порушення засвоюваності молочних продуктів) вивчені достатньо докладно. Відносно непереносності фруктози даних у світовій літературі поки що недостатньо. Крім того, що основним харчовим джерелом фруктози є фрукти та мед, зросла розповсюдженість фруктози і підсолоджувачів на її основі (високофруктозний сироп) у харчовій промисловості, що є альтернативою столового цукру [13, 239]. Фруктоза присутня в деяких овочах та пшениці у вигляді фруктанів, які використовуються як природні замінники крохмалів та цукрів для хворих цукровим діабетом. Фруктани в тонкому кишківнику не перетравлюються і не адсорбуються, їх спільне з фруктозою поступання в товстий кишківник забезпечує додатковий субстрат для швидкої бактеріальної ферментації, що може посилювати симптоми непереносності фруктози та інших вуглеводів. Виявлено також, що деякі речовини, наприклад, сорбітол (один з природніх цукрових спиртів) перешкоджають всмоктуванню фруктози. Цукрові спирти

часто використовуються при продукуванні жуйок, цукерок без цукру та діабетичних продуктів [123, 239].

Порушення травлення виникає під впливом багатьох факторів - зміни активності цілого ряду ферментів (ентеропептидаз, дуоденази, дисахаридаз, сахарази- ізомальтази та інш.), рухової активності кишківника (синдром подразненої кишки), складу їжі (харчова алергія), активності регуляторних пептидів та інш. На VI Всесвітньому конгресі гастроентерологів у 1977 році було вперше визначено мальабсорбцію як синдром, що об'єднує всі види патологій, обумовлених розладом травлення або всмоктування, та призводить до порушення метаболізму. Сьогодні об'єднані в одне поняття "синдром мальабсорбції" терміни, які використовувалися раніше - "мальнутриція", "мальдигестія", "мальабсорбція"[11, 26].

У даний час велике значення приділяють також імунним механізмам розвитку СМА. Згідно з імунною теорією суміш метаболітів глютену (гліадини та глютеніни – білки з високою молекулярною масою) спричиняють імунну реакцію слизової оболонки тонкого кишківника. Це припущення підтверджується наявністю інфільтрату, що містить мононуклеарні клітини запалення у власній lamina propria. Встановлено важливе патогенетичне значення антигенних структур та антитіл до ендомізію - структури м'яких сполучнотканинних м'язових утворень – у розвитку захворювання [13, 96].

На основі публікацій, що присвячені вивченню патогенетичних механізмів розвитку СМА, його патогенез в узагальнюючому вигляді можна уявити наступним чином. Внаслідок ураження слизової оболонки тонкого відділу кишківника (атрофічний єюніт) виникає дефіцит ферментів, що приймають участь в розщепленні харчових інгредієнтів [12,24]. При цьому порушується мембранне травлення та всмоктування продуктів розпаду. Знижується активність ферментів мембранного травлення (пептидаз, дисахаридаз). Зниження їх активності зберігається і в періоді ремісії. Накопичення токсичних продуктів неповного розщеплення білка призводить

до зміни рН хімусу в кислий бік, що спричиняє порушення транспорту води, електролітів та білка, посилення їх виведення з судинного русла (по типу ексудативної ентеропатії). Внутрішньокішечний ріст мікробної флори на тлі накопичення продуктів неповного розпаду (білка, вуглеводів) та їх застою спричиняє ще більше зростання секреції води та електролітів. Недостатнє всмоктування жирних кислот їжі та жовчних кислот також призводить до посилення кишкової секреції, причому жирні кислоти спричиняють діарею безпосередньо, посилюючи перистальтику кишечника [26, 31, 43, 63, 81]. Залишок не всмоктаних жовчних кислот спричиняє активуючий вплив на цАМФ, що ще більше посилює екскрецію плазменної частини крові. Ці механізми можуть формувати поліфекалію. Порушення всмоктування і втрата білка, електролітів, мінеральних речовин, вітамінів та інших сполук сприяють розвитку дистрофії, анемії, полі гіповітамінозу [56, 94, 108].

Спадковий СМА зустрічається у 10% випадків. Як правило, це діти з целиацією, муковісцидозом, синдромом Швахмана-Даймона, дисахаридазною недостатністю, недостатністю лактази, сахарази та ізомальтази; цистинурією (спадковою хворобою, що характеризується порушенням транспорту ряду амінокислот в епітеліальних клітках кишкового тракту), хворобою Хартнупа (мальабсорбцією триптофану в результаті порушення транспортної функції клітин слизової кишківника, справжня целиакія (непереносимість гліадину), недостатність ентерокинази, непереносимість моноцукрів (глюкози, фруктози, галактози), порушення всмоктування вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти тощо [12, 26, 89, 133]. Мальабсорбція також супроводжує цілий ряд спадкових хвороб (порушення всмоктування амінокислот, моносахаридів, жовчних кислот, мікроелементів, електролітів, ліпідних субстанцій, імунодефіцити) [90, 99, 106].

Набутий СМА спостерігається у дітей та дорослих з ентеритами, хворобою Уїппла, кишковою лімфангіектазією, тропічною спру, синдромом короткого кишківника, хронічним панкреатитом, цирозом печінки. У 3%

хворих з набутою СМА виявляється алергія до білка коров'ячого молока [13, 63, 119].

Синдром мальабсорбції спричиняють різноманітні хвороби печінки та жовчовивідних шляхів (біліарна атрезія, гепатити, недостатність альфа-1 - антитрипсину, холестаз, кістозне ураження печінки та інш.), захворювання підшлункової залози (муковісцидоз, вроджена гіпоплазія, синдром Швахмана-Даймонда, панкреатити, рідкісні синдроми з екзокринною панкреатичною недостатністю та інш.), аномалії розвитку шлунково-кишкового тракту (незавершений поворот кишківника, хвороба Гіршспрунга [2, 134, 145]. Багато інфекційних та паразитарних захворювань (хронічні інфекції, спричинені *Yersenia spp.*, *E.coli*, *Clostridium difficile* та інш.), супроводжуються порушенням порожнинного травлення. Вторинна мальабсорбція може супроводжувати деякі функціональні стани та багато хронічних захворювань шлунка і кишечника (дисбактеріоз, кишкові інфекції, хвороба Крона та ін.), при яких порушуються механізми транспортування та має місце ферментативна недостатність [16, 144, 194, 205, 232].

Панкреатична недостатність часто спричиняє розвиток мальабсорбції, при цьому зовнішня секреція знижена більш, ніж на 90%. При надлишковому закисненні вмісту (наприклад, при синдромі Золлінгера – Еллісона) знижується активність ліпази і порушується переварювання жирів. При цирозі печінки і холестазі знижується синтез жовчних кислот в печінці або їх поступлення в дванадцятипалу кишку, що спричиняє мальабсорбцію [2, 170, 246].

При гострих бактеріальних, вірусних інфекціях та інвазіях паразитів може спостерігатися непостійна мальабсорбція – напевне, через тимчасове поверхневе ушкодження ворсинок і мікроросинок. Хронічні інфекції тонкої кишки зустрічаються достатньо рідко, за виключенням випадків наявності сліпих петель, системної склеродермії з ураженням кишківника та дивертикуліту. Бактерії кишківника можуть споживати вітамін B12 та

інші поживні речовини, які надходять з їжею, спричиняти пошкодження слизової оболонки та, напевне, знижувати активність кишечних ферментів [16, 46, 57, 58].

Значну роль у виникненні мальабсорбції у дорослого контингенту хворих відіграють фактори модифікуючого впливу навколишнього середовища. Мальабсорбція –це мультифакторний синдром [26, 145, 146].

Багатьма авторами відмічений також сімейний характер синдрому. Клінічних проявів може не спостерігатися взагалі до впливу одного з тригерних факторів (інфекція, стрес та інш.). Генетичні аспекти синдрому мальабсорбції, залишаються невивченими. Тип успадкування на сьогоднішній день не встановлено, хоча передбачається аутосомно-домінантний з неповною пенетрантністю [26, 88, 239].

Клінічними ознаками СМА є наступні. Провідною ознакою цього синдрому є пронос, який упродовж кількох років може бути періодичним, з часом він стає постійним. Для цього синдрому характерні виражений метеоризм і відходження газів з дуже неприємним запахом, бурчання в животі. Ці симптоми та біль в животі, відригання повітрям проявляються, зокрема, при мальабсорбції фруктози [102, 113].

Нерідко при цьому виникають важкі дефіцитні стани, які можуть негативно відображатися на функції важливих органів і систем (крові, кісткової, нервової, лімфатичної систем, органу зору та інш.). При проведенні диференційного діагнозу важливо враховувати терміни маніфестації перших клінічних симптомів порушеного всмоктування [13, 26, 17, 56].

У даний час в наукових публікаціях практично відсутні роботи з оцінюванням питомої ваги СМА серед всіх форм діарей. В одиничних описах аналогічних даних в госпіталях Саудовської Аравії вказано відповідну цифру - 21%. В деяких публікаціях вказано, що в окремих країнах (Кіпр) відсоток хворих з синдромом мальабсорбції серед всіх госпіталізованих склав біля 3%. На нашу думку, вміст мальабсорбції в структурі госпіталізованих хворих не

тільки в спеціалізованих гастроентерологічних відділеннях, але і в загальносоматичних, інфекційних та інших набагато вище, ніж наводиться в даних публікаціях. Можливо, потрібно ставити питання про більшу увагу з приводу скринінгу цього захворювання [16, 115, 130].

Частина хворих при СМА відчуває періанальний і перивульварний свербіж. Випорожнення надмірні, пінисті, кількість жиру в них сягає 40-50% (норма - до 5%). Хворі скаржаться на сонливість, підвищену втомлюваність, апатію, спрагу, м'язову слабкість. Як наслідок значно знижується працездатність. У третини хворих діагностують дисфагію (розлади ковтання). Іноді з'являється гіперплазія привушних слинних залоз. Виникає тетанія (приступи тонічних судом), внаслідок прогресивної гіперкальціємії. У випадку нестачі аскорбінової кислоти виникає кровоточивість. Температура тіла підвищується до субфебрильних цифр [4, 11, 80].

Як було вказано вище, СМА спостерігається у хворих на хронічний панкреатит. При ускладненому перебігу хронічного панкреатиту виникає диспептичний синдром, основним компонентом якого є СМА [2, 171].

СМА призводить до значного схуднення та набряків. При тяжкій мальабсорбції типовим синдромом являється втрата маси тіла. Схуднення нерідко набуває прогресуючого характеру, втрата ваги може досягати 20 кг і більше. Набряки частіше за все обумовлені різким зниженням вмісту у сироватці крові білків, особливо альбумінів, які забезпечують осмотичне «утримання» рідини у кров'яному руслі. Внаслідок можливої гіпопротеїнемії можуть виникати набряки. Якщо погано всмоктуються жири, кал стає знебарвленим, м'яким, об'ємним, спостерігається стеаторея. Мальабсорбція може призводити до дефіциту всіх поживних речовин або тільки деяких з них: білків, жирів, вітамінів або мінеральних речовин. Дія неабсорбованих поживних речовин, особливо при тотальній мальабсорбції, спричиняє розвиток діареї, стеатореї, здуття живота, надлишкове відходження газів.

Інші прояви відображують дефіцит тих чи інших харчових компонентів [46, 117, 125].

Приєднуються прояви вітамінної недостатності, порушення водно-електролітного балансу (сухість шкіри, заїди, глосит, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія та ін.). Інші симптоми визначаються основним захворюванням [12, 73, 102, 143].

Спостерігаються дистрофічні зміни внутрішніх органів. Порушення засвоєння амінокислот призводить до гіпо- та диспротеїнемії. Ускладнення з боку серцево-судинної системи полягають у дистрофічних змінах міокарда, вторинні зміни нирок пов'язані з порушенням ниркового кровообігу та водно-електролітного балансу [147, 158, 163].

Дисфункція нервової системи теж може бути наслідком СМА. Причиною є дефіцит кальцію та вітамінів групи В. У тяжких випадках з'являються ознаки підвищеної нервово-м'язової збудливості, періодичні судоми, «рука акушера» (судомне тонічне скорочення м'язів кисті з мимовільним зведенням випрямлених пальців), болі у кінцівках, розвиваються периферичні нейропатії, парестезії, підвищена збудливість, поганий сон. Можливі малі афективні порушення психіки - депресія, іпохондрія [13, 26, 199]. СМА призводить до ураження скелету. При тривалості захворювання понад 10 років клініко-лабораторні симптоми порушення обміну кальцію виявляються у 90% хворих — гіпокальціємія (30%), остеопороз та остеомаліяція (розм'якшеність кісток з розвитком деформації скелету), підвищений ризик спонтанних переломів кісток [3, 56, 75, 102].

Спостерігається порушення електролітного балансу - слабкість, підвищується втомлюваність, гіподинамія, болі у м'язах, зниження м'язового тону, екстрасистолія, артеріальна гіпотонія, порушення функціонального стану нирок. Гіпокаліємія та дегідратація сприяють зниженню секреторної функції шлунка й кишківника, порушенню тону і моторики кишківника [9, 155, 182, 186]. Виникнення ентерогенних анемії пов'язане з порушенням

всмоктування також деяких мікроелементів та макроелементів, білків, вітамінів. Дефіцит вітаміну С уповільнює перехід заліза у легкозасвоювану захисну форму. Проте можливі і залізонезалежні гіперхромні ентерогенні анемії, що розвиваються внаслідок вираженого дефіциту вітамінів В12, В6, В2, РР, фолієвої кислоти, білків, міді, марганцю, ванадію, нікелю та хрому [10, 13, 80, 239]. Для хворих на СМА характерна полівітамінна недостатність. Знижений вміст вітаміну С проявляється підвищеною кровоточивістю ясен, інколи повторними носовими кровотечами. Рівень вітаміну В12 знижений у всіх хворих із тяжкою формою ентериту та у половини хворих з перебігом середньої тяжкості. Клінічно дефіцит рибофлавіну проявляється макроцитарною анемією. З порушенням абсорбції жиророзчинних вітамінів А, D, К пов'язане послаблення присмеркового зору, сухість шкіри та слизових оболонок, підвищена кровоточивість [10, 158, 199].

Також трофічні порушення шкіри є наслідком дефіциту заліза, мікроелементів та вітамінів групи В. Синдром трофічних порушень спостерігається у 40% хворих. Ураження шкіри: характерна сухість шкіри, схильність до злущування, знижується тургор - шкіра стає складчастою, набуває брудно-сірого кольору. З'являється локальна пігментація, часто спостерігається себорейний дерматит обличчя, нейродерматити, екземи [26, 117]. Змінюються придатки шкіри: нігті стоншуються, втрачають рожевий колір і блиск, стають ламкими, набувають поперечної посмугованості. Внаслідок порушення білкового обміну формуються нігті типу «годинникового скла», дистальні фаланги пальців набувають форми «барабаних паличок» [11, 143]. Волосся стає сухим, ламким, випадає [10]. Зміни шкіри спостерігаються при мальабсорбції цинку, міді, заліза, вітамінів А та РР. Ентеропатичний акродерматит (синдром Брандта) характеризується вродженим порушенням транспорту цинку через епітелій кишечника. При порушенні всмоктування вітаміну К спостерігається розвиток пурпури [10].

При СМА уражаються слизові оболонки: часто спостерігається ангулярний стоматит (хейлез), атрофічний та дисквамативний глосит (виражене вогнищеве відторгнення епітелію слизової язика, пов'язане з порушенням процесу ороговіння); катаральний стоматит з ураженням слизової оболонки губ, ясен, твердого піднебіння. Нерідко розвивається пародонтопатія - атрофія та підвищена кровоточивість ясен. Ураження слизової оболонки стравоходу проявляється сухістю в горлі, дисфагією. Відзначається збільшення частоти блефаритів та кон'юктивітів [10,12].

Велике значення сьогодні надається саме профілактиці СМА, так як лікування полягає головним чином, в усуненні причин виникнення цього синдрому [11, 26]. Профілактика повинна будуватись на усуненні всіх факторів ризику. Зокрема, важлива складова успіху при боротьбі з СМА - правильний догляд та профілактика вторинних інфекційних ускладнень. Також зрозуміло, що повне виключення фруктози, білків, жирів з дієти неможливе [12, 46, 58, 235, 236]. Тому актуальним являється формування чітких та простих, зрозумілих індивідуальних дієтичних рекомендацій та лікування супутніх та коморбідних станів [46, 47, 59, 53].

Отже, сьогодні продовжують доповнюватися дані щодо механізмів розвитку та прогресування синдрому мальабсорбції. Це допоможе розробити методи профілактики своєчасного правильного лікування та профілактики для усунення ускладнень даного синдрому, зокрема з боку нирок.

1.2 Огляд сучасних методів діагностики синдрому мальабсорбції, в тому числі у хворих з ураженням нирок.

Діагностика СМА базується на клінічних даних, використанні навантажувальних тестів, вивчення морфологічної картини слизової оболонки кишечника, визначенні антигліадинових антитіл (особливо наростання титру антитіл), яке останніми роками доповнюється дослідженням

рівня антиретикулінових та антиендомізіальних антитіл [80, 96, 97]. Діагноз целиакії, що є крайнім проявом СМА, ґрунтується на виявленні специфічних морфологічних змін у біоптаті слизової оболонки тонкої кишки, а також на визначенні в сироватці крові антитіл до гліадину, ретикуліну, ондомізіуму і тканинної трансглютамінази [10,11,80]. При невеликому титрі антитіл доцільно проведення навантажувальних проб із гліадином та оцінкою титру антитіл у динаміці. Для встановлення діагнозу целиакії достатньо одноразового одночасного виявлення специфічних змін у слизовій оболонці та підвищених титрів вищеперелічених антитіл, до початку або незабаром після початку застосування агліадинової дієти [80, 96, 119]. В критерії діагнозу входить також поліпшення кишкового всмоктування, морфологічних параметрів слизової оболонки та зниження титрів антигліадинових антитіл та аутоантител під впливом показників при навантаженні глютенем [89, 239]. У педіатричній практиці успішно використовується багатоетапна система клініко-біохімічної діагностики синдрому недостатнього всмоктування, головна мета якої - раннє виявлення основних синдромів порушеного кишкового всмоктування. У зв'язку з впровадженням нових серологічних тестів алгоритм діагностики целиакії в даний час зазнав деяких змін і виглядає наступним чином: 1) ретельне вивчення анамнестичних та клінічних даних (перший етап); 2) визначення рівня антигліадинових та інших антитіл, специфічних для целиакії (другий етап), 3) біопсія слизової оболонки тонкого кишечника (третій етап), діагноз целиакії підтверджується (п'ятий етап). Даний алгоритм може бути розширений іншими сучасними методами досліджень (визначення гаплотипів HLA-системи, методи HLA-DQ-типуювання, визначення кількості міжепітеліальних лімфоцитів («МЕЛ-лімфограма») у слизовій тонкої кишки та з'ясування їх фенотипу шляхом проточної цитометрії [89, 96]. Використання таких методів можливе у великих центрах та клініках. Однак, жоден з відомих тестів не має достатньо високої чутливості та специфічності для діагностування цього захворювання.

Найбільшу інформацію дає комбіноване дослідження, що включає визначення IgA, AGA і ЕшА, ST. Ці неінвазивні дослідження також можуть бути використані для подальшого контролю за перебігом лікування та визначення його тривалості. Підвищені титри AGA визначаються також при післяінфекційній мальабсорбції, хворобі Крона та виразковому коліті, що пояснюється збільшенням антигену імунної системи. У низьких титрах за допомогою чутливих методик у більшості здорових людей можуть бути виявлені AGA, а також інші антитіла, спрямовані проти поживних речовин [96, 119, 239].

Після призначення безглютенової дієти як контроль, зазвичай використовуються в основному визначення IgA AGA і ARA. Однак, у частини пацієнтів (18-25%), незважаючи на відновлення морфологічної структури тонкої кишки, титр IgA ЕмА залишається незмінним, титр IgA AGA – підвищеним, хоча й нижчим після введення безглютенової дієти та корекції ентеропатії. Повторне зростання титру антитіл AGA вказує на реактивацію захворювання та може свідчити про похибки у дієті. При використанні визначення антитіл IgA для діагностики та скринінгу необхідно враховувати високу зустрічальність недостатності IgA (1:50) у хворих з чутливою до глютену ентеропатії. Хоча чутливість визначення IgA ЕмА та IgA IgA при діагностиці целиакії дуже висока, специфічність цих методів суттєво знижена. Чутливість та специфічність визначення антитіл до ендомізіуму та тканинної глутамінази у дітей раннього віку не уточнені [10, 11, 89].

Методи неінвазивного дослідження – ксилоза-тест та тест на проникність целобіозу-манітол цукру (ST), дихальна проба з Н-2-лактозою – дозволяють визначити кишкову проникність для цукрів і, таким чином, ступінь ураження слизової тонкої кишки. Рентгеноскопія шлунково-кишкового тракту з барієм в умовах провокації гліадином дозволяє виявити посилення моторики, пасажу барію по кишечнику, ділянки спазму чи парезу кишечника, атрофічні зміни слизової оболонки тонкого кишечника [11, 80, 96,

119]. Ці тести мають діагностичну значущість і за наявності інших захворювань кишечника (хвороба Крона, харчової алергії, постінфекційних ентеритах, ураженнях кишечника при використанні нестероїдних протизапальних препаратів).

Але все ж таки вирішальна роль у підтвердженні діагнозу целиакії належить біопсії тонкої кишки [10,11,80]. Деякі автори вказують на необхідність проведення ендоскопії шлунка та кишечника, яка допомагає діагностиці та її проведення має входити необхідним елементом дослідження при верифікації діагнозу целиакії [88, 236].

Важливу роль правильної і своєчасної діагностики целиакії відіграє лабораторна діагностика. Лабораторні дослідження включають клінічний аналіз крові, визначення загальної залізов'язуючої здатності сироватки та рівнів альбуміну, електролітів, ліпідів, тригліцеридів, глюкози, імуноглобулінів, фолієвої кислоти та заліза сироватки крові, аналіз калу, потовий тест. Виявлення порушень діяльності підшлункової залози (дослідження екскреції ліпідів та плазмового білка з фекаліями) обґрунтовує застосування панкреатичних ферментів [12, 201]. Зміна гормонального статусу (виявлення низьких показників кортизолу, ТТГ, Т3, Т4, СТГ у крові та ін.) впливає на клінічні прояви хвороби та потребує відповідної корекції. У більшості хворих виявляється нестабільність клітинних мембран, пошкодження каналцевого апарату нирок, розвиток дисметаболічної нефропатії, діагностика яких потребує проведення біохімічних досліджень (ниркової екскреції оксалатів, кальцію, сечової кислоти та ін.). У хворих внаслідок атрофії слизової оболонки кишечника формується вторинна дисахаридазна недостатність [163, 177].

У зв'язку з вираженим клінічним поліморфізмом целиакії існують значні труднощі у створенні єдиних діагностичних критеріїв захворювання.

СМА без целиакії може розвиватися при багатьох патологічних станах, з яких найчастіше при муковісцидозі, при ексудативній ентеропатії та

лактазній недостатності, перенесених інфекційних та запальних захворюваннях кишечника, порушення мікроекології кишечника. До розвитку СМА призводять багато хвороб печінки та жовчовивідних шляхів, захворювання підшлункової залози, рідкісні синдроми з екзокринною панкреатичною недостатністю, аномалії розвитку кишечника, багато спадкових хвороб, ряд інфекційних та паразитарних захворювань, що загалом супроводжується порушенням порожнинного травлення [9, 189, 195, 233, 238, 246].

Таким чином, основними проявами СМА за цих станів є розлад травлення, харчування та значні зміни обміну речовин.

При СМА без целиакії часто має місце дефіцит багатьох ферментів та переносників, реалізуються різні механізми мальабсорбції, що зумовлено порушенням всмоктування низки харчових речовин [10, 237, 242]. Патогенетично обґрунтовані підходи до корекції порушення обміну кальцію при синдромі мальабсорбції без целиакії залишаються мало дослідженими.

Клінічна картина СМА певною мірою залежить від локалізації патологічного процесу у тонкому відділі кишечника. При переважному ураженні його проксимальних відділів порушується всмоктування кальцію, заліза, фолієвої кислоти, вітамінів групи В. При ураженні середніх відділів порушена абсорбція жирних кислот, амінокислот. При ураженні дистальних відділів тонкої кишки відзначається недостатність абсорбції жовчних кислот. При цьому нерідко розвиваються важкі дефіцитні стани, які можуть негативно відбиватися на функції провідних органів та систем (крові, кістковій, нервовій, лімфатичній систем, органу зору та ін.) [9, 26, 80, 143, 158]. У дітей раннього віку частіше виявляються захворювання, пов'язані з дефіцитом різних ферментів (лактазна недостатність, вроджена глюкозо-галактозна мальабсорбція, дефіцит ентерокинази, непереносимість коров'ячого молока та ін.), а у дітей старше двох років частіше виявляється мальабсорбція, пов'язана з целиакією, недостатністю, паразитарними інфекціями, варіабельним

імунодефіцитом та ін. [10, 44, 75]. Аналіз наявних даних свідчить, що питання порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих з синдромом мальабсорбції без целиакії не знайшли належного відображення у наукових дослідженнях.

Прояви СМА без целиакії варіабельні, проте більшість із них перебігає із синдромом хронічної діареї, а своєрідним показником недостатності всмоктування служить стеаторея – підвищене виведення ліпідів з калом. Залежно від тривалості та характеру основного патологічного процесу нарастають зміни з боку інших органів та систем: шкіра стає сухою, можуть спостерігатися пастозність та набряклість тканин, порушення водно-електролітного обміну; відзначається гіпохромна анемія, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія [11, 80, 143, 199]. В окремих випадках можуть спостерігатися підвищена нервово-м'язова збудливість, прояви остеопорозу внаслідок нестачі кальцію, вітаміну D, полівітамінної недостатності [10, 121, 139, 158]. У хворих можуть бути кишкові коліки, здуття живота у зв'язку з гіпокаліємією та посиленням бродильних процесів у кишечнику [10, 255, 256]. Клінічна картина СМА без целиакії часто маскується проявами основного захворювання. СМА без целиакії може перебігати і без різких змін шлунково-кишкового тракту [26, 189].

Діагностика СМА без целиакії включає комплекс методів дослідження, спрямованих на диференціальну діагностику з істинною целиакією та проявів основного захворювання (муковісцидозу, лактазної недостатності, постінфекційних ентероколітів, паразитарної інфекції та ін.). Ретельний аналіз даних анамнезу, непереносимості дисахаридів та моносахаридів, скринінг тестів (проби на наявність цукрів у калі, копрологічне дослідження та ін), біохімічних методів дослідження, результатів елімінаційних дієт дозволяють полегшити ранню діагностику СМА [9, 50, 97].

У хворих з ураженням нирок прояви СМА можуть змінюватися через порушення процесів кальцієвого та фосфорного обміну, внаслідок

захворювання нирок. В такому разі діагностика СМА і виявлення взаємообтяження обох патологічних станів буде складнішою проблемою. Тому тут потрібно враховувати діагностичні методи ураження і прогресування ниркової патології. В₂-мікроглобулін крові та сечі може стати в нагоді якраз у даному випадку [76, 86, 93, 163].

В₂-мікроглобулін (В₂-мкг) - низькомолекулярний білок (11800Да), що наявний на поверхні ядровмісних клітин у якості легкого ланцюга антигена головного комплексу гістосумісності – HLA. Хоча цей білок наявний на всіх клітинах, рівень його у крові відображає, головним чином, клітинний обіг та проліферацію лімфоцитів, у яких він представлений у великій кількості. У дорослих людей швидкість продукування цього білка відносно постійна. Елімінується із крові В₂-мкг у нирках, де він підлягає фільтрації, а потім – практично повній реабсорбції та катаболізму в проксимальних канальцях нирок. У нормі в сечі виявляються лише слідові кількості В₂-мкг. Період його напівжиття у плазмі – 107 хвилин. Рівень В₂-мкг в крові зростає при нирковій недостатності (зниженні ниркового кліренсу) [79, 83, 137]. При ушкодженні клітин проксимальних канальців внаслідок захворювання нирок, лікарської інтоксикації, токсичного впливу важких металів та ін. екскреція В₂-мкг із сечею зростає. Тому визначення В₂-мкг сечі використовують в якості маркера ураження проксимальних канальців нирок; цей тест може бути корисним при диференціальній діагностиці інфекції верхніх та нижніх відділів сечового тракту [153, 156, 163, 188, 197, 218]. Синтез В₂-мкг зростає при багатьох станах, пов'язаних із підвищеним клітинним обігом та зростанням активності імунної системи – запалення всіх типів, аутоімунні розлади, антигенна відповідь, відторгнення трансплантата, В-клітинна лімфома, множинна мієлома, вірусні інфекції, у тому числі ВІЛ-інфекція, цитомегаловірусна інфекція. Ступінь підвищення концентрації В₂-мкг при злоякісних захворюваннях пов'язана із пухлинною масою, активністю процесу та прогнозом, тому В₂-мкг сироватки

використовують в якості прогностичного пухлинного маркера в онкогематології [83, 138, 196].

Наразі виникають проблеми з вчасною діагностикою СМА у хворих з ураженням нирок, зокрема з порушенням обміну кальцію та фосфору [42, 48, 72]. Ці види обміну страждають як при СМА, так і при хронічній хворобі нирок. Можна тільки передбачити поглиблення даних порушень при поєднанні СМА та ХХН та пришвидшення прогресування обох коморбідних станів.

1.3 Особливості терапевтичної тактики за наявності синдрому мальабсорбції у хворих на ХХН, сучасні підходи.

Основним методом лікування СМА за наявності целиакії і без неї, є дієта з винятком усіх продуктів, що містять глютен. Це стандартна дієта при целиакії [46, 47, 49, 58]. Виключаються продукти з пшениці, жита, зерен вівса та ячменю. З каш дозволяється лише рисова, гречана, кукурудзяна. Безглютенова дієта може поєднуватися з низьколактозною та безмолочною дієтами [46, 53]. У період маніфестації целиакії може спостерігатися непереносимість сої, рису та інших продуктів, що потребує корекції.

Поліпшення настає з перших днів застосування дієти, а повноцінно слизова оболонка починає функціонувати через 3-6 місяців у дітей і майже через 2 роки у дорослих. Використовуються суміші на основі білкових гідролізатів, які дозволяють скоротити термін парентерального харчування. Велике значення має застосування сумішей, збагачених лізоцимом, імуноглобуліном, цинком. У більшості пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника доцільно використовувати суміші, збагачені біопрепаратами [10, 57, 58].

Дієта призначається навіть при безсимптомному перебігу захворювання і має дотримуватися протягом усього життя хворого. При недотриманні дієти

протягом тривалого часу описані стійке зниження рівня сироваткового феритину, епілепсія з церебральними кальцифікатами, зниження маси тіла, росту, демінералізація кісток, розвиток злоякісних новоутворень та лімфом. Разом з тим, введення подібної дієти несе з собою певний дисбаланс харчових інгредієнтів (білків, ліпідів, заліза, кальцію та ін.), особливо при її призначенні підліткам та дорослим [75,121], що потребує постійного контролю за її призначенням. Є спеціальні безглютенові дієти, які за своїм складом є фізіологічними, але мають більш високий вміст білка та кальцію. Необхідно взяти до уваги, що навіть 100 мг пшеничного борошна, що приймається щодня, викликає виражені зміни морфологічної картини при біопсії. Водночас іноді спостерігається толерантність до дієти, вільної від глютену, а також розвивається вторинний дефіцит дисахаридаз, тому в перші 6 місяців життя дитини їжа не повинна містити дисахарид (лактозу). Для годування немовлят використовують L суміші на основі сої.

Для корекції вторинного гіперпаратиреоїдизму рядом авторів рекомендується проведення лікування з використанням вітаміну D (400-800 МЕ на добу) у поєднанні з кальцієм 1000-1500 мг на добу на фоні антигліадинової дієти, при цьому відзначалися нормалізація рівня ПТГ у крові та зростання 25-ОН- D-3 у сироватці крові [4, 28, 29, 46]. Описано окремі спостереження щодо застосування антирезорбтивних агентів, бісфосфонатів та кальцитоніну як додаткову терапію тільки у дорослих хворих.

Особливості ураження підшлункової залози в період маніфестації та ремісії целіакії вимагають призначення різних доз ферментних препаратів під контролем копрології та ліпідограми калу [2, 123]. Секреторний характер діареї потребує використання антидіарейних засобів (лоперамід, імодіум). У зв'язку з посиленням алергічних реакцій та значними змінами мікробіоценозу кишечника у дітей у ряді випадків використовується препарат нормози у комплексному лікуванні. Хороший терапевтичний результат дало застосування препаратів, що мають вплив на білково-синтетичний обмін, що

мають протекторний та антиоксидантний ефект (димефосфон, ксидифон, карнітин-хлорид, карсил, гліцин, метилурацил). Для покращення процесів внутрішньокишкового травлення використовуються панкреатичні ферменти, солі жовчних кислот (фестал, мезим, креон, панзинорм та ін.) [9, 17, 18].

При тяжких формах, розвитку надниркової недостатності застосовуються глюкокортикоїди (преднізолон), проте останні можуть посилювати остеопороз, викликати ураження підшлункової залози, що слід враховувати при їх призначенні [75, 102]. За показаннями можуть використовуватися анаболічні гормони, L-тироксин та ін. При значних втратах білка через кишечник (вторинна ексудативна ентеропатія) та формуванні безбілкових набряків показано введення препаратів альбуміну, плазми. При синдромі мальабсорбції у хворих на целиацію часто розвивається полігіповітаміноз і дефіцит мінеральних речовин, які вимагають відповідної корекції, проте наявні в літературі публікації стосуються лише окремих сторін терапевтичної корекції наявних порушень головним чином у дорослих людей і мало стосуються проблем терапії у хворих дітей [12, 13, 143].

Лікування остеопорозу та зниженої щільності кісткової тканини з використанням дієти сприяє покращенню денситометричних показників, однак не призводить до повної нормалізації структури кісткової тканини, і у 50% хворих за даними ехоостеометрії на тлі безглютенової дієти протягом ряду років може зберігатися знижена щільність кісткової тканини в окремих трубчастих кістках та ризик виникнення переломів кісток [139, 158]. У зв'язку з цим для успішної терапії необхідна рання діагностика захворювання та включення до комплексу лікування вітамінів (D, K, фолієва кислота), заліза, серед яких вітамін D та його аналоги (1-альфа і 1,25-ОН-D-3) сприяють придушенню персистування вторинного гіперпаратиреоїдизму [13, 125, 158]. Після нормалізації процесів всмоктування покращується і засвоюваність вітамінів та заліза. Безглютенову дієту необхідно дотримуватись протягом усього життя. Прогноз целиакиї сприятливий за суворого дотримання дієти. За

дотримання дієти захворювання не впливає на тривалість життя і фертильність. Випадки спонтанної ремісії не описані. У літературі є повідомлення у тому, що з целиакії підвищено частота розвитку злоякісних захворювань шлунково-кишкового тракту [10,11]. Терапія вторинного синдрому порушення всмоктування передбачає лікування основного захворювання. При синдромі мальабсорбції без целиакії на тлі кишкового дисбактеріозу показані засоби біокорекції порушеного біоценозу кишечника [11, 46]. Істотну роль серед лікувальних заходів відіграють засоби замісної терапії. Призначають препарати панкреатичних ферментів типу мезиму, креону та ін.). Призначення ферментних препаратів разом із антацидами, що пригнічують шлункову секрецію, сприяє посиленню терапевтичного ефекту ензимних засобів при СМА без целиакії на тлі панкреатичної недостатності. В окремих публікаціях є вказівки про необхідність розробки патогенетично виправданої терапії гіпокальціємії при окремих СМА [9, 102, 139], однак, науково обґрунтовані підходи до корекції порушення кальцієвого обміну у хворих з цим станом досі не розроблені.

Патогенетично обґрунтовані способи коорекції порушення кальцієвого обміну при СМА без целиакії практично не вивчені. Відхилення у показниках фосфорно-кальцієвого обміну при СМА без целиакії в літературі згадуються, проте їх лікування має звичайний симптоматичний характер. Подальше вивчення проблеми целиакії та СМА дозволить оптимізувати шляхи діагностики, лікування та профілактики цих станів та розвиток, а також підвищити соціальну адаптацію хворих та запобігати розвитку тяжких інвалідних розладів.

Таким чином слід зазначити, що аналіз наукових публікацій з проблеми мальабсорбції при целиакії та СМА без целиакії свідчить про те, що незважаючи на досить велику кількість досліджень, багато з них стосувалися, головним чином, целиакії дорослих осіб, були спрямовані на з'ясування патогенетичної ролі імунних комплексів у розвитку патології, порівняльній

оцінці діагностичної значущості окремих класів антитіл, оцінці ефективності агліадинової дієти при целіакії.

Щодо проблеми лікування уражень нирок у хворих на СМА, можна сказати, що проблема залишається на сьогодні відкритою. Але є цікаві дослідження щодо впливу вітаміну А і Е у даних пацієнтів, де вказано, що прийом цих вітамінів може спричинити позитивний вплив на обмін кальцію, а також на метаболічні процеси, що допомогло б при лікуванні хворих з дизметаболічною нефропатією на тлі СМА [10, 199].

Також в літературі у невеликій кількості є вказівки на позитивний метаболічний вплив препаратів на основі Трибулусу (Якірці), який окрім афродизіаку є прекрасним аналобіком, метаболіком, антиоксидантом та судинним протектором. Дані літературних джерел [23, 84] свідчать, що, незважаючи на широке застосування протягом багатьох століть різноманітних препаратів і витяжок з рослини *Tribulus Terrestris*, вплив їх на фізіологічний стан людини вивчений недостатньо. Ібн Сіна використовував якірці при пухлинах і виразках, як сечогінний засіб, і для видалення каменів з нирок і сечового міхура [23, 150]. У Китаї якірці застосовують як сечогінний засіб, а в Америці – при простудних захворюваннях [23, 154], в Грузії – як сечогінний. Препарати рослини володіють протисклеротичною, жовчогінною, сечогінною, протизапальною, фунгіцидною дією, а також використовують при здутті живота [84, 252].

Результати хімічного аналізу свідчать, що у коренях рослини знайдені бетасітостерін, кампестерін і стигмастерин. Містяться стероїдні сапоніни (діосгенін, тріллін, діосцин, діоспонін, грацілін, протодіосцин, кікубасапонін), сапогенін, флавоноїди, алкалоїди, вітамін С, жирні кислоти (лінолінову, олеїнова, пальмітинова, стеаринова), смолисті, фарбувальні і дубильні речовини, макроелементи (К, Са, Mg, Fe) і мікроелементи (Mn, Cu, Zn, Co, Al, Ba, Se, Ni, Sr, Cd, Pb) [23, 84].

Описано, що сечогінний ефект трибулусу може бути пов'язаний із великим вмістом ефірних олій, хлоридів, натрію, калію та нітратів у сировині (плодах та насінні якірців). Під час тестування [84, 154] водного розчину трибулусу (per os 5 г/кг) на щурах було встановлено посилення діурезу, яке виявилось значно більшим за ефект еталонного зразка фуросеміду. Є дані про ефективність включення трибулусу до складу комплексних препаратів, які використовують з метою покращення сечовипускання та статеві функції [84]. Антиуролітична дія трибулусу (літолітичний ефект) зумовлена посиленням видільної функції нирок та скороченням гладких м'язів у системі верхніх сечових шляхів із посиленням урокінезу та можливістю виділення каменя.

Під час тестування етанольного трибулусу при СКХ було встановлено наявність значного дозозалежного ефекту захисту від нашарувань літогенних речовин (фібрину, солей кальцію, фосфатів) на експериментальну модель (скляна кулька), ефект зниження лейкоцитурії та сироваткових рівнів сечовини [84, 252], підвищення уропротейну, який перешкоджає преципітації літогенних агентів на слизових оболонках [84]. Цікавою є робота, присвячена антиоксалуричним властивостям трибулусу, у якій повідомляється про його здатність до зменшення ураження клітин тубулярного епітелію (NRK 52E) оксалатом кальцію з інгібіцією виникнення вогнищ літогенезу в експериментах з літопромоуторами гліколятом натрію та етиленгліколем [84, 150]. Визначено можливість трибулусу до пригнічення гліколят-оксидази як одного з промоуторів оксалатного циклу завдяки вмісту неконкурентних (кверцетин) та конкурентних (кемпферол) інгібіторів цього ферменту [84].

Імуномодулюючу дію трибулусу було продемонстровано в дослідженні [84], в ході якого визначали дозозалежний вплив сапонінів екстракту на посилення активності процесів фагоцитозу (неспецифічної імунної відповіді), підвищення вмісту титрів антитіл та реакції гіперчутливості уповільненого типу (специфічної імунної відповіді).

Інші дослідження також демонструють здатність терапевтичних доз трибулусу посилювати вироблення продуктів антиоксидантного захисту [154, 252]. Клінічні ознаки протизапального ефекту трибулусу підтверджують результати проведених наукових експериментів. Так, прийом спиртового розчину трибулусу викликає інгібіцію експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індукованої NO-синтетази у ліпосахарид-індукованих клітинах RAW264.7. Також існують дані про пригнічення рівня протизапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини – TNF, інтерлейкін (IL)-4) у макрофагах клітинної лінії з інгібіцією експресії медіаторів запалення з позитивним впливом трибулусу у разі запального захворювання [84, 252].

При визначенні різних ланок запалення *in vitro* було встановлено, що виділений з трибулусу протеїд N-транс-р-кафеолтірамін справляє вплив на вироблення оксиду азоту та протизапальних цитокінів ЦОГ-2 (стимулятор ліпосахариду – RAW264.7 клітин) [252].

На сьогодні існує декілька медикаментозних препаратів на основі трибулусу: трибекс, трибестан, комфовита, деклиманс, трибустим, бравол.

Наразі привертає увагу мала кількість досліджень, присвячених пошуку патогенетичних механізмів формування порушень кальцієвого гомеостазу та метаболічних зсувів як при СМА, так і при хворобах нирок, визначенню взаємозв'язків клінічних та лабораторно-функціональних даних, розробці методів оцінки процесів всмоктування мінералів у кишечнику, використанню різних ліків, оцінки їх ефективності для корекції виявлених розладів фосфорно-кальцієвого гомеостазу у хворих зі СМА. Вирішення цих питань особливо актуально, оскільки рання діагностика СМА сприяє своєчасному призначенню аглюгенової дієти та комплексу медикаментозних засобів, спрямованих на корекцію виявлених розладів та служить профілактикою ускладнень. Все вищезазначене вказує на необхідність подальшого поглиблення досліджень щодо проблеми синдрому мальабсорбції і, зокрема,

проблем порушеного фосфорно-кальцієвого обміну та способів корекції його порушень.

Результати розділу висвітленоу наукових працях автора:

1. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Характеристика синдрому мальабсорбції на сучасному етапі. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):121-6. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18.
2. Шкарутяк АЄ. Характеристика ліпідного обміну у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Хист. 2019;2019:419.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплексне клініко-лабораторне обстеження та спостереження 107 хворих з синдромом порушеного кишкового всмоктування та ураженням нирок проводилося з 2018 по 2022р.

2.1. Характеристика обстежених хворих.

Серед госпіталізованих у відділення гастроентерології та нефрології за 4,5 роки із синдромом мальабсорбції було обстежено 107 хворих, з них ураження нирок спостерігалися у 87 пацієнтів (81,30%) (рис.2.1.).

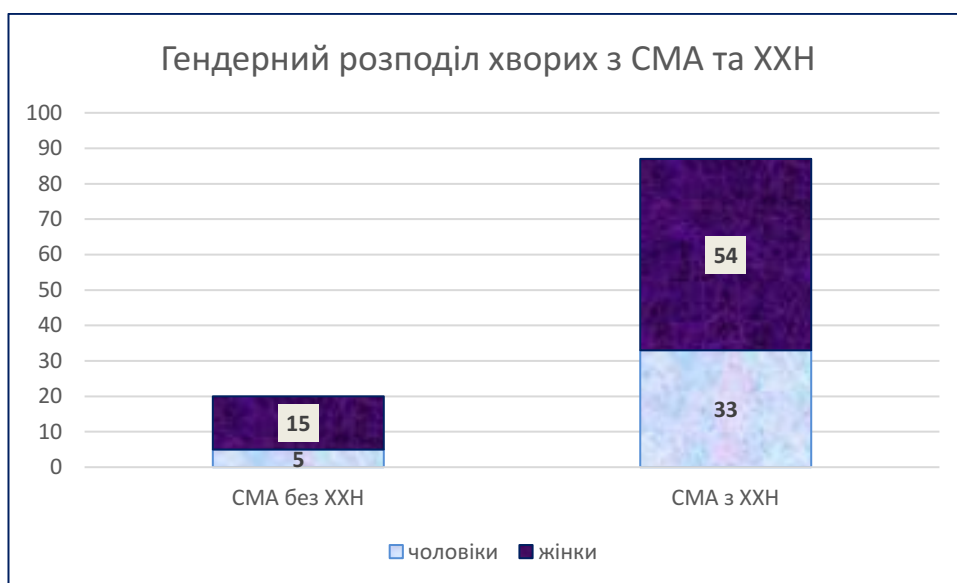


Рис. 2.1. - Гендерний розподіл хворих.

При проведенні гендерного аналізу виявлено, що жінок було більше, ніж чоловіків, як у хворих із СМА без ХХН, так і у хворих із СМА з наявністю ХХН, відповідно 65,71% та 61,11%. Вік пацієнтів коливався у межах $52,5 \pm 8,5$ років. Тривалість СМА була у межах $5,5 \pm 2,3$ роки.

Критеріями включення були: пацієнти з ураженням нирок та СМА, вік пацієнтів до 65 років, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 30 мл/хв/1,73 м².

Критеріями виключення були: гострий та хронічний гломерулонефрит або інші імунно-опосередковані захворювання нирок, пієлонефрит у фазі загострення, системні захворювання сполучної тканини, новоутворення, туберкульоз, целиакія та відмова від участі в дослідженні.

Діагноз СМА був підтверджений біопсіями слизової оболонки тонкої кишки *in vivo*; серед зареєстрованих пацієнтів спостерігалися легкі та помірні морфологічні зміни. Наявність хронічної хвороби нирок встановлювали згідно з класифікацією, прийнятою 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків) [45, 49]. Критерії ХХН визначені у межах співпраці експертів NationalKidneyFoundation (США) та зазначені вказі МОЗ України № 593 від 02.12.2004р. Згідно з даних положень основним показником стадій ХХН є показник ШКФ, який чітко відображує функціональний стан нирок.

Після проведених обстежень та відбору пацієнтів, серед яких ураження нирок виявлялося у переважної їх більшості у вигляді ХХН, було сформовано групи дослідження: I група - хворі на СМА без наявності ХХН (20 осіб), II група – хворі на СМА з наявністю ХХН I-II ст.(23 пацієнти), III група - хворі на СМА з наявністю ХХН III ст. (21 хворий), IV група – хворі на ХХН I-II ст без СМА (22 особи), V група – хворі на ХХН III ст без СМА (21 осіб). Для формування групи порівняння було обстежено 20 здорових осіб відповідного віку. Розподіл хворих на групи дослідження показано на рисунку 2.2.

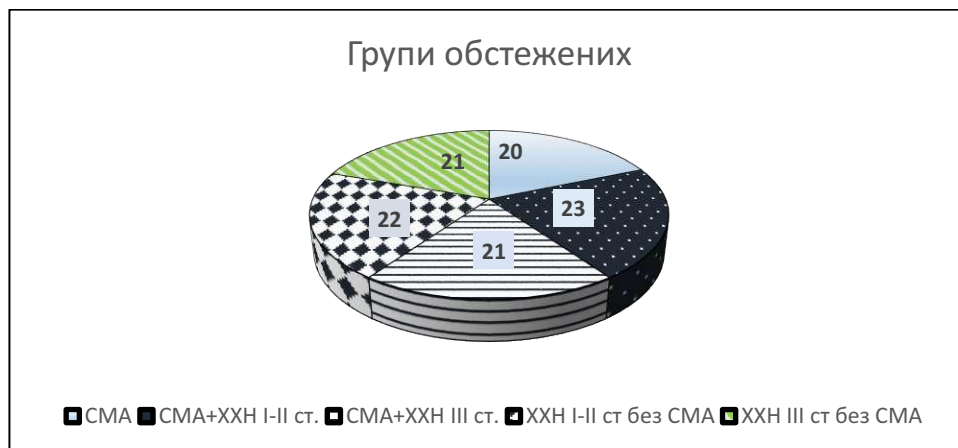


Рис. 2.2. - Розподіл хворих за групами дослідження.

Діагноз синдрому мальабсорбції ґрунтувався на ретельному зборі та обліку анамнестичних даних, особливостях клінічного перебігу хвороби (стеаторея, диспептичні порушення, клінічні ознаки), морфологічних дослідженнях біоптатів тонкої кишки. Виявлення порушень структури кісткової тканини здійснювалося на підставі даних трубчастих кісток (остеопороз різного ступеня вираженості), даних ехоостеоденситометрії (за зниження брали показники нижче 80%), функціональних та лабораторних досліджень. Комплексна оцінка ступеня тяжкості захворювання базувалася також на морфологічних дослідженнях прижиттєвих біоптатів слизової оболонки тонкого кишечника (вираженості атрофії ворсинок слизової оболонки худой кишки та ін), виявленні порушень Р/Са обміну (визначенні рівня Са загального та іонізованого, Р у сироватці крові та їх екскреції).

Нами було визначено розподіл основних симптомів у хворих з СМА та основних захворювань, що спричинили розвиток СМА (табл. 2.1, та 2.2).

Таблиця 2.1 - Розподіл основних клінічних симптомів у хворих з СМА
(n, %)

№ п/п	Клінічні прояви	Кількість хворих	%
1.	Блідість шкіри	59	92,19%
2.	Глосит	7	10,93%
3.	Анемія	48	75,0%
4.	Остеопороз, болі в кістках	23	35,94%
5.	Депресія	45	70,31%
6.	«Куряча сліпота»	6	9,38%
7.	Гіперкератоз	8	12,5%
8.	Слабкість м'язів	12	18,75%
9.	Периферична нейропатія	32	50,0%
10.	Кровотечі, гематоми	9	14,06%
11.	Діарея	61	95,31%
12.	Метеоризм	47	73,44%
13.	Оксалатурія	57	89,06%

Як видно з таблиці, переважали блідість шкіри, діарея, анемія, депресія, метеоризм, периферична нейропатія та оксалатурія. Найрідше зустрічалися такі симптоми, як «куряча сліпота», глосит, кровотечі та гематоми.

Таблиця 2.2 - Основні причини розвитку СМА у обстежених хворих

№ п/п	Захворювання, що спричинили СМА	Кількість хворих	%
1.	Хвороба Крона	2	3,12%
2.	Хронічний панкреатит	56	87,6%
3.	НПЗП-ентеропатії	4	6,25%
4.	Генетично детермінована лактазна недостатність (сімейна)	1	1,56%
5.	Резекція тонкої кишки	1	1,56%

Отже, основними причинами СМА у наших пацієнтів був хронічний панкреатит.

Проведено клініко-лабораторну характеристику досліджуваних хворих з ураженням нирок (табл.2.3)

Виявлено, що у досліджуваних пацієнтів з нефрологічних симптомів переважали набряки різного ступеня проявів (від пастозності до масивних набряків на обличчі та нижніх кінцівках), болі в попереку та дизурії. Слід відмітити, що дизурії виявлено у більшості хворих.

У обстежених пацієнтів з СМА без наявності ХХН дизурії не відмічено в жодному випадку, а набряки виявлено всього у 2 хворих, болі в попереку - у 32 пацієнтів.

При дослідженні сечового осаду помірна протеїнурія (білок менш, як 1 г/добу) виявлена у більшості хворих на ХХН.

Таблиця 2.3 – Клініко-лабораторна характеристика хворих на ХХН з наявністю СМА при госпіталізації (n, %)

Параметри		Кількість хворих	
		абс.	%*
Всього хворих		87	100,0
Протеїнурія (г/добу)	< 1	69	79,30%
	1-2	18	30,70%
	>3	0	0
Лейкоцитурія (х10 ³ /л)	< 10	0	0
	10 і більше	87	100%
	(за Нечипоренко)	87	100%
Гематурія (х10 ³ /л) (за Нечипоренко)	< 1	16	18,39%
	1-10	52	59,78%
	> 10	19	21,83%
ДАТ (мм рт.ст.)	< 90	71	81,60%
	90-100	16	18,40%
	> 100	0	0
САТ (мм рт.ст.)	< 140	71	81,60%
	140-160	16	18,40%
	> 160	0	0
Тривалість ХХН	Вперше виявлена	24	27,58%
	1-5 років	57	65,52%
	Більш, як 5 років	6	6,90%

З таблиці видно, що лейкоцитурію мали усі хворі на ХХН, як з СМА, так і без неї. Більшість досліджуваних мала незначну протеїнурію та гематурію середнього ступеня вираженості. Тільки 18,4% пацієнтів мали підвищений АТ. Найбільше пацієнтів мали ХХН, тривалістю не більше 5 років і вказували на те, що ураження нирок виявлене було вже на тлі СМА.

Серед нозологічних станів, що стали причиною ХХН у обстежених нами пацієнтів, слід виділити хронічний ускладнений пієлонефрит, дизметаболічну оксалатну нефропатію, інтерстиціальний нефрит та сечокам'яну хворобу (рис. 2.3).

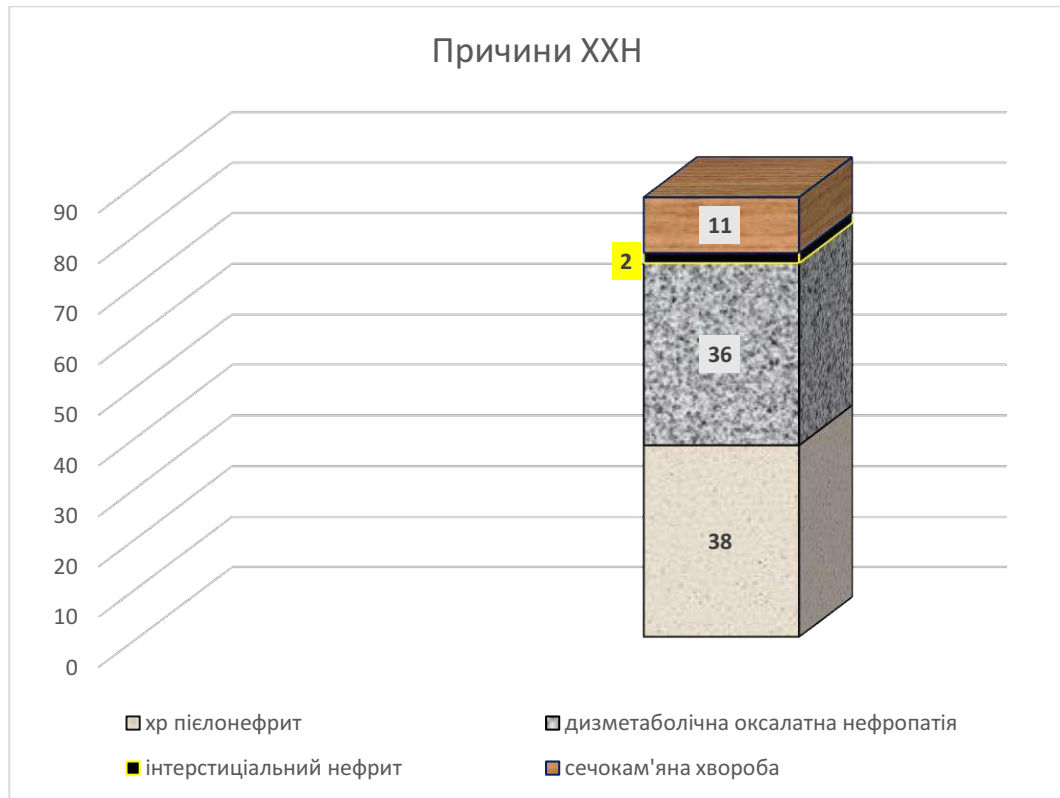


Рис.2.3 – Нозологічні стани, що стали причиною ХХН.

Як бачимо, дизметаболічна оксалатна нефропатія та хронічний пієлонефрит займають визначне місце серед причин ХХН у наших пацієнтів.

Лікування проводилося за уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої медичної допомоги) та медичної реабілітації на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хронічний панкреатит», «Синдром мальабсорбції», затвердженим наказом міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року. Усім пацієнтам із СМА на тлі хронічного панкреатиту призначали препарати панкреатичних ферментів, в основному креон. Ферментні препарати призначали разом з антацидами, що пригнічують шлункову секрецію, що сприяло посиленню терапевтичного ефекту ензимних засобів при синдромі мальабсорбції без целиакії на тлі панкреатичної недостатності. На тлі кишкового дизбактеріозу призначали засоби біокорекції порушеного біоценозу кишечника. Решті хворих проводилася патогенетична і

симптоматична терапія основного захворювання та полівітамінні препарати, що обов'язково включали вітамін D.

До лікування досліджуваним пацієнтам додавали препарати на основі трібулюсу (Трібекс) (TRIBEX). Основа – екстракт трібулюсу (*Tribulus terrestris*), отриманий з наземної частини рослини. Трібекс містить переважно стероїдні сапоніни фуростанолового типу, серед яких переважає протодіосцин. Трібекс таблетки вкриті оболонкою - 60 шт. В 1 таблетці міститься 750 мг стандартизованого екстракту якорцов Сланко *Tribulus Terrestris* (35-45:1) - не менше 337,5 мг фуростанолового сапонінів. Допоміжні речовини: Целюлоза мікрокристалічна, Орісіл, полівінілполіпирролідона, магнію стеарат, кроскармелоза натрію. Відомо, що екстракт трібулюсу застосовують з метою протиспазматичної дії, поліпшують кровообіг, знижують в'язкість крові, попереджають утворення тромбів. З античних часів якірці (екстракт трібулюсу) використовують як сечогінний засіб і для видалення каменів з нирок. Використовується також при лікуванні репродуктивної системи. Мають вони і протизапальні властивості, застосовується при циститі, уретриті, пієлонефриті, нирковій недостатності, а також є помічним засобом при кольках кишечника, метеоризмі.

Враховуючи вищеперераховані властивості препарату, було цікаво застосувати його у лікуванні наших пацієнтів, якраз з поєднанням ниркової патології та СМА.

Призначали препарат по 1 таблетці 2 рази на добу, після їди. Курс лікування 60 днів.

2.2. Методи дослідження.

Відповідно до поставлених завдань в роботі були використані клінічні, функціональні, рентгенологічні, біохімічні, патоморфологічні і спеціальні методи дослідження.

Верифікація діагнозу проводилась за допомогою загальноприйнятих методів обстеження хворих, які виконувалися за уніфікованими методиками, затвердженими МОЗ України.

Вивчалися дані анамнезу, клінічні аналізи крові (загальний аналіз крові, прискорену реакцію на сифіліс, біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, іонограма, протеїнограма, коагулограма, лужна фосфатаза, амілаза крові, діастаза сечі) за загальноприйнятими методиками, та сечі (добовий діурез, рівень протеїнурії, гематурії), функціональний стан нирок (концентрація сечовини крові та сечі, швидкість клубочкової фільтрації). За вираженістю розрізняли мінімальну, помірну та значну протеїнурію при добових втратах білка відповідно до 1 г, від 1 до 3 г та більше 3 г. Вираженість гематурії визначали у пробі А.З. Нечипоренко: при мінімальній гематурії вміст еритроцитів не перевищував $10 \times 10^6/\text{л}$, при помірній складав від $10 \times 10^6/\text{л}$ до $30 \times 10^6/\text{л}$ і при значній – більше $30 \times 10^6/\text{л}$.

Для визначення ШКФ застосували сучасну формулу СКD-EPI (2009 р., модифікація 2011 р.):

Раса	Стать	Креатинін крові, мг/100 мл	Формула
Білі	Жінки	≤ 0.7	$144 \cdot (0.993)^{\text{Age}} \cdot \text{Cr} / 0.7 - 0.328$
Білі	Жінки	> 0.7	$144 \cdot (0.993)^{\text{Age}} \cdot \text{Cr} / 0.7 - 1.21$
Білі	Чоловіки	≤ 0.9	$141 \cdot (0.993)^{\text{Age}} \cdot \text{Cr} / 0.9 - 0.412$
Білі	Чоловіки	> 0.9	$141 \cdot (0.993)^{\text{Age}} \cdot \text{Cr} / 0.9 - 1.21$

Також для підрахунку середньої величини ШКФ та точності розрахунку застосовано формули Кокрофта-Гаулта:

$$\text{Кліренс креатиніну} = \frac{(140 - \text{вік}) (\text{вага, кг})}{\text{сироватковий креатинін} (\text{мкмоль/л}) \times 0,81} \times (0,85, \text{ якщо стать жіноча})$$

Забір крові для біохімічних досліджень проводився вранці натще після 12-годинного голодування з ліктьової вени хворого, в положенні сидячи протягом не менше 5 хвилин.

Для оцінки особливостей порушень фосфорно-кальцієвого обміну і чинників, що його, що регулюють було проведено вивчення показників мінерального обміну :

- визначення рівнів електролітів(калію, натрію, кальцію іонізованого) сироватки крові методом селективної іонометрії на апараті KONE(Фінляндія);
- дослідження показників загального Са сироватки крові - стандартним колориметричним методом з використанням ортокрезолфталейна на аналізаторі "Лабсистемс"(Фінляндія) і фотометричним тестом на аналізаторі "Easy lyte calcium medica corporation USA". Нормальними показниками були: вміст Са заг. - 2,25 - 2,65 ммоль/л, рівень Са ++ 1,13 - 1,32 ммоль/л; Na - 135 - 148 ммоль/л; К- 3,5 - 5,0 ммоль/л; - визначення рівнів неорганічних фосфатів в сироватці крові здійснювалося фотометричним методом на аналізаторі KONE LAB - 20, набори фірми Human (Німеччина). Нормальними показниками були рівні - 0,87-1,45 ммоль/л.
- визначення ниркової екскреції кальцію стандартним методом, що і в сироватці крові; (норма 1,5-4 ммоль/добу).

Рентгено-функціональні методи, спрямовані на оцінку стану кісткової системи включали: - рентгенографію кистей і трубчастих кісток - з метою оцінки стану структури кісткової тканини в динаміці (ступінь вираженості остеопорозу).

Ультразвукове дослідження нирок проводилися за допомогою апаратів фірм "Aloka" та "Siemens", а також Toshiba SSH-140A.

Морфологічне дослідження прижиттєвих біоптатів слизової оболонки тонкого відділу кишківника з використанням методу езофагогастроуденоюскопії з біопсією і подальшою світловою і

електронною мікроскопією залозистого епітелію кишечника. Використовувався езофагогастродуоденоскоп JIF-Pз (Японія).

Забарвлення препаратів біоптатів гематоксиліном і еозином. Оптичне збільшення 200х (Об.20х, Ок.10).

З метою оцінки функціонального стану шлунково-кишкового тракту, проводили копрологічне дослідження калу (рН, жири, мила, м'язові волокна, вуглеводи), аналіз калу на присутність патогенної флори і на дизбактеріоз, а також дослідження калу на гельмінти та найпростіші. Досліджували кал на панкреатичну еластазу.

Спеціальні методи дослідження.

- Визначення концентрації паратгормона і кальцитоніну в сироватці крові з використанням радіоімунологічного методу за допомогою наборів моноклональних антитіл фірми "CIS Biointernational (Франція). Нормальними показниками були рівні: паратиреоїдного гормону 10-65 пг/мл, для кальцитоніну – жінки - менше 6 пг/мл, чоловіки – менше 13 пг/мл.

Кількісне визначення остеокальцину в сироватці крові - за допомогою двохцентрового імуноферментного тесту (Тест - система Osteometer Bio Tech A/S N - Mid Osteocalcin One Step ELISA). Нормальними показниками є 20- 92 нг/мл.

Визначення показників ПОЛ та АОС.

Визначали показники ПОЛ (малоновий диальдегід (МДА)) та антиоксидантної системи (АОС) (активність глутатіону відновленого (ГЛ-SH) та глутатіону-S-трансферази та глутіон- пероксидази (ГЛ-ST та ГЛ-Px)) у крові хворих [50].

До 20,0 мл крові додавали 0,2 мл 10 % розчину желатину і витримували в термостаті при 37°C 40-60 хв. У верхньому шарі крові відокремлюється плазма з лейкоцитами, в нижньому – еритроцити. Верхню частину відбирали і доповнювали робочим буфером з розрахунку 1:1, після чого центрифугували 10-15 хв при 1500 об/хв. Залишок суспензували в 1,0 мл буфера. Робочим

буфером служила суміш ізотонічного Na-фосфатного буферу (pH = 7,4) з фізіологічним розчином у співвідношенні 1:9.

Для того, щоб отримати уяву про перекисне окислення ліпідів доцільно визначати кінцеві продукти ПОЛ (МДА). Інтенсивність кінцевих продуктів вільнорадикального окислення оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту МДА в крові та сечі за модифікованим методом Н.Д. Стальної [16]. В основі методу лежить реакція МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою, яка при 95⁰С та кислому значенні pH утворює забарвлений триметиновий комплекс. Для визначення МДА крові та сечі використовувалися реактиви: 0,025 М трис-НСІ буфер (pH 7,4), що містить 0,175 М хлориду калію; 17% розчин трихлороцтової кислоти; 0,8% водний розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК). Після центрифугування, осадження та вимірювання оптичної щільності забарвленого розчину проводили розрахунок МДА з використанням величини молярного коефіцієнта екстинкції закрашеного триметинового комплексу.

Вміст в крові ГЛ-SH визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мешишена, І.В. Петрової. В пробірку з гемолізатом додавали 1 мл 0,25М розчин сульфосаліцилової кислоти (ССК), перемішували, центрифугували 15 хвилин зі швидкістю 1500 об/хв. До 1 мл надосадової рідини, перенесеної в посудину, додавали 0,5 мл 4% ССК, 0,5 мл 5% розчину КІ і 2 краплі 1% розчину крохмалю. Титрували 0,00005н КІО₃ до появи синього забарвлення паралельно з титруванням стандарту (0,5мл глутатіону відновленого +0,5 мл дистильованої води). Потім проводили розрахунок по стандарту: ГЛ-SH = (V_{досл} × 0,033 × Нв) / V ст. (ммоль/л). Активність ГЛ-Rx визначали за методом І.Ф. Мешишена на грам гемоглобіну. Для даної методики використовували реактиви: трис-буфер НСІ (pH7,5), 0,5 М розчин ЕДТА, ССК-10% та 4% розчини, натрію азид, глутатіон відновлений, пероксид водню, 5 % іодид калію, 1% розчин крохмалю, та 0,001н та 0,005н КІО₃.

Активність ГЛ-ST визначали за методом І.Ф. Мещишена на грам гемоглобіну. Для даної методики використовували реактиви: фосфатний буфер (pH 7,0), 2,4-динітрохлорбензол, ССК – 10% та 4% розчини, глутатіон відновлений, 5% розчину іодиду калію, 1 % розчин крохмалю та 0,001н та 0,005н KIO_3 .

Методи імунних досліджень.

Усім пацієнтам було досліджено вміст ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП α , крові та сечі імуноферментним методом з використанням тест-системи ProConIL-1 β , за допомогою аналізатора Stat Fax-303.

Принцип імуноферментного аналізу.

Тестування проводили на аналізаторі StatFax 303 Plus.

До 96-лункових планшет додавали: по 100 мкл стандартів у відповідні лунки для побудови калібрувальної кривої. В інші лунки вносили по 100 мкл плазми крові, що досліджувалася. В усі лунки додавали по 50 мкл відповідних антицитокінових антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім лунки 5 разів ретельно промивали буфером і видаляли залишки рідини.

Далі в кожен лунку вносили по 100 мкл кон'югату (стрептовідін-пероксидазу), включаючи “нульову” пробу. Після цього проби інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Повторювали промивку планшети 5 разів та вносили до всіх лунок по 100 мкл ТМВ-субстрату (хромогену) агента, що утворює кольори.

Після інкубації протягом 12-15 хвилин зупиняли ферментативно-субстратну реакцію, додаючи в кожен лунку по 100 мкл H_2SO_4 . Далі проводили визначення оптичної щільності стандартів та зразків супернатантів при довжині хвилі 450 нанометрів.

Для достовірної оцінки результатів калібрована стандартна крива при побудові повинна бути лінійна і вказувати на прямопропорційний характер між рівнем концентрації цитокіну в плазмі крові та оптичною щільністю. Дані

аналізу проб щодо рівня синтезу цитокінів визначали шляхом їх інтерполяції з отриманою кривою. Межі нормальних показників імунних параметрів були отримані на основі результатів дослідження умовно здорових 20 осіб.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась в наступному порядку. Первинні дані обстеження хворих були занесені у розроблену нами базу даних. Етапи подальшої обробки даних включали їх формалізацію, стандартизацію та статистичний аналіз.

Застосовували попередню перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється (при $p=0,05$) [52], у таких випадках користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій Стюдента (перевіряли відповідно до критеріїв Левене та Фішера).

Для аналізу зв'язків застосовували лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном. Непараметричні методи статистики використовували при відхиленні гіпотези про нормальність у вибірках: критерій Манна-Уїтні [52]. Результати вважалися вірогідними ($p<0,05$), що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях. Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Celeron Core 2, використовуючи програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Графіки оформлювали за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Excel.

Протокол обстеження хворих затверджений на засіданні з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету. Документ складений відповідно до вимог, регламентованих бм розділом Керівництва СН GCP (1996 р.) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва "Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика", затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. При складанні протоколу дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), адаптованої на 41-й

Міжнародній асамблеї у Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000 р.). У протоколі дотримано таких базисних принципів Належної Медичної Практики, як повага особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979 р.).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Багаторічні спостереження за хворими з поєднаною патологією органів шлунково-кишкового тракту та нирок, доводять виникнення взаємообтяженості таких коморбідних станів з прискоренням прогресування тієї чи іншої патології, а особливо це стосується захворювань нирок [163]. Такі важливі функції в організмі, як екскреторна, інкреторна, свого роду бар'єрна функція, прямо залежать від нестачі вітамінів та мікроелементів чи їх надлишку, загальної інтоксикації організму та інш. Враховуючи наявність значних вищевказаних зрушень в організмі внаслідок патології всмоктування, було цікавим дослідити клінічні особливості та стан нирок у хворих з синдромом мальабсорбції.

Досліджували 107 пацієнтів із СМА (група порівняння) та ХХН на тлі СМА.

Спочатку ми визначили основні симптоми, що виявлялися у досліджуваних хворих (табл 3.1).

Отже, у досліджених нами хворих частота вказаної симптоматики була найвищою у пацієнтів з ураженням нирок на тлі СМА. Найбільш вираженими були диспептичний синдром, болі в поперековій ділянці різного ступеня вираженості, дизурії, погіршення апетиту, нудота, астено-вегетативний синдром.

Було цікавим те, що у хворих з вищевказаною коморбідною патологією з подібною частотою зустрічалися як симптоми ураження нирок, так і симптоми ураження ШКТ.

Було виявлено, що у хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА ранньою ознакою патологічного процесу органів сечової системи був сечовий синдром (77%) у вигляді, найчастіше, оксалатно-кальцієвої кристалурії.

Таблиця 3.1 – Клінічна характеристика хворих на ХХН з наявністю СМА та без СМА (n, %)

Клінічна ознака	Хворі із СМА (n = 20)		Хворі на ХХН I-II ст. та СМА (n = 23)		Хворі на ХХН III ст. та СМА (n = 21)		Хворі на ХХН I-II-III ст. без СМА (n = 43)		Усі хворі (n=107)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	%
Абдомінально-больовий синдром	20	100,0	23	100,0	21	100,0	11	10,28	70,09
Болі в поперековій ділянці	13	65,0	20	89,96	20	95,24	39	90,70	85,99
Дизурія	9	45,0	21	91,30	21	100,0	42	97,67	86,92
Погіршення апетиту	20	100,0	23	100,0	21	100,0	32	74,42	89,72
Нудота	20	100,0	23	100,0	21	100,0	11	10,28	70,09
Блювота	5	25,0	6	26,09	7	33,33	8	18,60	24,30
Метеоризм	18	90,0	19	82,61	19	90,48	5	11,63	57,01
Порушення акту дефекації	18	90,0	18	78,26	20	95,24	11	10,28	70,09
Астеновегетативний синдром	18	90,0	16	69,57	19	90,48	25	58,14	72,80

Серед пацієнтів, які мали ХХН (пієлонефрит з уролітіазом та дизметаболічну оксалатну нефропатію) основною ознакою патологічного процесу був рецидивуючий абдомінальний (больовий) синдром. Частота його проявів не відрізнялася як у гендерних, так і у вікових групах. Болі у поперековій ділянці були характерними у пацієнтів більш старшого віку, можливо це пов'язано з тривалістю патологічного процесу. Для таких хворих також характерними були візуальні зміни сечі у вигляді зміни її кольору і прозорості за рахунок кристалурії, мікрогематурії, виділення з сечею мікроконкрементів (піску), що супроводжувалося часто нудотою, дизуричними явищами.

У хворих з нефролітіазом і дизметаболічною оксалатною нефропатією, а також з інтерстиціальним нефритом звертали на себе увагу досить висока інтоксикація, стомлюваність, млявість, блідість шкірних покривів.

Тому виник інтерес дослідити деякі показники сечового синдрому у пацієнтів досліджуваної групи (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Характеристика сечового синдрому у хворих на ХХН з наявністю СМА з кристалурією (n, %)

Показники	Види кристалурії							
	Оксалатно-кальцієва (n =45)		Уратна (n = 7)		Змішана (n = 16)		Всього (n =68)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ізольована кристалурія	28	62,22	2	28,57	11	68,75	41	60,29
Кристалурія в поєднанні з мікрогематурією	9	20,0	3	42,86	7	43,75	19	27,94
У поєднанні з лейкоцитурією	32	71,11	4	57,14	8	50,0	44	64,71
У поєднанні з мікропротеїнурією	7	15,56	2	28,57	3	18,75	12	17,65

Як видно з таблиці, у 17,65% з них кристалурія поєднувалася з мінімальною протеїнурією (0,033 - 0,066 г/л); у 27,94% - з транзиторною мікрогематурією; у 64,71% - з лейкоцитурією.

Звертає на себе увагу, що оксалатна кристалурія була виявлена у більшості хворих з кристалурією (62,22%).

Нами встановлено, що у 22% хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА відзначався безсимптомний перебіг патологічного процесу в нирках. У цих хворих зміни нирок були виявлені при ультразвуковому дослідженні органів сечової системи і характеризувалися ущільненням стінок чашково-

мискової системи, зміною гемодинамічних показників, зниженням тону мисочок і сечоводів.

Отже, клінічними особливостями поєднаної патології органів сечової системи і СМА у досліджуваних пацієнтів виявилися висока частота абдомінального і диспептичного синдромів у поєднанні з сечовим синдромом у вигляді переважно оксалатно-кальцієвої кристалурії, мікрогематурії, мінімальної протеїнурії.

Для оцінки функціонального стану уродинаміки при різних варіантах поєднаної патології нирок і СМА нами проведено аналіз результатів ультразвукових методів досліджень. Висока інформативність ультрасонографії, відсутність променевого навантаження і атравматичність дозволяють широко використати цей метод у діагностиці захворювань внутрішніх органів, в тому числі і нирок. За літературними даними, дисфункція шлунково-кишкового тракту часто поєднується з функціональними порушеннями уродинаміки.

Характеристика ехографічної картини обстежених хворих з патологією нирок і СМА представлена в таблиці 3.3. У групі хворих з функціональними розладами кишківника за наявності СМА у поєднанні з оксалатно-кальцієвою кристалурією відмічено різноманітні ехографічні зміни:

- Потовщення стінок чашково-мискової системи нирок (47%);
- Деформація чашково-мискової системи нирок (98%);
- Підвищення ехогенності паренхіми (2%);
- Зміни гемодинаміки (15%);
- Порушення кірково-медулярної диференціації (2%);
- Кальцієві депозити в паренхімі нирок у 19 хворих з 28, що мали оксалатну нефропатію (67,86%).

У 2 пацієнтів була чітка картина медулярного нефрокальцинозу.

На знімку УЗД нирки показано медулярний нефрокальциноз у одного з цих пацієнтів. У даних хворих було діагностовано ХХН-III стадії на тлі СМА.

На нашу думку, все ж, дані зміни були спричинені порушенням реабсорбції кальцію нирками. Але цікавим буде вивчити можливі причини кальцієвих порушень.

Медулярний нефрокальциноз характеризується утворенням дрібних вузликів кальцифікації, зібраних в кожній нирковій піраміді.

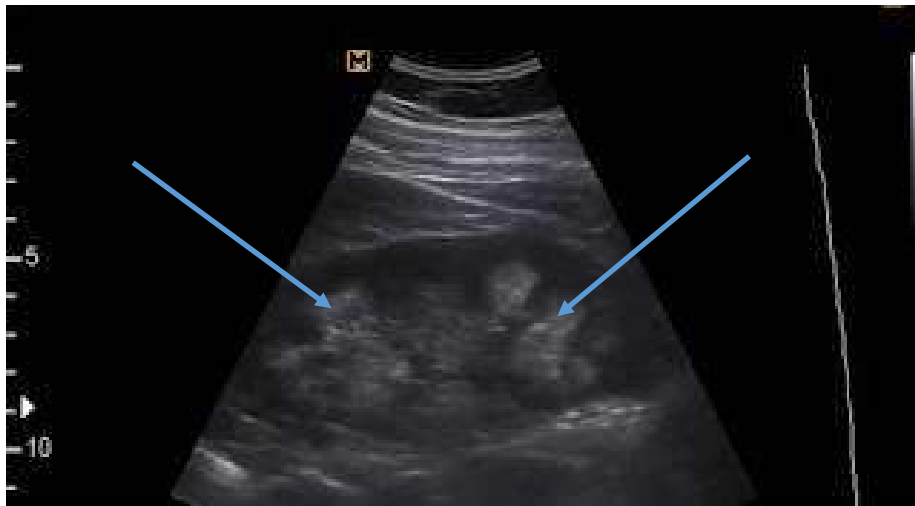


Рис.3.1 – Медулярний нефрокальциноз у хворого з ХХН на тлі СМА при ультразвукографії нирок.

У решти хворих з кальцієвими депозитами спостерігалася картина мікрокальцинозу (показано стрілочками).

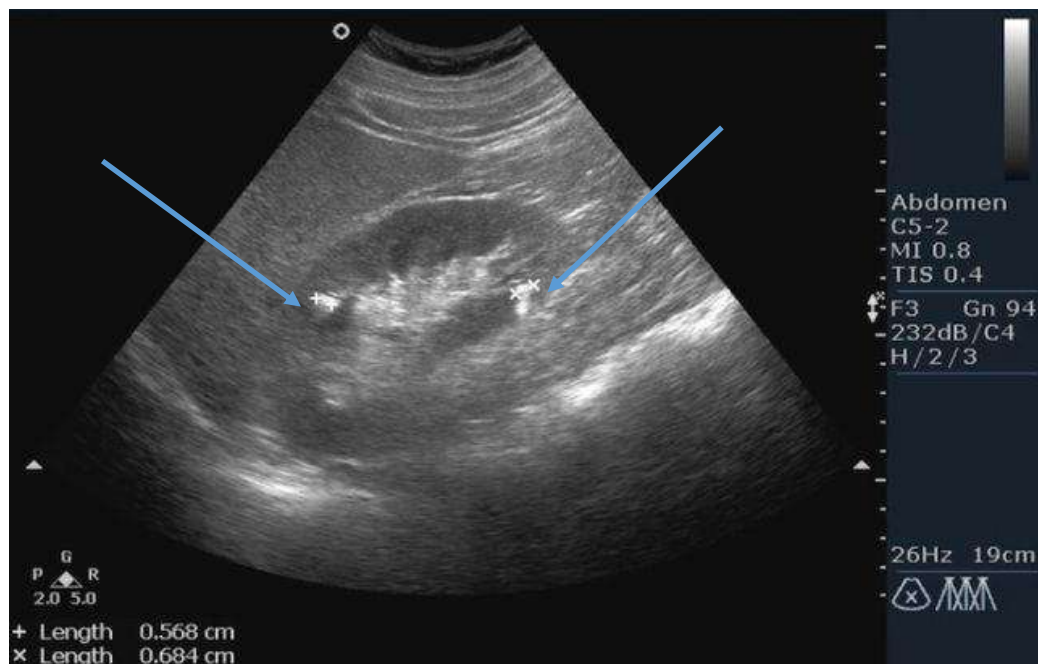


Рис.3.2 – УЗД-картина мікрокальцинозу нирки.

У групі хворих з тубулоінтерстиціальним нефритом виявлено структурні зміни паренхіми у вигляді підвищення її ехоцильності, порушень співвідношення паренхіми і чашечно-мискової системи, деформацію стінок чашково-мискової системи.

Усім пацієнтам з виявленими кальцієвими депозитами в нирках було проведено аналіз стану внутрішньониркової гемодинаміки за даними доплерографії нирок. Визначення основних показників доплерографії (з максимальною систолічною і мінімальною діастолічною швидкостями кровотоку, пульсаційного індексу та індексу резистентності) проводився на рівні сегментарних, міжчасточкових і дугових ниркових артерій. Оцінювали:

- наявність або відсутність стенозу ниркової артерії (за наявності стенозу всі решта дані були б недостовірними);
- периферичний кровотік;
- диференціацію кіркового і мозкового шару;
- стан дугових і сегментарних судин;

Аналіз доплерографічних даних показав (рис. 3.3), що зміни внутрішньониркової гемодинаміки виявляються достовірно частіше у хворих з поєднаною патологією нирок і СМА. Так, збіднення васкуляризації судин нирок – 23% (XXH I-II ст з СМА) та 67% (XXH III ст зі СМА) проти 19% (XXH без СМА) ($p < 0,05$); резистентність судин нирок – 35% (XXH I-II ст з СМА) та 59% (XXH III ст зі СМА) проти 21% у хворих з ізольованою XXH ($p < 0,05$).

Зміна доплерографічних показників нирок виявлена у 15% хворих з дизметаболічною нефропатією оксалатно-кальцієвого типу у поєднанні з СМА. При цьому відзначалася звивистість судин, незначне підвищення індексу резистентності стінок судин нирок, помірне збіднення васкуляризації на полюсах, зміна напрямку кровотоку, вузьке зрушення частот на тлі нормальних показників.

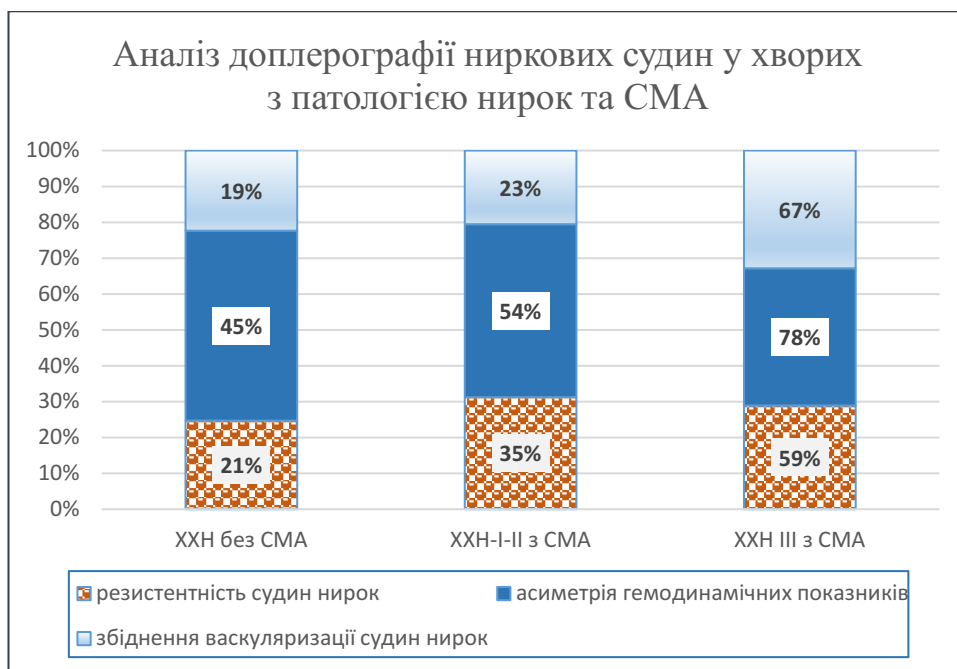


Рис.3.3 – Аналіз доплерографії судин нирок у хворих з поєднаною патологією нирок та СМА.

У групі хворих з тубулоінтерстиціальним нефритом, що мали кальцієві депозити в нирках виявлено зміни у всіх хворих, Це була асиметрія гемодинамічних показників, підвищення судинного опору, збіднення васкуляризації, турбулентність кровотоку, звивистість судин, стерта межа кіркового і мозкового прошарку нирок. У більшості випадків зустрічалося поєднання вказаних змін.

Відомо, що при гіпероксалурії відбувається активація мембранолітичних процесів в клітинах тубулоінтерстиціальної тканини нирок, а також проліферація інтерстицію нирок аж до розвитку фіброзу, що значно впливає на нирковий кровотік.

У пацієнтів з уролітіазом виявлено зміни гемодинамічних показників нирок також. У більшості випадків (79,5%) ці зміни мали двобічний характер, не дивлячись на візуалізацію конкрементів у чашечно-мисковій системі тільки однієї нирки. Даний факт підтверджує, що провідну роль у формуванні нефропатії при уролітіазі відіграє не конкремент, а обмінні порушення.

При співставленні доплерографічних ознак ренального процесу у хворих з поєднаною патологією нирок і СМА та тривалості захворювання виявлено, що підвищення резистентності судин нирок, асиметрія гемодинамічних показників, збіднення васкуляризації відзначалися у пацієнтів з тривалістю захворювання від 3 до 5 і більше років.

Таким чином, нами виявлена висока частота порушень гемодинаміки нирок у хворих з поєднаною патологією ШКТ, у даному випадку СМА, що повинно розглядатися як маркер ураження нирок при наявності СМА. Порушення гемодинаміки нирок асоціюють зі змінами доплерографічної картини нирок. Виявлений нами феномен підвищення резистентності стінок судин у обстежених нами пацієнтів, ймовірно, обумовлений ушкоджуючою дією мікрообструкції на паренхіму нирок.

В якості орієнтовного критерію стану метаболізму нами обрано добову екскрецію кальцію, щавлевої і сечової кислот, оскільки фракційний кліренс цих речовин є одним з точних показників діяльності проксимальних канальців нирок в умовах, що сприяють збереженню гломерулярної функції.

Співставлення функціонального стану нирок з характером змін оксалатно-кальцієвого і уратного обмінів при поєднаному ураженні нирок і СМА дозволило виявити залежність особливостей ураження нирок від типу порушення метаболізму. Найбільш виражені зміни тубулярних ниркових функцій виявлені у хворих з поєднанням гіперкальційурії і гіпероксалуриї.

При поєднанні гіперкальційурії з гіпероксалурією і при ізольованій гіперурикозурії у хворих було поєднання 2 -3 ознак тубулярної дисфункції, тоді як при нормальному варіанті обміну, а також при ізольованій гіперкальційурії, був тільки один з симптомів, що характеризує порушення функціонального стану нирок.

Нами проведено аналіз морфологічного дослідження біоптатів тонкої кишки, що проведені усім нашим пацієнтам зі СМА.

На фотографії 3.1 показано нормальну слизову тонкої кишки.

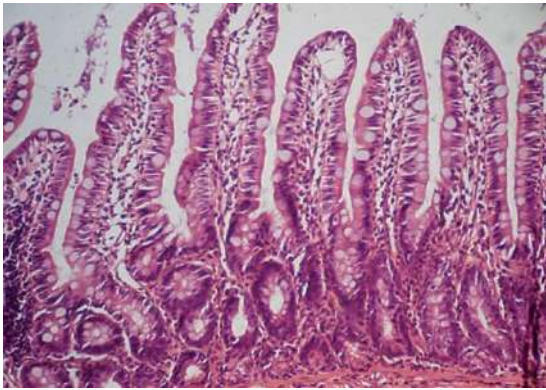


Фото 3.1. - здорові

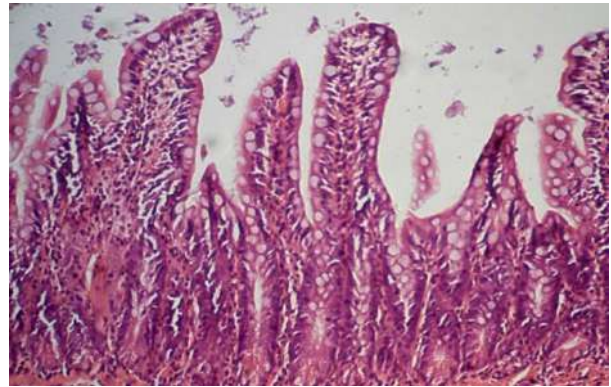


Фото 3.2 - СМА (легкий ступінь)

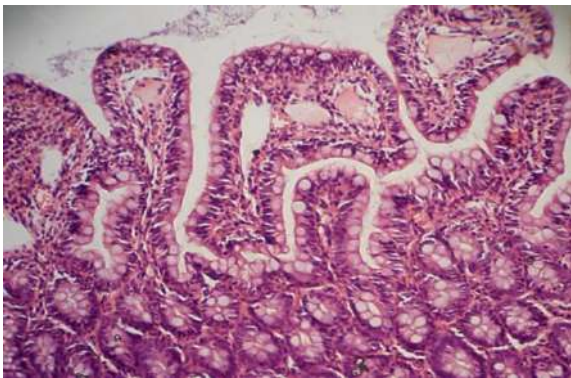


Фото 3.3 - СМА середній ступінь
важкості

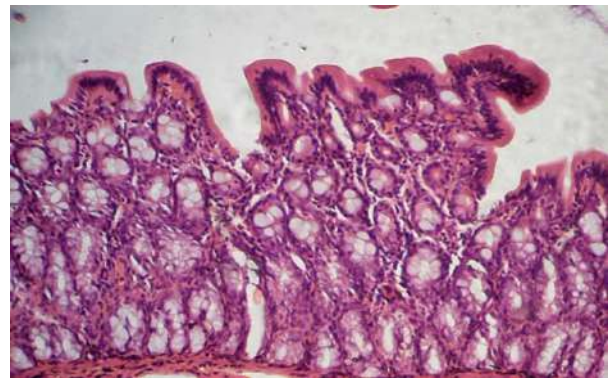


Фото 3.4. – СМА (важкий ступінь)

На фото 3.2. визначаються ділянки слизової оболонки з відносно незначними атрофічними та запальними змінами, але ворсинки тонкі субатрофічні, високі (співвідношення крипта:ворсина – 1:3), слабкий набряк, бокаловидних клітин мало. Стан та щільність клітинної інфільтрації не змінені. Щіткова облямівка ентероцита збережена. Дані зміни відповідають легкому ступеню морфологічних змін кишківника.

На фотографії 3.3. ми бачимо виражені ознаки субатрофічного єюніту: субатрофічне вкорочення та потовщення ворсин слизової оболонки (співвідношення крипта:ворсина – 1:2), у власній пластині слизової оболонки є вогнищеве та незначне підвищення щільності лімфоплазмочитарного інфільтрату, апікальне зниження ядер епітелію, звивистий контур ворсин, що відповідає середньому ступеню морфологічних змін. З важким ступенем морфологічних проявів (фото 3.4) СМА у нас був один пацієнт, цей ступінь

визначався дещо вкороченими ворсинами, деформованими, крипти дещо поглиблені. Слизова оболонка тонкої кишки тонка. Власна пластинка (строма) помірно набрякла, клітинна інфільтрація середнього ступеня мононуклеарними клітинами, мало бокаловидних клітин.

Необхідно відмітити, що морфологічні прояви не змінювалися в залежності від стадії ХХН.

Отже, в результаті даного дослідження виявлено, що найбільш вираженими клінічними симптомами у обстежених пацієнтів з ХХН на тлі СМА були: диспептичний синдром, болі в поперековій ділянці, дизурії, погіршення апетиту, нудота, астено-вегетативний синдром.

У хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА ранньою ознакою патологічного процесу органів сечової системи був сечовий синдром (77%) у вигляді, найчастіше, оксалатно-кальцієвої кристалурії. Морфологічні зміни наших пацієнтів були, в основному легкого та середнього ступеня морфологічних проявів і не змінювалися в залежності від стадії ХХН.

Зміни внутрішньониркової гемодинаміки виявляються достовірно частіше у хворих з поєднаною патологією нирок і СМА (43%), в порівнянні з хворими з ізольованими захворюваннями нирок (21%) ($p < 0,05$).

Висока частота порушень гемодинаміки нирок у хворих з поєднаною патологією ШКТ, у даному випадку СМА, що повинно розглядатися як маркер ураження нирок при наявності СМА.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Порушення метаболізму щавлевої кислоти та ураження нирок. В: Матеріали наук.-практ. конф. Нефрологія: up to date; 2019 Вер 26-27; Ужгород. Ужгород; 2019.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНО-ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Життєздатність організмів підтримується за рахунок високої активності антиоксидантної системи. Роль антиоксидантів зводиться до того, що у низьких концентраціях вони здатні ініціювати вільнорадикальні процеси, проявляючи при цьому прооксидантні властивості [34, 37, 38, 39]. Тоді як за їх надлишку вони пригнічують утворення вільних радикалів у живих організмах, проявляючи антиоксидантні властивості. Сполуки, які мають високу прооксидантну активність, здатні руйнувати біогенні системи і тому є основним інструментом апоптозу - запрограмованою смертю клітин живого організму [51, 67, 68, 70].

Цей процес властивий нормальним тканинам і відбувається, як правило, при побудові ліпідних мембранних структур, їх оновленні, у ході біосинтезу ряду гормонів [54, 64]. Але при патологічних процесах в організмі, зокрема, ураженні нирок та кишківника, вільнорадикальне окиснення (ВРО) може активізуватися [65, 71, 82]. Надмірна активація процесів ВРО призводить до порушення структури мембран, ліпідного та білкового обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, сприяє посиленню лізису, окисленню сульфгідрильних груп білків і призводить до розвитку структурних змін як в нирках так і в кишківнику захворюваннях нирок [66, 95, 100]. Регуляція стаціонарної концентрації пероксидів ліпідів у біологічних мембранах здійснюється внаслідок збалансованої взаємодії реакцій утворення цих продуктів — реакцій оксидації, а також механізмів контролю, які ведуть до пригнічення їх утворення, — реакцій антиоксидації [104, 111, 187].

Дослідження механізмів взаємообтяження та прогресування уражень нирок на тлі мальабсорбції є надзвичайно актуальною проблемою сьогодення

[120, 160, 204]. Все частіше почали діагностувати СМА, зокрема у пацієнтів з ускладненнями постковідного періоду, особливо з наявністю у них хронічного панкреатиту[127, 203]. Зростання кількості випадків дисметаболічних порушень в нирках, зокрема, порушення обміну щавелевої кислоти, також у більшості випадків обумовлено вищевказаними змінами. Дані літератури вказують на велику роль процесів оксидації у пошкодженні ниркових структур, особливо на тлі іншої серйозної патології, зокрема, СМА [132, 141]. Однак, досі не з'ясовано особливості та значущість пошкоджуючої дії ВРО у пацієнтів з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції.

Нами було досліджено стан ВРО ліпідів, білків та антиоксидантного захисту у хворих різного віку на хронічну хворобу нирок з наявністю оксалурії на тлі СМА. Контрольну групу склали пацієнти з СМА без ХХН та оксалурії. Всі обстежені були у віці від 32 до 64 років. Згідно соціально-економічного та демографічного розподілу за працездатними віковими групами експертів ООН[59], досліджуваних хворих розподілили на дві вікові групи: хворі основного працездатного віку (32-54 років) та хворі зрілого працездатного віку (55-64 років).

Результати проведених досліджень показали суттєву різницю в перебігу ВРО ліпідів та білків у крові хворих різного віку на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-II ст. з наявністю оксалурії на тлі СМА, що подано в таблиці 4.1.

З таблиці видно, що у сироватці крові досліджених хворих старшої вікової групи відмічається вірогідне збільшення вмісту альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Виявлено також, що найбільш вираженого характеру таких змін у порівнянні з контролем набули показники альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру ($p < 0,05$). Найвірогідніші зміни даних показників були, все ж, у хворих старшої вікової групи, що мали ХХН III ст. з оксалурією ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Вміст молекулярних продуктів ВРО у хворих на ХХН I-II та III стадій на тлі СМА залежно від віку ($M \pm m$, n)

Показники	Групи обстежених							
	Практично здорові особи		Контрольна група (СМА)		СМА з ХХН І-ІІ ст.		СМА з ХХН ІІІ ст.	
	Основний працездатний вік (n = 20)	Зрілий працездатний вік (n = 20)	Основний працездатний вік (n = 11)	Зрілий працездатний вік (n = 9)	Основний працездатний вік (n = 11)	Зрілий працездатний вік (n=12)	Основний працездатний вік (n = 10)	Зрілий працездатний вік (n = 11)
Альдегід- і кетондінітрофенілгідразони нейтрального характеру, ммоль/г білка	1,32±0,01	1,39±0,04	1,50±0,07*	2,12±0,05*/**	2,55±0,08*/^	3,58±0,13*/**/^	2,97±0,07*/**/×	4,48±0,15*/**/^/×
Альдегід- і кетондінітрофенілгідразони основного характеру, о.о.г./г білка	14,10±0,72	14,95±0,51	18,94±0,71*	20,24±0,54*	27,31±1,22*/^	34,74±1,21*/**/^	28,32±1,21*/**	36,14±1,17*/**/^
Малоновий альдегід, мкмоль/л	3,55±0,21	3,93±0,24	4,89±0,33	4,97±0,24*	6,11±0,33*/^	8,81±0,34*/**/^	6,66±0,33*/×	9,95±0,24*/**/^/×
<i>Примітка:</i> *: * - достовірність відмінностей ($p<0,05$) порівняно до норми у здорових осіб відповідно віку; **: ** - достовірність відмінностей ($p<0,05$) при порівнянні з контролем відповідно віку; ^ - достовірність відмінностей ($p<0,05$) при порівнянні між віковими групами всередині клінічної групи; ×-достовірність відмінностей ($p<0,05$) при порівнянні між групами ХХН I та ХХН II ст.								

Ці показники були достовірними як у порівнянні зі здоровими особами, так і у порівнянні з усіма іншими групами спостереження. Також відповідно відреагували показники альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів нейтрального (рівень зріс більш, як у 3 рази відносно норми) та основного характеру (у 2,4 рази). У хворих з наявністю ХХН І ст. з оксалурією рівень альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру порівняно з нормою підвищився відповідно в 2,6 та 2,3 разів ($p < 0,05$).

Також ці показники у пацієнтів з ХХН І ст. з оксалурією були вірогідно підвищеними також у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Показник МДА у досліджуваних групах набував змін також відповідно до стадій ХХН з оксалурією та залежав від вікової групи хворих (див. табл.4.1).

Отже, вміст МДА найбільше зростав у хворих на ХХН ІІ ст. з оксалурією старшої вікової групи, у порівнянні з відповідними даними здорових осіб ($p < 0,001$) та групи контролю ($p < 0,05$), а також у порівнянні з показниками хворих з ХХН І ст. з оксалурією ($p < 0,05$). У хворих з ХХН І ст. з оксалурією також спостерігалися вірогідні відмінності від норми ($p < 0,05$), а також даних групи контролю ($p < 0,05$) і мали вікові відмінності всередині даної досліджуваної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати показали, що інтенсивність процесів ВРО у пацієнтів з ХХН та оксалурією на тлі СМА певною мірою залежить від віку та стадії ХХН. У крові хворих з СМА без ХХН та оксалурії, що були групою контролю, показники ВРО більшою мірою змінювалися лише з боку альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру ($p < 0,05$). Найяскравіші зміни продемонстровано у хворих старшої вікової групи, що мали ХХН ІІ ст. з оксалурією.

Проаналізовано також результати дослідження системи антиоксидантного захисту (АОЗ), зокрема, глутатіону (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Вміст молекулярних продуктів АОЗ у хворих на ХХН I-II та III стадій з оксалурією на тлі СМА залежно від віку ($M \pm m, n$)

	Групи обстежених							
	Практично здорові особи		Контрольна група		CMA з ХХН I-II ст.		CMA з ХХН III ст.	
Показники	Основний працевдатний вік (n = 20)	Зрілий працевдатний вік (n = 20)	Основний працевдатний вік (n = 11)	Зрілий працевдатний вік (n = 9)	Основний працевдатний вік (n = 11)	Зрілий працевдатний вік (n = 12)	Основний працевдатний вік (n = 10)	Зрілий працевдатний вік (n = 11)
Gл-SH, ммоль/л	0,94±0,01	0,91±0,02	0,92±0,03*	0,71±0,02**	0,75±0,05*/***	0,62±0,03*/**/^	0,66±0,02*/**/×	0,50±0,02*/**/^/×
Глулатіонпероксидаза, ммоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.	154,43±6,55	150,61±5,59	140,99±6,99*	124,54±5,19*/^	110,99±6,25*	108,68±7,28*/**/^	110,31±6,13*/**	108,01±6,65*/**
Глулатіон-S-трансфераза, ммоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.	117,18±2,10	114,56±2,13	114,19±2,11	110,28±2,15*/^	109,41±4,33*	106,99±3,79*/**/^	101,11±4,10*/**	97,88±3,44*/**/×
<i>Примітка:</i>	*: - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно до норми у здорових осіб відповідно віку; **: - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем відповідно віку; ^: - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні між віковими групами всередині клінічної групи; ×: -достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні між групами ХХН І та ХХН II ст.							

Показано зниження вмісту глутатіону відновленого (Гл-SH) крові відносно показників практично здорових осіб в усіх групах хворих, відповідно ($p < 0,05$) в усіх групах. Необхідно відмітити, що у групі контролю (тільки СМА) рівень Гл-SH був також достовірно зниженим ($p < 0,05$). Вміст даного показника зазнавав найбільшого зниження в пацієнтів з ХХН II ст. та оксалурією – в 1,8 раза ($p < 0,05$). У хворих з ХХН I ст. та оксалурією вміст Гл-SH також був значно зниженим – у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з нормою. Найменшого зниження показники Гл-SH набули у хворих групи контролю, але вони, все ж, вірогідно відрізнялися від нормальних значень ($p < 0,05$). Такий результат може бути обумовлений тим, що у хворих без поєднаної патології розбалансованість оксидантно-протиоксидантного гомеостазу є менш істотною.

Показники ГПх зазнавали вірогідного зниження у всіх групах обстежених хворих ($p < 0,05$) та достовірно відрізнялися від норми у хворих контрольної групи ($p < 0,05$). Найбільше зниження рівнів ГПх було у пацієнтів з ХХН II ст. та оксалурією і не відрізнялося від показників з відповідними даними при ХХН I ст. з оксалурією ($p > 0,05$) (табл. 4.2).

Вміст ГsT зменшувався також відповідно. Найнижчими показники ГsT були у хворих на ХХН II ст. з оксалурією старшої вікової групи ($p < 0,05$).

Таким чином, ХХН (пієлонефрит) з оксалурією супроводжується значним підвищенням вмісту в крові продуктів ВРО, а саме альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів, особливо нейтрального характеру, кінцевого продукту ВРО ліпідів – малонового діальдегіду, а також достовірним зниженням показників системи антиоксидантного захисту, що найбільше проявилось у хворих на ХХН (пієлонефрит) з оксалурією старшої працездатної вікової групи.

Нами проведено аналіз співвідношень між показниками ВРОЛ, добовою протеїнурією та ступенем оксалурії у пацієнтів з СМА та ХХН I-II-III ст. Виявлено наявність кореляційних зв'язків між рівнем ступенем оксалурії та

вмістом ГЛ-SH крові та у вигляді обернено пропорційної кореляційної залежності середньої сили ($r = -0,49$), ступенем оксалурії та рівнем ГПх ($r = -0,48$), прямий кореляційний зв'язок між ступенем оксалурії та рівнем МДА крові ($r = 0,66$), а також відповідно з АКДФГ-Н ($r = 0,69$) (рис. 4.1).

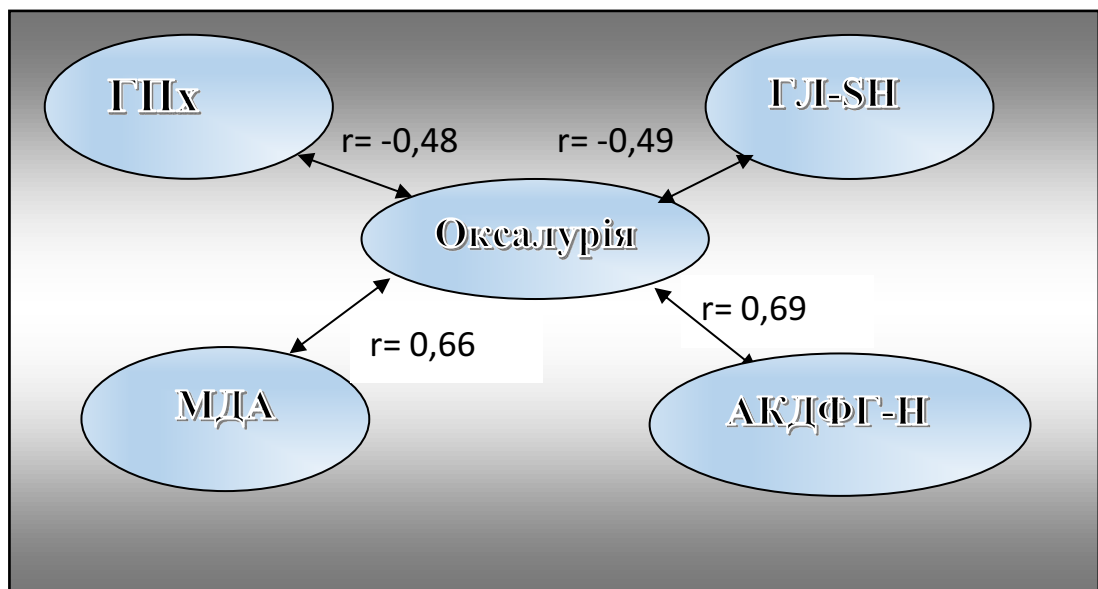


Рисунок 4.1 – Кореляційні зв'язки між показниками системи ВРОЛ та ступенем оксалурії

Також кореляційну залежність виявлено між ступенем морфологічних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки у хворих на СМА (легкого, середнього ступеня) та ГЛ-SH у вигляді обернено пропорційного кореляційного зв'язку середньої сили ($r = -0,47$), МДА крові – у вигляді сильної кореляції ($r = 0,79$) та АКДФГ-Н крові – також сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,75$) (рис. 4.2).

Це вказує на велике значення дисбалансу в системі ВРОЛ та АОС для розвитку та прогресування взаємообтяженого процесу у хворих на ХХН на тлі СМА.

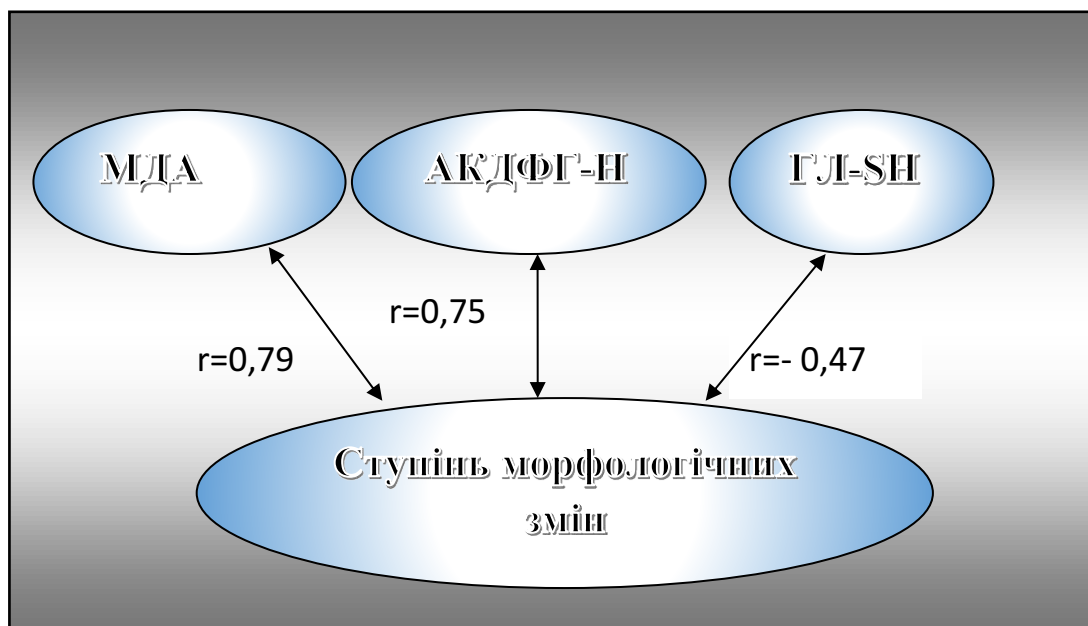


Рисунок 4.2 – Кореляційні зв'язки між показниками системи ВРОЛ та ступенем морфологічних змін.

Отже, суттєвим фактором розвитку та прогресування ХХН з оксалурією у хворих на тлі СМА є зростання інтенсивності процесів ВРО ліпідів та окиснювальної модифікації білків сироватки крові (переважно за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру).

Декомпенсація механізмів адаптації у хворих на ХХН з оксалурією на тлі СМА відбувається внаслідок істотного зменшення рівнів показників антиоксидантного захисту.

Найбільш істотні зміни оксидантно-протиоксидантного дисбалансу відбулися у хворих на ХХН III ст. з оксалурією, що у більшій мірі проявилось у пацієнтів старшої працездатної вікової групи.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Шкарутяк АЄ. Характеристика вільнорадикального ушкодження та стану антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Клінічна та експериментальна патологія, 2021;20(3):68-74. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.10

2. Шкарутяк АЄ. Динаміка вмісту молекулярних продуктів ВРО у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021,с. 161-2.
3. Шкарутяк АЄ. Дисбаланс окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного медичного університету «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 165-6.
4. Шкарутяк АЄ. Особливості порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали XI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2019 Жов 28-29; Харків. Харків; 2019.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ β_2 -МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

β_2 -мікроглобулін (β_2 -мкг) наявний на поверхні ядровмісних клітин у якості легкого ланцюга антигена головного комплексу гістосумісності – HLA. Його рівень у крові відображає проліферацію лімфоцитів, де він міститься у великій кількості. Елімінується із крові β_2 -мкг у нирках, де він підлягає фільтрації, а потім – практично повній реабсорбції та катаболізму в проксимальних канальцях нирок. У нормі в сечі виявляються лише слідові кількості β_2 -мкг.

Важливим діагностичним дослідженням багатьох захворювань, особливо в нефрології, є визначення рівня низькомолекулярного білка β_2 -мкг організмі людини.

Отже основним органом виведення β_2 -мкг з організму є нирки, а позаренальний шлях його виведення не доведено. Тому цей білок є інформативним в діагностиці уражень нирок. Добова динаміка даного білка в нормі є стабільною, а також не виявлено статевих відмінностей концентрації β_2 -мкг в крові. Екскреція β_2 -мкг з сечею не залежить від обсягу діурезу, обсягу та якості вживаної їжі, стану гідратації, психічного статусу, артеріального тиску, стану будь-яких м'язів, і тільки порушення процесів канальцевої реабсорбції та катаболізму визначають коливання його рівня в сечі. В літературі відмічено високу специфічність цього тесту.

Важливість для клініки визначення концентрації β_2 -мкг обумовлена також тим, що за його допомогою можливим є виявлення ураження як клубочків нирок, так і канальцевих структур. Оскільки β_2 -мкг повністю реабсорбується проксимальним канальцями, виявлення підвищеної його

концентрації в сечі може свідчити про залучення каналцевих структур в розвиток патологічного процесу.

Виходячи з даних проведених нами досліджень з метою визначення наявності та характеру ураження нирок при СМА ми визначили концентрацію β_2 -мкг в крові і сечі досліджуваних хворих.

Таблиця 5.1- Вміст β_2 -мікроглобуліну в крові та сечі хворих на СМА на тлі хронічної хвороби нирок ($M \pm m$, n)

Показник	Здорові (20 осіб)	I група (23 осіб)	II група (21 осіб)	III група (22 особи)	IV група (21 осіб)
β_2 -мкг крові (мкг/мл)	$1,37 \pm 0,02$	$1,36 \pm 0,03$	$1,37 \pm 0,05$	$1,85 \pm 0,02^{*^{\wedge}''}$	$2,92 \pm 0,03^{*^{\wedge}''\times}$
β_2 -мкг сечі (мкг/мл)	$0,19 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,03^{*^{\wedge}''}$	$1,28 \pm 0,04^{*^{\wedge}''}$
Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні зі здоровими ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою '' - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою × - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою					

З таб.5.1 видно, що β_2 -мкг крові був вірогідно вищий за норму тільки у III та IV групах дослідження ($p < 0,05$), тобто у хворих, що мали виражену стабільну ниркову недостатність як без СМА, так і з наявністю СМА.

Дуже цікавим було те, що у хворих з СМА та ХХН III ст. показники вірогідно відрізнялися ($p < 0,05$).

Виходить, що наявність СМА погіршує перебіг ХХН III стадії. Можливо, це відбувається через наявність запального процесу в кишківнику.

Але рівень β_2 -мкг сечі у пацієнтів з СМА та ХХН III стадії не відрізнявся від даного показника у хворих з ХХН III стадії без СМА ($p > 0,05$). Тобто, можна передбачити, що рівень β_2 -мкг сечі не залежить від наявності СМА.

Для наглядного підтвердження результати показані на рис. 5.1. Ми бачимо, як змінюється відносно норми та даних I та II груп рівень β_2 -мкг в

крові у хворих на ХХН тільки III та IV групах, тобто як зі СМА ($p < 0,05$), так і без СМА ($p < 0,05$).

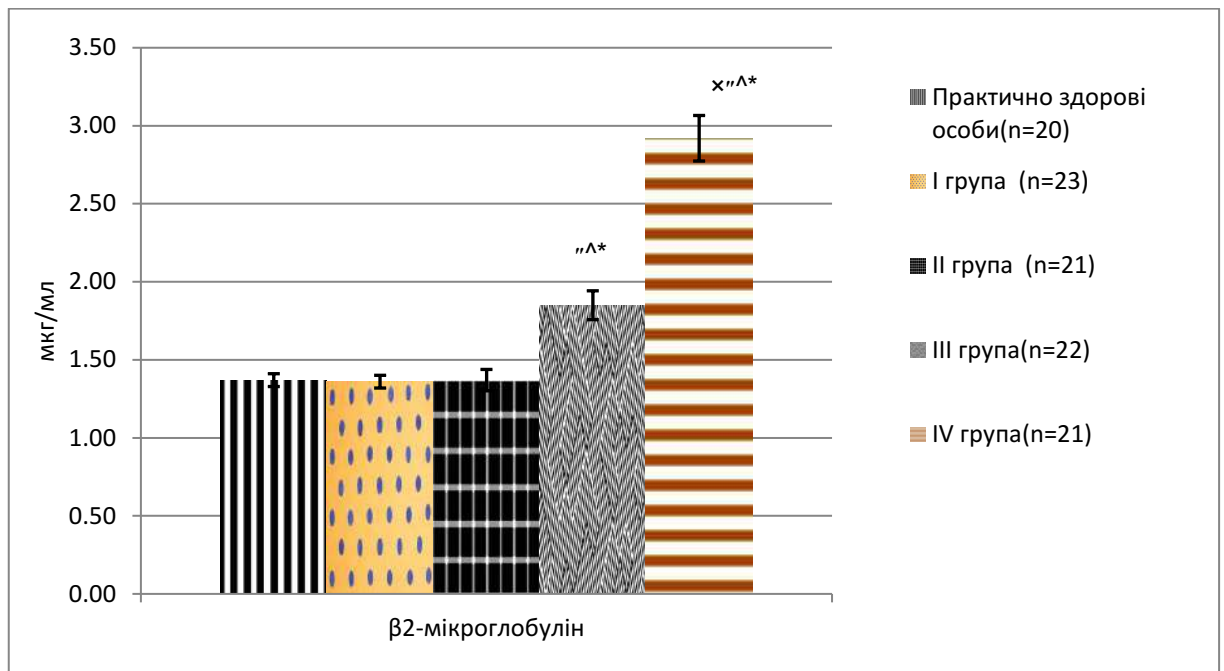


Рис. 5.1. Характеристика вмісту β_2 -мкг в крові у хворих на СМА з ураженням нирок (мкг/мл)

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з даними здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з даними I групи

" - $p < 0,05$ при порівнянні з даними II групи

× - $p < 0,05$ при порівнянні з даними III групи

На рис.5.1 чітко видно, що вміст β_2 -мкг в крові хворих III групи достовірно нижчий за його рівень у IV групі дослідження ($p < 0,05$). Також видно, що вміст β_2 -мкг крові хворих двох останніх груп достовірно вищий, ніж його показники у перших двох групах дослідження ($p < 0,05$). Відмічається також відсутність суттєвих змін порівняно з нормою у хворих I і II досліджуваних груп ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту β_2 -мкг в сечі у хворих на СМА без ураження нирок не показало достовірних змін у порівнянні з практично здоровими особами ($p > 0,05$).

Добре видно наглядно зміни показників β_2 -мкг сечі хворих на ХХН з наявністю СМА (рис.5.2).

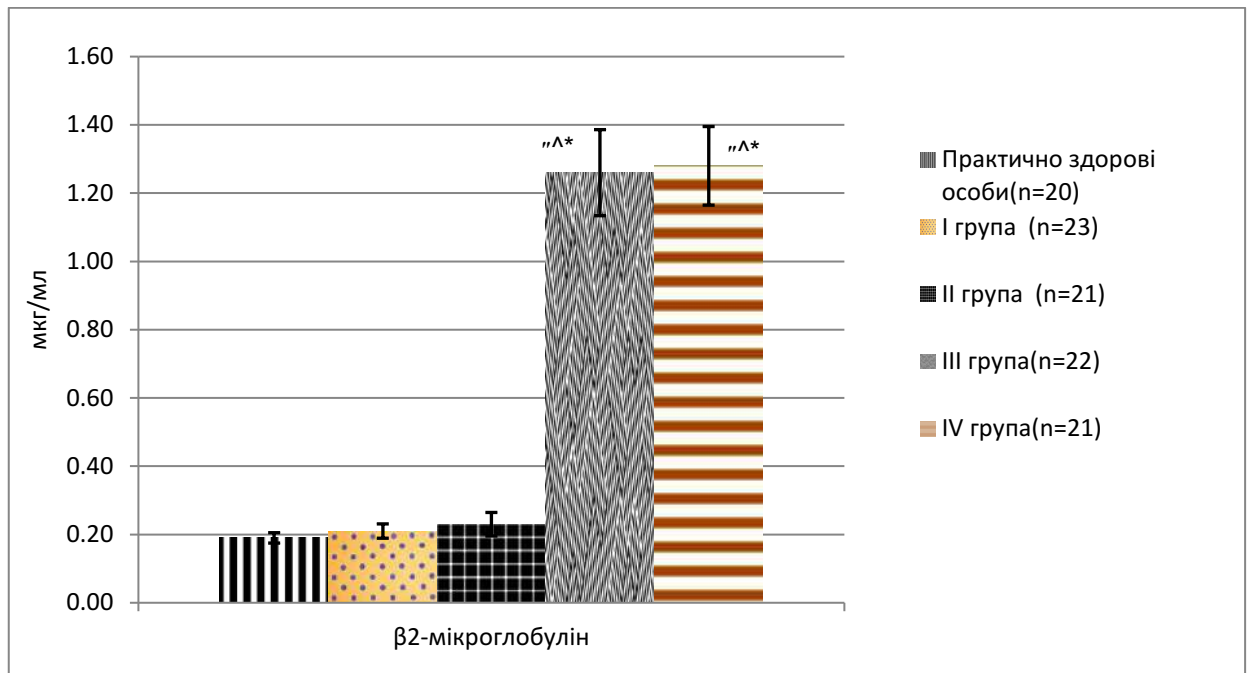


Рис. 5.2. Характеристика вмісту β_2 -мкг в сечі у хворих на СМА з ураженням нирок (мкг/мл)

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з даними здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з даними I групи

" - $p < 0,05$ при порівнянні з даними II групи

Як видно, вміст β_2 -мкг в сечі хворих I та II груп практично не відрізняються від норми ($p > 0,05$). А його показники в сечі хворих двох останніх груп вірогідно збільшені у порівнянні з показниками групи практично здорових осіб ($p < 0,05$) та I і II груп досліджуваних пацієнтів ($p < 0,05$).

При чому на рисунку 5.2 чітко видно, що рівні β_2 -мкг сечі не мають достовірної різниці між III та IV групами дослідження ($p > 0,05$).

Нами проведено дослідження кореляційної залежності між показниками β_2 -мкг крові та сечі з важливими маркерами прогресування хвороб нирок – добовою протеїнурією та ШКФ досліджуваних хворих.

Так, на рис. 5.3 показано виявлений нами сильний непряний кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг крові та ШКФ ($r = -0,69$) ($p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем β_2 -мкг крові та показниками добової протеїнурії ($r = 0,55$) ($p < 0,05$) (рис.5.3).

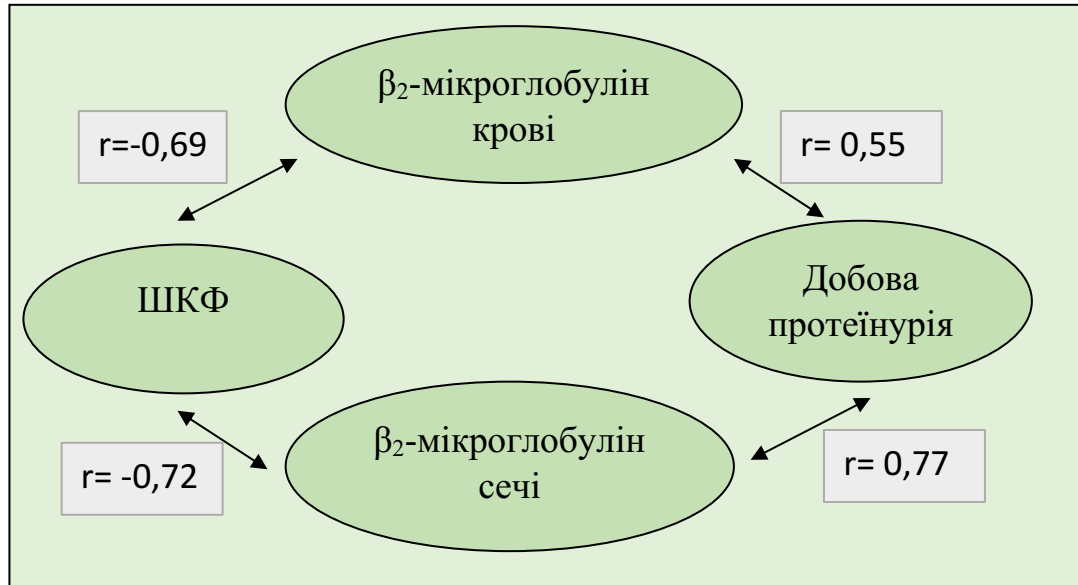


Рис. 5.3. Кореляційні зв'язки між показниками β_2 -мкг крові та сечі, ШКФ та добової протеїнурії у хворих на СМА з ураженням нирок.

На рисунку 5.3 також добре видно виявлену нами зворотню сильну кореляцію між рівнем β_2 -мкг сечі та ШКФ ($r = -0,72$) ($p < 0,05$) та пряму сильну кореляцію між показниками β_2 -мкг сечі та добовою протеїнурією ($r = 0,77$) ($p < 0,05$).

Нами проведено дослідження кореляційних зв'язків між рівнем β_2 -мкг крові та показниками ВРО і АОЗ (рис. 5.4).

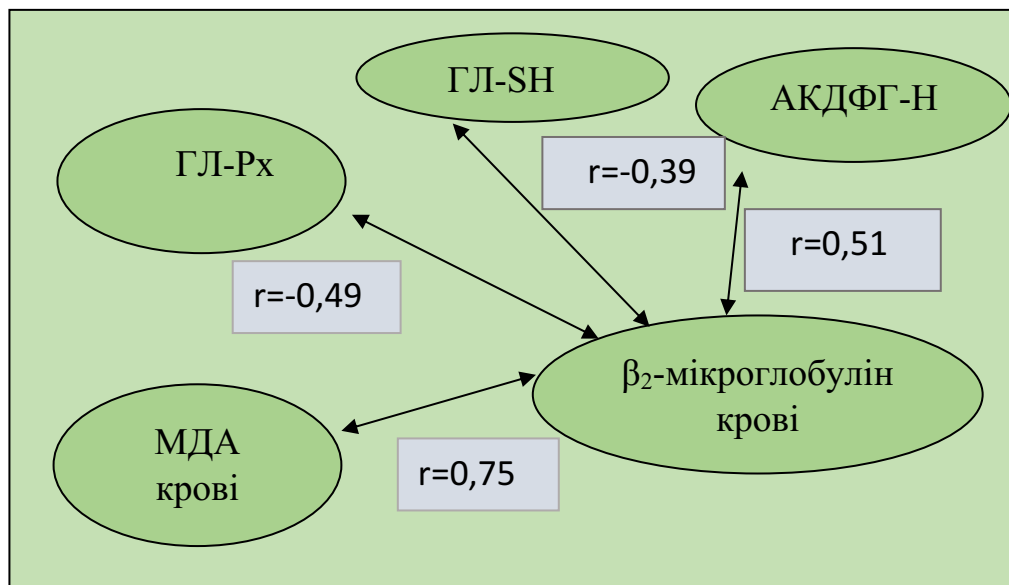


Рис. 5.4. Кореляційні зв'язки між β_2 -мкг крові та показниками АОЗ та ВРО у хворих на СМА з ураженням нирок

Виявлено сильний прямий зв'язок між рівнем β_2 -мкг та МДА крові ($r=0,75$) ($p<0,05$), зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили між β_2 -мкг крові та ГЛ-SH ($r=-0,39$) ($p<0,05$), зв'язок середньої сили між вмістом β_2 -мкг крові та показниками ГЛ-Rx ($r=-0,49$) ($p<0,05$) та зв'язок середньої сили між показниками β_2 -мкг крові та АКДФГ-Н ($r=0,51$) ($p<0,05$) (рис.5.4).

Також цікаво було визначити зв'язки між β_2 -мкг сечі та основними маркерами ураження нирок. А також з рівнем оксалатурії. (рис.5.5; 5.6; 5.7).

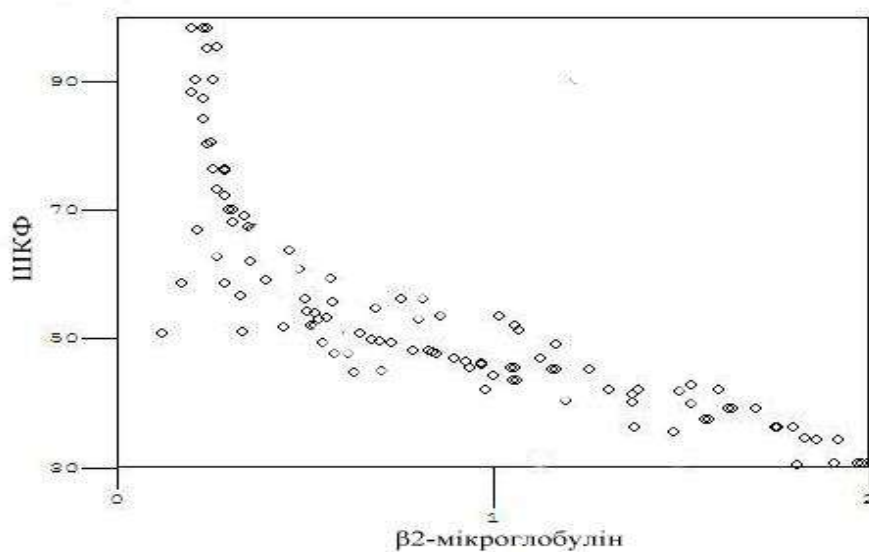


Рис. 5.5. Кореляційні зв'язки між показниками β_2 -мкг сечі, ШКФ у хворих на СМА з ураженням нирок

Так, ми виявили прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями β_2 -мкг сечі та добової протеїнурії ($r=0,59$) ($p<0,05$) (рис.5.5).

Це доводить, що вміст β_2 -мкг в сечі хворих на ХХН має велике значення для процесів фільтрації в нирках, що визначають стадію хронічної хвороби нирок.

Нами досліджено також кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг сечі та іншого важливого маркера прогресування хвороб нирок – добової протеїнурії (рис.5.6).

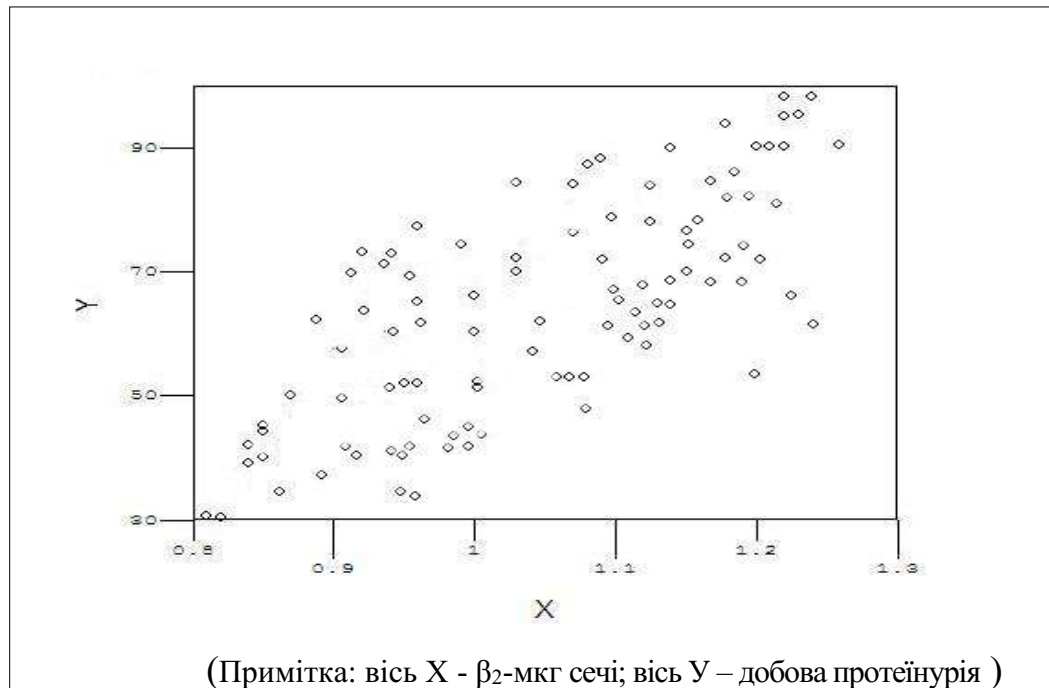


Рис. 5.6. Кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг сечі та добової протеїнурії у хворих на СМА з ураженням нирок

На рисунку 5.6 ми бачимо прямий сильний кореляційний зв'язок між між рівнем β_2 -мкг сечі та МДА сечі ($r=0,73$) ($p<0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу між β_2 -мкг сечі та показниками оксалатурії виявлено прямий зв'язок середньої сили ($r= 0,59$) ($p<0,05$) (рис.5.7).

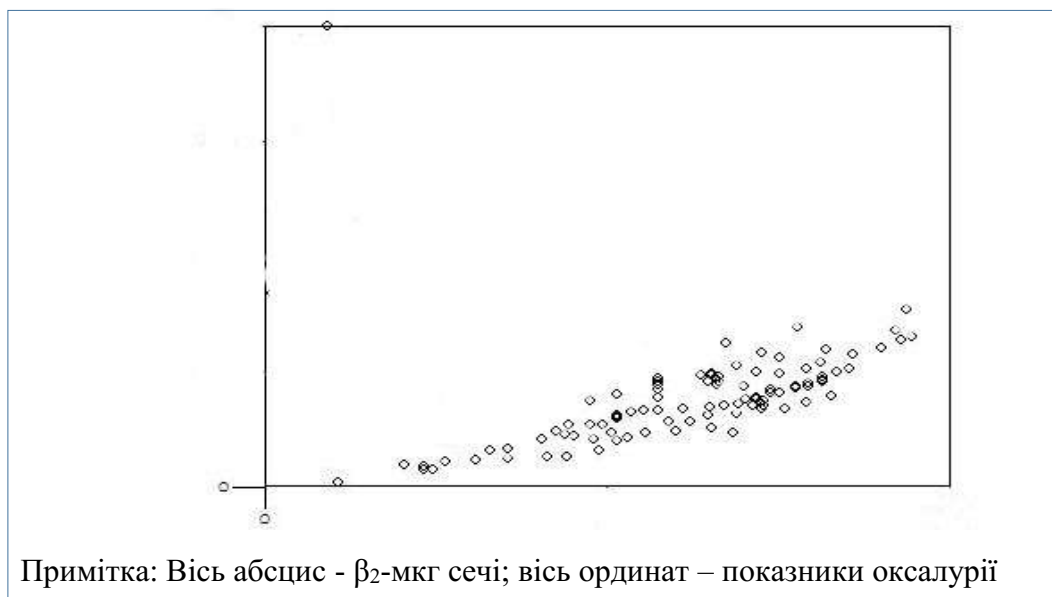


Рис.5.7. Кореляційний зв'язок між β_2 -мкг сечі та показниками оксалатурії

На нашу думку, важливо було також дослідити кореляційні зв'язки між вмістом β_2 -мкг сечі та показниками ВРО та АОЗ.

При дослідженні виявлено зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем β_2 -мкг сечі та ГЛ-SH ($r=-0,36$) ($p<0,05$), та зв'язок середньої сили між вмістом β_2 -мкг сечі та показниками ГЛ-Px ($r=-0,45$) ($p<0,05$) (рис.5.8).

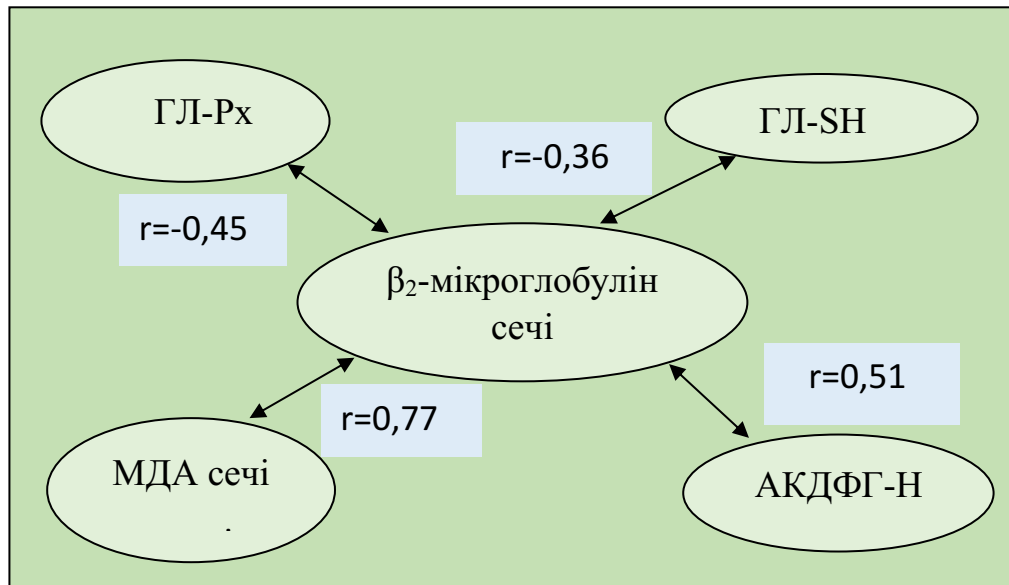


Рис.5.8. Кореляційні зв'язки між β_2 -мкг крові та показниками АОЗ та ВРО у хворих на СМА з ураженням нирок

Також виявлено прямий зв'язок середньої сили між β_2 -мкг сечі та АКДФГ-Н ($r=0,51$) ($p<0,05$) та прямий сильний зв'язок між вмістом β_2 -мкг сечі та МДА сечі ($r=0,77$) ($p<0,05$) (рис.5.8).

Результати дослідження показали, що у хворих на СМА з наявністю ХХН III стадії з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою зростання показника β_2 -мкг в крові та сечі було значно більшим у порівнянні з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. Подібні зміни спостерігались у хворих з інтерстиціальним нефритом.

Так, рівень β_2 -мкг в крові у хворих на СМА з ураженням нирок з нефрокальцинозом був у межах $3,11\pm0,05$ мкг/мл, що є достовірно вищим

показником за такий у хворих на СМА з сечокам'яною хворобою ($2,71 \pm 0,02$ мкг/мл) ($p < 0,05$), та ізольованою оксалурією ($2,59 \pm 0,04$ мкг/мл) ($p < 0,05$).

Вміст β_2 -мкг в сечі у хворих на СМА з нефрокальцинозом з ХХН ІІІст. ($2,19 \pm 0,02$ мкг/мл) був достовірно вищим у порівнянні з показниками β_2 -мкг сечі хворих з сечокам'яною хворобою ($1,88 \pm 0,02$ мкг/мл) ($p < 0,05$), та хворих з ізольованою оксалатурією ($1,99 \pm 0,01$ мкг/мл) ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на СМА за наявності ХХН виявлено достовірне підвищення показників β_2 -мкг як в крові, так і в сечі. З прогресуванням ХХН та зниженням функціональної здатності нирок рівні β_2 -мкг стрімко зростають. Вміст β_2 -мкг в крові та сечі є високочутливими маркерами виявлення прогресування хвороби нирок при СМА. Зростання рівня β_2 -мкг крові у хворих на СМА з ураженням нирок (ХХН) вказує на коморбідність даних патологічних станів. Даний метод може використовуватись для ранньої діагностики прогресування обох патологічних станів при їх поєднанні, особливо прогресування ХХН у хворих з наявністю СМА.

Таким чином, динаміка вмісту β_2 -мкг в крові та сечі має суттєві зміни відповідно до прогресування ХХН та є найбільш вираженою у хворих з СМА та ХХН ІІІ стадії.

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ ТА ВІТАМІНІВ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Кальцій є незамінним елементом у харчуванні людини, він має високу біологічну активність, є основним структурним компонентом кісток скелета та зубної тканини, а також виконує ряд інших важливих функцій (важливий компонент згортання крові, обмінних процесів нервово-м'язової збудливості та проникності клітинних мембран). Процес акумуляції іонів кальцію в клітинах пов'язаний з перенесенням електронів та накопиченням неорганічного фосфату. Але кальцій відноситься до важкозасвоюваних елементів. Лужне середовище тонкого відділу кишечника сприяє утворенню важкозасвоюваних сполук кальцію і лише вплив жовчних кислот дозволяє перевести кальцій у засвоюваний стан та успішно абсорбуватися у тонкому відділі кишечника.

Засвоюваність кальцію залежить також від його співвідношення з іншими компонентами їжі, в першу чергу з жирами, магнієм та фосфором. Надлишок фосфору погіршує кальцієвий баланс, зменшуючи його всмоктування та збільшуючи виділення. Фізіологічно нормальним є співвідношення кальцію та фосфору в їжі 1:2. Регулятором цього співвідношення є вітамін D, який встановлює оптимальний баланс між кальцієм та фосфором у крові.

Серед факторів, що регулюють обмін кальцію та фосфору дуже важливе місце належить гормонам паращитовидних залоз - паратгормону і кальцитоніну - гормону парафолікулярного апарату щитовидної залози, а також вітаміну D, котрий у даний час відносять до групи секостероїдних гормонів. Паратиреоїдний гормон підвищує вміст кальцію та знижує вміст фосфору (фосфатів) в крові. Антагоністом паратгормону є кальцитонін, що спричиняє зниження концентрації кальцію в крові. Органами-мішенями для паратгормону є скелет та нирки, окрім того паратгормон виявляє вплив на кишківник, де він посилює всмоктування кальцію. В кістках паратгормон (ПТГ) активує

резорбтивні процеси. Резорбція кісткового мінералу - оксиапатиту — супроводжується надходженням кальцію та фосфору в кров, які входять до його складу. З даним ефектом паратгормону пов'язане підвищення кальцію в крові. Одночасно з розчиненням кісткового мінералу відбувається резорбція органічного матриксу кістки, що складається, основним чином, з колагенових волокон і глікозаміногліканів. В процесі резорбції залучаються також і неколагенові білки, зокрема остеокальцин (ОК). В нирках паратгормон суттєво зменшує реабсорбцію фосфору в проксимальних канальцях нирок та дещо збільшує реабсорбцію кальцію. Значне зростання екскреції фосфату з сечею спричиняє зниження вмісту фосфору в крові. Важливою стороною дії паратгормону є стимуляція утворення в нирках активного метаболіту вітаміну D — 1, 25 диоксихолекальциферолу. Ця сполука у значно більшій мірі збільшує всмоктування кальцію з кишечника, ніж сам вітамін D. Таким чином, дія паратгормону на всмоктування кальцію з кишечника може бути не прямою. Пептидний гормон - кальцитонін (КТ), - є у фізіологічних умовах антагоністом паратгормону, тормозить резорбтивні процеси у кістковій тканині. Гіпокальціємічний та гіпофосфатемічний ефекти кальцитоніну обумовлені його здатністю подавляти резорбцію кісткового мінералу, крім того кальцитонін впливає на органічний матрикс кісток, подавляє розпад колагену. Враховуючи важливу кальційрегулюючу роль паратгормону і кальцитоніну, нами проведено оцінку рівнів ПТГ і КТ у сироватці крові досліджуваних хворих, а також вміст неколагенового білка - остеокальцину, що відіграє важливу роль у формуванні органічного матриксу кісткової тканини. А також враховуючи важливе значення визначення співвідношення Са та Р у крові, а також у відповідно до поставлених завдань даної роботи, було досліджено пацієнтів з синдромом мальабсорбції на тлі ХХН. Виявляли рівень кальцію та фосфору крові, їх ниркову екскрецію із сечею. Одночасно досліджували рівень кальційрегулюючих гормонів у крові - паратгормону та кальцитоніну, що дозволяло оцінити гормональний вплив (вторинний гіперпаратироїдизм) на

фосфорно-кальцієвий метаболізм. Пацієнтів було розподілено на групи: I група (23 осіб) – ХХН-I-II ст. без СМА; II група (21) ХХН-I-II ст. з СМА; III група (22) – ХХН III ст. без СМА; IV група (21)– ХХН III ст. з СМА. Також було обстежено 20 здорових осіб відповідного віку. Окремо було обстежено також групу хворих на СМА без наявності ХХН (20 осіб).

Дослідження показало, що у всіх хворих з СМА на тлі ХХН були виражені кальцієві порушення. Гіпокальціємія спостерігалася в групі хворих на ХХН-I-II ст. з СМА ($p<0,05$). У I групі рівень кальцію вірогідно не відрізнявся від норми ($p>0,05$). У хворих на ХХН-III ст. без СМА рівень кальцію був знижений ($p<0,05$), що, напевне, пов'язано з порушенням реабсорбції кальцію, внаслідок значного порушення функції нирок, а у пацієнтів з ХХН-III ст. з СМА даний показник був значно зниженим ($p<0,05$), що пояснюється як порушенням процесів реабсорбції, так і порушенням всмоктування. Зміни рівнів паратгормону та остеокальцину виявлені у IV групі хворих ($p<0,05$). У даних пацієнтів спостерігалися деякі прояви остеопорозу при проведенні рентгенологічного дослідження (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1. - Характеристика вмісту кальцію, фосфору та гормонів остеометаболізму у хворих з СМА на тлі хронічної хвороби нирок ($M\pm m, n$)

Показники	Групи хворих				
	Здорові (20 осіб)	I група (23 осіб)	II група (21 осіб)	III група (22 особи)	IV група (21 осіб)
Кальцій крові (ммоль/л)	2,20±0,03	2,25±0,05	1,85±0,02*	1,82±0,01*	1,80±0,03*
Кальцій сечі (ммоль/добу)	4,25±2,34	3,95±1,37	4,01±1,98	1,04±0,9*	0,97±0,88*
Фосфор крові (ммоль/л)	0,81±0,39	0,81±0,14	0,82±0,13	0,99±0,21*	1,33±0,11*
Остеокальцин (нг/л)	25,4±61,98	72,23±4,28	73,03±1,11	78,87±1,16	98,23±0,14*
Паратгормон (пг/мл)	9,85±66,94	45,38±10,11	59,52±9,23	51,99±8,65	91,56±9,11*
Кальцитонін (пг/мл)	7,22±11,91	8,68±2,12	8,02±2,34	7,99±3,02	8,71±2,86

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою здорових осіб

Показники кальцію в добовій сечі були зниженими у III та IV групах хворих ($p < 0,05$), що вказує на порушення функціональних можливостей нирок за умови ХХН III стадії. Рівень кальцитоніну у всіх пацієнтів вірогідно не змінювався ($p > 0,05$). Показники неорганічного фосфору були підвищеними у пацієнтів з ХХН III ст. як із СМА ($p < 0,05$), так і без СМА ($p < 0,05$), у решти груп хворих показники неорганічного фосфору не змінювалися ($p > 0,05$). Це вказує на те, що коморбідність з ХХН може погіршувати перебіг СМА.

Показники вмісту кальцію і фосфору у хворих із СМА без ХХН були схожими на значення II групи. Рівень кальцію дещо відрізнявся від норми ($p < 0,05$), а рівень фосфору вірогідно не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) (рис. 6.1).

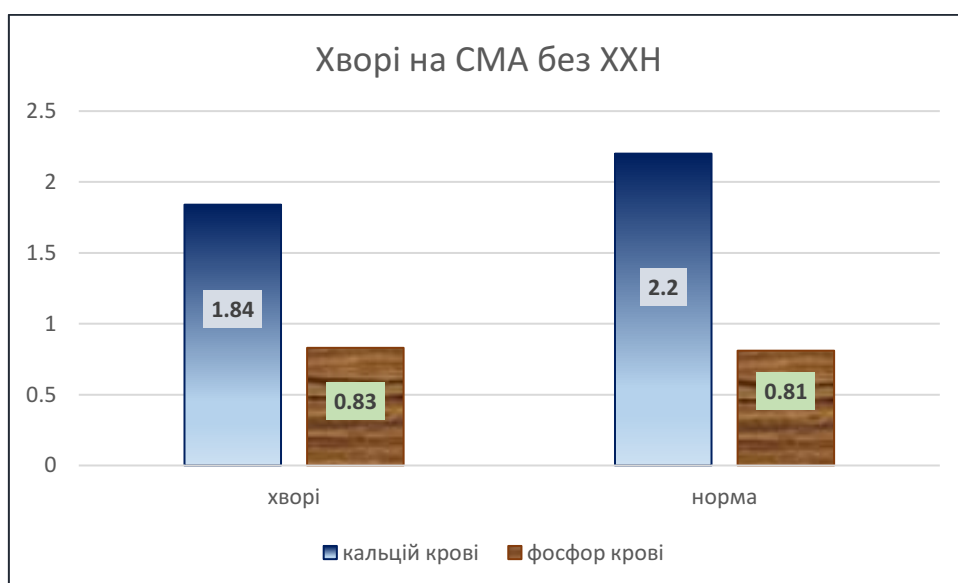


Рисунок 6.1 – Характеристика вмісту кальцію і фосфору у сироватці крові хворих на СМА без ХХН.

Щодо екскреції кальцію та фосфору у групі хворих на СМА без ХХН, слід вказати, що значення показників кальцію та фосфору не відрізнялися від нормальних показників ($p > 0,05$) (рис. 6.2). Отже рівень неорганічних фосфатів не змінюється без наявності ХХН III ст. Так, як у хворих з СМА та ХХН I-II ст. вищевказаних змін вмісту фосфору не спостерігалось.

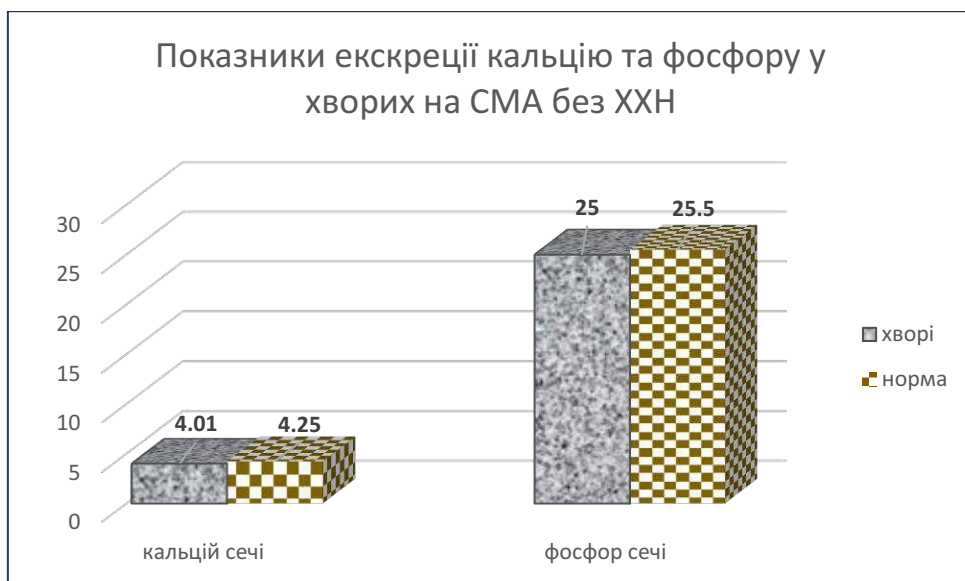


Рисунок 6.2 – Характеристика екскреції кальцію і фосфору у сечі хворих на СМА без ХХН.

Необхідно вказати, що у хворих з наявністю оксалурії ситуація була дещо складнішою.

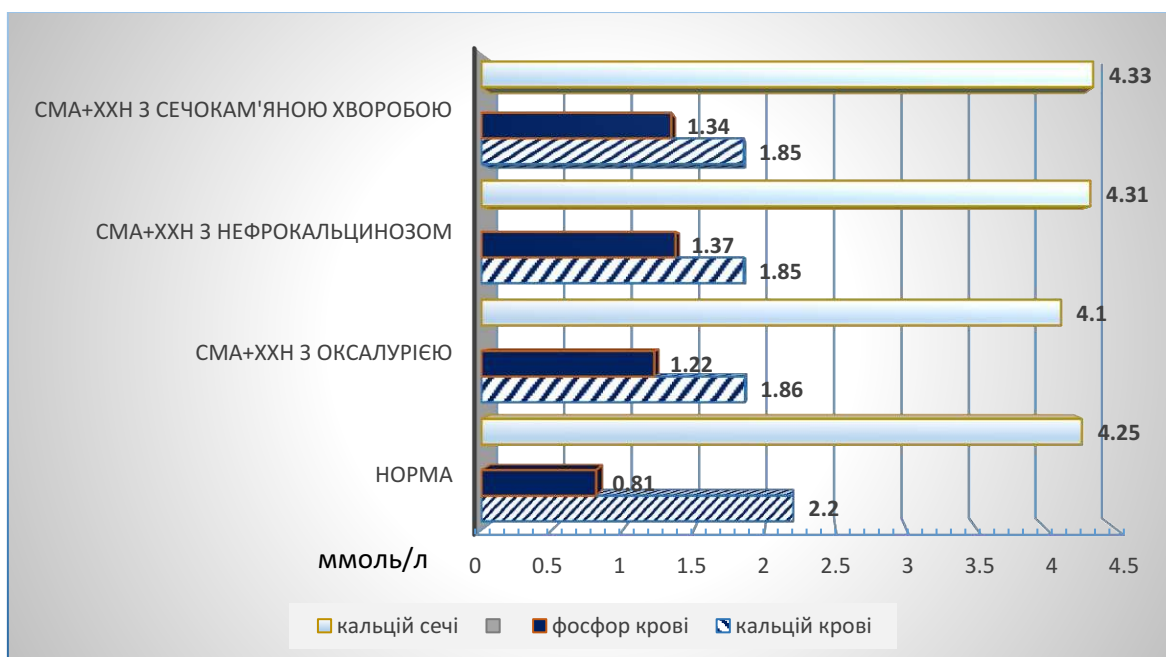


Рисунок 6.3 – Характеристика вмісту кальцію в крові та сечі та фосфору крові хворих на СМА з ХХН та оксалатурією.

Отже, у хворих з СМА та ХХН з наявністю оксалурії показники кальцію крові були в межах попередньодосліджених (див. табл. 6.1) і вірогідно не

змінювалися залежно від наявності нефрокальцинозу чи сечокам'яної хвороби. А от вміст кальцію в сечі дуже знижувався, особливо у хворих з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою (відповідно $0,75 \pm 0,86$ ммоль/л та $0,77 \pm 0,88$ ммоль/л), що було вірогідно менше як нормальних показників кальцію сечі ($4,25 \pm 2,34$ ммоль/л) ($p < 0,05$), так і у хворих без оксалурії та депозитів ($2,03 \pm 0,89$ ммоль/л) ($p < 0,05$) (рис. 6.3).

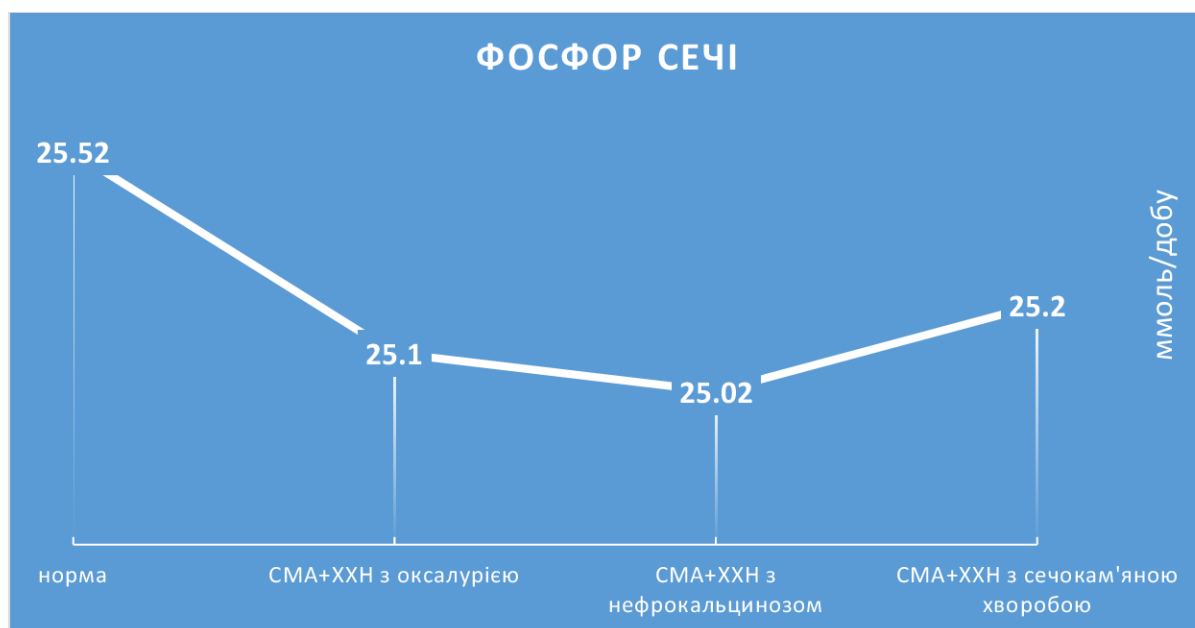


Рисунок 6.4 – Характеристика екскреції фосфору у сечі хворих на СМА з ХХН та оксалатурією.

Цікаві результати виявилися при дослідженні вмісту фосфору в крові та сечі хворих з оксалурією, нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою (рис. 6.4). Отже, в крові вміст фосфору був підвищений, що було вірогідним у пацієнтів з нефрокальцинозом ($1,37 \pm 0,21$ ммоль/л) відносно норми та хворих без оксалурії (відповідно $0,81 \pm 0,22$ ммоль/л та $0,82 \pm 0,13$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та у хворих з сечокам'яною хворобою ($1,34 \pm 0,22$ ммоль/л) відносно норми та хворих без оксалурії (відповідно $0,81 \pm 0,22$ ммоль/л та $0,82 \pm 0,13$ ммоль/л) ($p < 0,05$). В сечі цей показник показав себе навпаки. У хворих з оксалурією ($25,10 \pm 0,18$ ммоль/добу), так і у хворих з нефрокальцинозом ($25,02 \pm 0,17$

ммоль/добу), а також у пацієнтів з сечокам'яною хворобою ($25,20 \pm 0,18$ ммоль/добу) показники форфору були значно зниженими по відношенню до норми ($25,52 \pm 0,18$ ммоль/добу) ($p < 0,05$) та до показників у хворих з ХХН I-II ст. без оксалурії ($25,5 \pm 0,19$ ммоль/добу) ($p < 0,05$).

Нами проведено порівняльну характеристику показників кальцію та фосфатів залежно від вираженості морфологічних уражень слизової оболонки тонкої кишки (табл. 6.2).

Таблиця 6.2. - Порівняльна характеристика показників кальцію та фосфатів залежно від вираженості морфологічних уражень ($M \pm m$, n)

Групи хворих	Ступінь важкості морфологічних уражень	
	Легкий (n= 41)	Середній (n=22)
Кальцій (ммоль/л)	$2,01 \pm 0,03$	$1,88 \pm 0,02^*$
Фосфор (ммоль/л)	$0,81 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,04$

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою з легким ступенем ураження.

Нами виявлено, що за наявності легкого ступеня морфологічних змін, рівень кальцію крові відрізнявся від норми ($2,20 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та був вірогідно нижчим, ніж за наявності морфологічних уражень середнього ступеня важкості ($p < 0,05$). Показники фосфору крові вірогідно не змінювалися як відносно норми, так і від показників групи хворих з легким ступенем морфологічних змін.

Для остаточного вирішення питання щодо дисбалансу обміну кальцію у хворих з поєднаною патологією ХХН та СМА, нами було проведено також дослідження вмісту іонізованого кальцію у крові сироватки крові наших пацієнтів. Відомо, що 99% від загального вмісту кальцію (у дорослих $\sim 1,2$ кг) знаходиться в кістковій тканині. В крові кальцій представлений у трьох формах:

зв'язаний з альбуміном (~40%), в комплексі з бікарбонатом, цитратом та фосфатом (~10%) і у вигляді вільних іонів (~50%), останній є біологічно активною формою.

Активний кальцій приймає участь в ензимних реакціях (в тому числі у згортанні крові), забезпечує пермеабельність клітинних мембран, контрактильність м'язів та нейром'язове проведення збудження (в тому числі в серці). Гомеостаз кальцію оцінюють шляхом визначення концентрації всього кальцію чи іонізованого кальцію. Для рутинного дослідження достатньо визначення концентрації загального кальцію. За наявності гіпоальбумінемії, ниркової недостатності, парапротеїнемії, порушення кислотно-лужної рівноваги необхідно і правильно визначати концентрацію іонізованого кальцію. У наших пацієнтів було доцільно визначити іонізований кальцій, так як за наявності СМА та ХХН з порушенням функції нирок цей показник може змінюватися.

Результати дослідження показали, що тільки у хворих на ХХН I-II ст зі СМА відзначалося зниження вмісту іонізованого кальцію крові і це корелювало із значеннями показників загального кальцію у даної категорії хворих (табл 6.3).

Таблиця 6.3. - Характеристика вмісту загального та іонізованого (активного) кальцію, у хворих з СМА на тлі хронічної хвороби нирок ($M \pm m$, n)

Показники	Групи хворих				
	Здорові (20 осіб)	I група (23 осіб)	II група (21 осіб)	III група (22 особи)	IV група (21 осіб)
Кальцій заг. (ммоль/л)	2,20 $\pm$ 0,03	2,25 $\pm$ 0,05	1,85 $\pm$ 0,02*	1,82 $\pm$ 0,01*	1,80 $\pm$ 0,03*
Кальцій акт. (ммоль/л)	1,23 $\pm$ 0,02	1,25 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,04*	1,19 $\pm$ 0,03	1,24 $\pm$ 0,03

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою здорових осіб

Результати були, дійсно, цікавими. Адже, тільки у однієї групи хворих з поєднаною досліджуваною патологією рівень іонізованого кальцію був зниженим.

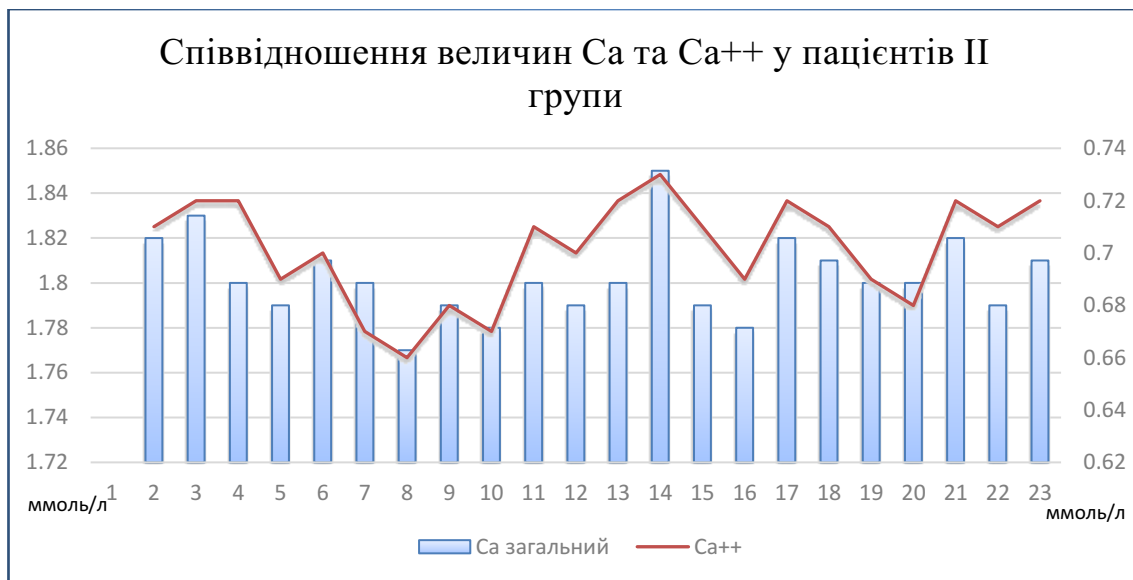


Рисунок 6.5 – Докладна характеристика співвідношення величин загального та іонізованого кальцію у 23 хворих на СМА з ХХН I-II стадії.

Як видно з рисунка 6.5, у даній групі пацієнтів спостерігається пряма кореляція досліджуваних величин Ca та Ca⁺⁺, що складала $r = 0,78$.

Подібні дані було виявлено також у хворих з ізольованим СМА. Відповідно загальний кальцій – $1,86 \pm 0,02$ ммоль/л, що було вігогідно нижчим у порівнянні з нормою ($2,20 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та іонізований кальцій – $0,70 \pm 0,02$ ммоль/л, що було також вігогідно нижчим у порівнянні з нормою ($1,23 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Коефіцієнт кореляції Пірсона складав $r = 0,75$.

Нами було визначено також, що у хворих зі СМА, у яких морфологічні прояви були мінімальні, вміст іонізованого кальцію був вищим, ніж у пацієнтів з морфологічними проявами середнього ступеня (рис. 6.6 та 6.7).

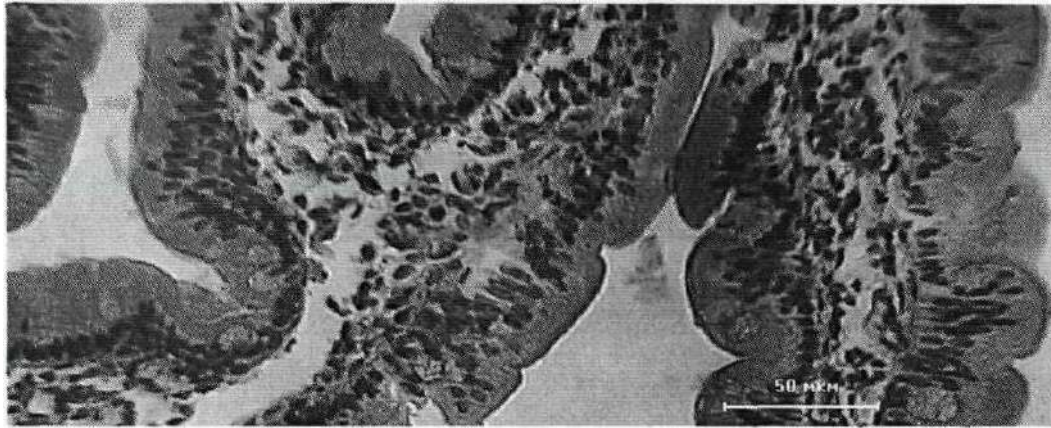


Рисунок 6.6 – субатрофічний єюніт середнього ступеня вираженості у хворих на СМА з ХХН I-II стадії.

Ми бачимо виражені ознаки субатрофічного єюніту: субатрофічне вкорочення та потовщення ворсин слизової оболонки (співвідношення крипта:ворсина – 1:2), у власній пластині слизової оболонки є вогнищеве та незначне підвищення щільності лімфоплазмocитарного інфільтрату, апікальне зниження ядер епітелію, звивистий контур ворсин, що відповідає середньому ступеню морфологічних змін (рис. 6.6).

Так, у хворих з ізольованим СМА та II групи (СМА з ХХН I-II ст) з морфологічними проявами середнього ступеня важкості (на фото – субатрофічний єюніт середнього ступеня вираженості) вміст Ca^{++} був $0,62 \pm 0,03$ ммоль/л, що було вірогідним як відносно норми ($1,23 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$), так і відносно показників хворих з мінімальними морфологічними проявами ($0,72 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$)).

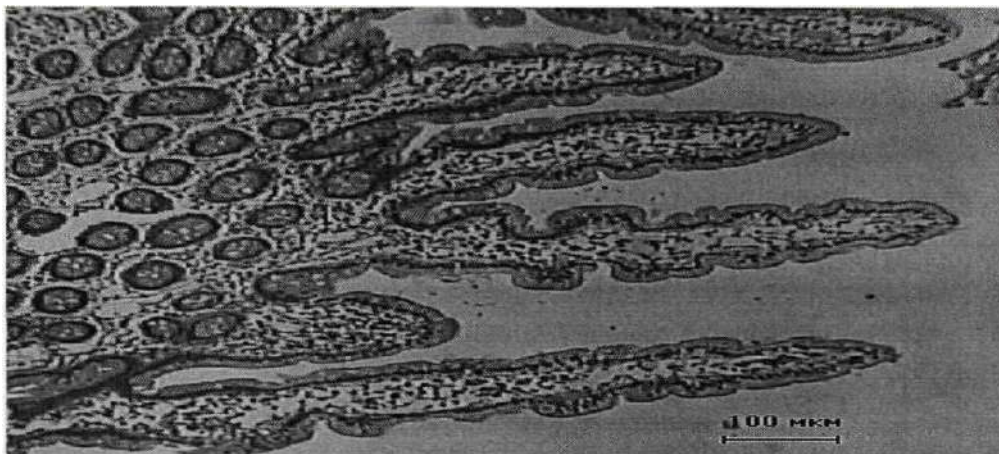


Рисунок 6.7 – субатрофічний єюніт слабковиражений у хворих на СМА.

На знімку 6.7 ми бачимо ділянки слизової оболонки з відносно незначними атрофічними та запальними змінами, але ворсинки тонкі субатрофічні, високі (співвідношення крипта:ворсина – 1:3), слабкий набряк, бокаловидних клітин мало. Стан та щільність клітинної інфільтрації не змінені. Щіткова облямівка ентероцита збережена. Дані зміни відповідають легкому ступеню морфологічних змін кишківника.

Цікавим було те, що у пацієнтів IV групи дослідження (ХХН III ст та СМА) рівень іонізованого кальцію наближався до нормальних величин, тоді, як рівень загального кальцію був зниженим, відповідно $1,24 \pm 0,03$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від норми $1,23 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$) та загальний кальцій $1,80 \pm 0,03$ ммоль/л, що відрізнялося від норми $2,20 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При дослідженні пацієнтів зі СМА та ХХН I-II ст з наявністю оксалурії, виявлено у всіх пацієнтів рівні Ca^{++} , що наближалися до норми. Співвідношення загального кальцію та іонізованого кальцію у даних пацієнтів зберігалось у межах норми.

Отже, нами виявлено вірогідне зниження вмісту загального Са крові у II, III та IV групах досліджуваних хворих, а також у пацієнтів з СМА без наявності ХХН. Ca^{++} був знижений тільки у II групі хворих, а також у хворих з СМА без ХХН. В той же час, екскреція кальцію була знижена в III та IV групах дослідження. Рівень фосфатів крові був підвищеним також у III та IV групах. Також виявлено, що рівень екскреції кальцію знижувався, особливо у хворих з нефрокальцинозом з ХХН III ст. У всіх хворих з оксалурією рівень Ca^{++} не відрізнявся вірогідно від нормальних величин. У пацієнтів IV групи дослідження рівень іонізованого кальцію наближався до нормальних величин, тоді, як рівень загального кальцію був зниженим. У хворих зі СМА, у яких морфологічні прояви були мінімальні, вміст іонізованого кальцію був вищим, ніж у пацієнтів з морфологічними проявами середнього ступеня.

Було виявлено також, що рівні остеокальцину та паратгормону, які мають великий вплив на обмін кальцію, були значно підвищені в IV групі (хворі з ХХН III та СМА) дослідження.

Враховуючи, що на рівні кальцію в крові значний вплив мають вітаміни А і D, ми вирішили дослідити їх концентрацію у наших пацієнтів. Зокрема, ці вітаміни здатні підвищувати абсорбцію кальцію з кишківника.

Вітамін А (ретинол) є також активним антиоксидантом, зокрема, він захищає віт. С від окислення. За його недослатності підвищується ризик розвитку запальних процесів у слизовій оболонці внутрішніх органів.

Вітамін D, що надходить з їжею, всмоктується переважно в дванадцятипалій кишці і тонкому кишечнику в присутності солей жовчних кислот. В організм людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу (D2) з рослинною їжею (хліб, дріжджі тощо) та холекальциферолу (D3), що міститься в продуктах тваринного походження (печінка тріски, скумбрія, молоко, яйця, вершкове масло тощо). Холекальциферол також синтезується під дією ультрафіолетових променів (275–310 нм) у клітинах шкіри із провітаміну 7-дигідрохолестеролу. Це є основним джерелом вітаміну D3 — становить до 80% добової потреби людини. Порівняно з вітаміном D₂ вітамін D₃ на 87% ефективніше підвищує та підтримує рівні сироваткової концентрації 25(OH)D, створює у 2-3 рази більші запаси вітаміну D.

В процесі дослідження визначали концентрацію однієї з неактивних форм вітаміну D – 25-гідроксикальциферолу або 25(OH)D, котрий знаходиться в крові у високій концентрації, завдяки тривалому періоду напіврозпаду.

Отже, результати дослідження показали зниження вмісту ретинолу проти норми ($1,51 \pm 0,03$ мкмоль/л) у сироватці крові усіх пацієнтів, що мали СМА. Відповідно II групи ($0,71 \pm 0,02$ мкмоль/л) ($p < 0,05$) та IV групи ($0,70 \pm 0,03$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Вміст 25(OH)D був зниженим порівняно з нормою ($55,27 \pm 3,89$ нг/мл) при поєднаній патології тільки у хворих зі СМА з наявністю

ХХН I-III ст. ($15,71 \pm 2,64$ нг/мл) ($p < 0,05$). У крові хворих з вираженою нирковою недостатністю та СМА рівень 25(OH)D був у межах норми (табл. 6.4).

Таблиця 6.4. - Характеристика вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих зі СМА на тлі хронічної хвороби нирок ($M \pm m$, n)

Показники	Групи хворих				
	Здорові (20 осіб)	I група (23 осіб)	II група (21 осіб)	III група (22 особи)	IV група (21 осіб)
Ретинол (мкмоль/л)	$1,51 \pm 0,03$	$1,67 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,02^*$	$1,59 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,03^*$
25(OH)D (нг/мл)	$55,27 \pm 3,89$	$49,25 \pm 2,12$	$15,71 \pm 2,64^*$	$51,49 \pm 3,23$	$47,94 \pm 2,13$

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою здорових осіб

Також дослідили вміст ретинолу та 25(OH)D у хворих з ізолюваним СМА. Результати показали, що рівні ретинолу та 25(OH)D у даної групи хворих були вірогідно зниженими (рис. 6.8).

На рисунку спостерігається також кореляція показників ретинолу та 25(OH)D у пацієнтів зі СМА ($r=0,71$).

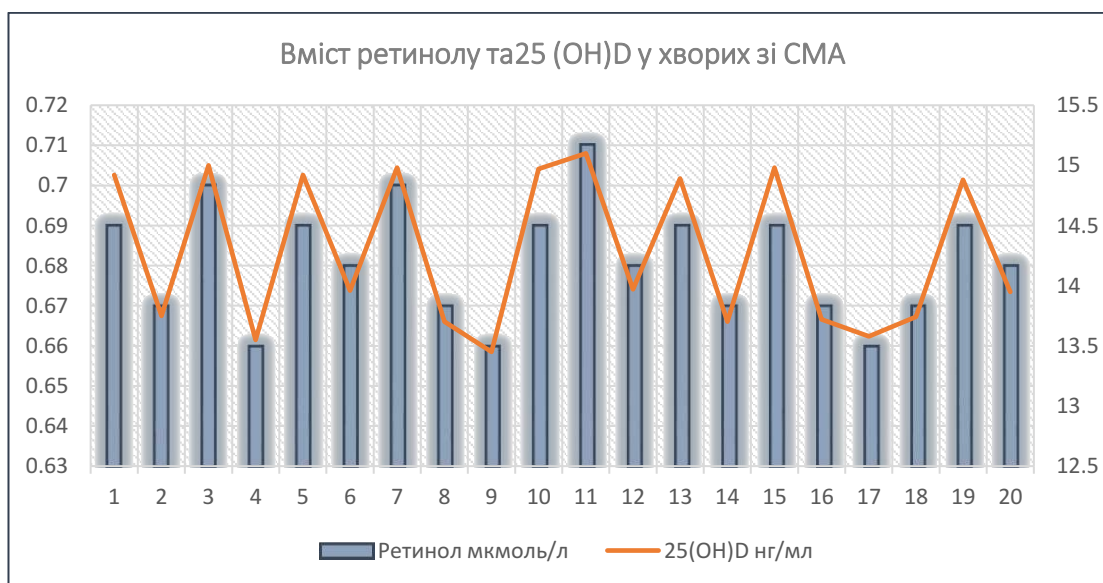


Рисунок 6.8 – Характеристика вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих з ізолюваним СМА (n=20).

Отже, ми спостерігали пряму кореляційну залежність між показниками вмісту ретинолу та 25(OH)D тільки у хворих з ізольованим СМА. У пацієнтів з поєднаною патологією така залежність була тільки у хворих II групи ($r=0,69$).

Нами було помічено залежність вмісту досліджуваних вітамінів від важкості морфологічних проявів ураження тонкої кишки у пацієнтів з наявністю СМА (табл. 6.5).

Таблиця 6.5. - Характеристика вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих зі СМА на тлі хронічної хвороби нирок залежно від морфологічних проявів ($M \pm m$, n)

Групи хворих	Ступінь важкості морфологічних уражень	
	Легкий (n= 41)	Середній (n=22)
Ретинол (мкмоль/л)	0,71 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,02*
25(OH)D (нг/мл)	15,71 $\pm$ 2,02	15,12 $\pm$ 2,14

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою з легким ступенем ураження.

Отже, у хворих з легким ступенем морфологічних змін в тонкій кишці показники ретинолу вірогідно відрізнялися від рівнів ретинолу у пацієнтів з морфологічними ураженнями середнього ступеня важкості ($p < 0,05$), а показники 25(OH)D між морфологічними групами не відрізнялися, але були нижчими від норми.

На нашу думку, це сталося з причини включення хворих з ХХН-III ст. у дане дослідження, у яких ми попередньо визначали нормальний чи навіть підвищений рівень 25(OH)D.

За виключення хворих з ХХН-III ст. з даного дослідження, ми отримали такі дані (табл. 6.6).

Таблиця 6.6. - Характеристика вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих зі СМА на тлі хронічної хвороби нирок залежно від морфологічних проявів ($M \pm m$, n)

Групи хворих	Ступінь важкості морфологічних уражень	
	Легкий (n= 29)	Середній (n=15)
Ретинол (мкмоль/л)	$0,72 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,02^*$
25(OH)D (нг/мл)	$16,36 \pm 2,01$	$12,02 \pm 2,11^*$

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з групою з легким ступенем ураження.

Отже, було виявлено вірогідну різницю показників досліджуваних вітамінів між групами хворих з легким та середнім ступенем морфологічних змін тонкої кишки, що в обох випадках складало ($p < 0,05$).

При дослідженні вмісту ретинолу та 25(OH)D у коморбідних пацієнтів з наявністю оксалурії виявлено наступні зміни (рис. 6.9).

Як видно з рисунку, вміст ретинолу був достовірно знижений тільки у хворих з нефрокальцинозом ($p < 0,05$) та сечокам'яною хворобою ($p < 0,05$), хоча тенденція до зниження вже була у групі з оксалурією.

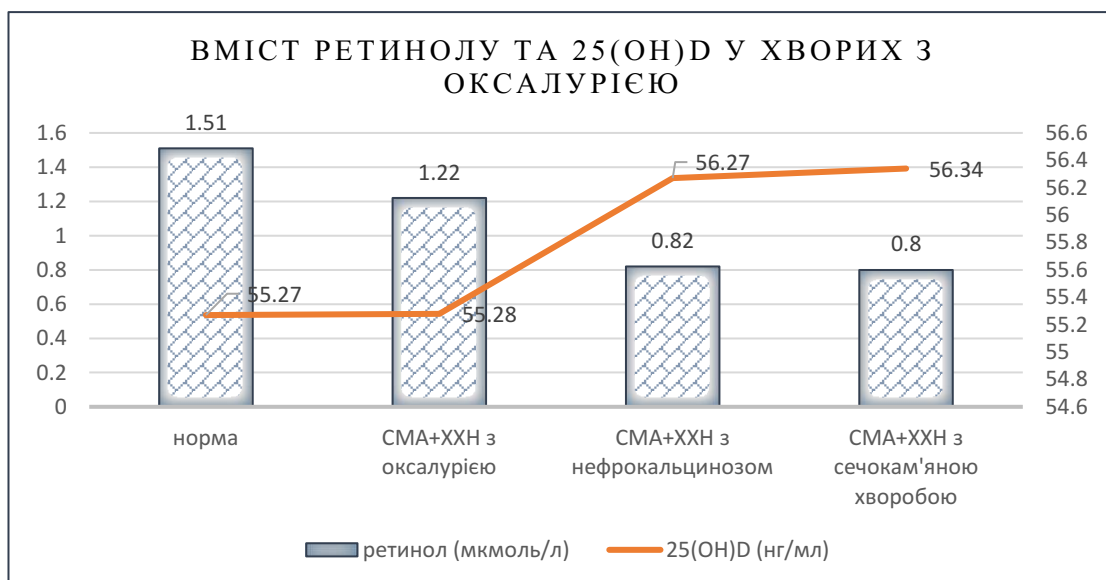


Рисунок 6.9 – Характеристика вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих з оксалурією.

Вміст 25(OH)D у всіх пацієнтів з оксалурією не відрізнявся від норми, а у хворих з наявністю нефрокальцинозу та сечокам'яної хвороби його рівні мали, навіть, тенденцію до підвищення, але дані були недостовірними у порівнянні з нормою($p>0,05$).

Таким чином, при проведенні дослідження кальцієвого балансу та балансу вітамінів та гормонів, які мають безпосередній вплив на обмін кальцію, виявлено вірогідне зниження вмісту загального Са крові у II, III та IV групах досліджуваних хворих, а також у пацієнтів з СМА без наявності ХХН. Ca^{++} був знижений тільки у II групі хворих, а також у хворих з СМА без ХХН. В той же час, екскреція кальцію була знижена в III та IV групах дослідження. Рівень фосфатів крові був підвищеним також у III та IV групах. Також виявлено, що рівень екскреції кальцію знижувався, особливо у хворих з нефрокальцинозом з ХХН III ст. У всіх хворих з оксалурією рівень Ca^{++} не відрізнявся вірогідно від нормальних величин. У пацієнтів IV групи дослідження рівень іонізованого кальцію наближався до нормальних величин, тоді, як рівень загального кальцію був зниженим. У хворих зі СМА, у яких морфологічні прояви були мінімальні, вміст іонізованого кальцію був вищим, ніж у пацієнтів з морфологічними проявами середнього ступеня.

Було виявлено також, що рівні остеокальцину та паратгормону, які мають великий вплив на обмін кальцію, були значно підвищені в IV групі (хворі з ХХН III та СМА) дослідження.

Результати дослідження рівня вітамінів А (ретинолу) та D (25(OH)D) показали вірогідне зниження вмісту ретинолу у порівнянні з нормальними величинами цих показників у сироватці крові усіх пацієнтів, що мали СМА. Вміст 25(OH)D був зниженим тільки у хворих зі СМА з наявністю ХХН I-III ст. У крові хворих з вираженою нирковою недостатністю та СМА рівень 25(OH)D був у межах норми. Виявлено пряму кореляційну залежність високого ступеня між показниками ретинолу та 25(OH)D у пацієнтів з ізольованим СМА та у хворих II групи дослідження.

Виявлено залежність вмісту ретинолу від важкості морфологічних проявів ураження тонкої кишки у пацієнтів з наявністю СМА. Показники 25(OH)D між морфологічними групами не відрізнялися, але були нижчими від норми.

було виявлено вірогідну різницю показників досліджуваних вітамінів між групами хворих з легким та середнім ступенем морфологічних змін тонкої кишки, що в обох випадках складало ($p < 0,05$).

При дослідженні вмісту ретинолу та 25(OH)D у коморбідних пацієнтів з наявністю оксалурії виявлено достовірне зниження рівня ретинолу тільки у хворих з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою. Вміст 25(OH)D у всіх пацієнтів з оксалурією не відрізнявся від норми, а у хворих з наявністю нефрокальцинозу та сечокам'яної хвороби його рівні мали, навіть, тенденцію до підвищення.

Результати розділу опубліковано у наукових працях автора:

1. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2022;2:33-7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05.
2. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I. Characteristics of calcium homeostasis in patients with kidney damage with calcium deposits and malabsorption syndrome. Danish Scientific J. 2022;62:42-5. doi: 10.5281/zenodo.6937030.
3. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Рівень вітаміну D у хворих з синдромом мальабсорбції на тлі хронічної хвороби нирок з метаболічною нефропатією. В: Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021.

РОЗДІЛ 7

ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ТРИБУЛЮСУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА НАЯВНІСТЮ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Щодо лікування уражень нирок у хворих на СМА, а також лікування поєднаної складної патології уражень нирок на тлі СМА, можна сказати, що проблема залишається на сьогодні відкритою. Але є цікаві дослідження щодо впливу вітаміну А у даних пацієнтів, де вказано, що прийом цих вітамінів може спричинити позитивний вплив на обмін кальцію, а також на метаболічні процеси, що допомогло б при лікуванні хворих з дизметаболічною нефропатією на тлі СМА.

Також в літературі у невеликій кількості є вказівки на позитивний метаболічний вплив препаратів на основі Трибулусу (Якірці), який окрім афродизіаку є прекрасним анаболіком, метаболіком, антиоксидантом та судинним протектором.

В літературі є дані проведених досліджень, які довели протизапальний, антиоксидантний, метаболічний, імунокоригуючий, антимікробний ефекти препаратів на основі трибулусу, а також знеболюючий ефект та нормалізація перистальтики кишечника. Дані дослідження описані нами в розділі огляду літератури.

Отож, враховуючи наявність вищевказаних ефектів трибулусу, ми поставили собі завдання оцінити ефективність його застосування в комплексній терапії (за протоколом, про що описано в розділі Характеристика хворих) досліджуваних пацієнтів. Для лікування був застосований препарат на основі трибулусу Трибекс, який застосовували по 1 таблетці тричі на добу після їжі протягом 60 днів. Хворих обстежували 1 раз в місяць.

Також пацієнти приймали вітамін А по 33000 МО на добу. Таку дозу обрали для призначення хворим з метою уникнення токсичної дії цього вітаміну, враховуючи те, що більшість наших пацієнтів зі СМА мали хронічний панкреатит, як було зазначено у розділі «Характеристика хворих». Вітамін А призначали до нормалізації його вмісту в крові пацієнтів з контролем кожні 2 тижні. Усім пацієнтам призначали безлактозну дієту та виключали продукти з грубою клітковиною.

Спочатку ми дослідили динаміку показників ВРО та АОЗ під впливом додавання до комплексної терапії досліджуваних хворих віт. А (каротин). Динаміку показників досліджували через 1 та 2 місяці. Як показали результати визначення вмісту віт. А в крові наших пацієнтів у вищевказаній дозі, його накопичення до нормальних показників в середньому тривало як раз 1 місяць.

На рисунку 7.1 показано насичення ретинолом протягом 1 місяця і протягом другого місяця, навіть при відміні препарату його вміст практично не змінюється.



Рис. 7.1 – динаміка змін вмісту каротину під впливом лікування з його призначенням у хворих на СМА у поєднанні з ХХН.

З даних рисунку видно, що після накопичення ретинолу, протягом другого місяця без його прийому вірогідних змін його рівня не спостерігається. Хоча є незначна тенденція до його зниження.

Таблиця 7.1 – Динаміка вмісту молекулярних продуктів ВРО та АОЗ у хворих на СМА з ураженням нирок під впливом комплексної терапії з включенням ретинолу через 1 та 2 місяці лікування ($M \pm m, n$)

Показники	Групи обстежених									
	Здорові (n=20)	СМА без ХХН (n=20)			СМА з ХХН I-II ст. (n=23)			СМА з ХХН III ст. (n=21)		
		До лікув.	Через 1 міс	Через 2 міс	До лікув.	Через 1 міс	Через 2 міс	До лікув.	Через 1 міс	Через 2 міс
АКДФГ-Н (ммоль/г білка)	1,35± 0,03	1,78± 0,02*	1,45± 0,02*"	1,44± 0,04*"	2,89± 0,12*	1,65± 0,03*"	1,63± 0,02*"	3,58± 0,03*	1,98± 0,02*"	1,99± 0,05*"
АКДФГ-О (о.о.г./г білка)	14,66± 0,51	20,21± 0,52*	16,89± 0,54*"	16,55± 0,46*"	27,58± 1,21*	19,31± 0,46*"	20,01± 0,66*"	30,41± 1,13*	22,13± 0,76*"	23,01± 0,62*"
Гл-SH, (ммоль/л)	0,91± 0,01	0,78± 0,03*	0,87± 0,03*"	0,87± 0,02*"	0,72± 0,03*	0,79± 0,02*"	0,80± 0,02*"	0,62± 0,03*	0,77± 0,04*"	0,78± 0,02*"
ГПх (нмоль Гл-SH на 1 г НВ за 1 хв.)	152,99± 4,88	131,74± 5,2*	139,63± 5,85*	132,15± 4,23*^	111,81± 6,94*	128,66± 4,68*"	119,12± 3,43*""^	109,85± 6,41*	122,15± 4,1*"	118,01± 3,3*"
ГsT (нмоль Гл- SH на 1 г НВ за 1 хв)	114,77± 2,11	108,22± 2,14*	111,21± 1,97"	110,89± 1,88"	108,56± 2,01*	110,92± 1,16*"	110,11± 2,02*"	99,78± 2,01*	110,09± 1,01*"	110,00± 1,03*"
Примітка 1. *—p < 0,05 порівняно з показниками здорових осіб. Примітка 2. " – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування. Примітка 3. ^ – p < 0,05 порівняно з показниками після 1 місяця прийому										

Отже динаміку показників ВРО та АОЗ під впливом ретинолу можна спостерігати в таблиці 7.1.

Як видно з таблиці 7.1, вірогідне зниження рівня молекулярних продуктів окислення білків АКДФГ-Н та АКДФГ-О відбулося вже через 1 місяць. Дані показники були достовірні відносно їх рівнів до лікування у всіх групах обстежених хворих ($p < 0,05$). Слід вказати, що через 2 місяці при дослідженні даних показників, виявлено їх стабільне становище, тобто у порівнянні з відповідними даними місячного лікування, достовірних змін не відбулося ($p > 0,05$). Але дані показники, все ж, залишалися вірогідно вищі за норму ($p < 0,05$). Найвищими вони залишалися у пацієнтів з поєднанням СМА та ХХН-ІІІ стадії: АКДФГ-Н – ($1,98 \pm 0,02$ ммоль/г білка), що у порівнянні з показниками хворих зі СМА та ХХН-ІІ стадії ($1,65 \pm 0,03$ ммоль/г білка) було вірогідно вищим ($p < 0,05$), та у порівнянні з даними хворих зі СМА без ХХН ($1,45 \pm 0,02$ ммоль/г білка) відповідно ($p < 0,05$); АКДФГ-О – ($22,13 \pm 0,76$ о.о.г./г білка), що у порівнянні з показниками хворих зі СМА та ХХН-ІІ стадії ($19,31 \pm 0,46$ о.о.г./г білка) було також вірогідним ($p < 0,05$), як і у порівнянні з даними хворих зі СМА без ХХН ($16,89 \pm 0,54$ о.о.г./г білка) відповідно було значно вищим ($p < 0,05$).

Щодо показників системи АОЗ, можна побачити, що через місяць лікування з включенням ретинолу відбулося їх вірогідне підвищення в усіх групах дослідження відносно відповідних даних до лікування ($p < 0,05$). Через 2 місяці показники Гл-SH та ГsT залишалися стабільними, тобто ми не визначали їх вірогідного зниження, окрім показників ГПх, які були значно зниженими у порівнянні з відповідними даними місячного контролю. Так, у групі хворих зі СМА без ХХН – ($132,15 \pm 4,23$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) цей показник був значно зниженим у порівнянні з рівнем ГПх, визначеним через 1 місяць ($139,63 \pm 5,85$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) ($p < 0,05$), у групі хворих зі СМА та ХХН І-ІІ стадії відповідно ($119,12 \pm 3,43$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($128,66 \pm 4,68$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.), що було через 1 місяць ($p < 0,05$). Можливо, це пов'язано з тим, що даний фермент є селеновмісним, а Буковина відома недостатньою кількістю цього фермента, і це може бути пов'язано з погрішностями у

вимірюванні, або з падінням вмісту селену у даних пацієнтів. Це потребує подальших досліджень.

Прослідковувалась також різниця динаміки показників у групах дослідження. Так, найбільші позитивні зміни спостерігали у хворих з ізольованим СМА, де показники АОЗ були найвищими. Рівень Гл-SH у цій групі ($0,87 \pm 0,03$ ммоль/л) був значно вищий в процесі місячного лікування по відношенню до відповідних показників групи хворих з СМА та ХХН-I-II стадії ($0,79 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$), а також у порівнянні з групою зі СМА та ХХН-III стадії ($0,77 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Вміст ГsT також відрізнявся у групах і був найвищим у групі хворих з ізольованим СМА ($111,21 \pm 1,97$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.), але у порівнянні з групою хворих зі СМА та ХХН I-II стадії ($110,92 \pm 1,16$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) не був достовірно вищим ($p > 0,05$), як і у порівнянні з групою хворих зі СМА та ХХН III стадії ($110,09 \pm 1,01$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) ($p > 0,05$). Рівень ГПх також відрізнявся у групах та був найвищим в процесі місячного лікування у групі хворих з ізольованим СМА ($139,63 \pm 5,85$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.), що було вірогідним у порівнянні з відповідними даними групи хворих зі СМА та ХХН-I-II стадії ($128,66 \pm 4,68$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) ($p < 0,05$), та у порівнянні з показниками групи хворих зі СМА та ХХН III стадії ($122,15 \pm 4,1$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) ($p < 0,05$).

Отже, через 1 місяць лікування з включенням у комплексну терапію ретинолу відбулися позитивні зміни динаміки показників ВРО та АОЗ, що були вірогідними у всіх групах хворих. При дослідженні вищевказаних показників у хворих через 2 місяці, їх рівні залишалися стабільними, окрім показників ГПх, що є селеновмісним ферментом і може змінюватися, залежно від вмісту останнього. Дані є цікавими і потребують подальшого вивчення. Найбільше змінювалися показники АОЗ та ВРО у групі хворих з ізольованим СМА, що було вірогідним з відповідними показниками інших груп дослідження майже у всіх випадках.

При порівнянні результатів даного дослідження вмісту ретинолу під впливом включення його у комплексну терапію з відповідними даними місячного лікування хворих із застосуванням комплексної терапії без вітаміну А, отримали результати, які прослідковуються в таблиці 7.2.

Отже, з таблиці 7.2 видно, що у хворих, які не отримували віт А в комплексній терапії, показники ВРО були значно нижчими через 1 місяць лікування ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким в комплексну терапію було включено ретинол. Подібні зміни спостерігалися у всіх групах дослідження, як у хворих з ізольованим СМА, так і в групах хворих з поєднанням СМА та ХХН. Показники Гл-SH у групі хворих, що отримували ретинол, через 1 місяць підвищувалися значно більше ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними даними групи хворих, які не отримували віт. А у комплексній терапії. Але рівні Гл-SH вірогідно підвищувалися в обох групах лікування ($p < 0,05$). Найвищим їх рівень був у групі з ізольованим СМА.

З боку ГсТ зміни були схожими і знову група з ізольованим СМА мала найкращі результати. Так, рівень ГсТ у даній групі хворих не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) у пацієнтів, яким було включено ретинол у комплексну терапію.

Рівні ГПх були вірогідно вищими ($p < 0,05$) у групі хворих, яким у комплексну терапію було включено ретинол, але тільки у хворих з ізольованим СМА. У групах хворих зі СМА та ХХН, як I-II, так і III стадії, показники ГПх внаслідок лікування без включення ретинолу не відрізнялися від відповідних показників до лікування ($p > 0,05$). Ми намагалися пояснити це явище. Можливо, це сталося через те, що у пацієнтів з поєднаною патологією СМА та ХХН процеси АОЗ зазнали набагато більшого зрушення, внаслідок обох патологічних процесів в організмі. Також, враховуючи те, що ГПх селеновмісний фермент, можливо, саме з цим пов'язані вищевказані зміни. У будь-якому разі, це явище потребує подальшого вивчення.

Таким чином, нами доведено більш виражені позитивні зміни з боку ВРО та АОЗ у хворих, яким було включено ретинол у комплексну терапію.

Нами проведено дослідження динаміки МДА в процесі лікування. Дані подано на рисунках 7.2. та 7.3.

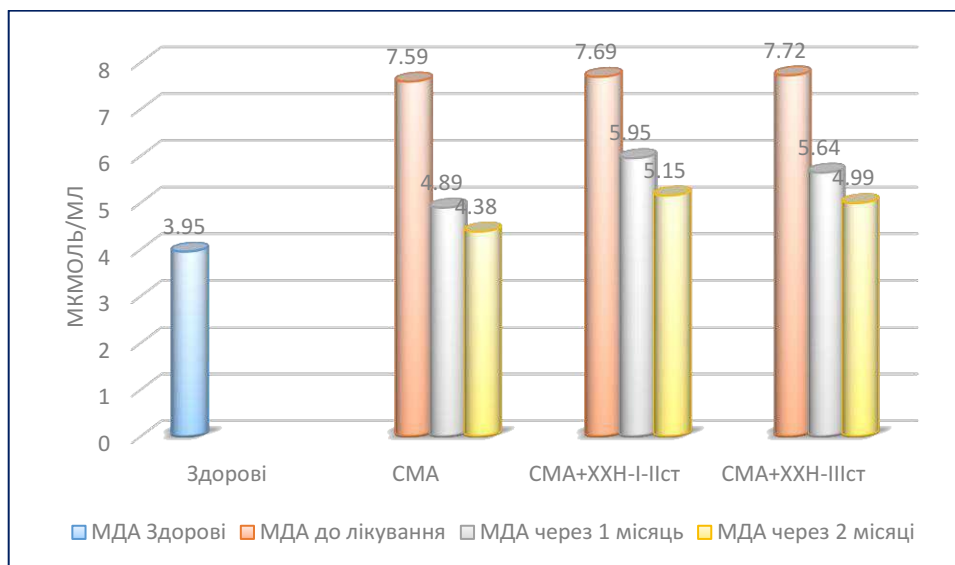


Рисунок 7.2 – Динаміка показників МДА крові в процесі лікування з включенням ретинолу.

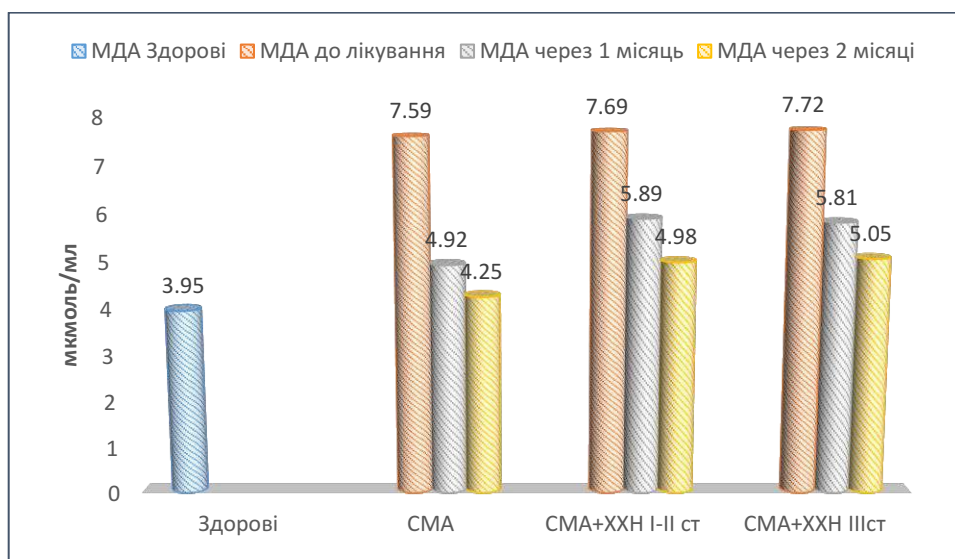


Рисунок 7.3 – Динаміка показників МДА крові в процесі лікування без ретинолу.

Як видно з рисунків 7.2 та 7.3, вірогідне зниження рівня МДА внаслідок лікування з включенням ретинолу в комплексну терапію, відбулося у всіх групах хворих ($p < 0,05$). Така ж ситуація відбулася і в групах, що не приймали ретинол ($p < 0,05$). Але вірогідна різниця між рівнями МДА спостерігалася тільки у хворих зі СМА та XXH III стадії.

Так, у хворих з ізольованим СМА рівень МДА без застосування ретинолу не відрізнявся від даних показників у хворих, котрі приймали ретинол ($4,92 \pm 0,12$ мкмоль/мл) проти ($4,89 \pm 0,11$ мкмоль/мл) ($p > 0,05$). У групі зі СМА та ХХН I-II ст показники МДА були нижчі у групі лікування з ретинолом ($5,95 \pm 0,10$ мкмоль/мл) проти показників у групі без ретинолу ($5,89 \pm 0,12$ мкмоль/мл), але вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). У хворих зі СМА та ХХН-III стадії показники МДА при лікуванні з ретинолом були вірогідно нижчими ($5,64 \pm 0,02$ мкмоль/мл) проти відповідних показників у хворих, що не приймали ретинол ($5,81 \pm 0,01$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$).

При дослідженні динаміки МДА через 2 місяці, спостерігали покращення зі зниженням рівня МДА у всіх групах. У більшості випадків різниця між групами лікування через 2 місяці з включенням ретинолу була більшою та вірогідною. Так, у хворих з ізольованим СМА рівень МДА через 2 місяці ($4,38 \pm 0,12$ мкмоль/мл) достовірно відрізнявся від показників місячного лікування ($4,89 \pm 0,13$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$). Відповідні зміни відбулися і в групі зі СМА та ХХН-I-II стадії ($5,15 \pm 0,12$ мкмоль/мл) через 2 місяці у порівнянні з ($5,95 \pm 0,13$ мкмоль/мл) через 1 місяць лікування ($p < 0,05$), а також у групі хворих зі СМА та ХХН-III стадії відповідно ($5,64 \pm 0,13$ мкмоль/мл) проти місячного лікування ($4,99 \pm 0,12$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$).

У хворих, які не приймали ретинол, через 2 місяці зміни з боку МДА були також вірогідними. Так, при ізольованому СМА відмічено вірогідну різницю даних показників ($4,25 \pm 0,12$ мкмоль/мл) проти їх значень за місяць лікування ($4,92 \pm 0,14$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$). Також відповідні зміни були у групі хворих зі СМА та ХХН I-II стадії ($4,98 \pm 0,13$ мкмоль/мл) проти показників за місяць лікування ($5,89 \pm 0,12$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$) та у групі зі СМА та ХХН III стадії відповідно ($5,05 \pm 0,13$ мкмоль/мл) проти їх значень за місяць лікування ($5,81 \pm 0,14$ мкмоль/мл) ($p < 0,05$).

Отже, показники МДА краще відреагували в обох групах лікування, але все ж відрізнялися від норми. Цікаві результати отримано при дослідженні ВРО та АОЗ при включенні в комплексну терапію трибулусу разом з ретинолом та порівняння груп лікування (табл. 7.3 та 7.4).

Таблиця 7.3 – Порівняльна характеристика динаміки вмісту молекулярних продуктів ВРО та АОЗ у хворих на СМА з ураженням нирок під впливом комплексної терапії з включенням трибулусу через 1 місяць лікування ($M \pm m, n$)

Показники	Групи обстежених									
	Здорові (n=20)	СМА без ХХН (n=20)			СМА з ХХН I-II ст. (n=23)			СМА з ХХН III ст. (n=21)		
		До лікув.	З трибулус	Без трибулус	До лікув.	З трибулус	Без трибулус	До лікув.	З трибулус	Без трибулус
АКДФГ-Н (ммоль/г білка)	1,35± 0,03	1,78± 0,02*	1,39± 0,01**	1,45± 0,04***^	2,89± 0,12*	1,55± 0,02**	1,65± 0,03***^	3,58± 0,03*	1,75± 0,02**	1,82± 0,02***^
АКДФГ-О (о.о.г./г білка)	14,66± 0,51	20,21± 0,52*	15,81± 0,45**	16,89± 0,54*^^	27,58± 1,21*	17,35± 0,36**	19,31± 0,46***^	30,41± 1,13*	20,19± 0,51**	22,13± 0,76***^
Гл-SH, (ммоль/л)	0,91± 0,01	0,78± 0,03*	0,88± 0,04**	0,87± 0,03**	0,72± 0,03*	0,80± 0,05**	0,79± 0,01**	0,62± 0,03*	0,78± 0,04**	0,77± 0,03**
ГПх (нмоль Гл-SH на 1 г НВ за 1 хв.)	152,99± 4,88	131,74± 5,2*	141,52± 4,15*	139,63± 5,15**	111,81± 6,94*	130,72± 5,68**	128,66± 4,68*	109,85± 6,41*	124,21± 5,10**	122,15± 4,10*
ГсТ (нмоль Гл-SH на 1 г НВ за 1 хв)	114,77± 2,11	108,22± 2,14*	113,11± 1,14"	111,21± 1,17'''^	108,56± 2,01*	111,12± 1,17**	110,92± 1,16**	99,78± 2,01*	111,89± 1,09**	110,09± 1,01**
Примітка 1. *—p < 0,05 порівняно з показниками здорових осіб. Примітка 2. " – p < 0,05 порівняно з показниками до лікування. Примітка 3. ^ – p < 0,05 порівняно з показниками хворих, які приймали трибулус										

Як видно з таблиці 7.3 та 7.4, через 1 місяць терапії з включенням віт.А разом з трибулусом, рівень продуктів ВРО білків ще більше знижувався. Так, вміст АКДФГ-Н був на рівні ($1,39 \pm 0,01$ ммоль/г білка), що у порівнянні з його рівнем без включення трибулусу ($1,45 \pm 0,04$ ммоль/г білка), було вірогідним ($p < 0,05$) у групі з ізолюваним СМА. Відповідним чином відбулися зміни даного показника в інших групах – з СМА та ХХН I-II стадії - ($1,48 \pm 0,02$ ммоль/г білка) проти ($1,65 \pm 0,03$ ммоль/г білка) без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($1,69 \pm 0,03$ ммоль/г білка) проти ($1,82 \pm 0,02$ ммоль/г білка) без трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці (табл. 7.4) лікування із застосуванням трибулусу, показники АКДФГ-Н продовжували знижуватися і у групі хворих з ізолюваним СМА не відрізнялися від норми ($1,37 \pm 0,02$ ммоль/г білка) проти норми ($1,35 \pm 0,03$ ммоль/г білка) ($p > 0,05$). В інших групах показники АКДФГ-Н все ще були вищі за норму.

З боку АКДФГ-О через 1 місяць лікування з включенням трибулусу відбулися схожі зміни. Так, вміст даного показника у групі з ізолюваним СМА був на рівні ($15,81 \pm 0,45$ о.о.г./г білка), що у порівнянні з його значенням без включення трибулусу ($16,89 \pm 0,54$ о.о.г./г білка), було вірогідним ($p < 0,05$). Відповідно змінювався вміст даного показника в інших групах – зі СМА та ХХН I-II стадії - ($16,85 \pm 0,38$ о.о.г./г білка) проти ($19,31 \pm 0,46$ о.о.г./г білка) без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($20,19 \pm 0,51$ о.о.г./г білка) проти ($22,13 \pm 0,76$ о.о.г./г білка) без трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці лікування із застосуванням трибулусу, показники АКДФГ-О також продовжували знижуватися, але у всіх групах були відмінними від норми ($p < 0,05$).

Показники системи АОЗ також позитивно відреагували на включення трибулусу. Але вміст Гл-SH у групі з ізолюваним СМА становив ($0,89 \pm 0,01$ ммоль/л) і тільки у цій групі не відрізнявся від його значення у хворих без включення трибулусу ($0,87 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p > 0,05$). Але даний показник був високим і практично не відрізнявся від норми - ($0,89 \pm 0,01$ ммоль/л) проти норми

($0,91 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p > 0,05$). Показники Гл-SH інших груп через 1 місяць лікування з трибулусом змінювалися наступним чином. Так, вміст даного показника у групі зі СМА та ХХН I-II стадії становив ($0,80 \pm 0,05$ ммоль/л) проти ($0,79 \pm 0,01$ ммоль/л) без трибулусу ($p > 0,05$), у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($0,78 \pm 0,04$ ммоль/л) проти ($0,77 \pm 0,03$ ммоль/л) без трибулусу ($p > 0,05$). Як бачимо, рівні Гл-SH не відрізнялися від відповідних без включення трибулусу, але були достатньо високими.

Через 2 місяці лікування із застосуванням трибулусу, показники Гл-SH також продовжували підвищуватися, і уже тільки у групі хворих з ізольованим СМА не відрізнялися від рівнів Гл-SH без включення трибулусу у лікування ($0,89 \pm 0,01$ ммоль/л) проти ($0,87 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p > 0,05$). Але слід відмітити, що показник Гл-SH у цій групі хворих наближався до норми ($0,91 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p > 0,05$). В інших групах дослідження спостерігалися зміни даного показника - СМА та ХХН I-II стадії - ($0,84 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($0,79 \pm 0,01$ ммоль/л) без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($0,85 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($0,77 \pm 0,03$ ммоль/л) без трибулусу ($p < 0,05$).

Динаміка показників ГПх через 1 місяць лікування з включенням трибулусу була подібною до Гл-SH, тобто у цей період ми не спостерігали різниці рівнів ГПх у порівнянні з групою, що не приймала трибулус. Але, все ж вміст ГПх зростав і вже через 2 місяці лікування з включенням трибулусу, можна побачити продовження зростання рівня ГПх з вірогідною різницею з показниками ГПх у хворих без трибулусу. Так, вміст ГПх у групі з ізольованим СМА становив ($148,56 \pm 3,12$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.), що у порівнянні з його рівнем без включення трибулусу ($139,63 \pm 5,15$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) було вірогідним ($p < 0,05$). Відповідним чином відбулися зміни даного показника в інших групах – з СМА та ХХН I-II стадії - ($138,12 \pm 3,12$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($128,66 \pm 4,68$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($128,33 \pm 4,13$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($122,15 \pm 4,10$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) без

трибулусу ($p > 0,05$). Тільки у цій групі не було вірогідної різниці між показниками груп лікування.

Характеризуючи вміст ГsT, можна констатувати, що вірогідні зміни даного показника між групами лікування через 1 місяць були тільки в групі з ізольованим СМА ($113,18 \pm 1,02$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($111,21 \pm 1,17$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) без включення трибулусу ($p < 0,05$). Слід вказати, що дані показники практично не відрізнялися від норми ($114,77 \pm 2,11$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.). У решти хворих відповідна різниця у всіх групах спостерігалася тільки через 2 місяці лікування. Так, відповідним чином відбулися зміни даного показника в групі зі СМА та ХХН I-II стадії - ($112,99 \pm 1,11$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($110,92 \pm 1,16$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії - ($112,85 \pm 1,08$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) проти ($110,09 \pm 1,01$ нмоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.) без трибулусу ($p > 0,05$).

Отже, показники ВРО та АОЗ хворих, яким у комплексну терапію було включено трибулус характеризувалися позитивною динамікою, але показники ВРО відреагували з вірогідною різницею вже через місяць прийому трибулусу, а показники АОЗ, в основному, набували вірогідних змін у порівнянні з відповідними даними хворих без трибулусу, тільки через 2 місяці. У групи хворих зі СМА та ХХН-III стадії зміни були вірогідними, але відставали від відповідної динаміки даних показників інших груп дослідження.

Нами було проведено дослідження динаміки рівнів β_2 -мкг крові та сечі під впливом комплексної терапії з включенням ретинолу та трибулусу. Як видно з таблиці 7.5, додавання до комплексної терапії ретинолу спричинило вірогідні зміни тільки у групі хворих з ізольованим СМА. Показники β_2 -мкг крові були достовірно зниженими у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$), але не було різниці між значеннями β_2 -мкг крові з групою без ретинолу - ($1,59 \pm 0,02$ мкг/мл) проти ($1,62 \pm 0,03$ мкг/мл) ($p > 0,05$). Динаміки показників β_2 -мкг сечі у хворих з ізольованим СМА не було, вони не відрізнялися від норми ($p > 0,05$).

У хворих зі СМА та ХХН I-II та з ХХН III стадій вірогідних змін з боку β_2 -мкг крові та сечі внаслідок додавання ретинолу не відмічалось ($p>0,05$), хоча була тенденція до зниження цих показників (табл 7.6).

При включенні до комплексної терапії трибулусу через 1 місяць спостерігалися позитивні зміни в усіх хворих (табл. 7.6). Так, рівень β_2 -мкг крові вірогідно знижувався у пацієнтів з ізолюваним СМА - ($1,53\pm 0,02$ мкм/мл), як у порівнянні з нормальними значеннями цього показника ($1,37\pm 0,02$ мкм/мл), так і з показниками хворих без включення трибулусу ($1,59\pm 0,02$ мкм/мл) ($p<0,05$). В групі зі СМА та ХХН I-II стадії відповідно ($1,75\pm 0,02$ мкм/мл), що у порівнянні з нормою ($1,37\pm 0,02$ мкм/мл) та з показниками хворих без включення трибулусу у цій групі ($1,80\pm 0,02$ мкм/мл), було достовірним ($p<0,05$), а також у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії - ($2,80\pm 0,02$ мкм/мл), порівняно з нормою ($1,37\pm 0,02$ мкм/мл) та з показниками хворих без включення трибулусу ($2,88\pm 0,02$ мкм/мл) ($p<0,05$).

Показники β_2 -мкг сечі через 1 місяць застосування трибулусу не змінювалися у групі хворих з ізолюваним СМА, тому що порушень у цій групі не було з боку сечі ($p>0,05$). У групі хворих зі СМА та ХХН I-II стадії вірогідних змін також не відбулося, так як виражених порушень тут не було до лікування ($p>0,05$). А от у групі зі СМА та ХХН III стадії відбулися достовірні зміни. Так, рівень β_2 -мкг сечі тут вірогідно знижувався ($1,18\pm 0,03$ мкм/мл) як у порівнянні з нормальними значеннями ($0,19\pm 0,03$ мкм/мл), так і з показниками хворих без включення трибулусу ($1,25\pm 0,02$ мкм/мл) ($p<0,05$).

Через 2 місяці лікування (табл 7.7) з включенням трибулусу до комплексної терапії визначалися більш виражені зміни. Зниження рівня β_2 -мкг крові відмічалось у всіх групах дослідження ($p<0,05$). У хворих з ізолюваним СМА вміст β_2 -мкг крові через 2 місяці лікування знизився ($1,50\pm 0,03$ мкм/мл) у порівнянні з відповідними даними місячної терапії ($1,53\pm 0,02$ мкм/мл), але показники не були вірогідними ($p>0,05$). А у хворих з поєднанням СМА та

ХХН зміни рівнів β_2 -мкг крові були достовірними, відповідно СМА та ХХН I-II стадії – ($1,60 \pm 0,04$ мкм/мл) проти даних за перший місяць ($1,75 \pm 0,02$ мкм/мл) ($p < 0,05$) та групи зі СМА та ХХН III стадії - ($1,98 \pm 0,03$ мкм/мл) проти даних за перший місяць ($2,80 \pm 0,02$ мкм/мл) ($p < 0,05$). З боку вмісту β_2 -мкг сечі, вірогідні зміни відбулися знову тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії, тобто там, де були порушення з боку цього показника. Так, через 2 місяці лікування з додаванням трибулусу рівень β_2 -мкг сечі ($1,04 \pm 0,05$ мкм/мл) відрізнявся від його значення через 1 місяць лікування ($1,18 \pm 0,03$ мкм/мл) ($p < 0,05$), а також від вихідного його значення у групі ($1,29 \pm 0,04$ мкм/мл) ($p < 0,05$).

Отже, на додавання ретинолу до комплексної терапії позитивно відреагувала тільки група хворих з ізольованим СМА, де рівень β_2 -мкг крові значно знизився внаслідок проводимої терапії. Включення трибулусу в терапію спричинило вірогідне зниження рівня β_2 -мкг крові у всіх групах хворих, а β_2 -мкг сечі – тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії, де і було порушення вихідних показників. Через 2 місяці такої терапії спостерігалось значне подальше зниження вмісту β_2 -мкг крові та сечі у відповідних групах хворих, що було достовірним у порівнянні з результатами місячної терапії.

Цікавими були також результати лікування з боку кальцієвого обміну.

Так, внаслідок місячного прийому ретинолу у складі комплексної терапії, відбулося вірогідне підвищення рівня кальцію крові у всіх групах. Як видно з таблиці 7.8, рівень загального кальцію крові у всіх групах дослідження під впливом ретинолу вірогідно зростав, як порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$), так і у порівнянні з його значеннями без включення ретинолу ($p < 0,05$). Вміст іонізованого (активного) кальцію також зростав, що було вірогідним порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) і показниками хворих, що не приймали ретинол ($p < 0,05$), але це відбувалося тільки у групі з ізольованим СМА, а також у групі зі СМА та ХХН I-II стадії. У хворих зі СМА та ХХН III стадії рівень Ca^{++} практично не змінювався ($p > 0,05$), так як і вихідні його дані не відрізнялися від норми ($p > 0,05$).

Щодо кальцію в сечі, його вихідний рівень був вірогідно знижений порівняно з нормою тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії та не спостерігалось його значного підвищення внаслідок додавання до терапії ретинолу ($p > 0,05$). Аналогічно відбувалося і з вмістом фосфору в крові досліджуваних пацієнтів.

Вміст остеокальцину вірогідно знижувався у всіх групах лікування з включенням ретинолу ($p < 0,05$) і це було пов'язано із змінами рівня кальцію. Та, все ж, показники були ще далекими від норми. Так, як остеокальцин є показником остеопорозу, а найвищі його цифри залишалися у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії, то логічно можна припустити, що явища остеопорозу найбільше розвивалися у цій групі. Це доводить також підвищення вмісту іонізованого кальцію крові та паратгормону. До речі, тенденція до зниження рівня паратгормону спостерігалася у всіх групах дослідження, але вірогідних змін не було. Рівень кальцитоніну також не показав вірогідних коливань.

Нами було досліджено вміст кальцію під впливом терапії з включенням ретинолу у хворих на СМА з ХХН та оксалатурією (рис. 7.4).

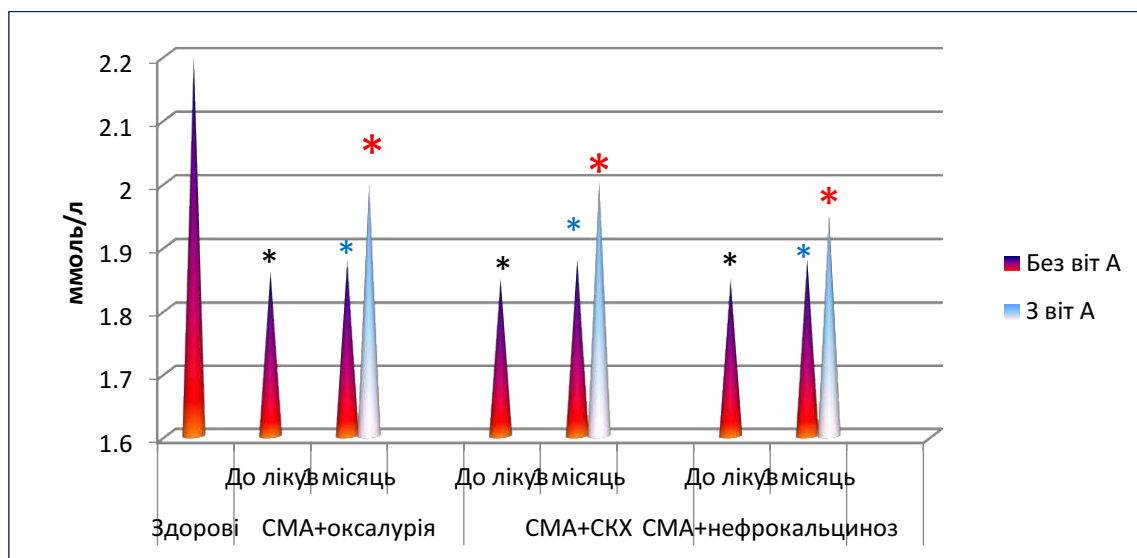


Рисунок 7.4 – Динаміка вмісту кальцію в крові хворих на СМА з ХХН та оксалатурією під впливом ретинолу.

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з нормою

* - вірогідність у порівнянні з даними до лікування

* - вірогідність між групами лікування

Як видно з рисунку 7.4, майже у всіх групах лікування вміст кальцію вірогідно підвищувався та у групі з включенням ретинолу показники відрізнялися від відповідних даних групи без ретинолу. Але, все ж, у групі хворих з нефрокальцинозом рівень кальцію крові підвищувався повільніше.

Так, у хворих на СМА з оксалурією (дисметаболічна нефропатія) вміст кальцію через 1 місяць лікування з ретинолом склав ($1,96 \pm 0,02$ ммоль/л), що вірогідно відрізнялося від даних групи без ретинолу ($1,86 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$), у хворих зі СМА з СКХ – відповідно ($1,95 \pm 0,03$ ммоль/л) проти ($1,85 \pm 0,02$ ммоль/л) групи без ретинолу ($p < 0,05$) та у хворих з СМА та нефрокальцинозом - ($1,93 \pm 0,03$ ммоль/л) проти ($1,88 \pm 0,01$ ммоль/л) групи без ретинолу ($p < 0,05$). Це можна пояснити тим, що, напевне, у цих пацієнтів відбуваються активні процеси з іонізованим кальцієм в організмі. Тому було цікавим дослідити динаміку Ca^{++} у даних хворих під впливом лікування (рис. 7.5).

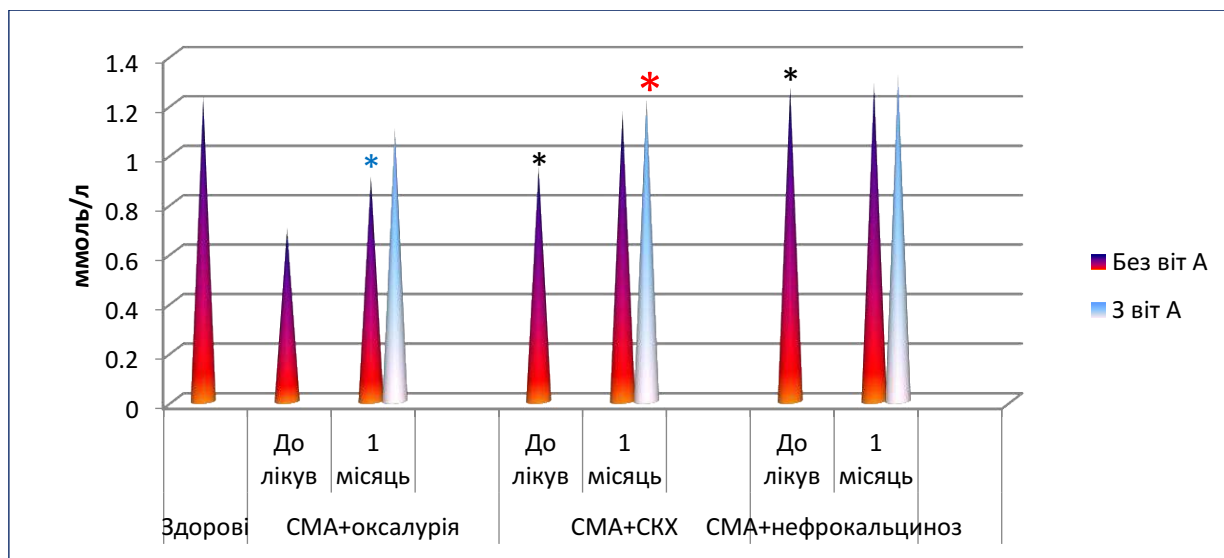


Рисунок 7.5 – Динаміка вмісту Ca^{++} в крові хворих на СМА з ХХН та оксалатурією під впливом ретинолу.

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з нормою

* - вірогідність у порівнянні з даними до лікування

* - вірогідність між групами лікування

Як видно з рисунка 7.5, вміст іонізованого кальцію зростав у всіх групах хворих, особливо при доєднанні ретинолу. Так, у групі зі СМА та оксалурією (дисметаболічна нефропатія) рівень Ca^{++} вірогідно зростав в процесі місячного лікування без включення ретинолу у порівнянні зі зниженим вихідним рівнем ($0,70 \pm 0,01$ ммоль/л) проти ($0,91 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У групі з ретинолом рівень активного кальцію продовжував зростати ($1,01 \pm 0,04$ ммоль/л), але достовірної різниці з показниками групи лікування без ретинолу не спостерігалось ($p > 0,05$). У хворих зі СМА та СКХ відмічали вірогідне зростання рівня Ca^{++} в обох групах лікування, що було достовірним у порівнянні з вихідним рівнем даного показника ($1,10 \pm 0,02$ ммоль/л) проти вихідних даних ($0,95 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та у групі з ретинолом ($1,18 \pm 0,02$ ммоль/л) проти вихідних даних ($0,95 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$), а також результати відрізнялися між групами лікування, так, у групі з включенням ретинолу ($1,18 \pm 0,02$ ммоль/л) рівень активного кальцію був вищим, ніж в іншій групі лікування ($1,10 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$).

В групі хворих зі СМА на нефрокальцинозом виявили вірогідне підвищення вмісту Ca^{++} у групі з включенням ретинолу ($1,22 \pm 0,03$ ммоль/л), але це не відрізнялося у порівнянні з вихідним рівнем даного показника ($1,20 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p > 0,05$), слід відмітити, що результати практично не відрізнялися від відповідних даних групи без включення ретинолу у комплексну терапію ($1,22 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p > 0,05$).

Отже, рівень загального кальцію крові під впливом лікування значно зростав у всіх групах хворих та був вірогідно вищим у хворих, яким до лікування було додано ретинол ($p < 0,05$). Вміст активного іонізованого кальцію крові мав таку ж тенденцію зростання у групах з ізолюваним СМА та у хворих зі СМА та ХХН I-II стадії ($p < 0,05$) та вірогідну різницю з групою хворих, які приймали ретинол ($p < 0,05$). Але у хворих зі СМА та ХХН III стадії вміст загального кальцію залишався без змін ($p > 0,05$), вихідний його рівень також не був змінений ($p > 0,05$). Вихідний рівень кальцію в сечі був вірогідно

знижений порівняно з нормою тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії ($p < 0,05$) та не відрізнявся внаслідок додавання до терапії ретинолу ($p > 0,05$). Аналогічно відбувалося і з вмістом фосфору в крові досліджуваних пацієнтів. Вміст остеокальцину вірогідно знижувався у всіх групах лікування з включенням ретинолу ($p < 0,05$). Вірогідних змін з боку рівня паратгормону не було. Рівень кальцитоніну також не показав вірогідних коливань. Виявлено підвищення рівня загального кальцію у всіх групах лікування хворих з оксалурією, у групі з включенням ретинолу показники достовірно відрізнялися від відповідних даних групи без ретинолу. Але, все ж, у групі хворих з нефрокальцинозом рівень кальцію крові підвищувався повільніше. Вміст іонізованого кальцію зростав у всіх групах хворих, особливо при додаванні ретинолу ($p < 0,05$), але вірогідна різниця між групами лікування була тільки у хворих зі СМА та СКХ ($p < 0,05$). Важливо те, що у групі хворих зі СМА та нефрокальцинозом рівень активного кальцію після лікування ретинолом зростав і не відрізнявся від нормальних значень ($p > 0,05$).

Нами було проведено дослідження динаміки кальцієвого метаболізму під впливом комплексної терапії з включенням трибулусу (табл. 7.9 та 7.10).

З таблиці 7.9 видно підвищення рівня загального кальцію крові у всіх групах дослідження з включенням трибулусу у комплексну терапію, причому у групі хворих з СМА та ХХН III стадії підвищення рівня кальцію було найменшим, але у всіх досліджуваних групах рівень загального кальцію після місячного прийому трибулусу практично не відрізнявся від норми ($p > 0,05$).

Щодо іонізованого кальцію, можна відмітити вірогідне зростання його рівня по відношенню до показників групи, що не приймала трибулус. Це відбулося у групах з ізольованим СМА ($p < 0,05$) та зі СМА та ХХН I-II стадії ($p < 0,05$). У групі з СМА та ХХН III стадії відбулося деяке зниження рівня Ca^{++} , але показники вірогідно не відрізнялися від групи без включення трибулусу ($p > 0,05$) та не відрізнялися від норми ($p > 0,05$), а також вихідних даних ($p > 0,05$).

Таблиця 7.9 – Порівняльна характеристика динаміки вмісту кальцію, фосфору та гормонів остеометаболізму у хворих на СМА з ураженням нирок під впливом комплексної терапії з включенням трибулусу через 1 місяць лікування ($M \pm m, n$)

Показники	Групи обстежених									
	Здорові (n=20)	СМА без ХХН (n=20)			СМА з ХХН I-II ст. (n=23)			СМА з ХХН III ст. (n=21)		
		До лікув.	З трибулус	Без трибулус	До лікув.	З трибулус	Без трибулус	До лікув.	З трибулус	Без трибулус
Кальцій крові (ммоль/л)	2,20±0,03	1,84± 0,05*	2,00± 0,01"	1,99± 0,03**	1,85± 0,02*	2,00± 0,02"	1,97± 0,03**	1,80± 0,03*	1,99± 0,01"	1,98± 0,02**
Ca ⁺⁺ (активний) (ммоль/л)	1,23±0,02	0,71± 0,04*	0,92± 0,03**	0,88± 0,02***^	0,88± 0,03*	1,08± 0,02**	0,99± 0,02***^	1,24± 0,03	1,20± 0,01	1,22± 0,05
Кальцій сечі (ммоль/добу)	4,25±2,34	2,85±1,37	3,02± 1,38	3,01± 1,68	4,01± 1,98	3,99± 1,55	3,91± 1,59	0,97± 0,88*	1,90± 0,12	1,87± 0,79
Фосфор крові (ммоль/л)	0,81±0,39	0,83±0,14	0,81± 0,12	0,82± 0,13	0,82± 0,13	0,81± 0,13	0,82± 0,15	1,33± 0,11*	1,02± 0,11**	1,33± 0,14*^
Остеокальцин (нг/л)	25,4±21,98	68,23± 4,28*	49,21± 3,12"	58,22± 3,22***^	71,03± 1,11*	51,10± 2,21**	63,12± 2,43***^	98,23± 1,14*	62,48± 2,24**	68,23± 1,64***^
Паратгормон (пг/мл)	9,85±66,94	45,38± 10,11	28,68± 10,13	39,28± 9,15	59,52± 9,23	36,61± 10,21	43,11± 9,14	91,56± 9,11	52,14± 9,33	61,44± 9,21
Кальцитонін (пг/мл)	7,22±11,91	8,12± 2,12	8,01± 3,11	8,02± 2,22	8,02± 2,34	7,17± 2,62	7,10± 3,42	8,71± 2,86	7,44± 3,10	7,19± 3,02

Примітка 1. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками здорових осіб.

Примітка 2. " – $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Примітка 3. ^ – $p < 0,05$ порівняно з показниками після включення трибулусу у лікування

Показники кальцію сечі залишалися у межах норми, а у групі зі СМА та ХХН ІІІ стадії мали тенденцію до підвищення відносно значень показників групи, що не приймала трибулус ($p > 0,05$) (табл 7.9).

Рівень фосфатів крові змінювався незначно і у групах з ізолюваним СМА та зі СМА та ХХН І-ІІ стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а у групі хворих зі СМА та ХХН ІІІ стадії, де вихідний рівень фосфатів був підвищений, відмічалось зниження їх рівня, яке було вірогідним як порівнянню до вихідних значень ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($p < 0,05$).

Вміст остеокальцину після місячної терапії з включенням трибулусу у групі хворих з ізолюваним СМА не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) та був вірогідно нижчим порівняно з групою лікування без трибулусу ($p < 0,05$). У групах зі СМА та ХХН І-ІІ та ХХН ІІІ стадії вміст остеокальцину залишався ще вищим за норму ($p > 0,05$), але вірогідно відрізнявся від показників групи, що не приймала трибулус ($p < 0,05$). Показники паратгормону та кальцитоніну були у межах норми та вірогідно не змінювалися.

Результати дослідження через 2 місяці прийому трибулусу показали, що рівні загального кальцію крові у хворих, що приймали трибулус, не змінилися та залишалися у межах норми. Вміст іонізованого кальцію зростав та його показники у групі з трибулусом вже не відрізнялися від норми у хворих з ізолюваним СМА ($p < 0,05$) і вірогідно відрізнялися від аналогічних показників, які були через 1 місяць лікування з трибулусом ($1,19 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($0,92 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У хворих зі СМА та ХХН І-ІІ стадії рівень Ca^{++} також підвищився ($p < 0,05$) порівняно з даними хворих з лікуванням без трибулусу і також вірогідно відрізнявся від його значень через 1 місяць лікування з трибулусом ($1,18 \pm 0,03$ ммоль/л) проти ($1,08 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У групі з СМА та ХХН ІІІ стадії відбулося підвищення рівня Ca^{++} , і воно було вище норми ($p < 0,05$). На нашу думку, підвищення рівня іонізованого кальцію пов'язане з значним ступенем ниркової недостатності.

Вміст кальцію сечі залишався у межах норми, а у групі зі СМА та ХХН III стадії знову мали тенденцію до підвищення відносно значень показників групи, що не приймала трибулус ($p > 0,05$) (табл 7.9). Рівень фосфатів крові у групах з ізольованим СМА та зі СМА та ХХН I-II стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії, де вихідний рівень фосфатів був підвищений, відмічалось подальше зниження їх рівня, яке було вірогідним як порівнянню до вихідних значень ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($p < 0,05$). Але показники не відрізнялися від відповідних даних через 1 місяць лікування - ($1,00 \pm 0,10$ ммоль/л) проти ($1,02 \pm 0,11$ ммоль/л) ($p > 0,05$).

Рівень остеокальцину після 2-місячної терапії з включенням трибулусу у групі хворих з ізольованим СМА та у групі зі СМА та ХХН I-II стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) та був вірогідно нижчим порівняно з групою лікування без трибулусу ($p < 0,05$). У групі зі СМА та ХХН III вміст остеокальцину залишався все ж вищим за норму ($p > 0,05$), але вірогідно відрізнявся від показників групи, що не приймала трибулус ($p < 0,05$). Показники паратгормону та кальцитоніну були у межах норми та знову вірогідно не змінювалися.

Також було досліджено вміст кальцію під впливом терапії з включенням трибулусу у хворих на СМА з ХХН та оксалатурією (рис. 7.6 та 7.7).

Так, з рисунку 7.6 видно, що показники кальцію через місяць застосування трибулусу до комплексної терапії підвищилися у всіх групах, але відрізнялися не завжди вірогідно. У групі хворих зі СМА та оксалатурією рівень загального кальцію через 1 місяць застосування трибулусу підвищився вірогідно у порівнянні з даними до лікування, але це не було достовірним по відношенню до показників без застосування трибулусу - ($1,98 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($1,85 \pm 0,03$ ммоль/л) до лікування ($p < 0,05$), але ($1,98 \pm 0,02$ ммоль/л) проти даних ($1,96 \pm 0,02$ ммоль/л) без трибулусу ($p > 0,05$). Але через 2 місяці лікування з трибулусом дані, що порівнювали між групами лікування були вже достовірними ($2,20 \pm 0,03$ ммоль/л) проти даних ($1,96 \pm 0,02$ ммоль/л) без

трибулусу ($p < 0,05$). Також слід відмітити, що 2-місячні дані практично не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). У групі хворих зі СМА та СКХ 1-місячні показники кальцію вірогідно відрізнялися як від вихідних даних ($1,99 \pm 0,02$ ммоль/л) проти вихідних ($1,85 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($1,99 \pm 0,02$ ммоль/л) проти даних ($1,95 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Через 2 місяці застосування трибулусу показники кальцію відрізнялися також між групами лікування та наближалися до норми - ($2,00 \pm 0,02$ ммоль/л) проти лікування без трибулусу ($1,96 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У групі з нефрокальцинозом та СМА показники кальцію через 1 місяць включення трибулусу до терапії вірогідно відрізнялися від вихідних даних ($1,98 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($1,86 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$), але різниці між групами лікування не було ($1,98 \pm 0,02$ ммоль/л) проти даних ($1,93 \pm 0,04$ ммоль/л) ($p > 0,05$). Через 2 місяці застосування трибулусу у цій групі показники кальцію також не відрізнялися між групами лікування ($1,99 \pm 0,03$ ммоль/л) проти ($1,95 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p > 0,05$) і були вірогідними тільки у порівнянні з вихідними даними ($1,99 \pm 0,03$ ммоль/л) проти ($1,86 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$).

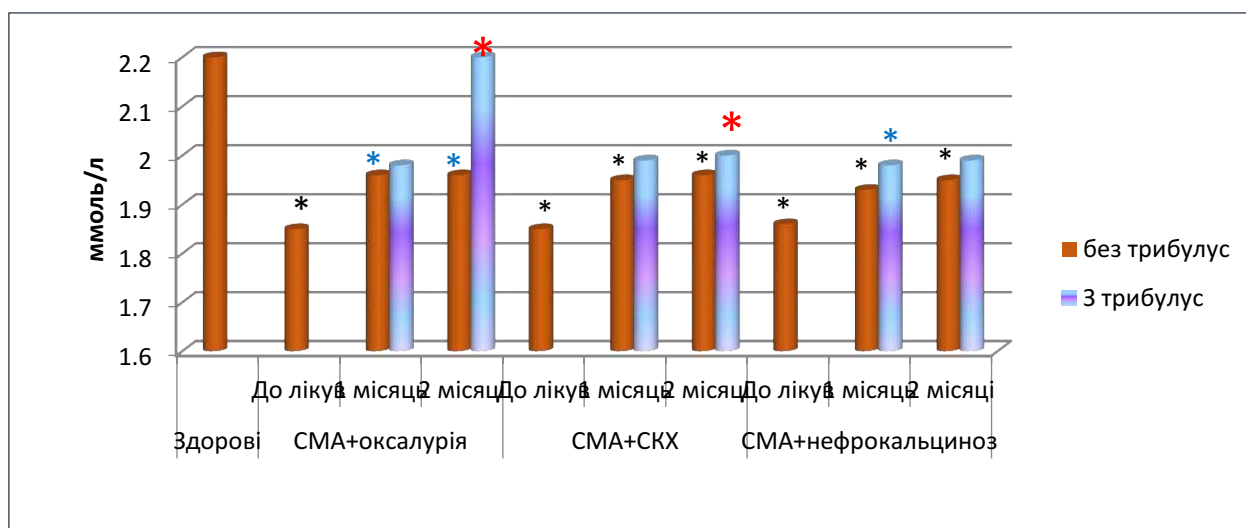


Рисунок 7.6 – Динаміка вмісту кальцію в крові хворих на СМА з ХХН та оксалатурією під впливом трибулусу.

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з нормою

blue * - вірогідність у порівнянні з даними до лікування

red * - вірогідність між групами лікування

На рисунку 7.7 показано динаміку вмісту іонізованого кальцію в крові хворих на СМА та з оксалурією.

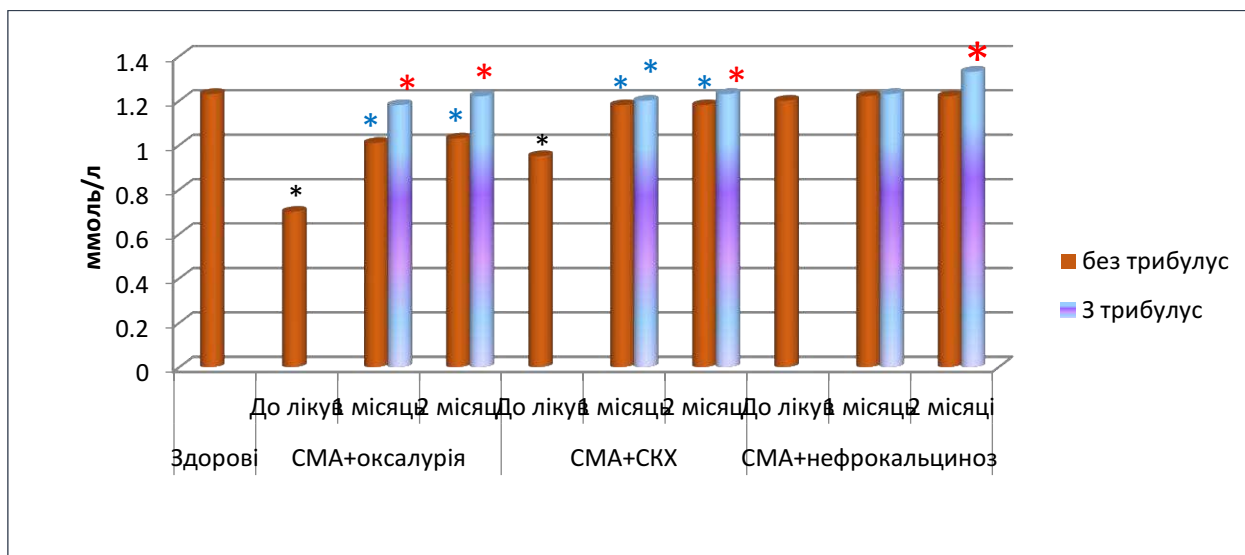


Рисунок 7.7 – Динаміка вмісту Ca^{++} в крові хворих на СМА з ХХН та оксалатурією під впливом трибулусу.

Примітки: * - вірогідність у порівнянні з нормою

* - вірогідність у порівнянні з даними до лікування

* - вірогідність між групами лікування

З рисунку 7.7 видно, що показники активного кальцію через місяць застосування трибулусу до комплексної терапії підвищилися у всіх групах. У групі хворих зі СМА та оксалурією рівень Ca^{++} через 1 місяць застосування трибулусу підвищився вірогідно у порівнянні з даними до лікування та по відношенню до показників без застосування трибулусу - ($1,18 \pm 0,02$ ммоль/л) проти ($0,70 \pm 0,03$ ммоль/л) до лікування ($p < 0,05$) та ($1,18 \pm 0,02$ ммоль/л) проти даних ($1,01 \pm 0,03$ ммоль/л) без трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці лікування з трибулусом дані, що порівнювали між групами лікування відрізнялися також достовірно ($1,22 \pm 0,04$ ммоль/л) проти даних ($1,03 \pm 0,03$ ммоль/л) без трибулусу ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що 2-місячні дані практично не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). У групі хворих зі СМА та СКХ місячні показники Ca^{++} вірогідно відрізнялися тільки від вихідних даних ($1,20 \pm 0,02$ ммоль/л) проти

вихідних ($0,95 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p < 0,05$), а між групами лікування ($1,20 \pm 0,02$ ммоль/л) проти даних ($1,18 \pm 0,03$ ммоль/л) не було вірогідної різниці ($p > 0,05$). Через 2 місяці із застосуванням трибулусу показники Ca^{++} вже відрізнялися між групами лікування - ($1,23 \pm 0,02$ ммоль/л) проти лікування без трибулусу ($1,18 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У групі з нефрокальцинозом та СМА показники кальцію через 1 місяць лікування з включенням трибулусу не відрізнялися від вихідних даних цієї групи ($1,23 \pm 0,03$ ммоль/л) проти вихідних ($1,20 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p > 0,05$) та не відрізнялися між групами ($1,23 \pm 0,03$ ммоль/л) проти даних групи без трибулусу ($1,22 \pm 0,03$ ммоль/л) ($p > 0,05$), були в межах норми. Через 2 місяці застосування трибулусу у цій групі показники Ca^{++} відрізнялися між групами лікування ($1,33 \pm 0,02$ ммоль/л) проти групи без трибулусу ($1,22 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Слід відзначити, що рівень Ca^{++} був вищим за норму. Напевне, це пов'язано з активними процесами кальцієвого метаболізму у хворих з нефрокальцинозом.

Необхідно вказати, що ми спостерігали покращення функціонального стану нирок протягом періоду лікування, з рисунку 7,8 видно, що через 2 місяці лікування у хворих з ХХН I-II ст ХХН нормалізувалася, а у хворих з ХХН III ст вірогідно підвищувалася у межах стадії.

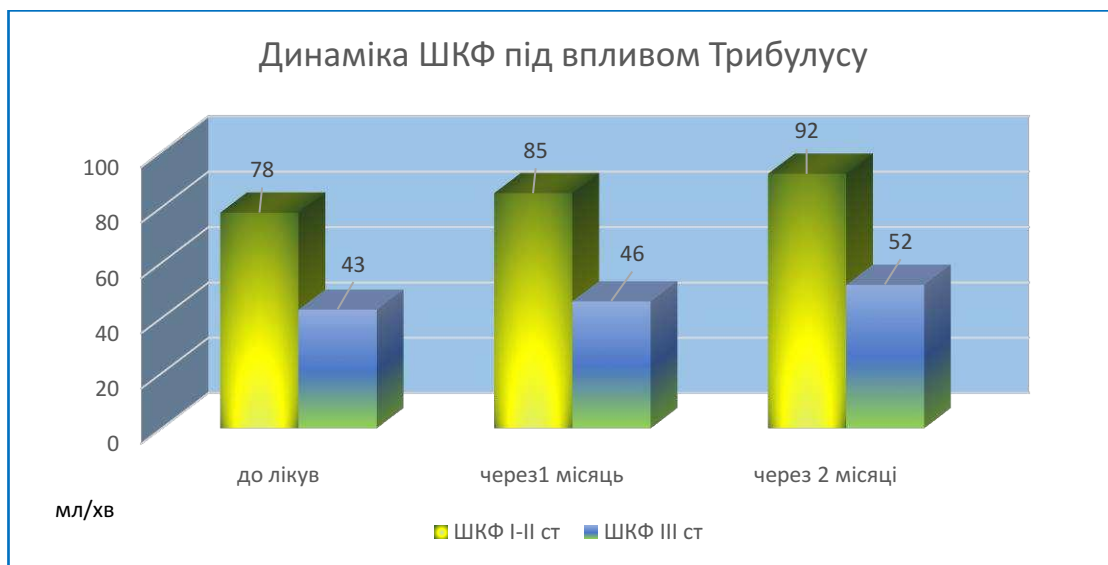


Рисунок 7.8 – Зміни ШКФ під впливом лікування з включенням Трибулусу у хворих на СМА з ХХН.

Відмічено також вірогідне ($p < 0,05$) зниження протеїнурії протягом 2 місяців застосування трибулусу (рис. 7.9). Найкращі результати спостерігали у групі хворих з ХХН I-II стадії, хоча в обох групах результати були достовірними через 2 місяці лікування.

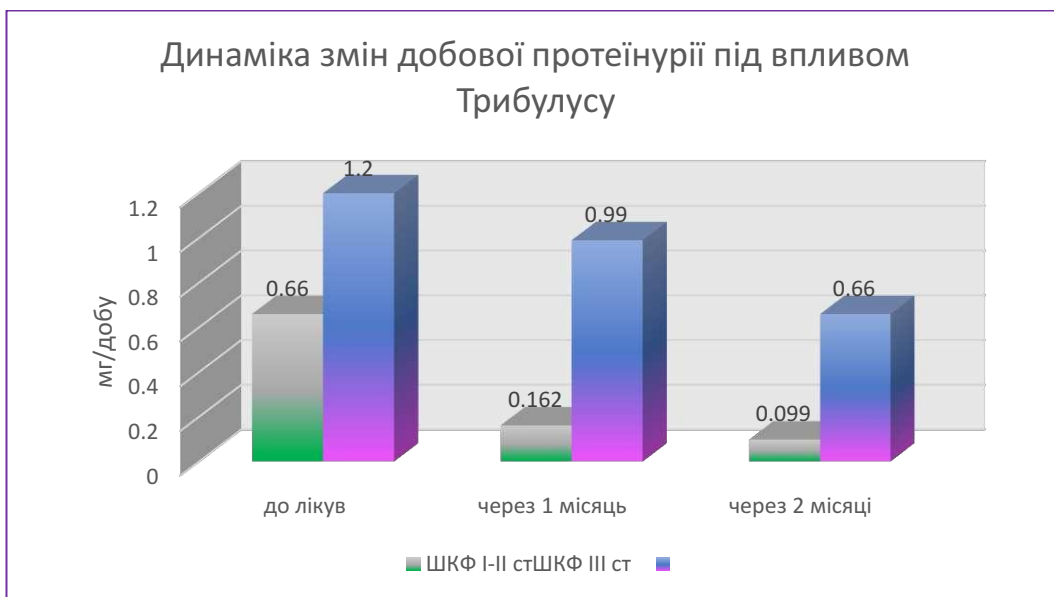


Рисунок 7.9 – Характеристика змін добової протеїнурії під впливом трибулусу у хворих на СМА з ХХН.

Показники оксалурії також вірогідно знижувалися ($p < 0,05$) протягом 2-місячного лікування, що було найнижчим у групі з ХХН I-II ст (рис 7.10).

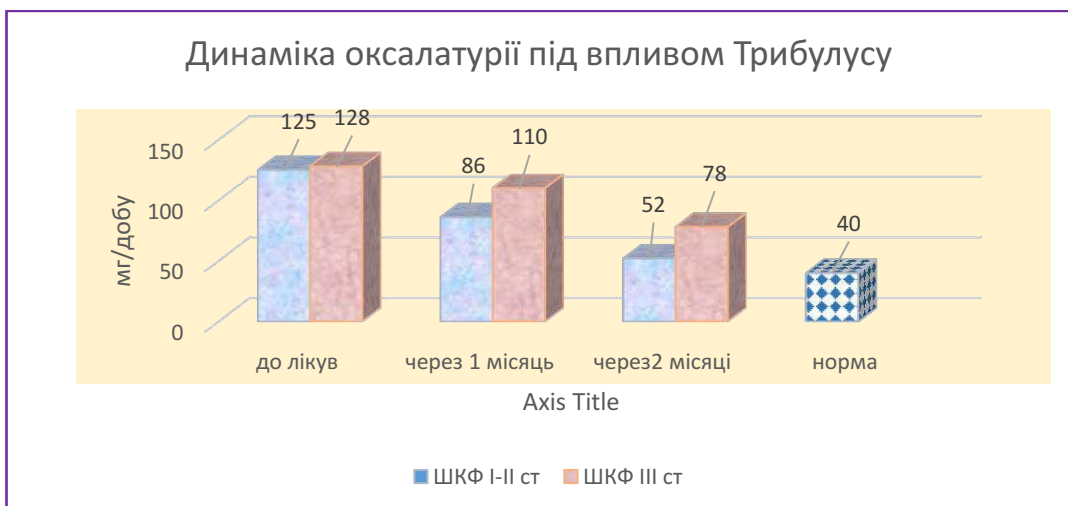


Рисунок 7.10 – Характеристика змін вмісту оксалатів в добовій сечі під впливом трибулусу у хворих на СМА з ХХН.

Ми отримали кореляційну залежність між показниками Ca^{++} , величиною протеїнурії, оксалурії та ШКФ (рис. 7.11).

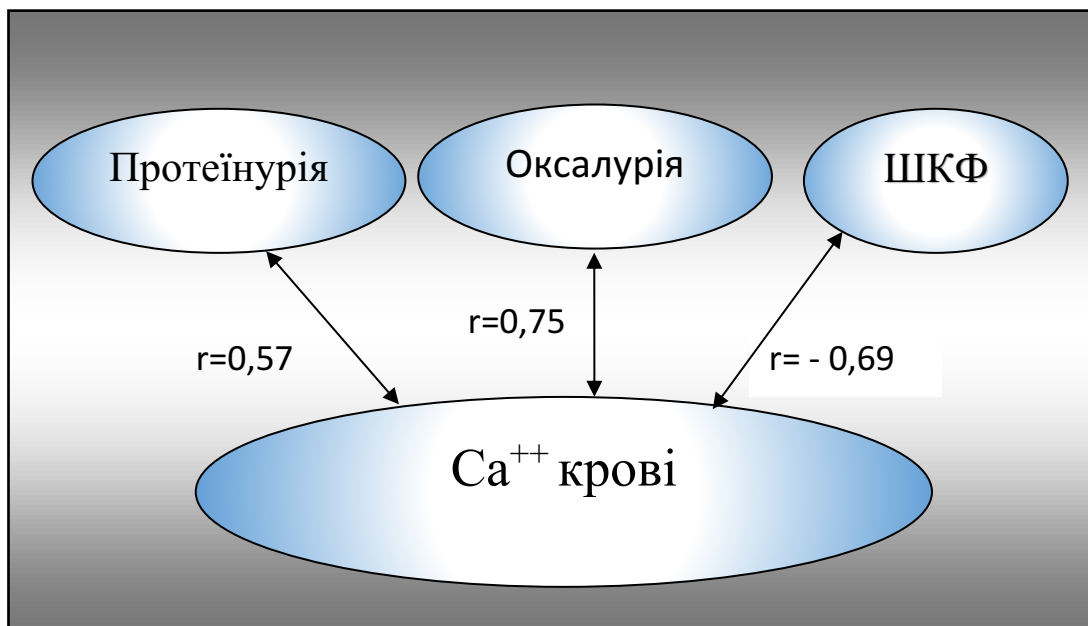


Рисунок 7.11 – Кореляційна залежність між Ca^{++} та маркерами ушкодження нирок хворих на СМА з ХХН.

Отримано пряму сильну кореляцію між показниками Ca^{++} , оксалурії та протеїнурії. Це показує, що збільшення кількості іонізованого кальцію в організмі пов'язано з посиленням ушкодження нирок, так як із зростанням його вмісту зростає рівень протеїнурії та оксалурії. І це призводить до посилення та пришвидшення ушкодження нирок та погіршення їх функціонального стану, на що вказує зворотня кореляція вмісту Ca^{++} та рівня ШКФ.

Отже, рівень Ca^{++} крові може стати ще одним маркером ушкодження нирок.

Підсумовуючи результати, можна відзначити, що під впливом трибулусу підвищувався рівень загального кальцію та іонізованого кальцію у всіх групах хворих, а також у пацієнтів з оксалурією. Під дією трибулусу відмічалось зниження вмісту фосфатів у хворих зі СМА та ХХН III стадії і це є позитивним моментом. Також знижувалися показники остеокальцину. Що тісно прив'язаний до рівня кальцію крові, і це є також позитивним моментом, так як

остеокальцин - це показник активності остеопорозу. Тобто, дане дослідження показало яскравий метаболічний ефект трибулусу. Ми визначили ще один маркер ушкодження нирок - Ca^{++} крові, що доведено в дослідженні.

Результати розділу опубліковано у наукових працях автора:

2. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Застосування браволу у лікуванні гіпероксалуриї. В: Матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини; 2019 Лис 7-8; Вінниця. Вінниця; 2019.
3. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Порушення метаболізму щавлевої кислоти та ураження нирок. В: Матеріали наук.-практ. конф. Нефрологія: up to date; 2019 Вер 26-27; Ужгород. Ужгород; 2019.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сьогодні поєднана патологія нирок та органів ШКТ залишається надзвичайно актуальною проблемою. Досі існує багато запитань про зв'язок захворювань кишківника та нирок [24, 163].

У даний час існують докази того, що мікроекологія кишківника відіграє велику роль у розвитку захворювань сечової системи, а також доведено вплив метаболічних розладів та хронічних захворювань кишківника на розвиток дизметаболічних нефропатій [7, 16, 24, 35]. При цьому відсутні дані про роль факторів немікробної етіології, що формують поєднану патологію нирок та органів травлення. Найчастіше немікробні захворювання кишківника, а саме хвороби тонкої кишки проявляються порушенням кишкового всмоктування - синдромом мальабсорбції (СМА). У більш як 37% всіх госпіталізованих пацієнтів виявляється СМА. За наявності СМА часто виявляються дизелектролітні порушення з формуванням прихованих чи явних дефіцитів мікроелементів: заліза, магнію, кальцію, цинку, а також дефіцити амінокислот крові, зниження рівня вітамінів групи В та жиророзчинних вітамінів [10, 12, 17].

Спеціальної уваги та ретельного дослідження потребують порушення обміну кальцію у хворих зі СМА, що виникає внаслідок патологічних порушень абсорбції кальцію та вітаміну D в кишечнику чи їх підвищеної втрати з калом, що призводить до гіпокальціємії, остеопорозу, кісткових змін, вторинного гиперпаратиреоїдизму, значних ниркових порушень, однак на сьогодні є тільки одиничні наукові дослідження у цьому напрямку.

Це спричиняє необхідність наукової розробки проблеми СМА та ранньої діагностики виникнення чи прогресування поєднаної патології нирок, а також способів корекції порушень кальцієвого обміну, спрямованих на покращення результатів лікування та попередження розвитку інвалідизуючих розладів, зокрема, ниркової недостатності, у даного контингенту хворих.

Останні дані щодо теми досліджуваної роботи доводять, що найбільш розповсюдженими патологічними станами, що супроводжуються синдромом мальабсорбції, є целиакія, лактазна недостатність, муковісцидоз, кишечні інфекції, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, вроджені та набуті ушкодження підшлункової залози, хронічні захворювання підшлункової залози [2, 201]. Вроджений СМА діагностується у 10% випадків. Частота набуті мальабсорбції корелює з розповсюдженістю причинно значимих захворювань (гастрогенних, гепатобіліарних, панкреатогенних, ентерогенних)[11, 26]. Схожість клінічних ознак мальабсорбції, обумовлених різноманітними причинами, створює певні диференціально-діагностичні труднощі та призводить до пізньої діагностики [26]. Несвоєчасна діагностика, відсутність адекватної терапії сприяє розвитку та поглибленню обмінних порушень у хворих з порушенням кишечного всмоктування, що погіршує прогноз.

Втрата білка, електролітів, мінеральних речовин, вітамінів при порушенні всмоктування спричиняє розвиток дистрофічних змін, що супроводжують також хронічні захворювання нирок з функціональною недостатністю та можуть погіршувати прогноз перебігу ниркової патології [163].

Порушення кальцієвого обміну у хворих зі СМА може призводити до ушкодження інтерстицію нирок, остеопорозу, вторинного гіперпаратиреоїдизму, розвитку дисметаболічних процесів в нирках [70, 101, 116, 162], однак на сьогодні є тільки одиничні наукові дослідження у цьому напрямку[11, 26, 177].

Отже, на сьогодні залишається невирішеною проблема ранньої діагностики та способів корекції порушень кальцієвого обміну, рання діагностика прогресуючого перебігу ураження нирок у даного контингенту хворих. Невизначеними залишаються фактори ризику прогресування хронічної хвороби нирок за наявності СМА. Не опрацьовано можливості медикаментозної корекції виявлених порушень, що виникають на тлі прогресування поєднаних патологічних станів.

Для вирішення цих питань ми поставили перед собою мету та завдання, які допомогли нам у проведенні даного дослідження та отриманні значимих результатів.

Одним із завдань нашого дослідження було визначити клінічні особливості та функціональний стан нирок у хворих зі СМА. Тут ми намагалися вивчити, яким чином СМА може бути пов'язаний з ураженням нирок, гострим чи хронічним. Провівши дослідження хворих, ми виявили у більшості відібраних для дослідження пацієнтів наявність поєднаної патології – СМА та ХХН з різноманітними проявами (в основному це були хворі на хронічний ускладнений пієлонефрит). Деякі автори вказують на можливість коморбідного перебігу ураження кишківника та нирок через мікробний фактор [80, 89, 90, 163]. Але нас більше цікавили немікробні чинники, що впливають на перебіг вищевказаної поєднаної патології.

Нами було визначено розподіл основних симптомів у хворих з СМА та основних захворювань, що спричинили розвиток СМА. Необхідно відмітити, що серед усіх визначених симптомів, визначаючи загальний аналіз сечі нашим пацієнтам, було виявлено оксалатурію у 89,06% хворих. Серед основних причин розвитку СМА у наших пацієнтів ми виділили хронічний панкреатит (87,5%). В літературних джерелах, що описують вторинний СМА без целіакії, підтверджено виявлені нами вищевказані дані щодо основної причини розвитку СМА в даному випадку [2, 12, 133, 144].

Також нами було проведено клініко-лабораторну характеристику досліджуваних хворих з ураженням нирок. Виявлено, що у досліджуваних пацієнтів з нефрологічних симптомів переважали набряки різного ступеня, болі в попереку та дизурії. При дослідженні сечового осаду помірна протеїнурія (білок менш, як 1 г/добу) виявлена у більшості хворих на ХХН. Лейкоцитурію мали усі хворі на ХХН, як з СМА, так і без неї. Більшість досліджуваних мала незначну протеїнурію та гематурію середнього ступеня вираженості. Тільки 18,4% пацієнтів мали підвищений АТ. Найбільше

пацієнтів мали ХХН, тривалістю не більше 5 років і вказували на те, що ураження нирок виявлене було вже на тлі СМА.

Виявлено, що у хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА ранньою ознакою патологічного процесу органів сечової системи був сечовий синдром (77%) у вигляді, найчастіше, оксалатно-кальцієвої кристалурії. Нами вивчено дані літератури з цього приводу [35, 36, 40, 61, 103, 107, 213, 241], які описують оксалатні порушення при СМА, але не надають значення коморбідності. Серед пацієнтів, які мали ХХН (пієлонефрит з уролітіазом та дизметаболічну оксалатну нефропатію) основною ознакою патологічного процесу був рецидивуючий абдомінальний (больовий) синдром. Частота його проявів не відрізнялася як у гендерних, так і у вікових групах. На наявність уролітіазу при СМА вказують деякі автори, але не конкретизують ураження та вміст осаду [122, 149, 151, 184, 229, 253]. Нами встановлено, що у 22% хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА відзначався безсимптомний перебіг патологічного процесу в нирках. У цих хворих зміни нирок були виявлені при ультразвуковому дослідженні органів сечової системи і характеризувалися ущільненням стінок чашково-мискової системи, зміною гемодинамічних показників нирок, зниженням тону мисочок і сечоводів. Наші показники відрізнялися від деяких даних літератури тому, що ми вивчали їх за коморбідності ХХН та СМА, хоча ми також підтвердили посилення резистентності судин нирок при наявності коморбідності [21, 22, 72, 110].

Для оцінки функціонального стану уродинаміки при різних варіантах поєднаної патології нирок і СМА нами проведено аналіз результатів ультразвукових методів досліджень. За літературними даними, дисфункція шлунково-кишкового тракту часто поєднується з функціональними порушеннями уродинаміки. Деякі автори вказують на це, але, саме при СМА вказівок у них немає [26, 163]. Виявлена висока частота порушень гемодинаміки нирок у хворих з поєднаною патологією ШКТ, у даному випадку СМА, що повинно розглядатися як маркер ураження нирок при

наявності СМА. Порушення гемодинаміки нирок асоціюють зі змінами доплерографічної картини нирок, і це видно в роботах [21, 22, 72, 110], але наведені автори не розглядали ураження нирок при СМА. Проведений нами аналіз доплерографічних даних показав, що зміни внутрішньониркової гемодинаміки виявляються достовірно частіше у хворих з поєднаною патологією нирок і СМА. Так, збіднення васкуляризації судин нирок відмічали у 23% хворих (ХХН I-II ст з СМА) та 67% (ХХН III ст зі СМА) проти 19% (ХХН без СМА) ($p < 0,05$); резистентність судин нирок – 35% (ХХН I-II ст з СМА) та 59% (ХХН III ст зі СМА) проти 21% у хворих з ізольованою ХХН ($p < 0,05$). Виявлений нами феномен підвищення резистентності стінок судин у обстежених нами пацієнтів, ймовірно, обумовлений ушкоджуючою дією мікрообструкції на паренхіму нирок.

Дослідження механізмів взаємообтяження та прогресування уражень нирок на тлі мальабсорбції є надзвичайно актуальною проблемою сьогодення [26, 163]. Дані літератури вказують на велику роль процесів оксидатії у пошкодженні ниркових структур [166, 167, 215, 231, 234]. Однак, досі не з'ясовано особливості та значущість пошкоджуючої дії ВРО у пацієнтів з ХХН, особливо з оксалурією, на тлі синдрому мальабсорбції.

Отже, наступним завданням нашого дослідження було з'ясувати особливості порушень окисно-відновлювального гомеостазу у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції.

Було досліджено стан вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту у хворих різного віку на хронічну хворобу нирок з наявністю оксалурії на тлі синдрому мальабсорбції. Виявили, що ХХН супроводжується значним підвищенням вмісту в крові продуктів ВРО, а саме альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів, особливо нейтрального характеру, кінцевого продукту ВРО ліпідів – МДА, а також достовірним зниженням показників системи антиоксидантного захисту, що найбільше проявилось у хворих на ХХН-III зі СМА старшої працездатної вікової групи, що

підтвердило дослідження [41, 56] щодо дисбалансу окисно-відновних процесів у хворих із захворюваннями нирок, але дані автори не вивчали зміни вищевказаних процесів на тлі СМА. Нами також проведено аналіз співвідношень між показниками ВРОЛ, добовою протеїнурією та ступенем оксалурії у пацієнтів з СМА та ХХН I-II-III ст. Виявлено наявність кореляційних зв'язків між рівнем ступенем оксалурії та вмістом ГЛ-SH крові та у вигляді обернено пропорційної кореляційної залежності середньої сили ($r = -0,49$), ступенем оксалурії та рівнем ГПх ($r = -0,48$), прямий кореляційний зв'язок між ступенем оксалурії та рівнем МДА крові ($r = 0,66$), а також відповідно з АКДФГ-Н ($r = 0,69$). Це вказує на велике значення дисбалансу в системі ВРОЛ та АОС для розвитку та прогресування взаємообтяженого процесу у хворих на ХХН на тлі СМА.

Отже, виявлені дані доводять, що суттєвим фактором розвитку та прогресування ХХН з оксалурією у хворих на тлі СМА є зростання інтенсивності процесів ВРО ліпідів та окиснювальної модифікації білків сироватки крові (переважно за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру). Декомпенсація механізмів адаптації у хворих на ХХН з оксалурією на тлі СМА відбувається внаслідок істотного зменшення рівнів показників антиоксидантного захисту. Найбільш істотні зміни оксидантно-протиоксидантного дисбалансу відбулися у хворих на ХХН III ст. з оксалурією, що у більшій мірі проявилось у пацієнтів старшої працездатної вікової групи.

Враховуючи складність поєднаної патології, яку ми вивчали, необхідно було звернути велику увагу на характер прогресування та можливість коморбідності СМА та ХХН ускладнювати перебіг ХХН та прискорювати прогресування. Важливим діагностичним маркером багатьох захворювань, особливо в нефрології, є визначення рівня низькомолекулярного білка β_2 -мкГ організмі людини, про що вказують вивчені нами наукові літературні джерела [209, 226]. Оскільки β_2 -мкГ повністю реабсорбується проксимальним

канальцями, виявлення підвищеної його концентрації в сечі може свідчити про залучення канальцевих структур в розвиток патологічного процесу [158].

Отже, з метою визначення наявності та характеру ураження нирок при СМА ми визначили концентрацію β_2 -мкг в крові і сечі досліджуваних хворих. і це було ще одним завданням нашого дослідження.

Нами виявлено, що рівень β_2 -мкг крові був вірогідно вищий за норму тільки у хворих на ХХН –ІІІ ст. як без, так і з наявністю СМА порівняно з іншими групами дослідження ($p<0,05$), тобто у хворих, що мали виражену стабільну ниркову недостатність як без СМА, так і з наявністю СМА. Але цікавим було те, що у хворих зі СМА без ХХН та СМА з ХХН показники вірогідно відрізнялися ($p<0,05$). Виходить, що СМА погіршує перебіг, особливо у пацієнтів з ХХН ІІІ стадії. Але рівень β_2 -мкг сечі у пацієнтів з СМА та ХХН ІІІ стадії не відрізнявся від даного показника у хворих з ХХН ІІІ стадії без СМА ($p>0,05$). Тобто, можна передбачити, що рівень β_2 -мкг сечі, не залежить від наявності СМА. У цьому дослідженні нами виявлений також сильний непрямої кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг крові та ШКФ ($r=-0,69$) ($p<0,05$), а також прямої кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем β_2 -мкг крові та показниками добової протеїнурії ($r=0,55$) ($p<0,05$). А також ми визначили зворотню сильну кореляцію між рівнем β_2 -мкг сечі та ШКФ ($r=-0,72$) ($p<0,05$) та пряму сильну кореляцію між показниками β_2 -мкг сечі та добовою протеїнурією ($r=0,77$) ($p<0,05$). Нами знайдено ще сильний прямої зв'язок між рівнем β_2 -мкг та МДА крові ($r=0,75$) ($p<0,05$), зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили між β_2 -мкг крові та ГЛ-SH ($r=-0,39$) ($p<0,05$), зв'язок середньої сили між вмістом β_2 -мкг крові та показниками ГЛ-Rx ($r=-0,49$) ($p<0,05$) та зв'язок середньої сили між показниками β_2 -мкг крові та АКДФГ-Н ($r=0,51$) ($p<0,05$). Також цікаво було визначити зв'язки між β_2 -мкг сечі та основними маркерами ураження нирок, що знаходить своє місце серед авторів наукових досліджень[247], а також з рівнем оксалатурії, що показало наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між рівнями

β_2 -мкг сечі та добової протеїнурії ($r=0,59$) ($p<0,05$). Це доводить, що вміст β_2 -мкг в сечі хворих на ХХН має велике значення для процесів фільтрації в нирках, що визначають стадію хронічної хвороби нирок.

Нами досліджено також кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг сечі та іншого важливого маркера прогресування хвороб нирок – добової протеїнурії. Ми побачили наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між рівнем β_2 -мкг сечі та МДА сечі ($r=0,73$) ($p<0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між β_2 -мкг сечі та показниками оксалатурії виявлено прямий зв'язок середньої сили ($r=0,59$) ($p<0,05$). Наше дослідження також показало зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем β_2 -мкг сечі та ГЛ-SH ($r=-0,36$) ($p<0,05$), та зв'язок середньої сили між вмістом β_2 -мкг сечі та показниками ГЛ-Px ($r=-0,45$) ($p<0,05$), а також прямий зв'язок середньої сили між β_2 -мкг сечі та АКДФГ-Н ($r=0,51$) ($p<0,05$) та прямий сильний зв'язок між вмістом β_2 -мкг сечі та МДА сечі ($r=0,51$) ($p<0,05$).

Результати даного дослідження показали, що у хворих на СМА з наявністю ХХН III стадії з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою зростання показника β_2 -мкг в крові та сечі було значно більшим у порівнянні з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. Подібні зміни спостерігались у хворих з інтерстиціальним нефритом, що підтверджує дані літератури [206, 233].

Отже, у хворих на СМА за наявності ХХН виявлено достовірне підвищення показників β_2 -мкг як в крові, так і в сечі. З прогресуванням ХХН та зниженням функціональної здатності нирок рівні β_2 -мкг стрімко зростають. Вміст β_2 -мкг в крові та сечі є високочутливими маркерами виявлення прогресування хвороби нирок при СМА. Зростання рівня β_2 -мкг крові у хворих на СМА з ураженням нирок (ХХН) вказує на коморбідність даних патологічних станів. Даний метод може використовуватись для ранньої діагностики прогресування обох патологічних станів при їх поєднанні, особливо прогресування ХХН у хворих з наявністю СМА. На відміну від

інших маркерів ранньої діагностики та прогресування ХХН [161, 173, 176, 179, 183], даний метод є дешевим та простим у виконанні.

І, звичайно, враховуючи специфічність поєднаної патології, яку ми вивчали, переднами постало питання гомеостазу кальцію та деяких вітамінів у досліджуваних пацієнтів, і можливо, виявлення нових маркерів ураження нирок при даній патології. Отже, наступним завданням нашої наукової роботи було виявити характер порушень фосфорно-кальцієвого обміну, вмісту жиророзчинних вітамінів та зміни балансу кальційрегулюючих гормонів у хворих з ураженням нирок та наявністю синдрому мальабсорбції.

Кальцій відноситься до важкозасвоюваних елементів. Лужне середовище тонкого відділу кишечника сприяє утворенню важкозасвоюваних сполук кальцію і лише вплив жовчних кислот дозволяє перевести кальцій у засвоюваний стан та успішно абсорбуватися у тонкому відділі кишечника [224, 251]. Надлишок фосфору погіршує кальцієвий баланс, зменшуючи його всмоктування та збільшуючи виділення. Фізіологічно нормальним є співвідношення кальцію та фосфору в їжі 1:2. Регулятором цього співвідношення є вітамін D, який встановлює оптимальний баланс між кальцієм та фосфором у крові [17, 32]. Серед факторів, що регулюють обмін кальцію та фосфору дуже важливе місце належить гормонам паращитовидних залоз - паратгормону і кальцитоніну - гормону парафолікулярного апарату щитовидної залози, а також вітаміну D, котрий у даний час відносять до групи секостероїдних гормонів [6, 25, 56]. В кістках паратгормон (ПТГ) активує резорбтивні процеси. В процеси резорбції залучаються також і неколагенові білки, зокрема остеокальцин (ОК) [25, 73].

Отже, проведене нами дослідження показало, що у всіх хворих зі СМА на тлі ХХН були виражені кальцієві порушення. Гіпокальціємія спостерігалася в групі хворих на ХХН-I-II ст. зі СМА ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою. У хворих на ХХН-III ст. без СМА рівень кальцію був відповідно знижений ($p < 0,05$), що, напевне, пов'язано з порушенням реабсорбції кальцію, внаслідок

значного порушення функції нирок, а у пацієнтів з ХХН-ІІІ ст. зі СМА даний показник був значно зниженим ($p < 0,05$), що пояснюється як порушенням процесів реабсорбції, так і порушенням всмоктування і підтверджене науковими дослідженнями [17, 102], але дані автори не врахували коморбідність СМА та ХХН. Зміни рівнів паратгормону та остеокальцину виявлені у хворих з ХХН ІІІ ст зі СМА, що було вірогідним відносно норми ($p < 0,05$). У даних пацієнтів спостерігалися прояви остеопорозу при проведенні рентгенологічного дослідження.

Рівні кальцію в добовій сечі були зниженими у хворих на ХХН ІІІ ст. як зі СМА, так і без СМА, що було вірогідним відносно нормальних значень ($p < 0,05$), що вказує на порушення функціональних можливостей нирок за умови ХХН ІІІ стадії. Рівень кальцитоніну у всіх пацієнтів вірогідно не змінювався ($p > 0,05$). Показники неорганічного фосфору були підвищеними у пацієнтів з ХХН ІІІ ст. як із СМА ($p < 0,05$), так і без СМА ($p < 0,05$), у решти груп хворих показники неорганічного фосфору не змінювалися ($p > 0,05$). Це вказує на те, що коморбідність з ХХН може погіршувати перебіг СМА, в чому і полягає відмінність нашого дослідження від вищевказаних досліджень у джерелах [102, 128, 140]. У групі хворих на СМА без ХХН, слід вказати, що значення показників кальцію та фосфору не відрізнялися від нормальних показників ($p > 0,05$). Є цікаві дослідження, які вказують на можливість підвищення рівня фосфору у хворих на ХХН в нетермінальних стадіях [102, 181], що і підтвердили наші дослідження.

Необхідно вказати, що у хворих з наявністю оксалурії ситуація була дещо складнішою. Отже, у хворих зі СМА та ХХН з наявністю оксалурії показники кальцію крові були в межах попередньо досліджених і вірогідно не змінювалися залежно від наявності нефрокальцинозу чи сечокам'яної хвороби. А от вміст кальцію в сечі дуже знижувався, особливо у хворих з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою, що було вірогідно менше від нормальних показників кальцію сечі ($p < 0,05$), так само і у хворих без оксалурії та депозитів ($p < 0,05$).

Цікаві результати виявилися при дослідженні вмісту фосфору в крові та сечі хворих з оксалурією, нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою. Отже, в крові вміст фосфору був підвищений, що було вірогідним у пацієнтів з нефрокальцинозом ($p < 0,05$) відносно норми та хворих без оксалурії ($p < 0,05$) та у хворих з сечокам'яною хворобою відносно норми ($p < 0,05$) та хворих без оксалурії ($p < 0,05$). В сечі цей показник показав себе навпаки. У хворих з оксалурією і у хворих з нефрокальцинозом, а також у пацієнтів з сечокам'яною хворобою показники фосфору були значно зниженими по відношенню до норми ($p < 0,05$) та до показників у хворих з ХХН I-II ст. без оксалурії ($p < 0,05$).

Нами проведено порівняльну характеристику показників кальцію та фосфатів залежно від вираженості морфологічних уражень слизової оболонки тонкої кишки. Виявлено, що за наявності легкого ступеня морфологічних змін, рівень кальцію крові відрізнявся від норми ($p < 0,05$) та був вірогідно нижчим, ніж за наявності морфологічних уражень середнього ступеня важкості ($p < 0,05$). Показники фосфору крові вірогідно не змінювалися як відносно норми, так і від показників групи хворих з легким ступенем морфологічних змін, що відображено у джерелах [102, 258].

З метою остаточного вирішення питання щодо дисбалансу обміну кальцію у хворих з поєднаною патологією ХХН та СМА, нами було проведено також дослідження вмісту іонізованого кальцію у крові сироватки крові наших пацієнтів. Відомо, що 99% від загального вмісту кальцію (у дорослих $\sim 1,2$ кг) знаходиться в кістковій тканині. В крові кальцій представлений у трьох формах: зв'язаний з альбуміном ($\sim 40\%$), в комплексі з бікарбонатом, цитратом та фосфатом ($\sim 10\%$) і у вигляді вільних іонів ($\sim 50\%$), останній є біологічно активною формою [32, 75]. Гомеостаз кальцію оцінюють шляхом визначення концентрації всього кальцію чи іонізованого кальцію. За наявності гіпоальбумінемії, ниркової недостатності, парапротеїнемії, порушення кислотно-лужної рівноваги необхідно і правильно визначати концентрацію іонізованого кальцію [48, 258], що було проведено нами. У наших пацієнтів було

доцільно визначити іонізований кальцій, так як за наявності СМА та ХХН з порушенням функції нирок цей показник може змінюватися.

Результати дослідження показали, що тільки у хворих на ХХН I-II ст зі СМА відзначалося зниження вмісту іонізованого кальцію крові ($p < 0,05$) і це корелювало із значеннями показників загального кальцію у даної категорії хворих. Результати були, дійсно, цікавими. Адже, тільки у однієї групи хворих з поєднаною досліджуваною патологією рівень іонізованого кальцію був зниженим. У даній групі пацієнтів спостерігається пряма кореляція досліджуваних величин Ca та Ca^{++} , що складала $r = 0,78$. Подібні дані було виявлено також у хворих з ізольованим СМА. Відповідно вміст загального кальцію був вірогідно нижчим у порівнянні з нормою ($p < 0,05$) та іонізованого кальцію, що було також вірогідно нижчим у порівнянні з нормою ($p < 0,05$).

Нами було визначено також, що у хворих зі СМА, у яких морфологічні прояви були мінімальні, вміст іонізованого кальцію був вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з морфологічними проявами середнього ступеня. У хворих з ізольованим СМА та з ХХН I-II ст з морфологічними проявами середнього ступеня важкості вміст Ca^{++} був вірогідно зниженим як відносно норми ($p < 0,05$), так і відносно показників хворих з мінімальними морфологічними проявами ммоль/л ($p < 0,05$).

Необхідно вказати на те, що у пацієнтів з ХХН III ст та СМА рівень іонізованого кальцію наближався до нормальних величин, тоді, як рівень загального кальцію був зниженим, відповідно $1,24 \pm 0,03$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від норми $1,23 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$) та загальний кальцій $1,80 \pm 0,03$ ммоль/л, що відрізнялося від норми $2,20 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При дослідженні пацієнтів зі СМА та ХХН I-II ст з наявністю оксалурії, виявлено у всіх пацієнтів рівні Ca^{++} , що наближалися до норми. Співвідношення загального кальцію та іонізованого кальцію у даних пацієнтів зберігалось у межах норми. Наші дані підтверджують у якійсь мірі дослідження

[169, 208, 211, 240], але ми конкретизували групи дослідження та врахували коморбідність ХХН та СМА.

Враховуючи, що на рівні кальцію в крові значний вплив мають вітаміни А і D, ми вирішили дослідити їх концентрацію у наших пацієнтів. Зокрема, ці вітаміни здатні підвищувати абсорбцію кальцію з кишківника.

Ретинол, зокрема, захищає віт. С від окислення. За його недостатності підвищується ризик розвитку запальних процесів у слизовій оболонці внутрішніх органів [12, 13]. Вітамін D, що надходить з їжею, всмоктується переважно в дванадцятипалій кишці і тонкому кишечнику в присутності солей жовчних кислот. В організм людини вітамін D потрапляє у формі ергокальциферолу (D2) з рослинною їжею (хліб, дріжджі тощо) та холекальциферолу (D3), що міститься в продуктах тваринного походження. Холекальциферол також синтезується під дією ультрафіолетових променів. Це є основним джерелом вітаміну D3 — становить до 80% добової потреби людини. Порівняно з вітаміном D₂ вітамін D₃ на 87% ефективніше підвищує та підтримує рівні сироваткової концентрації 25(OH)D, створює у 2-3 рази більші запаси вітаміну D[25, 73].

В процесі дослідження ми визначали концентрацію однієї з неактивних форм вітаміну D – 25-гідроксикальциферолу або 25(OH)D, котрий знаходиться в крові у високій концентрації, завдяки тривалому періоду напіврозпаду.

Результати дослідження показали зниження вмісту ретинолу проти норми у сироватці крові усіх пацієнтів, що мали СМА ($p < 0,05$). Вміст 25(OH)D був зниженим порівняно з нормою при поєднаній патології тільки у хворих зі СМА з наявністю ХХН I-III ст. ($p < 0,05$). У крові хворих з вираженою нирковою недостатністю та СМА рівень 25(OH)D був у межах норми. При дослідженні вмісту ретинолу та 25(OH)D у хворих з ізольованим СМА результати показали, що рівні ретинолу та 25(OH)D у даної групи хворих були вірогідно зниженими відносно нормальних значень ($p < 0,05$). Спостерігали також кореляцію показників ретинолу та 25(OH)D у пацієнтів зі СМА ($r = 0,71$). Отже, ми

спостерігали пряму кореляційну залежність між показниками вмісту ретинолу та 25(OH)D тільки у хворих з ізольованим СМА. У пацієнтів з поєднаною патологією така залежність була тільки у хворих II групи ($r=0,69$). Нами було помічено залежність вмісту досліджуваних вітамінів від важкості морфологічних проявів ураження тонкої кишки у пацієнтів з наявністю СМА.

Отже, у хворих з легким ступенем морфологічних змін в тонкій кишці показники ретинолу вірогідно відрізнялися від рівнів ретинолу у пацієнтів з морфологічними ураженнями середнього ступеня важкості ($p<0,05$), а показники 25(OH)D між морфологічними групами не відрізнялися, але були нижчими від норми. На нашу думку, це сталося з причини включення хворих з ХХН-III ст. у дане дослідження, у яких ми попередньо визначали нормальний чи навіть підвищений рівень 25(OH)D. За виключення хворих з ХХН-III ст. з даного дослідження, ми отримали вірогідну різницю показників досліджуваних вітамінів між групами хворих з легким та середнім ступенем морфологічних змін тонкої кишки, що в обох випадках складало ($p<0,05$).

При дослідженні вмісту ретинолу та 25(OH)D у коморбідних пацієнтів з наявністю оксалурії виявлено, що вміст ретинолу був достовірно знижений тільки у хворих з нефрокальцинозом ($p<0,05$) та сечокам'яною хворобою ($p<0,05$), хоча тенденція до зниження вже була у групі з оксалурією. Вміст 25(OH)D у всіх пацієнтів з оксалурією не відрізнявся від норми, а у хворих з наявністю нефрокальцинозу та сечокам'яної хвороби його рівні мали, навіть, тенденцію до підвищення ($p>0,05$).

На сьогодні вже є цікаві дослідження щодо впливу вітаміну А у даних пацієнтів, де вказано, що прийом цих вітамінів може спричинити позитивний вплив на обмін кальцію, а також на метаболічні процеси, що допомогло б при лікуванні хворих з дизметаболічною нефропатією на тлі СМА[13, 17, 199]. Також в літературі у невеликій кількості є вказівки на позитивний метаболічний вплив препаратів на основі Трибулусу (Якірці), який окрім афродизіаку є прекрасним анаболіком, метаболіком, антиоксидантом та

судинним протектором[84, 150]. В літературі є дані проведених досліджень, які довели протизапальний, антиоксидантний, метаболічний, імунокоригуючий, антимікробний ефекти препаратів на основі трибулусу, а також знеболюючий ефект та нормалізація перистальтики кишківника[84, 154, 252]. В науковій літературі наявні роботи. Які описують вплив рослинних препаратів на стан кишківника та нирок [5, 55, 60], але такого спектру передбачуваних позитивних ефектів в них не спостерігалось. Враховуючи наявність вищевказаних ефектів трибулусу, ми поставили собі завдання оцінити ефективність його застосування в комплексній терапії досліджуваних пацієнтів. Для лікування був застосований препарат на основі трибулусу Трибекс, який застосовували по 1 таблетці (750 мг) тричі на добу після їжі протягом 60 днів. Хворих обстежували 1 раз в місяць.

Пацієнтам також був призначений вітамін А по 33000 МО на добу. Таку дозу обрали для призначення хворим з метою уникнення токсичної дії цього вітаміну, враховуючи те, що більшість наших пацієнтів зі СМА мали хронічний панкреатит. Вітамін А призначали до нормалізації його вмісту в крові пацієнтів з контролем кожні 2 тижні. Усім пацієнтам призначали безлактозну дієту та виключали продукти з грубою клітковиною.

Спочатку ми дослідили динаміку показників ВРО та АОЗ під впливом додавання до комплексної терапії досліджуваних хворих віт. А. Динаміку показників досліджували через 1 та 2 місяці. Як показали результати визначення вмісту віт. А в крові наших пацієнтів у вищевказаній дозі, його накопичення до нормальних показників в середньому тривало як раз 1 місяць. Насичення ретинолом відбулося протягом 1 місяця і протягом другого місяця, навіть при відміні препарату його вміст практично не змінювалося.

В результаті дослідження виявили вірогідне зниження рівня молекулярних продуктів окислення білків АКДФГ-Н та АКДФГ-О, що відбулося вже через 1 місяць. Дані показники були достовірні відносно їх рівнів до лікування у всіх групах обстежених хворих ($p < 0,05$). Слід вказати, що через 2 місяці при дослідженні даних

показників, виявлено їх стабільне становище, тобто у порівнянні з відповідними даними місячного лікування, достовірних змін не відбулося ($p > 0,05$). Але дані показники, все ж, залишалися вірогідно вищі за норму ($p < 0,05$). Найвищими вони залишалися у пацієнтів з поєднанням СМА та ХХН-III стадії. Так, АКДФГ-Н цієї групи у порівнянні з показниками хворих зі СМА та ХХН-II стадії було вірогідно вищим ($p < 0,05$), та у порівнянні з даними хворих зі СМА без ХХН відповідно ($p < 0,05$); АКДФГ-О у порівнянні з показниками хворих зі СМА та ХХН-II стадії було також вірогідним ($p < 0,05$), як і у порівнянні з даними хворих зі СМА без ХХН відповідно було значно вищим ($p < 0,05$). Щодо показників системи АОЗ, можна відзначити, що через місяць лікування з включенням ретинолу відбулося їх вірогідне підвищення в усіх групах дослідження відносно відповідних даних до лікування ($p < 0,05$). Через 2 місяці показники Гл-SH та ГsT залишалися стабільними, тобто ми не визначали їх вірогідного зниження, окрім показників ГПх, які були значно зниженими у порівнянні з даними місячного контролю. Так, у групі хворих зі СМА без ХХН цей показник був значно зниженим у порівнянні з рівнем ГПх, визначеним через 1 місяць ($p < 0,05$), у групі хворих зі СМА та ХХН I-II стадії також відповідно з показниками через 1 місяць ($p < 0,05$). Тому наші дослідження у цьому плані відрізнялися від схожих [70, 82, 203, 234]. Можливо, це пов'язано з тим, що даний фермент є селеновмісним, а Буковина відома недостатньою кількістю цього елемента, і це може бути пов'язано з погрішностями у вимірюванні, або з падінням вмісту селену у даних пацієнтів.

Відзначалася також різниця динаміки показників у групах дослідження. Так, найбільші позитивні зміни спостерігали у хворих з ізольованим СМА, де показники АОЗ були найвищими. Рівень Гл-SH у цій групі був значно вищий в процесі місячного лікування по відношенню до відповідних показників групи хворих з СМА та ХХН-I-II стадії ($p < 0,05$), а також у порівнянні з групою зі СМА та ХХН-III стадії ($p < 0,05$). Вміст ГsT також відрізнявся у групах і був найвищим у групі хворих з ізольованим СМА, але у порівнянні з групою хворих зі СМА та ХХН I-II стадії він не був достовірно вищим ($p > 0,05$), як і у порівнянні з групою хворих зі СМА та ХХН III стадії ($p > 0,05$). Рівень ГПх також відрізнявся у групах та був найвищим в процесі місячного

лікування у групі хворих з ізольованим СМА та був вірогідним у порівнянні з відповідними даними групи хворих зі СМА та ХХН-I-II стадії ($p < 0,05$), та у порівнянні з показниками групи хворих зі СМА та ХХН III стадії ($p < 0,05$).

Отже, через 1 місяць лікування з включенням у комплексну терапію ретинолу відбулися позитивні зміни динаміки показників ВРО та АОЗ, що були вірогідними у всіх групах хворих. При дослідженні вищевказаних показників у хворих через 2 місяці, їх рівні залишалися стабільними, окрім показників ГПх, що є селеновмісним ферментом і може змінюватися, залежно від вмісту останнього. Найбільше змінювалися показники АОЗ та ВРО у групі хворих з ізольованим СМА, що було вірогідним з показниками інших груп дослідження майже у всіх випадках.

При порівнянні результатів даного дослідження вмісту ретинолу під впливом включення його у комплексну терапію з відповідними даними місячного лікування хворих із застосуванням комплексної терапії без вітаміну А, отримали результати, які показали, що у хворих, які не отримували віт А в комплексній терапії, показники ВРО були значно нижчими через 1 місяць лікування ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким в комплексну терапію було включено ретинол. Подібні зміни спостерігалися у всіх групах дослідження, як у хворих з ізольованим СМА, так і в групах хворих з поєднанням СМА та ХХН. Найкраще ситуація виглядала у групі хворих з ізольованим СМА, де в обох групах лікування показники ВРО були найнижчими відносно відповідних даних до лікування. Показники Гл-SH у групі хворих, що отримували ретинол, через 1 місяць підвищувалися значно більше ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними даними групи хворих, які не отримували віт. А у комплексній терапії. Але рівні Гл-SH вірогідно підвищувалися в обох групах лікування ($p < 0,05$). Найвищим їх рівень був у групі з ізольованим СМА. З боку ГsT зміни були схожими і знову група з ізольованим СМА мала найкращі результати. Так, рівень ГsT у даній групі хворих не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) у пацієнтів, яким було включено ретинол у комплексну терапію. Рівні ГПх були вірогідно вищими ($p < 0,05$) у групі хворих, яким у комплексну терапію було включено ретинол, але тільки у

хворих з ізольованим СМА. У групах хворих зі СМА та ХХН, як I-II, так і III стадії, показники ГПх внаслідок лікування без включення ретинолу не відрізнялися від відповідних показників до лікування ($p > 0,05$). Ми намагалися пояснити це явище. Можливо, це сталося через те, що у пацієнтів з поєднаною патологією СМА та ХХН процеси АОЗ зазнали набагато більшого зрушення, внаслідок обох патологічних процесів в організмі. Також, враховуючи те, що ГПх селеновмісний фермент, можливо, саме з цим пов'язані вищевказані зміни. У будь-якому разі, це явище потребує подальшого вивчення.

Таким чином, нами доведено більш виражені позитивні зміни з боку ВРО та АОЗ у хворих, яким було включено ретинол у комплексну терапію.

Ми також отримали вірогідне зниження рівня МДА внаслідок лікування з включенням ретинолу в комплексну терапію, що відбулося у всіх групах хворих ($p < 0,05$). Така ж ситуація відбулася і в групах, що не приймали ретинол ($p < 0,05$). Але вірогідна різниця між рівнями МДА спостерігалася тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії. Так, у хворих з ізольованим СМА рівень МДА без застосування ретинолу не відрізнявся від даних показників у хворих, котрі приймали ретинол ($p > 0,05$). У групі зі СМА та ХХН I-II ст показники МДА були нижчі у групі лікування з ретинолом проти показників у групі без ретинолу, але вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). У хворих зі СМА та ХХН-III стадії показники МДА при лікуванні з ретинолом були вірогідно нижчими проти відповідних показників у хворих, що не приймали ретинол.

При дослідженні динаміки МДА через 2 місяці, спостерігали покращення зі зниженням рівня МДА у всіх групах. У більшості випадків різниця між групами лікування через 2 місяці з включенням ретинолу була більшою та вірогідною. Так, у хворих з ізольованим СМА рівень МДА через 2 місяці достовірно відрізнявся від показників місячного лікування ($p < 0,05$). Відповідні зміни відбулися і в групі зі СМА та ХХН-I-II стадії через 2 місяці у порівнянні з даними через 1 місяць лікування ($p < 0,05$), а також у групі хворих зі СМА та ХХН-III стадії відповідно проти місячного лікування ($p < 0,05$). У хворих, які не приймали ретинол, через 2 місяці зміни з боку МДА були також вірогідними. Так, при ізольованому СМА відмічено вірогідну

різницю даних показників проти їх значень за місяць лікування ($p < 0,05$). Також відповідні зміни були у групі хворих зі СМА та ХХН I-II стадії проти показників за місяць лікування ($p < 0,05$) та у групі зі СМА та ХХН III стадії відповідно проти їх значень за місяць лікування ($p < 0,05$).

Отже, показники МДА краще відреагували в обох групах лікування, але все ж відрізнялися від норми.

Цікаві результати отримано при дослідженні ВРО та АОЗ при включенні в комплексну терапію трибулусу разом з ретинолом та порівняння груп лікування, доведено більш виражені позитивні зміни з боку ВРО та АОЗ у хворих, яким було включено ретинол у комплексну терапію.

Так, через 1 місяць терапії з включенням віт.А разом з трибулусом, рівень продуктів ВРО білків ще більше знижувався. Так, вміст АКДФГ-Н у порівнянні з його рівнем без включення трибулусу знижувався, що було вірогідним ($p < 0,05$) у групі з ізолюваним СМА. Відповідним чином відбулися зміни даного показника в інших групах – з СМА та ХХН I-II стадії проти даних без трибулусу ($p < 0,05$), також у групі зі СМА та ХХН III стадії проти показників без трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці лікування із застосуванням трибулусу, показники АКДФГ-Н продовжували знижуватися і у групі хворих з ізолюваним СМА не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). В інших групах показники АКДФГ-Н все ще були вищі за норму. З боку АКДФГ-О через 1 місяць лікування з включенням трибулусу відбулися схожі зміни. Через 2 місяці лікування із застосуванням трибулусу, показники АКДФГ-О також продовжували знижуватися, але у всіх групах були відмінними від норми ($p < 0,05$).

Система АОЗ також позитивно відреагувала на включення трибулусу. Але вміст Гл-SH у тільки групі з ізолюваним СМА не відрізнявся від його значення у хворих без включення трибулусу ($p > 0,05$). Але даний показник був високим і практично не відрізнявся від норми ($p > 0,05$). Показники Гл-SH інших груп через 1 місяць лікування з трибулусом вірогідних змін не зазнали, рівні Гл-SH не відрізнялися від відповідних без включення трибулусу, але були достатньо

високими. Через 2 місяці лікування із застосуванням трибулусу, показники Гл-SH також продовжували підвищуватися, і уже тільки у групі хворих з ізольованим СМА не відрізнялися від рівнів Гл-SH без включення трибулусу у лікування ($p>0,05$). Але слід відмітити, що показник Гл-SH у цій групі хворих наближався до норми ($p>0,05$). В інших групах дослідження спостерігалися вірогідні зміни даного показника у бік підвищення, що складало у групі зі СМА та ХХН I-II стадії ($p<0,05$) проти показників без трибулусу, таким же чином у групі зі СМА та ХХН III стадії проти без трибулусу ($p<0,05$).

Динаміка показників ГПх через 1 місяць лікування з включенням трибулусу була подібною до Гл-SH, тобто у цей період ми не спостерігали різниці рівнів ГПх у порівнянні з групою, що не приймала трибулус. Але, все ж вміст ГПх зростав і вже через 2 місяці лікування з включенням трибулусу, можна побачити продовження зростання рівня ГПх з вірогідною різницею з показниками ГПх у хворих без трибулусу. Тільки у групі зі СМА та ХХН III стадії не було вірогідної різниці між показниками груп лікування ($p>0,05$).

Характеризуючи вміст ГsT, можна констатувати, що вірогідні зміни даного показника між групами лікування через 1 місяць були тільки в групі з ізольованим СМА проти даних без включення трибулусу ($p<0,05$). Слід вказати, що дані показники практично не відрізнялися від норми. У решти хворих відповідна різниця у всіх групах спостерігалася тільки через 2 місяці лікування.

Отже, показники ВРО та АОЗ хворих, яким у комплексну терапію було включено трибулус характеризувалися позитивною динамікою, але показники ВРО відреагували з вірогідною різницею вже через місяць прийому трибулусу, а показники АОЗ, в основному, набували вірогідних змін у порівнянні з відповідними даними хворих без трибулусу, тільки через 2 місяці. У групи хворих зі СМА та ХХН-III стадії зміни були вірогідними, але відставали від відповідної динаміки даних показників інших груп дослідження.

Нами було проведено дослідження динаміки рівнів β_2 -мкг крові та сечі під впливом комплексної терапії з включенням ретинолу та трибулусу.

Виявлено, що додавання до комплексної терапії ретинолу спричинило вірогідні зміни тільки у групі хворих з ізольованим СМА. Показники β_2 -мкг крові були достовірно зниженими у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$), але не було різниці між значеннями β_2 -мкг крові з групою без ретинолу ($p > 0,05$). Динаміки показників β_2 -мкг сечі у хворих з ізольованим СМА не було, вони не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). У хворих зі СМА та ХХН I-II та з ХХН III стадій вірогідних змін з боку β_2 -мкг крові та сечі внаслідок додавання ретинолу не відмічалось ($p > 0,05$), хоча була тенденція до зниження цих показників.

При включенні до комплексної терапії трибулусу через 1 місяць спостерігалися позитивні зміни в усіх хворих. Так, рівень β_2 -мкг крові вірогідно знижувався у пацієнтів з ізольованим СМА, як у порівнянні з нормальними значеннями цього показника, так і з показниками хворих без включення трибулусу ($p < 0,05$). В групі зі СМА та ХХН I-II стадії відповідно знижувався у порівнянні з нормою ($p < 0,05$) та у порівнянні з показниками хворих без включення трибулусу та було достовірним ($p < 0,05$), а також у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії - порівняно з нормою ($p < 0,05$) та з показниками хворих без включення трибулусу також відбулося зниження β_2 -мкг крові ($p < 0,05$).

Показники β_2 -мкг сечі через 1 місяць застосування трибулусу не змінювалися у групі хворих з ізольованим СМА, тому що порушень у цій групі не було з боку сечі ($p > 0,05$). У групі хворих зі СМА та ХХН I-II стадії вірогідних змін також не відбулося, так як виражених порушень тут не було до лікування ($p > 0,05$). А от у групі зі СМА та ХХН III стадії відбулися достовірні зміни. Так, рівень β_2 -мкг сечі тут вірогідно знижувався як у порівнянні з нормальними значеннями, так і з показниками хворих без включення трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці лікування з включенням трибулусу до комплексної терапії визначалися більш виражені зміни. Зниження рівня β_2 -мкг крові відмічалось у всіх групах дослідження ($p < 0,05$).

Щодо вмісту β_2 -мкг сечі, вірогідні зміни відбулися знову тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії, тобто там, де були порушення з боку цього показника. Так, через 2 місяці лікування з додаванням трибулусу рівень β_2 -мкг сечі значно відрізнявся від його значення через 1 місяць лікування ($p < 0,05$), а також від вихідного його значення у цій групі ($p < 0,05$).

Нами проведено дослідження результатів вищевказаного лікування з боку кальцієвого обміну. Так, внаслідок місячного прийому ретинолу у складі комплексної терапії, відбулося вірогідне підвищення рівня кальцію крові у всіх групах. Так, рівень загального кальцію крові у всіх групах дослідження під впливом ретинолу вірогідно зростав, як порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$), так і у порівнянні з його значеннями без включення ретинолу ($p < 0,05$). Вміст іонізованого (активного) кальцію також зростав, що було вірогідним порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) і показниками хворих, що не приймали ретинол ($p < 0,05$), але це відбувалося тільки у групі з ізольованим СМА, а також у групі зі СМА та ХХН I-II стадії. У хворих зі СМА та ХХН III стадії рівень Ca^{++} практично не змінювався ($p > 0,05$), так як і вихідні його дані не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). На нашу думку, це було пов'язано зі значним порушенням функції нирок у хворих цієї групи.

Вихідний рівень кальцію в сечі був вірогідно знижений порівняно з нормою тільки у хворих зі СМА та ХХН III стадії та не спостерігалось його значного підвищення внаслідок додавання до терапії ретинолу ($p > 0,05$). Аналогічно відбувалося і з вмістом фосфору в крові досліджуваних пацієнтів. Вміст остеокальцину вірогідно знижувався у всіх групах лікування з включенням ретинолу ($p < 0,05$) і це було пов'язано із змінами рівня кальцію. Так, як остеокальцин є показником остеопорозу, а найвищі його цифри залишалися у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії, то логічно можна припустити, що явища остеопорозу найбільше розвивалися у цій групі. Це доводить також підвищення вмісту іонізованого кальцію крові та паратгормону. Рівень кальцитоніну також не показав вірогідних коливань.

Нами було досліджено вміст кальцію під впливом терапії з включенням ретинолу у хворих на СМА з ХХН та оксалатурією. Так, майже у всіх групах лікування вміст кальцію вірогідно підвищувався та у групі з включенням ретинолу показники відрізнялися від відповідних даних групи без ретинолу. Але, все ж, у групі хворих з нефрокальцинозом рівень кальцію крові підвищувався повільніше. У хворих на СМА з оксалатурією (дисметаболічна нефропатія) вміст кальцію через 1 місяць лікування з ретинолом вірогідно відрізнявся від даних групи без ретинолу ($p < 0,05$), у хворих зі СМА з СКХ – відповідно проти групи без ретинолу ($p < 0,05$) та у хворих з СМА та нефрокальцинозом проти групи без ретинолу ($p < 0,05$). Це можна пояснити тим, що, напевне, у цих пацієнтів відбуваються активні процеси з іонізованим кальцієм в організмі. Тому було цікавим дослідити динаміку Ca^{++} у даних хворих під впливом лікування. Отже, вміст іонізованого кальцію зростав у всіх групах хворих, особливо при доєднанні ретинолу. Так, у групі зі СМА та оксалатурією (дисметаболічна нефропатія) рівень Ca^{++} вірогідно зростав в процесі місячного лікування без включення ретинолу у порівнянні зі зниженим вихідним рівнем ($p < 0,05$). У групі з ретинолом рівень активного кальцію продовжував зростати, але достовірної різниці з показниками групи лікування без ретинолу не спостерігалось ($p > 0,05$). У хворих зі СМА та СКХ відмічали вірогідне зростання рівня Ca^{++} в обох групах лікування, що було достовірним у порівнянні з вихідним рівнем даного показника проти вихідних даних ($p < 0,05$) та у групі з ретинолом також проти вихідних даних ($p < 0,05$), а також результати відрізнялися між групами лікування, тобто у групі з включенням ретинолу рівень активного кальцію був значно вищим, ніж в іншій групі лікування ($p < 0,05$). У хворих зі СМА та нефрокальцинозом виявили вірогідне підвищення вмісту Ca^{++} у групі з включенням ретинолу, але це не відрізнялося у порівнянні з вихідним рівнем даного показника ($p > 0,05$), слід відмітити, що результати практично не відрізнялися від відповідних даних групи без включення ретинолу у комплексну терапію ($p > 0,05$).

Нами було проведено дослідження динаміки кальцієвого метаболізму під впливом комплексної терапії з включенням трибулусу.

Так, відбулося підвищення рівня загального кальцію крові у всіх групах дослідження з включенням трибулусу у комплексну терапію, причому у групі хворих з СМА та ХХН III стадії підвищення рівня кальцію було найменшим, але у всіх досліджуваних групах рівень загального кальцію після місячного прийому трибулусу практично не відрізнявся від норми ($p > 0,05$).

Щодо іонізованого кальцію, можна відмітити вірогідне зростання його рівня по відношенню до показників групи, що не приймала трибулус. Це відбулося у групах з ізольованим СМА ($p < 0,05$) та зі СМА та ХХН I-II стадії ($p < 0,05$). У групі з СМА та ХХН III стадії відбулося деяке зниження рівня Ca^{++} , але показники вірогідно не відрізнялися від групи без включення трибулусу ($p > 0,05$) та не відрізнялися від норми ($p > 0,05$), а також вихідних даних ($p > 0,05$).

Показники кальцію сечі залишалися у межах норми, а у групі зі СМА та ХХН III стадії мали тенденцію до підвищення відносно значень показників групи, що не приймала трибулус ($p > 0,05$). Рівень фосфатів крові змінювався незначно і у групах з ізольованим СМА та зі СМА та ХХН I-II стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії, де вихідний рівень фосфатів був підвищений, відмічалось зниження їх рівня, яке було вірогідним як по відношенню до вихідних значень ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($p < 0,05$). Вміст остеокальцину після місячної терапії з включенням трибулусу у групі хворих з ізольованим СМА не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) та був вірогідно нижчим порівняно з групою лікування без трибулусу ($p < 0,05$). У групах зі СМА та ХХН I-II та ХХН III стадії вміст остеокальцину залишався ще вищим за норму ($p > 0,05$), але вірогідно відрізнявся від показників групи, що не приймала трибулус ($p < 0,05$). Показники паратгормону та кальцитоніну були у межах норми та вірогідно не змінювалися.

Результати дослідження через 2 місяці прийому трибулусу показали, що рівні загального кальцію крові у хворих, що приймали трибулус, не змінилися та залишалися у межах норми. Вміст іонізованого кальцію зростав та його показники у групі з трибулусом вже не відрізнялися від норми у хворих з ізолюваним СМА ($p < 0,05$) і вірогідно відрізнялися від аналогічних показників, які були через 1 місяць лікування з трибулусом ($p < 0,05$). У хворих зі СМА та ХХН I-II стадії рівень Ca^{++} також підвищився ($p < 0,05$) порівняно з даними хворих з лікуванням без трибулусу і також вірогідно відрізнявся від його значень через 1 місяць лікування з трибулусом ($p < 0,05$). У групі з СМА та ХХН III стадії відбулося підвищення рівня Ca^{++} , і воно було вище норми ($p < 0,05$). На нашу думку, підвищення рівня іонізованого кальцію пов'язане з значним ступенем ниркової недостатності.

Вміст кальцію сечі залишався у межах норми, а у групі зі СМА та ХХН III стадії знову мали тенденцію до підвищення відносно значень показників групи, що не приймала трибулус ($p > 0,05$). Рівень фосфатів крові у групах з ізолюваним СМА та зі СМА та ХХН I-II стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а у групі хворих зі СМА та ХХН III стадії, де вихідний рівень фосфатів був підвищений, відмічалось подальше зниження їх рівня, яке було вірогідним як порівнянню до вихідних значень ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($p < 0,05$). Але показники не відрізнялися від відповідних даних через 1 місяць лікування ($p > 0,05$).

Рівень остеокальцину після 2-місячної терапії з включенням трибулусу у групі хворих з ізолюваним СМА та у групі зі СМА та ХХН I-II стадії не відрізнявся від норми ($p > 0,05$) та був вірогідно нижчим порівняно з групою лікування без трибулусу ($p < 0,05$). У групі зі СМА та ХХН III вміст остеокальцину залишався все ж вищим за норму ($p > 0,05$), але вірогідно відрізнявся від показників групи, що не приймала трибулус ($p < 0,05$). Показники паратгормону та кальцитоніну були у межах норми та знову вірогідно не змінювалися.

Також було досліджено вміст кальцію під впливом терапії з включенням трибулусу у хворих на СМА з ХХН та оксалатурією.

Так, досліджено, що показники кальцію через місяць включення трибулусу до комплексної терапії підвищилися у всіх групах, але відрізнялися не завжди вірогідно. У групі хворих зі СМА та оксалатурією рівень загального кальцію через 1 місяць застосування трибулусу підвищився вірогідно у порівнянні з даними до лікування ($p < 0,05$), але це не було достовірним по відношенню до показників без застосування трибулусу ($p > 0,05$). Але через 2 місяці лікування з трибулусом дані, що порівнювали між групами лікування були вже достовірними ($p < 0,05$). Також слід відмітити, що 2-місячні дані практично не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). У групі хворих зі СМА та СКХ 1-місячні показники кальцію вірогідно відрізнялися як від вихідних даних ($p < 0,05$), так і між групами лікування ($p < 0,05$). Через 2 місяці застосування трибулусу показники кальцію відрізнялися також між групами лікування та наближалися до норми ($p < 0,05$). У групі з нефрокальцинозом та СМА показники кальцію через 1 місяць включення трибулусу до терапії вірогідно відрізнялися від вихідних даних ($p < 0,05$), але різниці між групами лікування не було ($p > 0,05$). Через 2 місяці застосування трибулусу у цій групі показники кальцію також не відрізнялися між групами лікування ($p > 0,05$) і були вірогідними тільки у порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$).

Показники активного кальцію через місяць застосування трибулусу підвищилися у всіх групах. У групі хворих зі СМА та оксалатурією рівень Ca^{++} через 1 місяць застосування трибулусу підвищився вірогідно у порівнянні з даними до лікування ($p < 0,05$) та по відношенню до показників без застосування трибулусу ($p < 0,05$). Через 2 місяці лікування з трибулусом дані, що порівнювали між групами лікування відрізнялися також достовірно ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що 2-місячні дані практично не відрізнялися від норми ($p > 0,05$). У групі хворих зі СМА та СКХ місячні показники Ca^{++} вірогідно відрізнялися тільки від вихідних даних ($p < 0,05$), а між групами

лікування не було вірогідної різниці ($p > 0,05$). Через 2 місяці із застосуванням трибулусу показники Ca^{++} вже відрізнялися між групами лікування ($p < 0,05$). У хворих з нефрокальцинозом та СМА показники кальцію через 1 місяць лікування з включенням трибулусу не відрізнялися від вихідних даних цієї групи ($p > 0,05$) та не відрізнялися між групами ($p > 0,05$), були в межах норми. Через 2 місяці застосування трибулусу у цій групі показники Ca^{++} відрізнялися між групами лікування ($p < 0,05$). Слід відзначити, що рівень Ca^{++} був вищим за норму. Напевне, це пов'язано з активними процесами кальцієвого метаболізму у хворих з нефрокальцинозом, можливо, з виходом кальцію з оксалатно-кальцієвих нефродепозитів.

Необхідно вказати, що внаслідок проведеного лікування відзначалося покращення функціонального стану нирок, а саме нормалізація ШКФ у хворих з ХХН I-II ст та СМА та вірогідне підвищення ШКФ у межах стадії у пацієнтів з ХХН III ст та СМА. Відмічено зниження протеїнурії ($p < 0,05$) та оксалатурії ($p < 0,05$) через 2 місяці застосування трибулусу.

Ми отримали кореляційну залежність між показниками Ca^{++} , величиною протеїнурії та ШКФ. Отримано пряму сильну кореляцію між показниками Ca^{++} з оксалурією та протеїнурією. Це показує, що збільшення кількості іонізованого кальцію в організмі пов'язано з посиленням ушкодження нирок, так як із зростанням його вмісту зростає рівень протеїнурії та оксалурії. І це призводить до посилення та пришвидшення ушкодження нирок та погіршення їх функціонального стану, на що вказує зворотня кореляція вмісту Ca^{++} та рівня ШКФ.

Отже, рівень Ca^{++} крові може стати ще одним маркером ушкодження нирок. Дані літератури останніх років, в якій описуються новітні дані щодо пошуку маркерів ушкодження нирок [198, 200, 218, 245, 254], залишають поза увагою такий простий та доступний метод раннього виявлення ушкодження нирок за коморбідності ХХН та СМА.

Підсумовуючи результати, можна відзначити, що під впливом трибулусу підвищувався рівень загального кальцію та іонізованого кальцію у всіх групах хворих, а також у пацієнтів з оксалурією. Під дією трибулусу відмічалось зниження вмісту фосфатів у хворих зі СМА та ХХН ІІІ стадії і це є позитивним моментом. Також знижувалися показники остеокальцину. Що тісно прив'язаний до рівня кальцію крові, і це є також позитивним моментом. Під впливом трибулусу протягом 2-місячного прийому покращувався функціональний стан нирок, знижувалася протеїнурія та оксалатурія. Тобто, дане дослідження показало яскравий метаболічний ефект трибулусу у хворих з коморбідним перебігом ХХН та СМА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні діагностики та ефективності лікування хворих з ураженням нирок, поєднаним з синдромом мальабсорбції (СМА) на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної коморбідності, шляхом застосування у комплексній терапії препаратів на основі трибулусу.

1. У хворих з поєднаним ураженням нирок і синдромом мальабсорбції ранньою ознакою патологічного процесу органів сечової системи є сечовий синдром (77%) з наявністю, найчастіше, оксалатно-кальцієвої кристалурії (89,06%). Клінічними особливостями даної поєднаної патології є висока частота абдомінально-больового (70,09%) і диспепсичного (85,99%) синдромів у поєднанні з сечовим синдромом у вигляді переважно оксалатно-кальцієвої кристалурії, мікрогематурії (27,94%), мінімальної протеїнурії (27,65%). Встановлено, що у 22% хворих з поєднаним ураженням нирок і СМА відзначався безсимптомний перебіг патологічного процесу в нирках.
2. Для коморбідного перебігу ураження нирок та синдрому мальабсорбції характерні зміни внутрішньониркової гемодинаміки, які виявляються частіше, ніж за ізольованого ураження нирок: збіднення васкуляризації судин нирок відмічали у 23% хворих на ХХН I-II ст зі СМА та 67% хворих на ХХН III ст зі СМА проти 19% хворих на ХХН без СМА ($p < 0,05$); резистентність судин нирок – 35% хворих на ХХН I-II ст зі СМА та 59% хворих на ХХН III ст зі СМА проти 21% у хворих з ізольованою ХХН ($p < 0,05$).
3. Суттєвими маркерами прогресування ХХН з оксалурією у хворих зі СМА є зростання показників вільнорадикального окиснення ліпідів: особливо малонового альдегіду у 2,0 рази порівняно з вмістом цього показника у хворих

з ізольованим СМА та окиснювальної модифікації білків сироватки крові переважно за рахунок альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру у 2,2 рази ($p < 0,05$). У хворих на ХХН з оксалурією на тлі СМА визначено істотне зменшення вмісту в крові чинників антиоксидантного захисту, особливо зниження Гл-SH у 2,21 рази відносно до відповідних показників у хворих з ХХН без СМА та у 2,1 рази у хворих з ХХН I-II ст зі СМА без оксалурії ($p < 0,05$). Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між оксалурією та вмістом малонового альдегіду в крові ($r = 0,66$) ($p < 0,05$), а також вмістом в крові альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру ($r = 0,69$) ($p < 0,05$).

4. Із прогресуванням ХХН вміст у крові β_2 -мкг зростав у всіх хворих груп спостереження ($p < 0,05$), а в сечі вміст β_2 -мкг зростав лише у хворих на ХХН, із максимальними значеннями у групі з ХХН III ст як за коморбідності зі СМА (у 2,22 рази), так і без СМА (у 2,19 рази) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб та пацієнтів з ізольованим СМА. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між показниками вмісту β_2 -мкг крові і ШКФ ($r = -0,68$) ($p < 0,05$), протеїнурією ($r = 0,55$) ($p < 0,05$), а також кореляційні зв'язки між показниками вмісту β_2 -мкг сечі та ШКФ ($r = -0,72$) ($p < 0,05$), добовою протеїнурією ($r = 0,73$) ($p < 0,05$), вмістом малонового альдегіду у сечі ($r = 0,51$) ($p < 0,05$) та оксалатурією ($r = 0,49$) ($p < 0,05$). Підтверджено, що вміст β_2 -мкг у сечі може використовуватися як маркер прогресування ХХН у хворих зі СМА.
5. У хворих всіх груп з поєднаною патологією виявлено зниження вмісту Са у крові ($p < 0,05$), що також зареєстровано у пацієнтів зі СМА без ХХН ($p < 0,05$). Вміст Ca^{++} у крові був знижений на 35,6% у хворих зі СМА та ХХН I-II ст ($p < 0,05$), а також на 35,2% у хворих зі СМА без ХХН ($p < 0,05$), у хворих зі СМА та ХХН-III стадії вміст Ca^{++} у крові залишався в нормі. Екскреція Са була знижена у 4,38 раза у хворих з ХХН III ст як зі СМА ($p < 0,05$), так і без СМА у 3,21 раза ($p < 0,05$). Вміст фосфатів у крові

був підвищеним на 45,7% у хворих з ХХН ІІІ ст як зі СМА, так і без СМА на 42,8% ($p<0,05$). Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом Ca^{++} у хворих з ХХН та СМА з добовою протеїнурією ($r=0,57$)($p<0,05$), ступенем оксалатурії ($r=0,69$)($p<0,05$) та ШКФ ($r=-0,75$)($p<0,05$). Доведено, що вміст Ca^{++} може бути маркером прогресування ХХН за наявності СМА, а наявність оксалурії може прискорювати прогресування ХХН та погіршувати перебіг СМА.

6. Додавання до комплексного лікування СМА у поєднанні з ХХН вітаміну А впродовж 1 місяця покращує засвоєння вітаміну D та не потребує додавання останнього до комплексної терапії, а також покращує стан системи антиоксидантного захисту, сприяє зниженню вмісту β_2 -мкг у крові на 45% у порівнянні з даним показником до лікування. Включення трибулусу до комплексної терапії хворих на ХХН зі СМА сприяє досягненню балансу оксидантно-антиоксидантної системи, зниженню вмісту β_2 -мікроглобуліну у крові на 35% та у сечі на 38%, відновленню балансу кальційрегулюючих гормонів та кальцій-фосфорного гомеостазу із нормалізацією вмісту Са, Ca^{++} у крові, екскреції Са, покращує функціональний стан нирок (нормалізація ШКФ у хворих з ХХН-ІІ стадії, зростання ШКФ у межах стадії ($p<0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано хворим на ХХН з синдромом мальабсорбції визначення оксалатів у сечі, вмісту Са та Са⁺⁺, β_2 -мкг у крові та сечі, малонового альдегіду у сечі для оцінки прогресування даної поєднаної патології.
2. Хворим на ХХН з оксалурією на тлі синдрому мальабсорбції рекомендовано проводити визначення показників ниркового кровообігу за допомогою чорно-білої чи кольорової доплерографії нирок.
3. Запропоновано хворим на ХХН на тлі синдрому мальабсорбції в комплексну терапію включати вітамін А по 33000 МО на добу впродовж 1 місяця під контролем концентрації його в крові та препарати на основі трибулусу (Трибекс) по 1 таблетці (750 мг) тричі на день після їди впродовж не менш, як 2 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович Х, Курбан М., Чмир Н. Переваги визначення рівня швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із захворюваннями нирок за допомогою цистатину С, порівнюючи з креатиніном. Буковинський медичний вісник. 2022;26(1):66-72. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.9](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.9)
2. Анохіна ГА, Лопух ІЯ, Коруляк ІА. Хронічний панкреатит, коморбідний із захворюваннями тонкої кишки. Який ферментний препарат обрати? Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;22:36-7.
3. Більченко ОВ. Діагностика й лікування мінерально-кісткових порушень у хворих із хронічними хворобами нирок у практиці сімейного лікаря. Нирки. 2020;9(3):159-62.
4. Бондур ВВ, Клименко ОВ. Фармакологічні особливості лікарських засобів з мінералокортикоїдною активністю в нефрологічній практиці. Актуальні проблеми нефрології. 2019;25:14-20. doi: [10.37321/nefrology.2019.25-02](https://doi.org/10.37321/nefrology.2019.25-02)
5. Бочаров АВ, Левицький АП, Гоженко АІ. Профілактика коліту у щурів, які отримували пальмову олію на тлі дисбіозу, за допомогою квертуліну. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(5):1096-102. doi: [10.5281/zenodo.3237224](https://doi.org/10.5281/zenodo.3237224)
6. Возіанов СО, Бойко АІ, Купрін ДІ. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. Фізіологічний журнал. 2018;64(6):85-90. doi: [10.15407/fz64.06.085](https://doi.org/10.15407/fz64.06.085)
7. Возіанов СО, Коваль ДВ, Руденко АВ, Желтовська НІ. Механізми утворення оксалатних конкрементів за наявності уреазопродукуючих збудників у сечі (концепція). Медичні перспективи. 2017;22(2):60-6. doi: [10.26641/2307-0404.2017.2.109829](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109829)

8. Воробйова НВ, Усачова ОВ. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. Патологія. 2021;18(1):72-9. doi: [10.14739/2310-1237.2021.1.228925](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925)
9. Воробйова НВ. Фактори впливу на вираженість клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;7:25-33. doi: [10.15574/SP.2021.119.25](https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25)
10. Губська ОЮ, Кузьмінець АА, Башинська ВВ, Мосейко ВВ, Долько ОА, Заплатніков ЯС, та ін. Вивчення генетичних особливостей хворих на глютенчутливі захворювання в Україні. Сучасна гастроентерологія. 2020;2:18-23. doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-18>
11. Губська ОЮ. Клінічні характеристики найпоширенішої патології тонкої кишки. Київ; 2019. 51 с.
12. Губська ОЮ. Способи та алгоритми діагностики целиакії в дорослих з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України. Київ; 2019. 34 с.
13. Губська ОЮ. Целиакія сьогодні. Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2019;4:20-1.
14. Денова Л.Д. Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН. Нирки. 2022;11(2):20-2. doi: [10.22141/2307-1257.11.2.2022.363](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363)
15. Денова ЛД. Уромодулін як потенційний кандидат-маркер прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок. Нирки. 2021;10(4):237-43. doi: [10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898](https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898)
16. Дзюбенко Н, Сташевська Н, Толстанова Г, Сергійчук Т, Акуленко І, Степанова Н. Колонізація оксалатдеградуєчими бактеріями товстої кишки хворих на рецидивуючий пієлонефрит та її зв'язок з прийомом

антибактеріальних лікарських засобів (пілотне дослідження). Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2016;3:28-31.

17. Дудар ІО, Гончар ЮІ, Савчук ВМ, Лобода ОМ. Статус вітамінів крові хворих на хронічну хворобу нирок II-V стадій. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2018;2(58):29-33. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(58\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(58).2018.05)

18. Дудар ІО, Шимова АЮ, Красюк ЕК. порушення нутриційного статусу у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом: роль хронічного запалення. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2017;53(1):70-3. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(53\).2017.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(53).2017.10)

19. Дудар ІО. Системне хронічне запалення у хворих на хронічну хворобу нирок та можливі лікувальні підходи. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2020;2:52-61. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(66\).2020.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08)

20. Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності. Сучасна гастроентерологія. 2021;2:79-84. doi: [10.30978/MG-2021-2-79](https://doi.org/10.30978/MG-2021-2-79)

21. Зуб ЛО, Новиченко СД, Новиченко ОІ. Доплерографічна характеристика порушень ниркового кровообігу у хворих на хронічну хворобу нирок II стадії з артеріальною гіпертензією. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2016;4:66-70. doi: [10.31450/ukrjnd.4\(52\).2016.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(52).2016.06)

22. Зуб ЛО, Новиченко СД. Характеристика застосування кольорової дуплексної доплерографії в динаміці лікування хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії з наявністю артеріальної гіпертензії. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(4):42-7.

23. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Застосування браволу у лікуванні гіпероксалуриї. В: Матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини; 2019 Лис 7-8; Вінниця. Вінниця; 2019.

24. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. порушення метаболізму щавлевої кислоти та ураження нирок. В: Матеріали наук.-практ. конф. Нефрологія: up to date; 2019 Вер 26-27; Ужгород. Ужгород; 2019.

25. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Рівень вітаміну D у хворих з синдромом мальабсорбції на тлі хронічної хвороби нирок з метаболічною нефропатією. В: Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021.

26. Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Характеристика синдрому мальабсорбції на сучасному етапі. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):121-6. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18)

27. Іванов ДД. Продовжена тривала діуретична терапія. Нирки. 2020;9(3):134-6. doi: [10.22141/2307-1257.9.3.2020.211458](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.3.2020.211458)

28. Іванова МД, Іванов ДД. KDIGO 2017. Доповнення Керівництва з клінічної практики з діагностики, визначення, запобігання та лікування хронічної хвороби нирок з мінеральними та кістковими розладами (XXH-MKP). Нирки. 2017;6(3):36-41. doi: [10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030](https://doi.org/10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030)

29. Іванова МД, Іванов ДД. KDIGO 2020. Керівництво з клінічної практики для лікування діабету при хронічній хворобі нирок. Нирки. 2020;9(4):221-33. doi: [10.22141/2307-1257.9.4.2020.218237](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218237)

30. Іванова МД, Іванов ДД. Коментар до Керівництва KDIGO з діагностики, оцінки, профілактики та лікування XXH-MXK (хронічної хвороби нирок — мінеральної хвороби кісток), 2018. Нирки. 2018;7(3):208-10. doi: [10.22141/2307-1257.7.3.2018.140205](https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.3.2018.140205)

31. Іванько ОГ, Бондаренко ВМ. Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. Патологія. 2021;18(2):196-202. doi: [10.14739/2310-1237.2021.2.229500](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500)

32. Квашніна ЛВ. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули. Здоров'я України. Педіатрія. 2017;4:29-31.

33. Колесник М, Степанова Н, Красюк Е, Ликсунова Л, Семенюк Р, Костиненко Т. Профілактика, діагностика та лікування гострого пошкодження нирок: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2021;1:6-15. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(69\).2021.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(69).2021.02)
34. Колесник МО, Король ЛВ, Степанова НМ, Дріянська ЄВ, Мигаль ЛЯ, Савченко ВС Антиоксидантні ефекти застосування імуномодуляторних засобів у пацієнток з рецидивуючим пієлонефритом. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2018;2:18-28. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(58\).2018.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(58).2018.04)
35. Колесник МО, Степанова НМ, Снісар ЛМ, Лебідь ЛО, Непомнящий ВМ, Савченко СМ. Сечова кислота та ризик порушення функції нирок у хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом: попередні результати поточного одноцентрового проспективного дослідження. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2020;1:29-35. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(65\).2020.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05)
36. Король ЛВ, Васильченко ВС. Метаболізм щавлевої кислоти: причини порушення та наслідки, молекулярно-біохімічні аспекти формування оксалат-індукованих захворювань. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2019;2:54-67. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(62\).2019.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(62).2019.08)
37. Король ЛВ, Дудар ІО, Мигаль ЛЯ, Гончар ЮІ, Шифріс ІМ. Практична цінність виснаження оксидантно-антиоксидантних показників крові у хворих, які лікуються методом гемодіалізу. Український Журнал Нефрології та діалізу. 2018;1:48-56. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(57\).2018.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(57).2018.05)
38. Король ЛВ. Механізми розвитку оксидативного стресу при запальних процесах в нирках та шляхи його корекції [дисертація]. Київ; 2017.
39. Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, винахідники; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», патентовласник. Спосіб інтегральної оцінки антиоксидантної ємності сироватки крові. Патент України № 113602. 2017 Лют 10.

40. Король ЛВ, Степанова НМ, Василенко ВС, Снисар ЛМ, Лебідь ЛМ, Колесник МО. Оксалова кислота сироватки як тригер оксидативних процесів у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2021;1:46-53. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(69\).2021.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07)
41. Король ЛВ, Степанова НМ, Лавренчук ОВ, Мигаль ЛЯ. Вікові особливості оксидативного стресу у пацієнтів з пієлонефритом. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2018;3:44-9. doi: [10.31450/ukrjnd.3\(59\).2018.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(59).2018.07)
42. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патофізіологія нирок. Одеса: Фенікс; 2020. 144 с.
43. Кушнір ІЕ. Патофізіологічні аспекти синдрому діареї та підходи до патогенетичної терапії. Рациональна фармакотерапія. 2018;2:36-42.
44. Кушніренко С.В. Гіперфосфатемія: ускладнення зниження функції нирок і ліміт для ренопротекції. Нирки. 2020;9(1):39-46. doi: [10.22141/2307-1257.9.1.2020.196916](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.1.2020.196916)
45. Лісовий ВМ, Андрон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Колупаєв СМ. Хронічна ниркова недостатність. Харків; 2018. 24 с.
46. Матасар ІТ, Алексєєва НГ. Оцінка харчового статусу у хворих на хронічну хворобу нирок та аліментарна корекція встановлених порушень. Актуальні проблеми нефрології. 2019;25:46-51. doi: [10.37321/nefrology.2019.25-08](https://doi.org/10.37321/nefrology.2019.25-08)
47. Михайловська НС, Лісова ОО, Міняйленко ЛЄ. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних захворюваннях сечовидільної системи. Запоріжжя; 2018, с. 70-93.
48. Мойсеєнко ВО, Медведєв ТМ. Гормональна регуляція Са-Р обміну у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та терапевтичні підходи до корекції. Актуальні проблеми нефрології. 2021;28:25-31. doi: [10.37321/nefrology.2021.28-03](https://doi.org/10.37321/nefrology.2021.28-03)
49. Науменко ОМ, Мойсеєнко ВО. Здоров'я нирок для всіх і скрізь – від профілактики до виявлення та рівноправного доступу до допомоги (за

матеріалами наукових заходів, присвячених Всесвітньому Дню нирки-2020, м. Київ). Актуальні проблеми нефрології. 2020;26-27:58-60. doi: [10.37321/nefrology.2020.26-27-08](https://doi.org/10.37321/nefrology.2020.26-27-08)

50. Остапченко ЛІ, Компанець ІВ, Скопенко ОВ, Синельник ТБ, Кравченко ОО, Береговий СМ. Біохімія. Київ; 2018. 295 с.

51. Раца ВВ, Федів ОІ. Оцінка стану оксидантно-протиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний із гіпотиреозом. Буковинський медичний вісник. 2021;25(3):97-101. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.15](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.15)

52. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160с.

53. Сакалаш А. Хронічна хвороба нирок: діагностика та лікування. Керівництво Національного інституту Великобританії з питань здоров'я і вдосконалення медичної допомоги (NICE). Здоров'я України. Урологія. Нефрологія. Андрологія. 2021;4:29-30.

54. Сташевська НВ, Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Степанова НМ. Роль індигенної мікробіоти кишківника у розвитку оксидативного стресу у жінок з рецидивуючим пієлонефритом. Український журнал Нефрології та Діалізу. 2017;1:31-5. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(53\).2017.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(53).2017.05)

55. Степан ВТ. Лікувально-профілактична дія мукозoadгезивного гелю «Квертулін» на нирки щурів, які отримали оральні аплікації перексидної соняшникової олії. Вісник стоматології. 2019;10(Спец вип):33-7.

56. Степанов ЮМ, Саленко АВ. Целіакія: сучасний погляд на діагностику та лікування. Гастроентерологія. 2018;52(4):249-53. doi: [10.22141/2308-2097.52.4.2018.154145](https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154145)

57. Степанова НМ, Сташевська НВ, Лебідь ЛО, Колесник МО. Ефективність пробіотику з лактобактеріями у зниженні екскреції оксалату та профілактиці рецидивуючого пієлонефриту. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2017;4:37-41. doi: [10.31450/ukrjnd.4\(56\).2017.03](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(56).2017.03)

58. Строй ОА, Сліпачук ЛВ, Антошкіна АМ, Казакова ЛМ. (2017). Корекція лактазної недостатності у дітей грудного віку з проявами алергії на харчові продукти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:15–20. doi: [10.11603/24116-4944.2017.2.7796](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7796)
59. Тімоніна МБ. Розподіл постійного населення України за статтю та віком на 1 січня 2021 року. Статистичний збірник. Київ: Державна служба статистики України; 2021. 345 с.
60. Українська СІ, Калейнікова ОМ, Вознесенська ТЮ, Блашків ТВ. Вплив введення кверцетину на чоловічу репродуктивну функцію за умов експериментальної хронічної хвороби нирок. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):28-33. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.05](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.05)
61. Хухліна ОС, Вілігорська КВ, Антонів АА, Андрусак ОВ, Полухович ЛЯ, Бевзюк ЛА. Клінічне значення оксалатурії в пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень і коморбідним хронічним пієлонефритом на тлі сечокам'яної хвороби. Запоріжський медичний журнал. 2017;19(3):299-303. doi: [10.14739/2310-1210.2017.3.100768](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100768)
62. Чайковська МІ. Феритин, запалення та ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок. Вісник наукових досліджень. 2018;2:46-9. doi: [10.11603/2415-8798.2018.2.8923](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.8923)
63. Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. Інтолерантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. Здоров'я дитини. 2019;14(2):61-6. doi: [10.22141/2224-0551.14.2.2019.165540](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.2.2019.165540)
64. Шіфріс ІМ, Король ЛВ, Красюк ЕК, Дудар СЛ. Активація оксидативного стресу, коморбідність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються гемодіалізом. Український Журнал Нефрології та Діалізу. 2021;4:67-77. doi: [10.31450/ukrjnd.4\(72\).2021.09](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09)
65. Шкарутяк АЄ. Динаміка вмісту молекулярних продуктів ВРО у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-

викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 161-2.

66. Шкарутяк АЄ. Дисбаланс окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного медичного університету «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 165-6.

67. Шкарутяк АЄ. Особливості порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок з наявністю синдрому мальабсорбції. В: Матеріали XI Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2019 Жов 28-29; Харків. Харків; 2019.

68. Шкарутяк АЄ. Характеристика вільнорадикального ушкодження та стану антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Клінічна та експериментальна патологія, 2021;20(3):68-74. doi: [10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.10)

69. Шкарутяк АЄ. Характеристика ліпідного обміну у хворих з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції. Хист. 2019;2019:419.

70. Abhishek A, Vidhi T, Eldho P, Divya G, Mahesh A, Ritu K, et al. Expression of heterologous oxalate decarboxylase in HEK293 cells confers protection against oxalate induced oxidative stress as a therapeutic approach for calcium oxalate stone disease. J Enzyme Inhib Med Chem. 2017;32(1):426-33. doi: [10.1080/14756366.2016.1256884](https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256884)

71. Albert A, Paul E, Rajakumar S, Saso L. Oxidative stress and endoplasmic stress in calcium oxalate stone disease: chicken or egg? Free Radical Res. 2020;54(4):244-53. doi: [10.1080/10715762.2020.1751835](https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1751835)

72. Alesutan I, Luong TTD, Schelski N, Masyout J, Hille S, Schneider MP, et al. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-

inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc Res.* 2021;117(3):930-41. doi: [10.1093/cvr/cvaa081](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa081)

73. Alshahawey M, El Borolossy R, El Wakeel L, Elsaid T, Sabri NA. The impact of cholecalciferol on markers of vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized placebo controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(2):626-33. doi: [10.1016/j.numecd.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.014)

74. Arvans D, Jung YC, Antonopoulos D, Koval J, Granja I, Bashir M, et al. Oxalobacter formigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):876-87. doi: [10.1681/ASN.2016020132](https://doi.org/10.1681/ASN.2016020132)

75. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, Berry JD, de Lemos JA, Jotwani VK, et al. Kidney tubule health, mineral metabolism and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(9):1637-46. doi: [10.1093/ndt/gfab255](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab255)

76. Bai L, Xie Q, Xia M, Gong K, Wang N, Chen Y, et al. The importance of sialic acid, pH and ion concentration on the interaction of uromodulin and complement factor H. *J Cell Mol Med.* 2021;25(9):4316-25. doi: [10.1111/jcmm.16492](https://doi.org/10.1111/jcmm.16492)

77. Baloglu I, Turkmen K. The importance of Oxalobacter formigenes and oxalic acid in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2018[cited 2022 May 15];50(6):1189. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-018-1848-3> doi: [10.1007/s11255-018-1848-3](https://doi.org/10.1007/s11255-018-1848-3)

78. Barreto FC, Barreto DV, Massy ZA, Drüeke TB. Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1043-56. doi: [10.1016/j.ekir.2019.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.002)

79. Będzichowska A, Jobs K, Kloc M, Bujnowska A, Kalicki B. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomark Insights* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr

20];16:11772719211011173. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8060753/pdf/10.1177_11772719211011173.pdf doi: [10.1177/11772719211011173](https://doi.org/10.1177/11772719211011173)

80. Bein A, Eventov-Friedman S, Arbell D, Schwartz B. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(5):464-73. doi: [10.1016/j.pedneo.2017.11.018](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.018)

81. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(1):52-62. doi: [10.1152/ajpgi.00338.2016](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2016)

82. Bopanna S, Nayak B, Prakash S, Shalimar, Mahapatra SJ, Garg PK. Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(4):529-33. doi: [10.1016/j.pan.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.06.009)

83. Bullen AL, Katz R, Jotwani V, Garimella PS, Lee AK, Estrella MM, et al. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):361-8. doi: [10.1053/j.ajkd.2021.01.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.021)

84. Burda NYe, Zhuravel IO, Dababneh MF, Fedchenkova YA. Analysis of diosgenin and phenol compounds in *Tribulus terrestris* L. *Pharmacia*. 2019;66(2):41-4. doi: [10.3897/pharmacia.66.e35023](https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35023)

85. Cai X, Ge C, Xu C, Wang X, Wang S, Wang Q. Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2022 May 27];23(6):1286. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/6/1286> doi: [10.3390/molecules23061286](https://doi.org/10.3390/molecules23061286)

86. Caimi G, Hopps E, Montana M, Carollo C, Calandrino V, Gallà E, et al. Behaviour of carbonyl groups in several clinical conditions: Analysis of our survey. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;74(3):299-313. doi: [10.3233/CH-190689](https://doi.org/10.3233/CH-190689)

87. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, Sharkey KA, Wee Yong V. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain*. 2018;141(7):1900-16. doi: [10.1093/brain/awy131](https://doi.org/10.1093/brain/awy131)
88. Catanese L, Siwy J, Mavrogeorgis E, Amann K, Mischak H, Beige J, et al. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 11];9(3):32. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-7382/9/3/32> doi: [10.3390/proteomes9030032](https://doi.org/10.3390/proteomes9030032)
89. Catassi C. Celiac disease. *Am J Med*. 2017;126:421-4.
90. Chan J, Svensson M, Tannæs TM, Waldum-Grevbo B, Jenssen T, Eide IA. Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am J Nephrol*. 2022;53(2-3):108-17. doi: [10.1159/000521757](https://doi.org/10.1159/000521757)
91. Chang C, Obeid W, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J Appl Lab Med*. 2021;6(6):1628-34. doi: [10.1093/jalm/jfab082](https://doi.org/10.1093/jalm/jfab082)
92. Chen W, Fitzpatrick J, Monroy-Trujillo JM, Sozio SM, Jaar BG, Estrella MM, et al. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(3):346-54. doi: [10.1053/j.ajkd.2020.05.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.031)
93. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017;93:34-43. doi: [10.1016/j.cyto.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.005)
94. Chojnacki C, Konrad P, Błońska A, Chojnacki J, Mędrek-Socha M. Usefulness of the hydrogen breath test in patients with functional dyspepsia. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(4):338-42. doi: [10.5114/pg.2020.92690](https://doi.org/10.5114/pg.2020.92690)
95. Chu Y, Lan RS, Huang R, Feng H, Kumar R, Dayal S, et al. Glutathione peroxidase-1 overexpression reduces oxidative stress, and improves pathology and

proteome remodeling in the kidneys of old mice. *Aging Cell* [Internet]. 2020[cited 2022 Feb 26];19(6):e13154. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.13154> doi: [10.1111/accel.13154](https://doi.org/10.1111/accel.13154)

96. Cibor D, Szczeklik K, Koziół K, Pocztar H, Mach T, Owczarek D. Serum concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction and inflammation in patients with the varying activity of inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(7-8):598-606. doi: [10.20452/pamw.15463](https://doi.org/10.20452/pamw.15463)

97. Cibor D, Szczeklik K, Mach T, Owczarek D. Levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(4):253-8. doi: [10.20452/pamw.4481](https://doi.org/10.20452/pamw.4481)

98. Clegg DJ, Hill Gallant KM. Plant-Based Diets in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):141-3. doi: [10.2215/CJN.08960718](https://doi.org/10.2215/CJN.08960718)

99. Colombo G, Reggiani F, Angelini C, Finazzi S, Astori E, Garavaglia ML, et al. Plasma Protein Carbonyls as Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020[cited 2022 May 24];2020:2975256. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/2975256/> doi: [10.1155/2020/2975256](https://doi.org/10.1155/2020/2975256)

100. Colombo G, Reggiani F, Astori E, Altomare A, Finazzi S, Garavaglia ML, Angelini C, Milzani A, Badalamenti S, Dalle-Donne I, et al. Free Radic Res. 2019;53(11-12):1114-24. doi: [10.1080/10715762.2019.1690651](https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1690651)

101. Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, da Glória MA, Schor N, Borges FT. Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: Contribution to oxalate kidney injury. *Scientific Rep* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 29];7:45740. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep45740> doi: [10.1038/srep45740](https://doi.org/10.1038/srep45740)

102. Couce ML, Sánchez-Pintos P, González-Vioque E, Leis R. Clinical Utility of LCT Genotyping in Children with Suspected Functional Gastrointestinal

Disorder. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2022 May 26];12(10):3017. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3017> doi: [10.3390/nu12103017](https://doi.org/10.3390/nu12103017)

103. Cui Z, Li Y, Liu G, Jiang Y. miR-103a-3p Silencing Ameliorates Calcium Oxalate Deposition in Rat Kidney by Activating the UMOD/TRPV5 Axis. *Dis Markers* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 23];2022:2602717. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2022/2602717/> doi: [10.1155/2022/2602717](https://doi.org/10.1155/2022/2602717)

104. Dar MA, Khan AM, Raina R, Verma PK, Wani NM. Effect of bifenthrin on oxidative stress parameters in the liver, kidneys, and lungs of rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(9):9365-70. doi: [10.1007/s11356-019-04362-4](https://doi.org/10.1007/s11356-019-04362-4)

105. Darmon M, Ostermann M, Cerda J, Dimopoulos MA, Forni L, Hoste E, et al. Diagnostic work-up and specific causes of acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):829-40. doi: [10.1007/s00134-017-4799-8](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4799-8)

106. Das S, Jayaratne R, Barrett KE. The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(1):33-45. doi: [10.1016/j.jcmgh.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.02.009)

107. de Araújo L, Costa-Pessoa JM, de Ponte MC, Oliveira-Souza M. Sodium Oxalate-Induced Acute Kidney Injury Associated With Glomerular and Tubulointerstitial Damage in Rats. *Front Physiol* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 25];11:1076. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.01076/full> doi: [10.3389/fphys.2020.01076](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01076)

108. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639-48. doi: [10.20524/aog.2018.0314](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314)

109. Demikhov O, Dehtyarova I, Demikhova N. Actual aspects of public health policy formation on the example of Ukraine. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020;19(3):358-64. doi: [10.3329/bjms.v19i3.45850](https://doi.org/10.3329/bjms.v19i3.45850)

110. Demikhova N, Chernatska O, Mazur T, Bokova S, Rudenko T, Bumeister L, et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2018;17(2):319-22. doi:[10.3329/bjms.v17i2.35894](https://doi.org/10.3329/bjms.v17i2.35894)
111. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review). *Нирки. Kidneys*. 2022;11(1):57-65. doi: [10.22141/2307-1257.11.1.2022.360](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.360)
112. Dominguez-Gutierrez PR, Kusmartsev S, Canales BK, Khan SR. Calcium Oxalate Differentiates Human Monocytes Into Inflammatory M1 Macrophages. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2022 May 22];9:1863. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01863/full> doi: [10.3389/fimmu.2018.01863](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01863)
113. Du L, Chen B, Kim JJ, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2018[cited 2022 Jul 1];30(4):e13304. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.13304> doi: [10.1111/nmo.13304](https://doi.org/10.1111/nmo.13304)
114. Du L, Shen J, Kim JJ, He H, Chen B, Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):128-33. doi: [10.1111/jgh.13813](https://doi.org/10.1111/jgh.13813)
115. Badur S, Öztürk S, Pereira P, AbdelGhany M, Khalaf M, Lagoubi Y, et al. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2754-68. doi: [10.1080/21645515.2019.1603984](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984)
116. Ermer T, Kopp C, Asplin JR, Granja I, Perazella MA, Reichel M, et al. Impact of Regular or Extended Hemodialysis and Hemodial filtration on Plasma Oxalate Concentrations in Patients With End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep*. 2017;2(6):1050-8. doi: [10.1016/j.ekir.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.002)

117. Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, Fichna J. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):878-89. doi: [10.1097/MCG.0000000000000911](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000911)
118. Fan X, Kalim S, Ye W, Zhao S, Ma J, Nigwekar SU, et al. Urinary Stone Disease and Cardiovascular Disease Risk in a Rural Chinese Population. *Kidney Int Rep*. 2017;2(6):1042-9. doi: [10.1016/j.ekir.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.001)
119. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2022 May 21];10(11):1599. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1599> doi: [10.3390/nu10111599](https://doi.org/10.3390/nu10111599)
120. Fatih Aydın A, Küçükgergin C, Bingül İ, Doğan-Ekici I, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Effect of Carnosine on Renal Function, Oxidation and Glycation Products in the Kidneys of High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(5):282-9. doi: [10.1055/s-0043-100117](https://doi.org/10.1055/s-0043-100117)
121. Fernández P, Douthat W, Castellano M, Cardozo G, Garay G, de Arteaga J, et al. Biomarkers of bone and mineral disorders (FGF-23, fetuin-A) and vascular calcification scores as predictive tools for cardiovascular death in dialysis patients, at 10 years of follow-up. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(2):191-7.
122. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *J Urol*. 2017;198(4):858-63. doi: [10.1016/j.juro.2017.03.124](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.124)
123. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401-9.

124. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):273-9. doi: [10.1093/ajcn/nqz104](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104)
125. Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up. *Am J Nephrol.* 2017;45(1):1-3. doi: [10.1159/000451070](https://doi.org/10.1159/000451070)
126. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the 2019 Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;396:1204-22. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
127. Golenkina EA, Livenskyi AD, Viryasova GM, Romanova YM, Sud'ina GF, Sokolov AV. Ceruloplasmin-derived peptide is the strongest regulator of oxidative stress and leukotriene synthesis in neutrophils. *Biochem Cell Biol.* 2017;95(3):445-9. doi: [10.1139/bcb-2016-0180](https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0180)
128. Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia [Internet]. StatPearls Publishing; 2022[cited 2022 Jul 09]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551586/>
129. Gregg LP, Tio MC, Li X, Adams-Huet B, de Lemos JA, Hedayati SS. Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2018;47(6):395-405. doi: [10.1159/000488806](https://doi.org/10.1159/000488806)
130. Gurusamy SR, Shah A, Talley NJ, Koloski N, Jones MP, Walker MM, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):935-42. doi: [10.14309/ajg.0000000000001197](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001197)
131. Hamano T. Vitamin D and renal outcome: the fourth outcome of CKD-MBD? Oshima Award Address 2015. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(2):249-56. doi: [10.1007/s10157-017-1517-3](https://doi.org/10.1007/s10157-017-1517-3)
132. Han Q, Zhang J, Sun Q, Xu Y, Teng X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction involved in ammonia-induced nephrocyte necroptosis in

chickens. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2020[cited 2022 May 15];203:110974. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651320308137?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.ecoenv.2020.110974](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110974)

133. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 12];10(1):41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726035/> doi: [10.1186/s40413-017-0173-0](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0)

134. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 12];10(1):41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726035/> doi: [10.1186/s40413-017-0173-0](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0)

135. Hirakawa Y, Inagi R. Glycative Stress and Its Defense Machinery Glyoxalase 1 in Renal Pathogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 27];18(1):174. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/1/174> doi: [10.3390/ijms18010174](https://doi.org/10.3390/ijms18010174)

136. Hocher B, Pasch A. Hope for CKD-MBD Patients: New Diagnostic Approaches for Better Treatment of CKD-MBD. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(1):8-14. doi: [10.1159/000477244](https://doi.org/10.1159/000477244)

137. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis*. 2017;35(1):5-13. doi: [10.1159/000485409](https://doi.org/10.1159/000485409)

138. Holzmann-Littig C, Renders L, Steubl D. Uromodulin - a new marker of kidney function? *Clin Nephrol*. 2021;95(6):347-9. doi: [10.5414/CN110303](https://doi.org/10.5414/CN110303)

139. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80-6. doi: [10.1016/j.bone.2017.01.023](https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.023)
140. Hu MC, Moe OW. Phosphate and Cellular Senescence. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1362:55-72. doi: [10.1007/978-3-030-91623-7_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-91623-7_7)
141. Ishimoto Y, Tanaka T, Yoshida Y, Inagi R. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(11):1097-105. doi: [10.1111/1440-1681.13018](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13018)
142. Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(5):719-27. doi: [10.1053/j.ajkd.2021.03.026](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.026)
143. Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(3):282. doi: [10.3390/nu9030282](https://doi.org/10.3390/nu9030282)
144. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2019[cited 2022 May 17];2019:2507242. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2019/2507242/> doi: [10.1155/2019/2507242](https://doi.org/10.1155/2019/2507242)
145. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M, et al. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrology* [Internet]. 2018[cited 2022 May 21];19(1):315. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1105-0> doi: [10.1186/s12882-018-1105-0](https://doi.org/10.1186/s12882-018-1105-0)
146. Kasırğa E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(3):141-8. doi: [10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483](https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483)

147. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 23];15(1):e1002494. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002494> doi: [10.1371/journal.pmed.1002494](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494)
148. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36. doi: [10.1016/j.kint.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006)
149. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(6):417-33. doi: [10.1038/s41581-020-00392-1](https://doi.org/10.1038/s41581-020-00392-1)
150. Kiliś-Pstrusińska K, Wiela-Hojeńska A. Nephrotoxicity of Herbal Products in Europe-A Review of an Underestimated Problem. *Int J Mol Sci*[Internet]. 2021[cited 2022 Apr 25];22(8):4132. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4132> doi: [10.3390/ijms22084132](https://doi.org/10.3390/ijms22084132)
151. Kizivat T, Smolić M, Marić I, Tolušić Levak M, Smolić R, Bilić Čurčić I, et al. Antioxidant Pre-Treatment Reduces the Toxic Effects of Oxalate on Renal Epithelial Cells in a Cell Culture Model of Urolithiasis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):109. doi: [10.3390/ijerph14010109](https://doi.org/10.3390/ijerph14010109)
152. Knauf F, Thomson RB, Heneghan JF, Jiang Z, Adebamiro A, Thomson CL, et al. Loss of cystic fibrosis transmembrane regulator impairs intestinal oxalate secretion. *J Am SocNephrol*. 2017;28:242-9. doi: [10.1681/ASN.2016030279](https://doi.org/10.1681/ASN.2016030279)
153. Koeppert S, Ghallab A, Peglow S, Winkler CF, Graeber S, Büscher A, et al. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 29];9:633925. Available from:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.633925/full>
[10.3389/fcell.2021.633925](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.633925/full)

doi:

154. Kojayan GG, Alizadeh RF, Li S, Ichii H. Reducing Pancreatic Fibrosis Using Antioxidant Therapy Targeting Nrf2 Antioxidant Pathway: A Possible Treatment for Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2019;48(10):1259-62. doi: [10.1097/MPA.0000000000001433](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001433)

155. Koloski NA, Jones M, Hammer J, von Wulffen M, Shah A, Hoelz H, et al. The Validity of a New Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms Scale (SAGIS) for Evaluating Symptoms in the Clinical Setting. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1913-22. doi: [10.1007/s10620-017-4599-6](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4599-6)

156. Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr Biochem J*. 2017;89(2):99-105. doi: [10.15407/ubj89.02.099](https://doi.org/10.15407/ubj89.02.099)

157. LaFavers K. Disruption of Kidney-Immune System Crosstalk in Sepsis with Acute Kidney Injury: Lessons Learned from Animal Models and Their Application to Human Health. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2022 May 11];23(3):1702. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1702> doi: [10.3390/ijms23031702](https://doi.org/10.3390/ijms23031702)

158. Lavainne F, Guillot P, Figueres L. Chronic kidney disease - Mineral bone disorders: Physiopathology and guidelines. *Rev Med Interne*. 2022;43(4):225-32. doi: [10.1016/j.revmed.2022.01.009](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.01.009)

159. Levitsky AP, Gozhenko AI, Stepan VT, Jarynich MF. Dysbiotic aspects of pathogenesis and antidysbiotic prophylactics of experimental nephropathy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):1123-36. doi: [10.5281/zenodo.1232379](https://doi.org/10.5281/zenodo.1232379)

160. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial*. 2019;32:58-71. doi: [10.1111/sdi.12745](https://doi.org/10.1111/sdi.12745)

161. Ludes PO, de Roquetaillade C, Chousterman BG, Pottecher J, Mebazaa A. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front Immunol* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 21];12:606622. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.606622/full> doi: [10.3389/fimmu.2021.606622](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606622)
162. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review. *Kidney Int Rep*. 2018;3:1363-72. doi: [10.1016/J.EKIR.2018.07.020](https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2018.07.020)
163. MacRae C, Mercer S, Guthrie B, Henderson D. Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *British Journal of General Practice*. 2021;71(704):243-9. doi: [10.3399/bjgp20X714125](https://doi.org/10.3399/bjgp20X714125)
164. Malko P, Jiang LH. TRPM2 channel-mediated cell death: An important mechanism linking oxidative stress-inducing pathological factors to associated pathological conditions. *Redox Biol* [Internet]. 2020[cited 2022 Mar 04];37:101755. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720309605?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.redox.2020.101755](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101755)
165. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2018;12(6):567-76. doi: [10.1007/s12072-018-9898-2](https://doi.org/10.1007/s12072-018-9898-2)
166. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):127-35. doi: [10.1681/ASN.2018050531](https://doi.org/10.1681/ASN.2018050531)
167. Melchiorretto EF, Zeni M, Veronez DADL, Filipak Neto F, Digner IS, Fraga R. Stereological study and analysis of oxidative stress during renal aging in rats. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2020[cited 2022 May 18];35(11):e351106. Available

from: <https://www.scielo.br/j/acb/a/wytT9bDSgj85bMVyKyLyxSB/?lang=en> doi: [10.1590/ACTA351106](https://doi.org/10.1590/ACTA351106)

168. Milliner DS, Cochat P, Hulton SA, Harambat J, Banos A, Dehmel B, et al. Plasma oxalate and eGFR are correlated in patients with primary hyperoxaluria with preserved kidney function-data from three placebo-controlled studies. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):1785-93. doi: [10.1007/S00467-020-04894-9](https://doi.org/10.1007/S00467-020-04894-9)

169. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(7):1056-65. doi: [10.2215/CJN.13821119](https://doi.org/10.2215/CJN.13821119)

170. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080-91. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318404](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404)

171. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080-91. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318404](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404)

172. Miwa H, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Kondo T, Yamasaki T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol.* 2019;54(4):305-11. doi: [10.1007/s00535-019-01550-4](https://doi.org/10.1007/s00535-019-01550-4)

173. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Mar 31];12(4):548. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/4/548> doi: [10.3390/jpm12040548](https://doi.org/10.3390/jpm12040548)

174. Moe SM. Calcium as a cardiovascular toxin in CKD-MBD. *Bone.* 2017;100:94-9. doi: [10.1016/j.bone.2016.08.022](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.08.022)

175. Molitoris BA. Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):675-83. doi: [10.1053/j.ajkd.2016.11.028](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.028)

176. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-48. doi: [10.1053/j.ajkd.2017.11.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021)
177. Moratalla-Navarro F, Moreno V, López-Simarro F, Aguado A. MorbiNet Study: Hypothyroidism Comorbidity Networks in the Adult General Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):1179-90. doi: [10.1210/clinem/dgaa927](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa927)
178. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. NICE Guideline [Internet]; 2019[cited 2022 Apr 29]. 28 p. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng148
179. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline [Internet]; 2021[updated 2021 Nov 24; cited 2022 May 7]. 77p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>
180. National Institute for Health and Care Excellence. Renal replacement therapy and conservative management NICE Guideline [Internet]; 2018[cited 2022 Jun 17]. 40 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng107/resources/renal-replacement-therapy-and-conservative-management-pdf-66141542991301>
181. National Kidney Foundation. Phosphorus and Your Diet [Internet]. NKF; 2019[cited 2022 Apr 29]. Available from: www.kidney.org
182. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-78. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
183. Nseir V, Bradauskaite G, Pedroza M, Minimo C, Zaki R, Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp Clin Transplant.* 2021;19(4):382-5. doi: [10.6002/ect.2017.0123](https://doi.org/10.6002/ect.2017.0123)

184. O’Kell AL, Grant DC, Khan S R. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis*. 2017;45(4):329-36. doi: [10.1007/s00240-017-0978-x](https://doi.org/10.1007/s00240-017-0978-x)
185. Obert LA, Elmore SA, Ennulat D, Frazier KS. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 2021;49(5):996-1023. doi: [10.1177/0192623320985045](https://doi.org/10.1177/0192623320985045)
186. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1064-70. doi: [10.1097/MEG.0000000000000915](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000915)
187. Ossani GP, Uceda AM, Acosta JM, Lago NR, Repetto MG, Martino DJ, et al. Role of Oxidative Stress in Lithium-Induced Nephropathy. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(2):412-8. doi: [10.1007/s12011-018-1617-2](https://doi.org/10.1007/s12011-018-1617-2)
188. Othmène YB, Hamdi H, Salem IB, Annabi E, Amara I, Neffati F, et al. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis induced by tebuconazole in the kidney of male Wistar rat. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2020[cited 2022 Jun 22];330:109114. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-2797\(19\)31436-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-2797(19)31436-X) doi: [10.1016/j.cbi.2020.109114](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109114)
189. Pan Y, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W, et al. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2017[cited 2022 May 13];9(4):382. Available from: doi: [10.3390/nu9040382](https://doi.org/10.3390/nu9040382)
190. Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, Cannata P, Martín-Carro B, Fernández-Martín JL, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 14];22(1):408. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/408> doi: [10.3390/ijms22010408](https://doi.org/10.3390/ijms22010408)
191. Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria,

enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem*. 2017;50(18):1014-9. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017)

192. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):807-15. doi: [10.1007/s00134-017-4817-x](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4817-x)

193. Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2021;9(2):182. doi: [10.3390/biomedicines9020182](https://doi.org/10.3390/biomedicines9020182)

194. Petzold G, Amanzada A, Gress TM, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S. High Prevalence of Pathological Hydrogen Breath Tests in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 2019;100(3):186-91. doi: [10.1159/000494718](https://doi.org/10.1159/000494718)

195. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-59. doi: [10.1053/j.gastro.2019.04.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016)

196. Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L, Coca SG, Garg AX, Himmelfarb J, et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J Clin Invest* [Internet]. 2021[cited 2022 May 17];131(3):e139927. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/139927> doi: [10.1172/JCI139927](https://doi.org/10.1172/JCI139927)

197. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(42):72985-999. doi: [10.18632/oncotarget.20271](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20271)

198. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(4):803-13. doi: [10.1016/j.kint.2017.11.034](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034)

199. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci* [Internet].

2019[cited 2022 Feb 27];21(1):263. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/1/263> doi: [10.3390/ijms21010263](https://doi.org/10.3390/ijms21010263)

200. Ratanasrimetha P, Quirch M, Phisitkul S. Renal functional reserve. The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles 2018;6(25):26-30. doi: [10.12746/swrccc.v6i25.481](https://doi.org/10.12746/swrccc.v6i25.481)

201. Rohovyi YuYe, Ariychuk OI. Pathophysiological analysis of systemic and renal dysregulation of pathological processes in the damage of proximal tubule in the nephrolithiasis. Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(3):641-51. doi: [10.5281/zenodo.3460960](https://doi.org/10.5281/zenodo.3460960)

202. Rudloff S, Jahnen-Dechent W, Huynh-Do U. Tissue chaperoning-the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification. Pflugers Arch. 2022;474(8):949-62. doi: [10.1007/s00424-022-02688-6](https://doi.org/10.1007/s00424-022-02688-6)

203. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2020[cited 2022 May 25];9(11):1079. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/11/1079> doi: [10.3390/antiox9111079](https://doi.org/10.3390/antiox9111079)

204. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. Biomed Pharmacother. 2017;87:223-229. doi: [10.1016/j.biopha.2016.12.105](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.105)

205. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol and Hepatol. 2017;15(2):182-93. doi: [10.1016/j.cgh.2016.07.028](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.028)

206. Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, Thabane L, Busse JW, Akhtar-Danesh N, Iorio A, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. PLoS One [Internet]. 2017[cited 2022 Mar 21];12(3):e0171028. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171028> doi: [10.1371/journal.pone.0171028](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171028)

207. Seraphim DCC, Punaro GR, Fernandes TO, Ginoza M, Lopes GS, Higa EMS. Assessment of fructose overload in the metabolic profile and oxidative/nitrosative stress in the kidney of senescent female rats. *Exp Gerontol*. 2017;99:53-60. doi: [10.1016/j.exger.2017.09.011](https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.09.011)
208. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 30];21(10):3608. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3608> doi: [10.3390/ijms21103608](https://doi.org/10.3390/ijms21103608)
209. Shamam YM, Hashmi MF. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease [Internet]. StatPearls Publishing; 2022[cited 2022 Jul 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568710/>
210. Shymova AU, Shifris IM, Korol LV, Dudar IO. Nutritional Status and Indicators of Oxidative Stress among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Prensa Med Argent* 2020;106(2):61-9.
211. Solomon LR, Nixon AC, Ogden L, Nair B. Orlistat-induced oxalate nephropathy: an under-recognised cause of chronic kidney disease. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2017[cited 2022 May 26];2017:bcr2016218623. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2017/bcr-2016-218623.long> doi: [10.1136/bcr-2016-218623](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218623)
212. Song C, Yang J, Ye W, Zhang Y, Tang C, Li X, et al. Urban-rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(6):591-602. doi: [10.1080/17474124.2018.1511425](https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1511425)
213. Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Dryyanskaya V. Crosstalk between proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021;3:19-27. doi: [10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.03](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03)
214. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebed L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective,

observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med.* 2022;37(1):167-78. doi: [10.3904/kjim.2020.561](https://doi.org/10.3904/kjim.2020.561)

215. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019;29(5):309-16. doi: [10.4103/ijn.IJN_242_18](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_242_18)

216. Stepanova N. Plant Extracts in Hyperoxaluria Treatment: A Review of Experimental and Clinical Research. *EJMO.* 2019;3(4):251-6. doi: [10.14744/ejmo.2019.92451](https://doi.org/10.14744/ejmo.2019.92451)

217. Stepanova N. Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front in Pharmacol* [Internet]. 2021[cited 2022 May 29];12: 692429. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.692429/full> doi: [10.3389/fphar.2021.692429](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.692429)

218. Stokman G, Kors L, Bakker PJ, Rampanelli E, Claessen N, Teske GJD, et al. NLRX1 dampens oxidative stress and apoptosis in tissue injury via control of mitochondrial activity. *J Exp Med.* 2017;214(8):2405-20. doi: [10.1084/jem.20161031](https://doi.org/10.1084/jem.20161031)

219. Stryjak I, Warmuzińska N, Bogusiewicz J, Łuczykowski K, Bojko B. Monitoring of the influence of long-term oxidative stress and ischemia on the condition of kidneys using solid-phase microextraction chemical biopsy coupled with liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2020;43(9-10):1867-78. doi: [10.1002/jssc.202000032](https://doi.org/10.1002/jssc.202000032)

220. Su H, Wan C, Song A, Qiu Y, Xiong W, Zhang C. Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:585-604. doi: [10.1007/978-981-13-8871-2_29](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_29)

221. Swentek L, Chung D, Ichii H. Antioxidant Therapy in Pancreatitis. *Antioxidants* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 17];10(5):657. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/657> doi: [10.3390/antiox10050657](https://doi.org/10.3390/antiox10050657)

222. Tiku A, Badve SV, Johnson DW. Urate-Lowering Therapy for Preventing Kidney Disease Progression: Are We There Yet? *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):776-8. doi: [10.1053/j.ajkd.2018.07.022](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.022)

223. Tiong MK, Cai MMX, Toussaint ND, Tan SJ, Pasch A, Smith ER. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci Rep* [Internet]. 2022[cited 2022 May 25];12(1):7358. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-11065-3> doi: [10.1038/s41598-022-11065-3](https://doi.org/10.1038/s41598-022-11065-3)

224. Tiong MK, Krishnasamy R, Smith ER, Hutchison CA, Ryan EG, Pascoe EM, et al. Effect of a medium cut-off dialyzer on protein-bound uremic toxins and mineral metabolism markers in patients on hemodialysis. *Hemodial Int* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hdi.12924> doi: [10.1111/hdi.12924](https://doi.org/10.1111/hdi.12924)

225. Toffaletti GJ. Clarifying the confusion of GFRs, creatinine, and cystatin C. *Acutecaretesting.org* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://acutecaretesting.org/en/articles/clarifying-the-confusion-of-gfrs-creatinine-and-cystatin-c>

226. Tran AC, Melchinger H, Weinstein J, Shaw M, Kent C, Perazella MA, et al. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract Lab Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Apr 26];30:e00271. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551722000105?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.plabm.2022.e00271](https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00271)

227. Tubben A, Sotomayor CG, Post A, Minovic I, Frelink T, de Borst MH, et al. Urinary Oxalate Excretion and Long-Term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2022 May 17];8:2104. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2104> doi: [10.3390/JCM8122104](https://doi.org/10.3390/JCM8122104)

228. Turek M, Stępniewska J, Róžański J. The Multifactorial Pathogenesis of Calciophylaxis: A Case Report. *Am J Case Rep* [Internet]. 2021[cited 2022 Jun

27];22:e930026. Available from: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/930026>
doi: [10.12659/AJCR.930026](https://doi.org/10.12659/AJCR.930026)

229. Tzelves L, Türk C, Skolarikos A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going? *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):34-38. doi: [10.1016/j.euf.2020.09.011](https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.09.011)

230. Ugboko HU, Nwinyi OC, Oranusi SU, Oyewale JO. Childhood diarrhoeal diseases in developing countries. *Heliyon* [Internet]. 2020[cited 2022 Apr 23];6(4):e03690. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440\(20\)30535-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405-8440(20)30535-1) doi: [10.1016/j.heliyon.2020.e03690](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03690)

231. Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Ferrigno A, Berardo C. Changes in glutathione content in liver diseases: an update. *Antioxidants* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 23];10(3):364. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/364> doi: [10.3390/antiox10030364](https://doi.org/10.3390/antiox10030364)

232. Vakil N. Editorial: functional dyspepsia-a disorder of duodenal permeability? *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):70-1. doi: [10.1111/apt.14096](https://doi.org/10.1111/apt.14096)

233. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2010[cited 2022 Apr 15];341:c3369. Available from: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c3369.long> doi: [10.1136/bmj.c3369](https://doi.org/10.1136/bmj.c3369)

234. Vasylychenko V, Korol L, Kuchmenko O, Stepanova N. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J*. 2020;92(5):70-7. doi: [10.15407/ubj92.05.070](https://doi.org/10.15407/ubj92.05.070)

235. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, et al. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(2):183-93. doi: [10.23876/j.krcp.20.163](https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.163)

236. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1060-72. doi: [10.1016/j.kint.2017.11.036](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.036)

237. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(5):295-9. doi: [10.1038/nrgastro.2012.15](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.15)
238. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480-6. doi: [10.1007/s10620-018-5343-6](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6)
239. Vorobiova NV, Usachova OV, Kaplaushenko AH. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye Med J*. 2021;23(5):683-90. doi: [10.14739/2310-1210.2021.5.231265](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265)
240. Waikar SS, Srivastava A, Palsson R, Shafi T, Hsu CY, Sharma K, et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med*. 2019;179(4):542-51. doi: [10.1001/jamainternmed.2018.7980](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7980)
241. Waikar SS, Srivastava A, Palsson R, Shafi T, Hsu CY, Sharma K, et al. Association of Urinary Oxalate Excretion With the Risk of Chronic Kidney Disease Progression. *JAMA Intern Med*. 2019;179(4):542-51. doi: [10.1001/jamainternmed.2018.7980](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7980)
242. Wang F, Feng J, Gao Q, Ma M, Lin X, Liu J, et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1259-65. doi: [10.1016/j.clnu.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.009)
243. Wang J, Liu L, He K, Gao B, Wang F, Zhao M, et al. UMOD Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Genes* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 19];12(11):1687. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/11/1687> doi: [10.3390/genes12111687](https://doi.org/10.3390/genes12111687)
244. Weaver DJ Jr. Uric acid and progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):801-9. doi: [10.1007/s00467-018-3979-2](https://doi.org/10.1007/s00467-018-3979-2)

245. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(5):354-68. doi: [10.1080/10408363.2021.1879000](https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000)
246. Weniger M, Reinelt L, Neumann J, Holdt L, Ilmer M, Renz B, et al. The Analgesic Effect of the Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 in Pancreatic Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016[cited 2022 Apr 19];2016:4650489. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/4650489/> doi: [10.1155/2016/4650489](https://doi.org/10.1155/2016/4650489)
247. Whitehead M, Shanahan CM. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc. Res*. 2021;117(3):651-2. doi: [10.1093/cvr/cvaa348](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa348)
248. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and kidney stone formation in animals and man. *Urolithiasis*. 2017;45(1):89-108. doi: [10.1007/s00240-016-0952-z](https://doi.org/10.1007/s00240-016-0952-z)
249. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic tox-ins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018[cited 2022 May 18];33(3):iii6-iii11. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_3/iii6/5114425?login=false doi: [10.1093/ndt/gfy179](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy179)
250. Wu PY, Lee SY, Chang KV, Chao CT, Huang JW. Gender-Related Differences in Chronic Kidney Disease-Associated Vascular Calcification Risk and Potential Risk Mediators: A Scoping Review. *Healthcare* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 17];9(8):979. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/8/979> doi: [10.3390/healthcare9080979](https://doi.org/10.3390/healthcare9080979)
251. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017;100:87-93. doi: [10.1016/j.bone.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.012)

252. Yanala SR, Sathyanarayana D. Comparative and quantitative determination of quercetin and rutin in *Tribulus terrestris* L. fruits from different seasonal and geographical populations of South India. *Indo Am J Pharmaceut Sci*. 2018;5(3):1362-7.
253. Yang Y, Hong S, Li C, Zhang J, Hu H, Chen X, et al. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *PeerJ* [Internet]. 2021[cited 2022 Jul 27];9:e11872. Available from: <https://peerj.com/articles/11872/> doi: [10.7717/peerj.11872](https://doi.org/10.7717/peerj.11872)
254. You R, Zheng H, Xu L, Ma T, Chen G, Xia P, et al. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2021[cited 2022 May 30];9(1):70. Available from: <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c3369.long> doi: [10.1186/s40560-021-00584-2](https://doi.org/10.1186/s40560-021-00584-2)
255. Yu H, Hasan NM, In JG, Estes MK, Kovbasnjuk O, Zachos NC, et al. The Contributions of Human Mini-Intestines to the Study of Intestinal Physiology and Pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:291-312. doi: [10.1146/annurev-physiol-021115-105211](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105211)
256. Yu H, Hasan NM, In JG, Estes MK, Kovbasnjuk O, Zachos NC, et al. The Contributions of Human Mini-Intestines to the Study of Intestinal Physiology and Pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:291-312. doi: [10.1146/annurev-physiol-021115-105211](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105211)
257. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients. *Український Журнал Нефрології та Діалізу*. 2022;2:33-7. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(74\).2022.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05)
258. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I. Characteristics of calcium homeostasis in patients with kidney damage with calcium deposits and malabsorption syndrome. *Danish Scientific J*. 2022;62:42-5. doi: [10.5281/zenodo.6937030](https://doi.org/10.5281/zenodo.6937030)

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНП "Хотинська БЛ"
 Хотинської міської ради
 в с. Хотинська
 Коваленко Т. В.
 «28» травня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутяк Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.

3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Шкарутяк А.Є., Сіцінська І.О., Вівсянник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.

4. Установа, яка проводить впровадження: КНП "Хотинська БЛ"
 Хотинської міської ради.

5. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 39
 Позитивні (кількість спостережень) 38
 Негативні (кількість спостережень) 1
 Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: грудень 2021р. - березень 2022 р.

7. Ефективність впровадження: покращення ранньої виявленості грізних порушень з боку нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри внутрішньої
 медицини КНП
 "Хотинська БЛ" Хотинської
 міської ради

Олександр Коваленко О.В.
 (Підпис) (П.І.Б.)

«28» травня 2022 р

ЗАТВЕРДЖУЮ

ОКНБ Чернівецька
обласна клінічна
лікарням. Чернівці
Директор О.Б.
«30» березня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутак Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.

3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Шкарутак А.Є., Сіцінська І.О., Вівсянник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.

4. Установа, яка проводить впровадження: ОКНБ Чернівецька обласна клінічна лікарня.

5. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 39

Позитивні (кількість спостережень) 38

Негативні (кількість спостережень) 1

Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: грудень 2021р. - березень 2022 р.

7. Ефективність впровадження: покращення ранньої виявленості грізних порушень з боку нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

начальник нефрологічного відділення

(посада)

Зюта Р.О.В.
(Підпис) (П.І.Б.)

«30» березня 2022 р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету

Доцент

Геруш І.В.

2022 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутяк Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.
- 3. Джерело інформації:** Зуб Л.О., Шкарутяк А.Є., Сіцінська І.О., Вівсяник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.
- 4. Установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ
- 5. Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «нефрологія», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок.
- 6. Термін впровадження:** січень 2021р. - березень 2022 р.
- 7. Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмінь студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «нефрологія» з аспектів прогнозування перебігу ХХН на тлі синдрому мальабсорбції.

Відповідальний за впровадження

Зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д.мед.н., професор

О.С. Хухліна

«20» червня 2022 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутяк Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олександрівна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.
3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Шкарутяк А.Є., Сіцинська І.О., Вівсяник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.
4. Установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини
БДМУ
5. Форма впровадження: Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами та лікарями-слухачами зі спеціальності «сімейна медицина», «нефрологія», «гастроентерологія» при викладенні питань прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок.
6. Термін впровадження: грудень 2021р. - березень 2022 р.
7. Ефективність впровадження: підвищення рівня знань/вмін студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зі спеціальності «сімейна медицина», «гастроентерологія», «нефрологія» з аспектів прогнозування перебігу ХХН на тлі синдрому мальабсорбції.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри внутрішньої медицини
д.мед.н., професор

О.І. Федів

«14» серпня 2022 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

ОКНТ "Чернівецька
лікарня швидкої
медичної допомоги"
Тернопільський регіональний
центр

«14» 07 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».

2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутяк Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.

3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Шкарутяк А.Є., Сіцінська І.О., Вівсянник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.

4. Установа, яка проводить впровадження: ОКНТ "Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги"

5. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 39

Позитивні (кількість спостережень) 38

Негативні (кількість спостережень) 1

Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: грудень 2021р. - березень 2022 р.

7. Ефективність впровадження: покращення ранньої виявленості грізних порушень з боку нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Зуб Л.О.

(посада)



(Підпис)

Меріватенко В.Є.

(П.І.Б.)

« 14 » 07 2022 р

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНТ, Центральна
міська клінічна лікарня
ЧМР.
Мерський директор
Кібілюк Олександр
«16» 06 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції».
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Шкарутяк Алла Євгенівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.
3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Шкарутяк А.Є., Сіцинська І.О., Вівсяник В.В. «Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients». Український журнал нефрології та діалізу. 2022, №2. С 97-101.
4. Установа, яка проводить впровадження: КНТ, Центральна міська клінічна лікарня ЧМР.
5. Результати використання методу:
Загальна кількість спостережень 39
Позитивні (кількість спостережень) 38
Негативні (кількість спостережень) 1
Невизначені (кількість спостережень) -
6. Термін впровадження: грудень 2021р. - березень 2022 р.
7. Ефективність впровадження: покращення ранньої виявленості грізних порушень з боку нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок на тлі синдрому мальабсорбції, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.
8. Зауваження, пропозиції: Спосіб прогнозування перебігу ХХН у хворих з синдромом мальабсорбції пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

В.О. Березівський
Відділення №2

(посада)

(Підпис)

(П.І.Б.)

«16» 06 2022 р.