

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Буковинський державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГОРБАН БОГДАНА ВАСИЛІВНА**

УДК: 616.61-036.1-02:616.98:578.834

**ЕВОЛЮЦІЯ УРАЖЕНЬ НИРОК У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ  
КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ**

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

  
\_\_\_\_\_ Б.В. Горбан

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

Чернівці – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Горбан Б.В.* Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. – 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, 2024.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення важливої науково-практичної задачі угалузі терапії та нефрології, що стосується підвищення якості та швидкості діагностики хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, а також у розробці заходів щодо попередження прогресування хронічної хвороби нирок, стримування темпів прогресування та прогнозування наслідків хвороби на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної патології.

Метою дисертаційного дослідження було - вивчити етапи еволюції хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, розробити діагностичний інструмент виявлення пацієнтів групи ризику прогресування хронічної хвороби нирок.

Після скринінгу нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та спостереження 102 хворих на хронічну хворобу нирок, що перенесли COVID-19 та ретроспективне дослідження 45 історій хвороб пацієнтів з вищевказаною патологією.

Перед початком роботи було сформовано групи дослідження: I група – хворі з хронічною хворобою нирок I-II ст. (39 чол.); II група – хворі з хронічною хворобою нирок III ст. (34 чол.); III група – хворі з хронічною хворобою нирок IV ст. додіалізні (29 чол.). У кожній групі виділяли пацієнтів по нозологіях (пієлонефрит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, тубуло-інтерстиціальний нефрит). Дослідження включало також обстеження 20 здорових осіб та групи контролю, яку складали пацієнти з хронічною

хворобою нирок I-IV ст. (додіалізні), що були відповідно розподілені до кожної групи: до I групи – 22 хворих на хронічну хворобу нирок без перенесеного COVID-19; до II групи – 21 пацієнт з хронічною хворобою нирок без анамнезу COVID-19 та до III групи – 19 хворих з хронічною хворобою нирок, які не хворіли на COVID-19.

Результати дослідження виявили розвиток нефротичного синдрому у 51% досліджених хворих, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості 8-12 місяців тому з більшою частотою розвитку нефротичного синдрому у чоловіків (61,9%). Гематурію виявлено у 67,6% пацієнтів. При проведенні дуплексного доплерографічного дослідження нирок відзначено сповільнення кровоплину на рівні *a. segmentalis* майже в 2 рази у III групі проти контролю ( $p < 0,05$ ) та у II групі в 1,5 рази проти відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ), а також підвищення індексу резистентності в 1,5 рази у всіх групах проти контролю ( $p < 0,05$ ).

Результати проведених нами досліджень вільнорадикального окиснення ліпідів показали, що важливими маркерами прогресування хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу визначено малоновий диальдегід сечі та, розрахований нами індекс оксидативного стресу. Вміст малонового диальдегіду сечі зростав у порівнянні з контролем в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та був найвищим у III групі проти контролю на 22% ( $p < 0,05$ ), а проти вихідного рівня на 61,6% ( $p < 0,05$ ) протягом 1 року дослідження. Індекс оксидативного стресу зростав у річний термін найшвидше у III групі, де його рівень був вищий на 25% проти відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ). При дослідженні у нозологічних групах, найвищим даний показник був у хворих на хронічну хворобу нирок IV стадії з діабетичною нефропатією, що було достовірним проти усіх інших нозологічних груп ( $p < 0,05$ ).

При оцінці результатів дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів виявлено зміни у всіх групах хворих. У хворих на хронічну хворобу нирок, що перенесли коронавірусну хворобу, виявлена

висока частота порушень мікроциркуляції за показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів, що найбільше проявилось у III групі хворих. Відмічено зниження рівнів індексу деформабельності еритроцитів на 15% ( $p < 0,05$ ), підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії на 19% ( $p < 0,05$ ), підвищення пероксидного гемолізу еритроцитів на 13% ( $p < 0,05$ ) проти відповідних груп контролю. Через 1 рік виявлено найбільше зростання рівня відносної в'язкості еритроцитарної суспензії у III групі на 25% проти вихідного рівня ( $p < 0,05$ ), у III групі контролю – на 9% ( $p < 0,05$ ). Показники індексу деформабельності еритроцитів та пероксидного гемолізу еритроцитів відповідно зросли порівняно з вихідними даними на 15% ( $p < 0,05$ ), у групах контролю відповідно на 9 та 13% ( $p < 0,05$ ).

Нами виявлено, що протягом 1 року доплерографічні показники у групах контролю змінювалися значно повільніше, ніж у групах дослідження. Тому визначувані нами показники якості кровообігу нирок можна вважати неінвазивними маркерами прогнозу швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Нами проведено дослідження вмісту бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. В результаті проведених досліджень нами виявлено вірогідне підвищення вмісту бета-2-мікроглобуліну крові та сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу у порівнянні з відповідними показниками груп контролю, що було найвищим у III групі проти групи контролю – на 26,5% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня цього показника в сечі, що було найвищим у післяковідних хворих III групи з тубулоінтерстиціальним нефритом у порівнянні з іншими нозологічними формами цієї групи ( $p < 0,05$ ). Відмічено наростання вмісту бета-2-мікроглобуліну в сечі у хворих III групи з тубулоінтерстиціальним нефритом у 2 рази ( $p < 0,05$ ). У хворих на хронічну хворобу нирок, що перенесли коронавірусну хворобу, відмічено дисбаланс у системі про- та протизапальних цитокінів крові та сечі: виявлене підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  у

всіх хворих основних груп та груп контролю, що було вірогідним проти норми в усіх групах ( $p < 0,05$ ) та зниження рівня протизапального ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ) відповідно у всіх групах проти норми. Це більш суттєво проявилось у сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу: ІЛ-1 $\beta$  вже у хворих І групи був вищим у 2 рази порівняно з такою ж групою контролю ( $p < 0,05$ ), а у ІІІ групі відповідно у 4 рази ( $p < 0,001$ ); рівень ІЛ-6 у ІІІ групі був вищим у 2,5 рази проти відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ); рівень фактору некрозу пухлин  $\alpha$  – у 1,5 рази вищий проти контролю ІІІ групи. Вміст ІЛ-10 був зниженим у ІІІ групі у 1,5 раза проти групи контролю ( $p < 0,05$ ). Також виявлено вірогідне підвищення рівня показників трансформуючого фактору росту- $\beta$ 1 та васкуло-ендотеліального фактора росту крові та сечі у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, що найбільше проявилось у хворих з ІІІ основної групи з діабетичною нефропатією порівняно з групами контролю та іншими групами дослідження ( $p < 0,05$ ). Рівень васкуло-ендотеліального фактора росту сечі найвищим був у пацієнтів з тубуло-інтерстиціальним нефритом ІІІ основної групи ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з іншими групами ( $p < 0,05$ ).

Для виявлення факторів прогнозування верифікації гломерулонефриту у пацієнтів зі спірним діагнозом, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості, ми застосували кластерні та класифікаційні методи Data Mining. На основі даного аналізу розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування хронічної хвороби нирок та прогнозу верифікації гломерулонефриту у пацієнтів, які хворіли COVID-19 та мали неуточнену хронічну хворобу нирок, визначено основні чинники для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок (трансформуючого фактору росту- $\beta$ 1 та васкуло-ендотеліального фактора росту сечі, бета-2-мікроглобуліну сечі), встановлено взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та гломерулонефритом, що виявляється через 8-12 місяців.

*Наукова новизна одержаних результатів.*

Вперше вивчено патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості. При цьому визначено розвиток нефротичного синдрому та гематурії більш, як у 50% досліджених хворих з більшою частотою у чоловіків. Вперше розраховано індекс оксидативного стресу у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості та досліджено даний індекс при прогресуванні ниркової патології протягом 1 року. Проведено порівняльну характеристику значень цього індексу з відповідними даними у хворих на хронічну хворобу нирок без анамнезу COVID-19. Визначено, що індекс оксидативного стресу може бути маркером прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у післяковідних хворих. Вперше визначено роль  $\beta 2$ -мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Виявлено взаємозв'язки між показниками  $\beta 2$ -мікроглобуліну крові і сечі з швидкістю клубочкової фільтрації, протеїнурією. Доведено, що  $\beta 2$ -мікроглобулін сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Вперше обґрунтовано значення ростових факторів - трансформуючого фактору росту- $\beta 1$  та васкуло-ендотеліального фактора у прогнозуванні прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Вперше розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування хронічної хвороби нирок та верифікації гломерулонефриту у пацієнтів, які хворіли COVID-19 та мали неуточнену хронічну хворобу нирок. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок (трансформуючий фактор росту- $\beta 1$  та васкуло-ендотеліальний фактор росту сечі,  $\beta 2$ -мікроглобулін сечі).

*Практичне значення одержаних результатів.*

В результаті виконаної роботи, можна рекомендувати практичним лікарям, що працюють з нефрологічними пацієнтами, вважати основними неінвазивними критеріями прогресування хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу зниження доплерографічних показників кровоплину відносно норми, відповідно нижче 15% та нижче 45%; підвищення індексу резистентності більш, як на 40%. Критеріями прогресування хронічної хвороби нирок вважати: зростання у 2 рази вмісту трансформуючого фактора росту- $\beta 1$  сечі; зростання в 1,5 рази васкуло-ендотеліального фактора росту сечі. При зростанні  $\beta 2$ -мікроглобуліну сечі у 2 рази перевагу слід надавати діагнозу тубуло-інтерстиціальний нефрит.

Наявність хронічної хвороби нирок слід розглядати як важливий фактор у майбутніх моделях стратифікації ризику для COVID-19.

*Ключові слова:* гломерулонефрит, хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, морфофункціональні властивості еритроцитів, діабетична хвороба нирок,  $\beta 2$ -мікроглобулін, VEGF, TGF- $\beta$ , COVID-19, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, перекисне окиснення ліпідів, тубулоінтерстиціальний нефрит.

## ANNOTATION

*Horban B.* Evolution of kidney damage in patients with coronavirus disease –  
– Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 222 - "Medicine" (January 14, 2002 - internal diseases). - Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the current scientific and practical problem of internal medicine, which is to improve the quality and speed of diagnosis of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease, as well as to develop measures to prevent the progression of chronic kidney disease, reduce the rate of progression and predict

the outcome of the disease, based on new scientific data on the clinical and pathogenetic features of the course and progression of this pathology.

The aim of the dissertation study was to study the stages of chronic kidney disease evolution in patients with coronavirus disease and to develop a diagnostic tool for identifying patients at risk of chronic kidney disease progression.

After the screening, we conducted a comprehensive clinical and laboratory examination and observation of 102 patients with chronic kidney disease who had suffered from COVID-19 and a retrospective study of 45 case histories of patients with the above pathology.

Before starting work, the study groups were formed: Group I - patients with chronic kidney disease stage I-II (39 people); Group II - chronic kidney disease stage III (34 people); Group III - chronic kidney disease stage IV pre-dialysis (29 people). In each group, patients were allocated according to nosology (pyelonephritis, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, tubulointerstitial nephritis). The study also included an examination of 20 healthy individuals and a control group consisting of patients with chronic kidney disease stages I-IV (pre-dialysis), who were appropriately allocated to each group: group I - 22 patients with chronic kidney disease without COVID-19; group II - 21 patients with chronic kidney disease without a history of COVID-19; and group III - 19 patients with chronic kidney disease who did not have COVID-19.

The results of the study revealed the development of nephrotic syndrome in 51% of the examined patients who suffered from moderate severity of COVID-19 8-12 months ago, with a higher frequency of developing nephrotic syndrome in men (61.9%). Hematuria was detected in 67.6% of patients. During a duplex Doppler examination of the kidneys, slowing down of blood flow was noted at the level of a. segmentalis almost 2 times in the III group compared to the control ( $p<0.05$ ) and in the II group 1.5 times compared to the corresponding control group ( $p<0.05$ ), as well as an increase in the resistance index 1.5-fold in all groups compared to the control ( $p<0.05$ ).



The results of our studies of free radical oxidation of lipids showed important markers of chronic kidney disease progression in patients with coronavirus disease. The urinary malondialdehyde content increased by 1.5 times ( $p < 0.05$ ) compared with the control and was highest in group III by 22% ( $p < 0.05$ ) compared with the control, and by 61.6% ( $p < 0.05$ ) compared with the baseline during 1 year of the study. The level of oxidative stress index increased most rapidly in group III, where its level was 25% higher than in the corresponding control group ( $p < 0.05$ ). In the study in nosological groups, the highest oxidative stress index was in patients with chronic kidney disease stage IV with diabetic nephropathy, which was significant compared with all other nosological groups ( $p < 0.05$ ).

We have studied the morphological and functional properties of erythrocytes in patients with chronic kidney disease who have had moderate coronavirus disease. When evaluating the results of the study, changes were found in all groups of patients. In patients with chronic kidney disease who have had coronavirus disease, a high frequency of microcirculatory disorders was found in terms of morphological and functional properties of erythrocytes, which was most evident in group III. There was a decrease in the erythrocyte deformability index by 15% ( $p < 0.05$ ), an increase in the relative viscosity of erythrocyte suspension by 19% ( $p < 0.05$ ), and an increase in erythrocyte peroxidative haemolysis by 13% ( $p < 0.05$ ) compared to the corresponding control groups. After 1 year, the greatest increase in the level of relative viscosity of erythrocyte suspension was found in group III by 25% compared to the baseline ( $p < 0.05$ ), in group III control - by 9% ( $p < 0.05$ ). Indicators of erythrocyte deformability index and erythrocyte peroxidative haemolysis, respectively, increased by 15% ( $p < 0.05$ ) compared with baseline data, in the control groups by 9 and 13% ( $p < 0.05$ ).

We found that during 1 year, the Doppler parameters in the control groups changed much more slowly than in the study groups. Therefore, the indicators of the quality of kidney blood circulation determined by us can be considered non-

invasive markers of the prognosis of the rapid progression of chronic kidney disease in patients who have suffered from coronavirus disease.

We have studied the content of beta-2-microglobulin in the blood and urine of patients with kidney damage who have had coronavirus disease. As a result of our studies, we found a significant increase in the content of beta-2-microglobulin in the blood and urine of patients with coronavirus disease compared with the corresponding indicators of control groups, which was the highest in group III compared with the control group - by 26.5% ( $p < 0.05$ ) and an increase in the level of this indicator in the urine, which was the highest in post-COVID patients of group III with tubulointerstitial nephritis compared with other nosological forms of this group ( $p < 0.05$ ). There was a 2-fold increase in the content of beta-2-microglobulin in urine in patients of group III with tubulointerstitial nephritis ( $p < 0.05$ ).

In patients with chronic kidney disease who had coronavirus disease, an imbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood and urine was noted: an increase in the level of pro-inflammatory interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  was detected in all patients of the main groups and control groups, which was significant against the norm in all groups ( $p < 0.05$ ) and a decrease in the level of anti-inflammatory IL-10 ( $p < 0.05$ ), respectively, in all groups against the norm. This was more pronounced in the urine of patients with coronavirus disease: IL-1 $\beta$  in patients of group I was already 2 times higher compared to the same control group ( $p < 0.05$ ), and in group III, respectively, 4 times higher ( $p < 0.001$ ); IL-6 level in group III was 2.5 times higher compared to the corresponding control group ( $p < 0.05$ ); tumour necrosis factor- $\alpha$  level was 1.5 times higher compared to group III control. The content of IL-10 was reduced in group III by 1.5 times compared to the control group ( $p < 0.05$ ).

Also, a significant increase in the level of transforming growth factor- $\beta$ 1 and vasculoendothelial growth factor in blood and urine was found in patients with coronavirus disease, which was most pronounced in patients from the main group III with diabetic nephropathy compared with control and other study groups

( $p < 0.05$ ). Urinary vasculoendothelial growth factor was highest in patients with tubulointerstitial nephritis of the main group III ( $p < 0.05$ ) compared with other groups ( $p < 0.05$ ).

We used cluster and classification methods of Data Mining to identify factors predicting the verification of glomerulonephritis in patients with a controversial diagnosis who had been suffering from moderate-severe COVID-19. Based on this analysis, a diagnostic tool was developed to identify factors of chronic kidney disease progression and prognosis of glomerulonephritis in patients who had COVID-19 and had unspecified chronic kidney disease. Using the method of cluster and classification analysis, the main factors for the diagnosis and prognosis of progressive chronic kidney disease (urinary transforming growth factor- $\beta$ 1, urinary vasculoendothelial growth factor, urinary beta-2-microglobulin) were identified, and the relationship between the diagnosis of moderate COVID-19 and the verification of glomerulonephritis in 8-12 months was established.

*Scientific novelty of the obtained results.*

For the first time, the pathognomonic clinical symptoms accompanying kidney damage in patients with moderate COVID-19 were studied. The study revealed the development of nephrotic syndrome and haematuria in more than 50% of the patients studied, with a higher frequency in men. For the first time, the oxidative stress index was calculated in patients with chronic kidney disease who had moderate coronavirus disease and this index was studied in the progression of renal pathology over 1 year. The values of this index were compared with the corresponding data in patients with chronic kidney disease without a history of COVID-19. It was determined that the oxidative stress index can be a marker of the progressive course of chronic kidney disease in post-COVID patients. For the first time, the role of urinary beta-2-microglobulin in predicting the progressive course of chronic kidney disease in patients with moderate coronavirus disease was determined. The correlations between blood and urinary beta-2-microglobulin levels with glomerular filtration rate and proteinuria were revealed. It was proved

that urinary beta-2-microglobulin can be used as a marker for the prognosis of progressive chronic kidney disease in patients with coronavirus disease.

For the first time, the significance of growth factors transforming growth factor- $\beta$ 1, vasculoendothelial growth factor in predicting the progressive course of chronic kidney disease in patients with moderate coronavirus disease was substantiated. For the first time, a diagnostic tool was developed to identify factors of chronic kidney disease progression and verification of glomerulonephritis in patients who had COVID-19 and had unspecified chronic kidney disease. Using the method of cluster and classification analysis, the main factors for the diagnosis and prognosis of progressive chronic kidney disease (urinary transforming growth factor- $\beta$ 1, urinary vasculoendothelial growth factor, urinary beta-2-microglobulin) were identified.

*Practical implications of the results.*

As a result of the work performed, it can be recommended that practitioners working with nephrological patients consider the main non-invasive criteria for the progression of chronic kidney disease in patients with coronavirus disease to be a decrease in Doppler parameters relative to the norm: below 15% and below 45%; resistance index increase by more than 40%. Patients with coronavirus disease should undergo an integrated index of lipid/antioxidant balance - IOS, BBES - in addition to the conventional laboratory examination to assess and predict the progression of renal damage.

For the purpose of early diagnosis of chronic kidney disease progression and timely correction of treatment, it is recommended to determine the content of urinary TNF- $\beta$ 1, urinary VEGF, urinary  $\beta$ 2m in all post-COVID patients with chronic kidney disease and consider them the main markers of progression and negative prognosis of chronic kidney disease. The criteria for chronic kidney disease progression are: a 2-fold increase in urinary TGF- $\beta$ 1; a 1.5-fold increase in urinary VEGF. If urinary  $\beta$ 2m increases by 2 times, the diagnosis of TIN should be preferred.

The presence of chronic kidney disease in patients may be considered a significant factor in future models of risk stratification for COVID-19.

*Practical significance of the results obtained.* As a result of the work performed, it can be recommended that practitioners working with nephrological patients consider the main non-invasive criteria for the progression of chronic kidney disease in patients with coronavirus disease to be a decrease in Doppler parameters relative to the norm: Vs below 15%; Vd below 45%; IR increase by more than 40%. The criteria for chronic kidney disease progression are: a 2-fold increase in urinary TGF- $\beta$ 1; a 1.5-fold increase in urinary VEGF. If urinary  $\beta$ 2m increases by 2 times, the diagnosis of TIN should be preferred.

The presence of chronic kidney disease in patients may be considered a significant factor in future models of risk stratification for COVID-19.

*Key words:* glomerulonephritis, chronic kidney disease, chronic renal failure, morphological and functional properties of erythrocytes, diabetic kidney disease,  $\beta$ 2-microglobulin, VEGF, TGF- $\beta$ , COVID-19, IL-1, IL-6, IL-10, lipid peroxidation, tubulointerstitial nephritis.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Зуб ЛО, Горбан БВ, Буздуган ІО. Морфофункціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):106-11. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
2. Зуб ЛО, Горбан БВ. Динаміка вмісту  $\beta$ 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):16-21. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
3. Горбан БВ. Ураження нирок в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу: стан проблеми сьогодні. Буковинський медичний вісник. 2022;26(4 ):68-71. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12 **(Фахове видання України)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

4. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- $\beta$ 1 and VEGF levels. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2024;1:35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05 (*Scopus, Q4*). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
5. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17 (*Scopus, Q4*). *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

6. Horban BV Covid-19 and chronic kidney disease В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
7. Горбан БВ, Зуб ЛО Дисбаланс окисновальнно-відновних процесів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Наука, освіта і суспільство: актуальні проблеми теорії та практики; 2023 Бер 10; с.32. м. Кропивницький. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
8. Горбан БВ Стан хворих на хронічну хворобу нирок та коронавірусна хвороба В: Матеріали X Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2023 Кві 04,05,06,07; Чернівці.

- Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.267. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
9. Горбан БВ, Зуб ЛО Характеристика вмісту  $\beta 2$  мікроглобулін крові та сечі з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу; Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта технології і суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2023 Кві 11.04.2023 Житомир 2023, с.35 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
  10. Зуб ЛО, Горбан БВ Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини»; 2023 Лист 9-10.11.2023 Вінниця 2023, с.64.
  11. Горбан БВ Характеристика вмісту трансформуючого фактору росту-бета у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2024 Лют 6,8,13 2024; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 155-6. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
  12. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, с.163-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
  13. Zub LO Horban BV Morpho-functional properties of erythrocytes as a marker of the progress of kidney injuries in patients who had coronavirus disease; XVI international Science Conference «Trends in the development of science



and teaching methods»; 2024 May 20-22, Athens. Greece 2024, с.233-4 (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

14. Зуб ЛО, Горбан БВ доповідь «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» 2024 5-6 Жов, м. Чернівці, 2024 Національна конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» (доповідь)

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І

ТЕРМІНІВ .....	19
ВСТУП .....	21
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
1.1 Сучасний стан проблеми ушкодження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.....	29
1.2 Діагностика ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, своєчасність та адекватність.....	35
1.3 Медикаментозні ефекти на стан нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.....	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	50
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих .....	50
2.2 Методи дослідження .....	59
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНО-ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.....	66

РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ МОРФО- ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ ТА КРОВООБІГУ НИРОК У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.....	74
4.1 Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.....	74
4.2 Характеристика показників кровообігу нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.....	82
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ $\beta$ 2- МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.....	88
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ ДИСБАЛАНСУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ФАКТОРІВ РОСТУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.....	100
6.1 Характеристика порушень балансу про- та протизапальних цитокінів у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.....	100
6.2 Динаміка показників ростових факторів (тканинного та судинного) ТФР- $\beta$ 1 та VEGF у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.....	109
РОЗДІЛ 7 РОЗРОБКА ІНСТРУМЕНТУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХХН ТА ФАКТОРІВ ВЕРИФІКАЦІЇ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ.....	117
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ – антиоксидантний захист

АМК – активні метаболіти кисню

$\beta_2$ М – бета2-мікроглобулін

Нв – гемоглобін

ВВЕС – відносна в'язкість еритроцитарної суспензії

ГН – гломерулонефрит

ГУН – гостре ушкодження нирок

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДХН – діабетична хвороба нирок

ІДЕ – індекс деформабельності еритроцитів

ІІ - інтерлейкін

ІР – індекс резистентності судин

ЗХС – загальний холестерин

КГП – карбонільні групи протеїнів

КДШ – кінцева діастолічна швидкість кровоплину  
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності  
МДА – малоновий диальдегід  
ОС – оксидативний стрес  
ПГЕ – пероксидний гемоліз еритроцитів  
ПОН – поліорганна недостатність  
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів  
ПН - пієлонефрит  
ПСШ – пікова систолічна швидкість кровоплину  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
ТІН – тубулоінтерстиціальний нефрит  
ТФ - трансферин  
ТФР- $\beta_1$  - трансформуючий фактор росту  $\beta_1$   
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$   
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЦП - церулоплазмін  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
SH-групи – сульфгідрильні групи  
VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Коронавірусна інфекція розпочалась в грудні 2019 року як спалах, але швидко переросла у пандемію, охопивши всі країни світу. Досвід коронавірусної пандемії продемонстрував, що ні одна з країн усього світу не змогла забезпечити адекватний захист свого населення від коронавірусної хвороби, і це не залежало від рівня розвитку економіки країни і медичного забезпечення, а також різних можливостей для проведення протиепідемічних заходів. [2, 5, 149, 162].

На початку січня 2021 року, у світі було вже зареєстровано 87,6 млн. випадків коронавірусної хвороби, з яких 1,9 млн. завершилися летально (e-bmv.bsmu.edu.ua) [2, 5, 41]. В Україні перший випадок COVID-19 був зареєстрований 3 березня 2020 року, а наприкінці року кількість випадків COVID-19 становила 1099493, з них 19 505 закінчились також летально [2, 5, 220].

COVID-19 ( за МКХ-10 - U07.1) починається як гостре респіраторне захворювання з прогресуючим перебігом у багатьох випадках, що може індукувати важкі пошкодження легенів, нирок, серця та інших органів, формуючи гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) та синдром поліорганної недостатності [2, 57, 235, 237]. Деякі наукові повідомлення вказують на те, що 44% госпіталізованих пацієнтів із COVID мали протеїнурію, а 26,7% - гематурію, циліндрурію (зернисті циліндри).

Ушкодження нирок при COVID-19 вважають, як правило, вторинними і обумовленими гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі важкого та вкрай важкого ступеня хвороби [34, 47, 148, 164, 270]. Все ж, привертає увагу те, що пошкодження нирок виникає і прогресує паралельно з «коронавірусною пневмонією», а також на тлі масивного застосування нефротоксичних ліків. Необхідно відмітити, що ушкодження нирок у хворих на коронавірусну хворобу, переважно діагностують при супутньому ЦД, тобто з уже наявною діабетичною хворобою нирок, а отже, нирки у таких хворих є значно чутливішими до нефротоксичних медикаментів [10, 62, 67, 74, 104, 136].

Причини ураження нирок у хворих на COVID-19 остаточно не з'ясовані, але незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів пов'язують їх з синдромом ПОН, ішемією та розвитком ДВЗ-синдрому [27, 28, 155, 176]. Прямим вірусним ушкодженням нефроцитів або токсичною дією ліків на нефроцити на сьогодні мало хто може пояснити, але є вже малочисельні дослідження, які пробують довести пряме вірусне ушкодження нирок. Також варто вказати, що у доступному інформаційному просторі недостатньо об'єктивних даних про патоморфологічну картину ушкодження нирок при COVID-19 [68, 69].

Сьогодні наукові джерела надають матеріал про високу частоту підвищення креатиніну крові (14%) та швидке зниження ШКФ [10, 150, 167]. Поки ці зміни не були достатньо верифіковані, хоча є зрозумілим те, що вони потребують ретельного дослідження у масштабних багатоцентрових

рандомізованих дослідженнях. Особливу загрозу COVID-19 несе для хворих на ХХН, які перебувають на гемодіалізі [1, 98, 187, 270].

Нагальною проблемою сучасної медицини сьогодні є встановлення впливу SARS-CoV-2 на перебіг ХХН та розробка заходів щодо попередження прогресування ХХН, стримування темпів прогресування та прогнозування наслідків у різних груп пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353) та ще однієї планової НДР кафедри «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026). Автор виконавець фрагмента НДР.

**Мета дослідження:** вивчити етапи еволюції хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу та розробити діагностичний інструмент виявлення пацієнтів групи ризику прогресування ХХН.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості.
2. З'ясувати особливості дисбалансу про- та протизапальних цитокінів та факторів росту у хворих, які перенесли COVID-19.
3. Виявити характер порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів та стану кровообігу нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.
4. Дослідити динаміку вмісту бета-2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

5. Розробити діагностичний інструмент виявлення пацієнтів групи ризику прогресування хронічної хвороби нирок та верифікації діагнозу хронічного гломерулонефриту серед хворих, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

**Об'єкт дослідження:** діагностичні маркери прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

**Предмет дослідження:** стан про- та протизапальних цитокінів та факторів росту, морфо-функціональні властивості еритроцитів, кровообіг нирок, бета-2-мікроглобулін крові та сечі, оксидативний стрес, функціональний стан нирок у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Методи дослідження: загальноклінічні (вивчення анамнезу, дослідження об'єктивних даних), клініко-лабораторні (загальний клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова протеїнурія, еритроцитурія), біохімічні (вміст в крові сечовини, креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації, визначення продуктів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту: малоновий діальдегід, церулоплазмін, трансферин, SH-групи, індекс оксидативного стресу; імуноферментні методи ( $\beta$ -2-мікроглобулін крові та сечі, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ТФР- $\beta$ 1, VEGF), інструментальні методи (ультразвукове дуплексне доплерографічне дослідження нирок) та статистичні методи досліджень.

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Поглиблено наукові дані щодо діагностики прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вперше вивчено патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості. При цьому визначено розвиток нефротичного синдрому та гематурії більш, як у 50% досліджених хворих з більшою частотою у чоловіків. Уточнено наукові дані щодо порушення кровоплину в



нирках та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів за умов післяковідної ХХН.

Вперше розраховано індекс оксидативного стресу (ІОС) у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості та досліджено даний індекс при прогресуванні ниркової патології протягом 1 року. Проведено порівняльну характеристику значень цього індексу з відповідними даними у хворих на ХХН без анамнезу COVID-19. Визначено, що ІОС може бути маркером прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих.

Вперше визначено роль  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Виявлено взаємозв'язки між показниками  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові і сечі з ШКФ, протеїнурією. Доведено, що  $\beta_2$ м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вперше обґрунтовано значення ростових факторів ТФР- $\beta_1$  та VEGF у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Встановлено кореляційні зв'язки між ТФР- $\beta_1$  крові і сечі та добовою протеїнурією, і з ШКФ, А також виявлено кореляції між рівнем VEGF крові та сечі з добовою протеїнурією, і з ШКФ.

Вперше розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування ХХН та маніфестації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 через 8-12 місяців та мали неуточнену ХХН. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (TGF- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2$ м сечі).

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

В результаті виконаної роботи, можна рекомендувати практичним лікарям, що працюють з нефрологічними пацієнтами, вважати основними

неінвазивними критеріями прогресування ХХН у хворих, додатково до загальноклінічних, що перенесли коронавірусну хворобу зниження доплерографічних показників відносно норми:  $V_s$  нижче 15%;  $V_d$  нижче 45%; підвищення IR більш, як на 40%. Хворим, які перенесли коронавірусну хворобу, окрім загальноприйнятого лабораторного обстеження слід проводити дослідження інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС – ІОС, ВВЕС для оцінки та прогнозування прогресування ураження нирок.

З метою діагностики прогресування ХХН та вчасної корекції лікування можна рекомендувати визначення вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2$ м сечі у всіх післяковідних хворих на ХХН та вважати їх основними маркерами прогресування та негативного прогнозу перебігу ХХН. Критеріями прогресування ХХН вважати: зростання у 2 рази вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі; зростання в 1,5 рази VEGF сечі. При зростанні  $\beta_2$ м сечі у 2 рази перевагу слід надавати діагнозу ТІН.

Наявність хронічної хвороби нирок у пацієнтів є безумовною умовою включення хворих у дослідження для створення у майбутньому моделей відносно стратифікації ризику для COVID-19.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП "Путильська багатoproфільна лікарня", терапевтичне відділення КНП "Сторожинецька багатoproфільна лікарня", відділення амбулаторного діалізу МЦ ТОВ "Еврика Медікал Фаундейшн", Національний науковий центр трансплантації та хірургії ім. О.О. Шалімова відділення трансплантації нирки, а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини 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 прогнозування хронічної хвороби у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

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 дисертанткою було визначено тему роботи, здобувачка здійснила інформаційно-патентне дослідження, опрацювала дані літератури, проаналізувала актуальність роботи. Особисто дисертанткою виконано обстеження хворих та здійснено статистичну обробку отриманих результатів, написано усі розділи роботи. На основі положень дисертації здобувачкою побудовано відповідні висновки та практичні рекомендації, підготовлено рукопис дисертації. Внесок здобувачки в отримані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Здобувачкою здійснено клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих та практично здорових осіб, підготовку лабораторного матеріалу для визначення показників дослідження. Здобувачка 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: 104-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 8 лютого 2023 року, м. Чернівці; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наука, освіта і суспільство: актуальні

проблеми теорії та практики» 10 березня 2023 року, м. Кропивницький; X Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених 05 квітня 2023 року, м. Чернівці; Міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта технології і суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації» 11 квітня 2023 року, м. Житомир; Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини» 10 листопада 2023 року, м. Вінниця; 105-ї підсумковій науково-практичній конференції професорсько-викладацького складу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 8 лютого 2024 року, м. Чернівці; XVI international Science Conference «Trends in the development o science and teaching methods»; 22-24 квітня 2024 року, м. Софія, Болгарія; XVI international Science Conference «Trends in the development o science and teaching methods» 20-22 травня 2024 року, м. Афіни, Греція; Національній конференції «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» 5 жовтня 2024 року, м. Чернівці.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, серед них 5 статей в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (2 – в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus), 9 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках комп'ютерного друку з додатками (основний обсяг становить 139 сторінку) і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицями.

## **РОЗДІЛ 1**

### **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

#### **1.1. Сучасний стан проблеми ушкодження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу**

Досвід коронавірусної пандемії продемонстрував, що ні одна з країн усього світу не змогла забезпечити адекватний захист свого населення від коронавірусної хвороби, і це не залежало від рівня розвитку економіки країни і медичного забезпечення, а також різних можливостей для проведення протиепідемічних заходів. Так, станом на початок січня 2021 року, у світі зареєстровано 87,6 млн. випадків захворювання на COVID-19, з яких 1,9 млн. випадків завершилися летально [2, 41, 44, 220].

За даними Американської спілки нефрологів встановлено, що у осіб, які перехворіли COVID-19, спостерігається значно вищий ризик істотного погіршення функціонування нирок [113, 116, 121]. Цей ризик спостерігається

навіть у тих пацієнтів, які мали легкий перебіг хвороби. Автори дослідження оцінили ризик дисфункції нирок, шляхом аналізу федеральних даних про стан здоров'я, отриманих з 1 березня 2020 року до 15 березня 2021 року. Було проаналізовано клінічні та лабораторні дані понад 89 тисяч осіб, що переохворіли на COVID-19. Висновки даного дослідження полягають у наступному: у пацієнтів, які не були госпіталізовані з COVID-19, ризик термінальної стадії хвороби нирок втричі вищий (на 215%) у порівнянні з особами, які ніколи не хворіли Коронавірусною хворобою [168, 187]. Виявлено, у однієї третьої частки людей, які страждали від "затяжного ковіду", відзначалися розлади у роботі внутрішніх органів через пару місяців після виписки із стаціонару [10, 30, 40, 41, 86, 129, 177].

У дослідженні, щобуло опубліковане в журналі Lancet, науковці вперше вивчали МРТ-результати пацієнтів з коронавірусною хворобою, які довго після даної вірусної хвороби відчували нездужання. Проаналізувавши знімки, виявлено, що у пацієнтів із "затяжним ковідом" в три рази частіше вражались легені та нирки у порівнянні з групою контролю, які не хворіли на COVID-19. Так, було відібрано 259 пацієнтів з COVID-19, що брали участь у дослідженні [211, 228]. У всіх відібраних хворих важкий перебіг хвороби призводив до госпіталізації. Було проведено МРТ-дослідження усіх органів через півроку після закінчення стаціонарного лікування. Ці результати було порівняно з МРТ контрольної групи, яку склали 52 пацієнтів. В результаті дослідження було виявлено, що пошкодження легень спостерігалось майже у 15 разів частіше серед пацієнтів, що мали довготривалий перебіг COVID-19, тоді ж як аномалії, пов'язані з нирками, виявляли у них у більш як у три рази більшими, ніж у осіб контрольної групи. Ступінь ушкодження органів і систем у більшій кількості обстежених був залежним від ступеня важкості перебігу інфекції, віку та супутньої патології [182, 183, 209]. Пацієнти з множинними супутніми захворюваннями вчетверо частіше мали психічні та фізичні зрушення, через що вони не могли виконувати повсякденні справи, як зазначала головна автор

дослідження Бетті Раман, спеціаліст із серцево-судинної патології Оксфордського університету [7, 40, 57, 145, 192, 193].

Вкінці 2020 року кількість випадків захворювання в Україні складала 1099493, з них 19 505 закінчилась смертельно. Слід відмітити, що коронавірусна хвороба починається гостро як звичайна респіраторна інфекція, але прогресуючий перебіг даної хвороби може спричиняти важкі пошкодження легень, нирок, серця та інших органів з формуванням, так званого, гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) та синдрому поліорганної недостатності [2, 88, 91, 125, 126, 132, 161, 212]. Пошкодження нирок при коронавірусній хворобі описують як вторинні, такі що пов'язані з гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом при дуже важкому перебігу хвороби. Але ураження нирок може виникати ще й при масивному застосуванні нефротоксичних лікарських препаратів [10, 44, 45, 76, 77, 138, 139, 140, 188, 267].

При проведених дослідженнях, частота виявлення хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з діагнозом COVID-19 становила 1-8 % [6, 242, 253]. Взагалі, ХХН асоціювалася з підвищеним ризиком як стаціонарної, так і амбулаторної пневмонії. Виявлено, що легенева інфекційна смертність серед пацієнтів з ХХН у десять разів вища, ніж в загальній популяції [57]. Доведено, що COVID-19 у пацієнтів з хронічною супутньою патологією прогресує швидше, або є причиною смерті [7, 221, 235, 237]. Хворі на ХХН мають більший ризик зараження COVID-19 через пригнічення імунної системи, і, як наслідок, мають гірші результати лікування [147, 230].

Отже, необхідно наголосити, що пацієнти з ХХН мають високий ризик інфікування коронавірусною хворобою, її обтяженого перебігу та високу смертність [82, 86, 214, 260, 270]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) прогнозує вищий ризик смерті, що тісно пов'язана з COVID-19 [7, 142, 175, 213]. Так, COVID-19 може провокувати гостре ушкодження нирок [91, 101, 143, 144, 160], що супроводжується підвищенням рівня креатиніну та сечовини крові, появою гематуричного та протеїнуричного компоненту, які було визначено у 701 пацієнта з коронавірусною хворобою в Китаї. І не

потрібно забувати, що сама ХХН пов'язана з високим ризиком важкого перебігу коронавірусної хвороби [5, 6, 26, 29, 41, 45, 216, 264, 269]. Це все, звичайно, потребує докладного вивчення у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

Зараз вагома кількість науково-дослідних робіт вивчають гостре ушкодження нирок (ГУН) у хворих на коронавірусну хворобу з ХХН, що вже є або без ХХН та COVID-19 у пацієнтів з ХХН, що лікуються позанирковими методами очищення крові, одним з яких є гемодіаліз [91, 100, 114, 119, 122]. ГУН — це клінічний синдром, що може з'явитися раптово, основою якого є важке порушення функції нирок. Цей синдром є одним із найпоширеніших ускладнень у пацієнтів з коронавірусною хворобою, який часто може спричинити смерть пацієнта. Основні причини ГУН, що пов'язані з коронавірусною хворобою, є дегідратація, поліорганна недостатність та вірусопосередкована травматизація ниркових каналців, тромботичні ураження судин, розвиток гломерулонефриту та рабдоміолізу [115, 118].

Все ж, у більшій частині пацієнтів з діагностованим COVID-19, перебіг даної інфекції легкий без госпіталізації. Але наукові дослідження в цьому напрямку показали, що коронавірус наносить організму такий нищівний удар, з наслідками якого прийдеться ще довго боротися, навіть якщо інфекція минула з легким перебігом. То ж у даний час науковці прогнозують величезну кількість постковідних патологічних станів, до яких необхідно терміново готуватися охороні здоров'я і пацієнтам [70, 73, 95, 97, 117, 207].

На сучасному етапі науковці вивчили поодинокі механізми ушкодження нирок при коронавірусній хворобі, хоча наукові розробки у даному напрямку продовжуються й далі. Так, наразі досліджено, що вірус COVID-19 є цитотоксичним і чинить пряму пошкоджуючу дію на ендотелій та тубулярний епітелій [5, 44, 73, 172, 191]. Лихоманка, блювота, діарея, надто низький артеріальний тиск, а також розвиток шокового стану спричиняють гіперперфузію нирок і, як наслідок, гостре ушкодження нирок [100, 101, 178, 181, 246]. Результати проведених досліджень демонструють також, що у



хворих, яких було госпіталізовано у відділення реанімації, були досить високі рівні цитокінів IL-1, IL2, IL7, IL10, TNF- альфа, що викликало розвиток «цитокінового шторму» [8, 53, 58, 59, 137, 151, 154]. За даними деяких науковців, у хворих на коронавірусну хворобу майже завжди виявляли генералізовану гіпоксію, кардіоренальний синдром, рабдоміоліз, синдром активації макрофагів, гіперкоагуляцію, що також мало дуже сильний патогенний вплив на нирки [68, 69, 265]. На даний час визначено, що коронавірус потрапляє в клітини організму людини через АПФ-2 рецептор, який є ключовим в розумінні прогресування хронічних хвороб нирок, лікуванні артеріальної гіпертензії, діабетичної хвороби нирок. Зокрема, цей рецептор представлений в проксимальному каналці нирок у великій кількості. Отже, при тривалій віремії нирки знаходяться в зоні високого ризику гострого ураження [31, 32, 69, 79, 214, 264]. Ці механізми, які вказані вище, є складовими механізми ураження нирок у хворих на COVID-19.

На даному етапі вивчення проблеми доведено, що смертність у хворих на COVID-19 з наявністю гострого ушкодження нирок є значно вищою, ніж без гострого пошкодження нирок (92%) проти 8% відповідно [83, 84, 91, 177, 263].

За даними літературних джерел, було досліджено аутопсії хворих, що померли від COVID-19, які виявили, що кількість супутніх захворювань впливала на високу вірогідність ідентифікації антигенів вірусу у тканині нирок. Дані спостережень за хворими підтвердили, що у 89% хворих, госпіталізованих з COVID-19 була протеїнурія, у 45% - підвищення екскреції сечової кислоти, у 32% - висока глюкозурія [20, 21, 76, 79, 80, 93, 105, 111]. Більшість померлих пацієнтів з ХХН мали коморбідність з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією, що суттєво підвищувало ризик інфікування COVID-19 [30, 120, 135]. Ендотеліальна дисфункція, мікроангіопатія, порушення коагуляції [27, 28] та дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ключовими ланками ураження нирок у разі такої супутньої патології [11, 13, 19, 133, 269]. [11, 13, 19, 133, 269].

Вищезгаданий фіброз нирки, або рубцювання, є серйозним довгостроковим наслідком, який може виникнути практично після будь-якої травми нирки та корелює з функцією нирок. Дослідження вчених показують, що ниркові рубці виникають у пацієнтів з COVID-19, що пояснює, чому вірус може викликати порушення функції нирок [68, 69, 112, 124, 141].

Дослідники з університетської клініки RWTH Uniklinik у Німеччині та медичного центру Radboudumc у Нідерландах дослідили, як коронавірус впливає на нирки. Спочатку вони аналізували тканину нирок у пацієнтів з COVID-19, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. У даних хворих виявили рубцювання тканини нирки, що відрізнялося від результатів пацієнтів з реанімації, які мали інфекції легенів, що не були пов'язані з COVID-19. Потім дослідники прагнули встановити, що саме стало причиною пошкодження нирок і чи може це бути прямий вплив вірусу, що не залежить від системного запалення[44, 45, 228].

Для того, щоб виявити причину пошкодження нирок, науковці виростили в умовах лабораторії та інфікували COVID-19 міні-нирки, які називаються органоїдами. Органоїди, що були утворені зі стовбурових клітин, містили багато клітин нирок, але без імунних клітин. Це дозволило вченим проаналізувати прямий вплив вірусу на клітини нирок, що не залежало від інших ефектів, наприклад, імунної відповіді. Так, дослідники виявили рубцювання органоїдів вирощених нирок та інші явища, які могли б сприяти процесу утворення рубців. Інфіковані COVID-19 органоїди нирок показали, що вірус безпосередньо спричиняє пошкодження клітин, незалежно від впливу імунних чинників. Завдяки цій роботі було вирішено частину серйозного питання, що демонструє шкідливий вплив вірусу на організм в цілому[44, 182, 192].

Наразі є дані дослідників із США, які виявили зниження функціональної спроможності нирок у понад 90 000 людей, які пережили COVID-19 [45, 129].

В той же час, вплив коронавірусної інфекції на перебіг ХХН до даного часу детально не охарактеризований. Відомо, що висока протеїнурія та

масивна гематурія підвищували смертність у хворих на ХХН та COVID-19. При дослідженні більш, як 50000 хворих на COVID-19 у Китаї, присутність ХХН підвищувала поганий прогноз та тяжкий перебіг COVID-19 у 6 разів. Хворі, які мали ХХН до інфікування коронавірусною інфекцією мали високий рівень смертності, який був учетверо вищим за рівень смертності хворих без ХХН. Дуже часто пацієнти з ХХН мають коморбідність, що обтяжує перебіг хвороби та спричиняє дисбаланс в імунній системі, і за умов інфікування COVID-19 прискорює прогресування ХХН та розвиток незворотніх змін у нирках [13, 19, 235].

Цікаві дані виявлено у пацієнтів з ХХН, які лікувалися програмним гемодіалізом під час інфікування COVID-19. Так, дослідники вказують, що частота коронавірусної хвороби у пацієнтів на діалізі склала 13,89%, а рівень смертності – 10,2%, а за даними інших авторів смертність була на рівні 33%. Але, в той самий час є свідчення науковців, що у більшості хворих, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом, COVID-19 мав безсимптомний перебіг. Важкий перебіг COVID-19 підтверджено у хворих на діалізі з коморбідністю - ожирінням та серцево-судинними захворюваннями. Крім того, зв'язок між тяжкістю COVID-19, віком пацієнтів і тривалістю діалізу на сьогодні не визначено [1, 6, 7, 79, 176].

## **1.2. Діагностика ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, своєчасність та адекватність**

Перш за все, здійснюючи діагностику ураження нирок у пацієнтів, що хворіють, та перенесли COVID-19, необхідно виключити розвиток гострого ушкодження нирок (ГУН). Отже, усім пацієнтам рекомендовано провести обстеження на наявність ГУН, що включає: оцінку історії хвороби пацієнта та наявність коморбідної патології, які можуть мати підвищені фактори ризику розвитку ГУН (ХХН, серцева недостатність, захворювання печінки,

цукровий діабет, ГУН в анамнезі, вік пацієнта >65 років); оцінку периферичної перфузії тканин, ступінь наповнення капілярів, оцінка частоти пульсу, вимірювання артеріального тиску, постурального артеріального тиску, яремного венозного тиску та периферичних набряків, а також набряку легень; оцінку водного балансу (кількість випитої рідини, діурез і маса тіла); проведення лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, визначення рівня сечовини, креатиніну, електролітів (натрію, калію і бікарбонатів) в крові) [16, 24, 37, 204, 228, 242] .

При проведенні діагностики ГУН у пацієнтів з підозрою чи підтвердженим COVID-19, чи постковідним пацієнтам рекомендовано дотримуватися алгоритму діагностики ГУН NHS або будь-якого з таких критеріїв:

- Зростання вмісту креатиніну крові  $\geq 26$  ммоль/л протягом 48 год;
- Підтвердження чи зростання вмісту креатиніну крові на  $\geq 50\%$  протягом останніх 7 днів;
- Зменшення діурезу до  $\leq 0,5$  мл/кг/год за останні  $\geq 6$  годин.

Для визначення причин розвитку ГУН необхідно визначити кількість еритроцитів в сечі, білка і глюкози. Необхідно здійснювати контроль калію крові, так як пацієнти з COVID-19, а також з нирковими ускладненнями внаслідок перенесеної Коронавірусної хвороби, входять до групи ризику виникнення гіперкаліємії і повинні перебувати під постійним наглядом, відповідно до протоколів ведення даних хворих [49, 50, 51, 61, 72, 125, 143].

Беручи до уваги надшвидкі темпи прогресування та невдалі спроби корекції ниркових порушень у хворих під час перебігу та після перенесеної Коронавірусної хвороби, наразі здійснюється потужний пошук малоінвазивних і найбільш інформативних методів дослідження стану нирок для раннього виявлення їх ураження при даній патології [71, 102, 123, 130].

Сучасними лабораторними ознаками ураження найбільш вразливих ниркових структур, а саме, інтерстицію нирок, які виявляються біохімічними та імуногістохімічними методами, є виявлення каналцевої тубулярної

протеїнурії (нездатості проксимальних каналців нирок реабсорбувати плазменні низькомолекулярні білки, профільтровані в нормальних клубочках), яка характеризується низьким рівнем білка, що екскретується (альбуміну), а також виявлення лізоцимурії,  $\beta$ 2-мікроглобулінурії, переважання  $\beta$ 2-мікроглобулінурії над альбумінурією при відсутності високомолекулярних білків[9, 35, 36, 108, 165].

Екскреція з сечею вищевказаних білків з'являється раніше інших ознак ниркових порушень, які виявляються доступними у даний час методиками. І, взагалі, тест на визначення  $\beta$ 2-мікроглобулінурії на сьогодні рахують інформативним, особливо для виявлення особливостей розвитку, прогресування і хронізації патології нирок, а також для дослідження функціонального стану проксимального відділу нефрона[9, 14, 202].

Необхідно відмітити, що  $\beta$ 2-мікроглобулін ( $\beta$ 2м) є низькомолекулярним білком (11 800 Да), який присутній на поверхні ядровмісних клітин в якості легкого ланцюга антигену головного комплексу гістосумісності - HLA. Було встановлено, що  $\beta$ 2м добре фільтрується в клубочках і повністю реабсорбується в проксимальних каналцях. Є припущення, що як тільки починається формування патології нирок, екскреція  $\beta$ 2м з сечею зростає у значній мірі [9, 75, 203].

Доведено, що вміст цього білка стабільний протягом усього дня, а також не виявлено статевих відмінностей концентрації  $\beta$ 2м в крові. Не виявлено залежності екскреції  $\beta$ 2м з сечею від діурезу, а тільки порушення каналцевої реабсорбції і катаболічні зміни спричиняють підвищення рівня даного білка в сечі [9, 35, 36, 75, 165].

Цікавим є те, що внаслідок швидкого обміну в організмі (його біологічний період півжиття 40–60 хв) і, фактично, повної відсутності екстраренального катаболізму, даний білок може бути кращим показником, включеним у формули для визначення ШКФ, ніж креатинін, який використовують з цією метою. Нерідко креатинін може бути ще в межах норми, тоді як вміст  $\beta$ 2м в сечі вже різко підвищений. Рівень креатиніну є

непостійним показником, він залежить від ряду фізіологічних факторів (характер вживаної їжі, стан м'язової мускулатури, температура тіла та інше). Тому визначення ШКФ за креатиніном не відрізняється великою точністю у порівнянні з відповідним  $\beta_2$ -мікроглобуліновим тестом, рівень якого в крові стабільний. Сьогодні існує декілька підходів до заміни у формулі креатиніну, наприклад цистатином С. Але існує багато протиріч та багато точок зору вчених [9, 59, 202].

Отже, вміст  $\beta_2$ м в сироватці крові та сечі є чутливим і специфічним маркером для визначення дисфункції нефрону, а за допомогою цього маркера можна виявити приховану ниркову недостатність. Вимірювання одночасно  $\beta_2$ м в сироватці та в сечі дозволяє виявити порушення функції нирок і диференціювати його з активацією лімфатичної системи [9, 36, 108, 203].

Наступним методом, який допомагає визначити стан нирок у хворих, які перенесли Коронавірусну хворобу, є радіонуклідна динамічна реносцинтиграфія, яка є достатньо точним методом визначення роздільної функції нирок, але метод не завжди може показати правдивий функціональний стан нирок через накладання різноманітних фізіологічних факторів, наприклад психічного статусу, стану гідратації організму, рівня артеріального тиску на момент дослідження, тощо. Навідміну від цього, показники  $\beta_2$ м в крові та сечі незалежать від усіх вище вказаних факторів. Авторами відмічається висока специфічність  $\beta_2$ м -тесту [9, 108, 203].

Для визначення стану нирок можна використати також визначення мікроальбуміну сечі, який відноситься до низькомолекулярних білків. Дуже чутливим у плані виявлення ушкодження нирок цей маркер є, саме у пацієнтів з порушеною внутрішньонирковою гемодинамікою. На сьогодні встановлено, що зрушення внутрішньониркової гемодинаміки призводить до дисфункції ендотелію, а також появи мікроальбумінурії, що в свою чергу, спричиняє поступове виснаження ниркового функціонального резерву. Саме завдяки методу радіоізотопної сцинтиграфії нирок в гострій пробі з

каптоприлом можна визначати функціональний нирковий резерв, що дасть нам уяву про стан нирок [24, 37, 43, 127, 184] .

На сьогодні з успіхом використовується метод ультразвукової доплерографії та кольорової доплерографії. Як було вище вказано, COVID-19 сприяє формуванню у хворих ураження нирок, початок якого переважно припадає на 7-10 дні стаціонарного лікування. При проведенні оцінки показників ниркової гемодинаміки у обстежуваних пацієнтів можна звернути увагу на порушення швидкісних показників на рівні ниркової, сегментних, міжчасткових та дугових артерій, а саме – збільшення пікової систолічної (ПСШ) та зниження кінцеводіастолічної швидкостей (КДШ) кровоплину, що супроводжується збільшенням індексу резистентності (ІР) на кожному рівні.

При виділенні маркерів неблагоприємного ниркового прогнозу однією з провідних ознак є підвищення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Наразі відомо, що процеси окиснення – це складова частина багатьох життєво важливих процесів в організмі людини [12, 19, 159, 169]. Активація процесів окиснення є універсальним механізмом розвитку та прогресування усіх типових патологічних процесів й усіх пов'язаних з ними захворювань нирок, особливо запального генезу, оскільки ураження нирки відбувається внаслідок прямої дії мікроорганізмів, гіпоксії або запальної реакції імунної у тому числі [18, 25, 190, 210]. Так, утворення активних метаболітів кисню (АМК) також є активним захисним механізмом, а також основою неспецифічного імунітету; фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням споживання кисню. Слід відзначити, що моноцити та макрофаги, що мігрують до тканин у відповідь на дію імунних комплексів, здатні також продукувати АМК, що спричиняє пошкодження клітин нирок. За умов несвоєчасного блокування процесів окиснення, негативний вплив АМК на клітини нирок підсилюється та призводить до розвитку оксидативного стресу [17, 33, 55, 56, 180, 255].

За умов перебігу Коронавірусної хвороби, виникає виражене запалення з надмірним утворенням перекисних радикалів, які взаємодіють з численними клітинними компонентами, що забезпечує часткове руйнування клітинних структур, а утворені внаслідок цього активні метаболіти кисню вражають не тільки мікроорганізми (у даному випадку віруси), але ініціюють процеси окиснення, тим самим ушкоджуючи тканину нирки [54, 103, 110, 128, 232, 255].

Звичайно, не можна не згадати про токсичну дію протеїнурії як фактору, що активно пошкоджує структури ниркової тканини, посилює запалення і індукує фіброз. Сьогодні вже доведено, що інтенсивна реабсорбція епітелієм проксимальних каналців великої кількості профільтрованих білків спричиняє активацію епітеліальних клітин з експресією генів запальних і вазоактивних речовин, таких як трансформуючий фактор росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), моноцитарного хемоатрактивного протеїну та ендотелінів. Молекули даних речовин, що виробляються каналцями нирок в надлишковій кількості, декретуються в інтерстицій через базальні відділи клітин. Це спричиняє тривале запалення, яке передує нефросклерозу [8, 15, 23, 78, 96, 146, 152, 247, 268].

На сьогодні велике значення в діагностиці захворювань нирок має імунодіagnostика. Визначення про- та протизапальних цитокінів та факторів росту (тканинного та судинного) у сироватці крові та сечі посідає визначне місце у ранній та диференціальній діагностиці ниркових ушкоджень. Особливо, якщо йде мова про хронізацію та прогресування процесів у нирках. Цитокіни – білки, які забезпечують розвиток запалення та імунної відповіді та протистоять запаленню. Цитокіни та ростові фактори забезпечують реакцію-відповідь на імунне ушкодження, запалення, репараційні та регенераційні зміни. Реально, що при відсутності достатньої продукції протизапальних цитокінів може відбутися гіперактивація імунної системи з вираженими імунопатологічними наслідками. Наприклад, достатня



кількість IL-10 в тканині нирки хворого на гломерулонефрит є прогностично сприятливою ознакою, адже він сприяє пригніченню прогресування вищевказаного патологічного процесу [8, 22, 158, 194, 222, 261]. Доведено, що TФР- $\beta_1$  відіграє важливу роль у патогенезі імуноопосередкованих уражень нирок. TФР- $\beta_1$  спочатку був винайдений як протизапальний цитокін. Але в даний час йому все більш надається значення просклеротичного маркера. Особливо це стосується, знову ж таки, імуноопосередкованих захворювань, в тому числі нирок. В літературі вказано роль TФР- $\beta_1$  як фактора прогресування хронічного гломерулонефриту, процесу склерозування [15, 96, 157, 234]. Визначна роль в реалізації запальної реакції і, в цілому, реакцій першої лінії імунного захисту належить IL-1( $\alpha$ - і  $\beta$ -формам), IL-6, IL-8, фактору некрозу пухлин-  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та іншим. Наприклад, такі цитокіни як TФР- $\beta_1$  і IL-10 служать ефективними інгібіторами запалення [8, 22, 63, 138, 163]. Посилення цитокіногенезу є маркером активації запалення, що має негативний вплив на морфологію і функцію нирок, та підтверджується одночасною активацією секреції ФНП- $\alpha$ , IL-6, TФР- $\beta_1$  і поглибленням гломерулярно-тубулярної дисфункції [63, 195, 200, 218]. ФНП- $\alpha$  відносять до потужного прозапального медіатора пошкодження тканин нирки. Ендотоксин-індуковане ГУН спричиняє продукцію ФНП- $\alpha$ . На фоні високої продукції ФНП- $\alpha$  протизапальний медіатор TФР-  $\beta_1$  має імуномодулюючі властивості і пригнічує запальні процеси, що дуже важливо оцінювати разом з прозапальною ланкою для визначення ступеню дисбалансу у пацієнтів з пошкодженням нирок [8, 63, 249]. Окрім протизапальних властивостей, TФР- $\beta_1$  індукує фіброз, у тому числі в нирках. Підвищення в крові вмісту ФНП- $\alpha$ , та TФР-  $\beta_1$ , може бути маркером запальних або аутоімунних уражень нирок, а також погіршення їх функцій та прогресування процесу в нирках. TФР- $\beta_1$  є основним регуляторним цитокіном за наявності ХХН, а в експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що зниження сигнальної активності TФР- $\beta_1$  пов'язане з поліпшенням функції нирок [23, 78, 196, 227, 234].

Отже, визначення вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові та сечі, співвідношення їх показників може надати повну картину опису про імунні механізми, що відбуваються в організмі пацієнта з хворобою нирок.

Важливою проблемою при прогресуванні хвороб нирок є також активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та деактивація системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих з ураженням нирок. Які перенесли Коронавірусну хворобу. Порушення метаболізму ліпідів, в достатній мірі, є наслідком дисбалансу в системі ПОЛ, внаслідок порушень ліпід-білкових співвідношень при посиленні окиснення клітинних мембран. Обидва процеси тісно пов'язані між собою і спричиняють прогресування ниркової патології [103, 110, 169, 255].

На сьогодні вже відомо, що при ураженні нирок зростає рівень гідроперекисей ліпідів і в мембранах клітин, у тому числі і в базальній мембрані клубочків, а також у сироватці крові. Вільні радикали, звичайно, є токсичними для ендотеліоцитів, мезангіоцитів та епітеліальних клітин, для базальної мембрани капілярів клубочків та інших їх структурних складових частин нирки. За даними літератури, відома можливість використання кінцевих продуктів ПОЛ (малонового диальдегіду (МДА) та інших) як критеріїв активності нефропатій будь-якого генезу. Існують дані про наявність кореляції між показниками вільнорадикальних процесів в сечі та крові при нефропатіях різного генезу, що вказує на фільтрацію продуктів вільнорадикального окиснення через пошкоджений клубочковий фільтр у сечу. Це і є маркерами пошкодження клубочкового апарату нирок, визначення яких широко впроваджується у медичну практику [54, 56, 71, 131, 231].

Сьогодні вчені надають велику увагу дослідженням процесів мікроциркуляції за наявності різних патологічних процесів, тому що дисбаланс цих процесів супроводжує будь-яку патологічну реакцію

організму, а також прогресування хронічних захворювань [34, 47, 81, 134, 199].

У пацієнтів, що мають імуноопосередковану патологію, зокрема нефрити різного імунного походження, зазначені порушення мають свої особливості, вивчення яких дозволило б більш якісно та вчасно коригувати лікування з метою уповільнення прогресування та залучення у патологічний процес інших органів і тканин організму людини [16, 52, 87, 221].

З усього вищеперерахованого випливає, що подальше вивчення та впровадження нових підходів до вчасної діагностики уражень нирок у хворих, які перенесли Коронавірусну хворобу, сприятиме своєчасному виявленню та лікуванню даної патології.

### **1.3. Медикаментозні ефекти на стан нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу**

Під час лікування Коронавірусної хвороби, навіть середнього та легкого ступеня важкості, хворі, зазвичай, приймали протівірусні препарати та інші медикаментозні засоби для зняття симптомів хвороби та ускладнень. Є літературні дані про те, що препарати, які використовували для лікування коронавірусної хвороби, зокрема, нестероїдні протизапальні засоби, протівірусні препарати та протигрибкові антибіотики мають високу нефротоксичність [5, 6, 46, 48, 60, 64, 188, 153].

Вже вкінці 2022 року з'явилися рекомендації для лікарів, в яких було запропоновано переконатися, що лікарські засоби, які показані для лікування пацієнта, інфікованого COVID-19, не призведуть до розвитку чи прогресування ГУН або інших ускладнень. І за можливості рекомендовано такі препарати виключити у схеми лікування [49, 51, 52, 224].

В рекомендаціях зазначається, що необхідно забезпечити пацієнтів, членів їх родини та близьких, об'єктивною інформацією про ризики, ефекти і можливі результати лікування COVID-19. Це допоможе їм приймати

обґрунтоване рішення щодо лікування, а також дасть можливість розробити план лікування з урахуванням анамнезу пацієнта. Важливою умовою запобігання ризику розвитку ГУН є підтримання еуволемії у пацієнта.

Необхідно пам'ятати, що деякі лікарські засоби, рекомендовані для лікування COVID-19, можуть підвищувати ризик розвитку ГУН (наприклад діуретики, застосування яких може призвести до гіповолемії). Ще важливим є те, що лихоманка і підвищення частоти дихання може спричинити відчутні втрати рідини в організмі. При COVID-19 часто спостерігається дегідратація хворого, що потребує внутрішньовенної інфузійної терапії під час та навіть після стаціонарного лікування, а також може підвищуватися ризик розвитку коагулопатії [38, 39, 42, 48, 98, 99, 133, 141].

З метою запобігання розвитку та прогресування ХХН, пацієнти, які перенесли ГУН, повинні перебувати під постійним спостереженням лікаря [62, 66, 70, 72, 221].

Робочою групою програми «Подумай про нирки» («Think Kidneys») разом з фахівцями Королівського коледжу лікарів загальної практики (Royal College of General Practitioners — RCGP) був створений вищевказаний список актуальних рекомендацій щодо менеджменту пацієнта після закінчення стаціонарного лікування. Список розроблений з метою здійснення безпечного переходу з догляду за пацієнтами під час стаціонарного лікування на спостереженні за ними після виписки. Рекомендації призначені як для медичного персоналу стаціонару, так і для амбулаторною медичної допомоги [49, 89, 90, 92, 94, 244].

Таким чином, що відомо на сьогодні:

- У більш, ніж у 40% пацієнтів з COVID-19 було зафіксовано ураження нирок з патологічною протеїнурією;
- У 30-40% пацієнтів з COVID-19, що мали важкий перебіг інфекції було виявлено гостре ушкодження нирок (ГУН), яке мабуть, було проявом не тільки поліорганної патології, але й різко вираженого

порушення функції нирок через пряме вірусне ураження судин нирок у хворих з наявністю ХХН.

- У 2020 році було створено Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки щодо діагностики та лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок або хворих на ХХН I-IV з гострим пошкодженням нирок в умовах пандемії COVID-19, мета яких була спрямована на боротьбу з вираженим порушенням функціонального стану нирок та з ранніми ознаками гіперзапалення та синдрому викиду цитокінів.
- Широко використовувалася масивна протигрибкова та противірусна терапія, яка у більшості випадків, як ми знаємо, є нефротоксичною.
- У всіх випадках, де мав місце важкий перебіг COVID-19 чи навіть середнього ступеня важкості, застосовувалася масивна антикоагулянтна та антиагрегантна терапія.
  - У всіх випадках використовували аскорбінову кислоту у великих дозах тривалий період часу.

Це все – була терапія, спрямована на основні ланки патогенезу ураження нирок при COVID-19, що було абсолютно виправданим.

Більшість основних препаратів, що застосовувалися для лікування ковідної інфекції та її ускладнень володіють прямою, чи опосередкованою нефротоксичністю.

Азитроміцин:

- показав широку противірусну дію як на стадіях *in vitro*, так і *in vivo* проти Ебола, Зіка, грип H1N1, респіраторно-синцитіальний вірус, і риновіруси.
- у випадку SARS-CoV-2 це показало синергічний ефект при застосуванні з хлорохіном і гідрокси-хлорохіном у клінічних умовах [138, 139].

Азитроміцин діє шляхом зв'язування-приєднання до вірусних частинок і блокування їх приєднання до ліпідів клітин, тоді як хлорохін конкурентно

запобігає зв'язуванню вірусу до гангліозидів. Їх схожі механізми дії може пояснити синергетичний ефект комбінації терапії [140].

Однак, комбінована терапія була асоційована з серйозними побічними ефектами: подовження інтервалу QT, шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювота та діарея, особливо у пацієнтів із ШКФ менше 10 мл/хв). Рандомізовані клінічні випробовування не показали клінічної користі; тому застосування азитроміцину окремо або в комбінації за допомогою гідроксихлорохіну для лікування COVID-19 було виключено.

#### Ремдесивір:

Ремдесивір та інші нуклеозидні та нуклеотидні аналоги вперше використовувалися як противірусні засоби широкого спектру дії при лікуванні зараження ВІЛ, вірусом герпесу та гепатитом В і С. Однак, вони використовувалися частіше після того, як показали ефективність проти Coronaviridae. Ремдесивір перетворюється на активний метаболіт Ремдесивітрифосфат, який конкурентно пригнічує механізм реплікації геному РНК вірусу COVID-19. Доведено його імуномодулюючий ефект. У пацієнтів із порушенням функції нирок фармакокінетика ремдесивіру на сьогодні неясна. Окрім того, якщо його готують до застосування у носії циклодекстрину, він може накопичуватися до токсичних рівнів у пацієнтів з порушенням функції нирок. У національних протоколах лікування США навіть зазначено, що Ремдесивір протипоказаний у пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв та у пацієнтівна гемодіалізі [223, 254].

#### Лопінавір-ритонавір:

На сьогодні запропоновано комбінацію препаратів лопінавір-ритонавір як противірусний засіб для лікування COVID-19. Лопінавір є інгібітором протеази і поєднується з ритонавіром для збільшення його періоду напіврозпаду в плазмі. Дослідження лопінавіру-ритонавіру показали зменшення клінічних симптомів COVID-19 без впливу на титри вірусу. Цей препарат виводиться переважно фекальним шляхом, виведення нирками становить менше 2% від загальної кількості елімінації. Тому корекція дози

пацієнтам з ушкодженням нирок не потрібна. Але ці препарати сильно зв'язуються з білками плазми і тому можуть бути витісненими іншим сироватковим білком зі зв'язаними препаратами, які можуть збільшити кількість вільного лопінавіру-ритонавіру і фракцій у цих пацієнтів. Але великомасштабних досліджень у цьому плані ще не було. На сьогодні тільки за літніми пацієнтами потрібне ретельне спостереження, оскільки даних про можливі реакції у цих пацієнтів залишається недостатньо[253].

Тоцілізумаб:

Тоцілізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, що потенційно пригнічує рецептор інтерлейкіну-6 (IL-6), тобто має виражену протизапальну дію. А також препарат усуває наслідки цитокинового шторму, спричиненого COVID-19, та ще й знижує рівень смертності у важких пацієнтів з COVID-19 через імуносупресію. Але сьогодні вивчається збільшення ризику інфікування через імуносупресію [267].

У даному випадку, звичайно потрібні великі рандомізовані клінічні дослідження для встановлення керівних принципів введення Тоцілізумабу при важких випадках захворювання [138].

Коригування дози Тоцілізумабу не рекомендується у пацієнтів на діалізі.

Важливим є те, що Тоцілізумаб не виводиться нирками завдяки своїй високій молекулярній масі (148 кДа) [139].

Анакінра:

Анакінра є антагоністом рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1). Препарат використовується, в основному, для лікування ревматоїдного артриту. В даному випадку препарат використовують як потенційний засіб лікування COVID-19 завдяки здатності індукувати вироблення різних цитокінів (IL-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , IL-6 та інш.). Доведено, що Анакінра ефективно знижує смертність серед хворих на COVID-19 та зменшує потреби для ШВЛ у важких випадках. Анакінра, в основному, виводиться нирками. Препарат застосовувався

пацієнтам з порушенням функції нирок і це призводило до ще більшого погіршення їх функції у післяковідному періоді [224].

Все ж, залишаються рекомендації для пацієнтів з порушенням функції нирок з ШКФ менше 30 мл/хв – рекомендована доза становить 100 мг на добу через день [49, 50, 72, 253].

Слід відмітити, що внаслідок прийому деяких препаратів також існує ризик геморагічних ускладнень з порушенням функції нирок. Критеріями геморагічного ризику є: АГ (систоличний артеріальний тиск >160 мм рт. ст.), порушення функції нирок або печінки, інсульт в анамнезі, кровотеча в анамнезі, прийом ліків, які можуть викликати кровотечі, або зловживання алкоголем. Так, прийом одночасно нестероїдних протизапальних препаратів та антикоагулянтів може спричинити критичну ситуацію[72, 188].

Щодо великих доз аскорбінової кислоти, які застосовувалися при лікуванні коронавірусної хвороби, слід зауважити, що внаслідок цього також виникають побічні реакції з боку нирок. Так, у фізіологічних умовах 10% оксалатів, що екскретуються з сечею, утворюються з аскорбінової кислоти, а надлишок оксалатів виводиться переважно нирками. Перенасичення сечі оксалатами спричиняє їх преципітацію у вигляді кристалів. Це спричиняє виникнення мікрокальцинозу нирок, медулярного нефрокальцинозу, а також сечокам'яної хвороби. Ці патологічні стани призводять до прогресування патологічного стану в нирках та розвитку ниркової недостатності [86, 260, 264].

Отже, результати нових досліджень, які покликані допомогти знайти методи лікування для тих, хто місяцями не може повернутися до нормального життя після зараження COVID-19, обіцяють бути обнадійливими.

Проте, у будь-якому випадку дослідники закликають своїх колег та пацієнтів, що перенесли Коронавірусну хворобу, розглядати всю інформацію про важкі ускладнення COVID-19, як можливість зробити крок уперед та



розробити нові дієві методи лікування, що сповільнюватимуть розвиток незворотніх ускладнень даної патології.

Не зважаючи на те, щобило заявлено про закінчення пандемії COVID-19, за оцінками фахових спеціалістів, мільйони людей у всьому світі продовжують хворіти, і не мають можливості жити нормальним життям через тижні або місяці після перенесеної Коронавірусної інфекції. У багатьох пацієнтів залишаються задишка, втомлюваність і затуманювання свідомості, а у деякого ковід перетікає у тяжке хронічне захворювання, зокрема ХХН з прогресуючими склеротичними змінами в нирках та розвитком ниркової недостатності.

Як саме COVID-19 викликає такий широкий спектр симптомів, таке швидке прогресування з фіброзом і склерозом, наразі залишається великою проблемою сучасної охорони здоров'я.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Горбан БВ. Ураження нирок в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу: стан проблеми сьогодні. Буковинський медичний вісник. 2022;26(4 ):68-71. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12)
2. Horban BV Covid-19 and chronic kidney disease В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023.
3. Горбан БВ Стан хворих на хронічну хворобу нирок та коронавірусна хвороба В: Матеріали X Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2023 Кві 04,05,06,07; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.267.
4. Зуб ЛО, Горбан БВ Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок:

Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини»; 2023 Лист 9-10.11.2023 Вінниця 2023, с.64.

5. Зуб ЛО, Горбан БВ матеріали доповіді «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» Національна конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date»; 2024 5-6 Жов, м. Чернівці, 2024.

## **Розділ 2**

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Комплексне клініко-лабораторне обстеження та спостереження 102 хворих на хронічну хворобу нирок, що перенесли COVID-19 та

ретроспективне дослідження 45 історій хвороб пацієнтів з вищевказаною патологією проводилося з вересня 2021 по серпень 2024р.

### **2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Пацієнтів обстежено на базі відділення нефрології ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня", ТОВ з обмеженою відповідальністю "Еврика медікал фаундейшн", терапевтичного відділення КНП "Путильська багатопрофільна лікарня".

Серед відібраних для дослідження 102 хворих за період роботи було 39 (40,24%) жінок та 63 (61,76%) чоловіка, які перенесли коронавірусну хворобу середньої важкості та мали ураження нирок (ХХН).

Вік пацієнтів коливався у межах від 39,5 до 70,5 років. Тривалість післяковідного стану на початок обстеження складала – 8-12 місяців.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік понад 18 років, інформована згода пацієнта прийняти участь у дослідженні, наявність у хворого ХХН I – IV додіалізної стадій, стан після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості 8-12 місяців тому.

Критерії виключення: незгода хворого приймати участь у дослідженні, стан вагітності чи лактації, обструктивні захворювання сечової системи, зниження ШКФ  $<15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, наявність будь-якого іншого імуноопосередкованого захворювання, гострі гастроентерологічні захворювання, порушення функції печінки, серцева недостатність, аритмії, захворювання системи крові, алкогольна та наркотична залежність.

Наявність хронічної хвороби нирок встановлювали згідно класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (2005). Критерії ХХН визначали, як вказано, у межах співпраці експертів NationalKidneyFoundation (США) та зазначені внаказі МОЗ України № 593 від 02.12.2004р.

Гендерна та вікова посимптомна характеристика обстежених пацієнтів представлена в таблиці 2.1.

В таблиці подано основні клініко-лабораторні симптоми, які супроводжували післяковідний перебіг ХХН у досліджених хворих та залежність симптоматики від гендерного та вікового розподілу пацієнтів.

Розподіл хворих за віком проводили згідно з розподілом за віковими категоріями Американської асоціації геронтологів.

З таблиці видно, що у чоловіків частота нефротичного синдрому була більшою, ніж у жінок, виходячи з результатів дослідження протеїнурії, а ШКФ у багатьох випадках у чоловіків була нижчою і відповідала ХХН IV, у жінок такі випадки були поодинокими, а в основному ШКФ не опускалася нижче 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Потрібно відмітити, що через ці поодинокі випадки вірогідної різниці по підрахунках не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Середній САТ та ДАТ у чоловіків та жінок відрізнявся та був вищим у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Частота пульсу статистично не відрізнялася ( $p > 0,05$ ), але необхідно вказати, що, все ж, у жінок часто були епізоди більшої частоти пульсу, ніж у чоловіків, особливо за наявності нефротичного синдрому.

Середнє значення ЗХС та ЛПНЩ було значно вищим у чоловіків, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), як показано в таблиці 2.1. Це може бути одним з факторів, що сприяє більш частій госпіталізації післяковідних пацієнтів з ХХН чоловічої статі.

З даних таблиці видно, що показники Нв не мали значних відмінностей у чоловіків і у жінок ( $p > 0,05$ ), не зважаючи на те, що в нормі у жінок вміст Нв нижчий, ніж у чоловіків. Це свідчить про те, що у чоловіків, все ж, післяковідний перебіг ХХН є дещо важчим.

Таблиця 2.1 - Гендерна та вікова посимптомна характеристика хворих на ХХН, що перенесли COVID-19(n, M±m)

Показ	Хворі на ХХН						
	Стать			Вік в роках			
	чол.	жін.		Активний	Середній	Похилий	

ники	(n=63)	(n=39)	p	(25-44p) (n=21)	(45-64p) (n=72)	(65-75p) (n=9)	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Протеїнурія (г/л)	2,62±1,31	2,21±1,42	>0,05	1,61±0,65	2,83±1,25	3,34±1,02*	>0,05
ШКФ (мл/хв /1,73 м <sup>2</sup> )	45,5±17,80	55,2±15,1	>0,05	62,5±11,5	48,5±12,2	45,2±10,4*	>0,05
САТ мм.рт.ст	160,5±15,2	135,0±8,5	<0,05	130,5±13,3	148,5±12,6	158,0±11,2*	>0,05
ДАТ мм.рт.ст	90,5±10,0	65,5±10,5	<0,05	70,5±10,8	75,8±11,6	88,9±12,4	>0,05
Частота пульсу за 1хв	85,5±10,5	70,5±20,3	>0,05	80,6±11,8	82,5±12,9	85,7±15,4	>0,05
ЗХС ммоль/л	7,86±1,70	5,25±1,15	<0,05	5,15±1,18	5,59±1,23	8,11±1,26*	<0,05
ЛПНЩ ммоль/л	5,91±2,55	2,35±1,35	<0,05	2,78±1,66	4,45±1,23	6,72±1,12*	<0,05
Нв г/л	98,5±12,6	87,6±11,5	>0,05	91,7±11,5	89,8±13,7	85,5±12,5	>0,05
p – порівняння між групами чоловіків та жінок				*- вірогідність при порівнянні з активним віком p - вірогідність у порівнянні з середнім віком			

Проводячи вікову характеристику, помітно, що у пацієнтів активного віку розвитку нефротичного синдрому практично не спостерігалось. Тобто рівень протеїнурії не був вищий за 3 г за добу, і хоча в групі хворих середнього віку показники гірші, але вірогідної відмінності між групами немає ( $p > 0,05$ ). А от у порівнянні відповідних показників активного віку з даними протеїнурії хворих похилого віку вірогідна різниця є ( $p < 0,05$ ). А між показниками протеїнурії у пацієнтів групи середнього віку та похилого віку різниця не є вірогідною ( $p > 0,05$ ).

Подібна ситуація виникла при дослідженні ШКФ у досліджуваних хворих різних вікових груп. Так, вірогідна різниця рівнів ШКФ спостерігалася тільки при порівнянні даних групи похилого віку та відповідних показників активного віку ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні САТ достовірна різниця була при порівнянні рівнів артеріального тиску у групах активного та похилого віку ( $p < 0,05$ ), а при проведенні характеристики ДАТ виявилось, що при порівнянні вікових груп різниці поразників не було виявлено ( $p > 0,05$ ). При вимірюванні частоти пульсу вірогідної різниці між віковими групами не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

Відмічено вірогідну різницю показників ЗХС та ЛПНЩ при порівнянні відповідних даних між групами активного та похилого віку (ЗХС - ( $p < 0,05$ ); ЛПНЩ - ( $p < 0,05$ )) та похилого та середнього віку (ЗХС - ( $p < 0,05$ ); ЛПНЩ - ( $p < 0,05$ )). Це може, у якійсь мірі, пояснити важчий перебіг та швидше прогресування ХХН у післяковідному періоді хворих середнього, а особливо, похилого віку.

Вміст Нв вірогідно не відрізнявся при порівнянні між віковими групами ( $p > 0,05$ ), що вказано у таблиці 2.1.

При проведенні ретроспективного аналізу 45 історій хвороб післяковідних хворих з ХХН у рамках тієї ж вікової категорії, було виявлено подібні зміни (табл. 2.2).

В таблицю включено тільки ЗХС, без ЛПНЩ через те, що бракувало даних ЛПНЩ у більшості пацієнтів. Гендерну характеристику не проводили, тому що вибірка історій хвороб була спеціальною, через це дані могли б бути неточними. В цілому, середні дані ретроспективного дослідження були подібними, як видно з таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Вікова посимптомна характеристика хворих на ХХН, що перенесли COVID-19 (за даними ретроспективного дослідження історій хвороб) (n,  $M \pm m$ )

Показники	Хворі на ХХН			
	Вік в роках			p
	Активний (25-44р) (n=15)	Середній (45-64р) (n=15)	Похилий (65-75р) (n=15)	
1	2	3	4	5
Протеїнурія (г/л)	1,59±0,61	2,73±1,22	3,44±1,12*	>0,05
ШКФ (мл/хв /1,73 м <sup>2</sup> )	66,67±12,51	49,66±13,12	43,37±10,11*	>0,05
САТ мм.рт.ст	135,02±11,31	145,44±11,12	158,00±10,20*	>0,05
ДАТ мм.рт.ст	75,50±10,42	78,82±12,55	89,66±14,00	>0,05
Частота пульсу за 1хв	85,66±10,75	87,64±11,90	89,90±14,33	>0,05
ЗХС ммоль/л	5,25±1,14	6,48±1,31	7,99±1,11*	<0,05
Нв г/л	95,40±10,55	88,33±12,44	90,10±10,50	>0,05
*- вірогідність при порівнянні з активним віком p - вірогідність у порівнянні з середнім віком				

Отже, проведена вікова та гендерна характеристика відібраних для дослідження пацієнтів та історій хвороб пацієнтів, які лікувалися після перенесеної ковідної хвороби показала, що через 8-12 місяців після перенесеного COVID-19 ускладненнями з боку нирок страждають чоловіки у більшій мірі, ніж жінки та мають важчий перебіг ХХН, виходячи з характеристики вищевказаних клініко-лабораторних показників. У віковому ракурсі важчий перебіг ХХН після перенесеного COVID-19 виявлено, в основному у пацієнтів похилого віку.

Перед початком роботи було сформовано групи дослідження: I група – хворі з ХХН I-II ст. (39 чол.); II група – ХХН III ст. (34 чол.); III група – ХХН IV ст. додіалізні (29 чол.). У кожній групі виділяли пацієнтів по нозологіях. Дані розподілу показано на рис. 2.1.

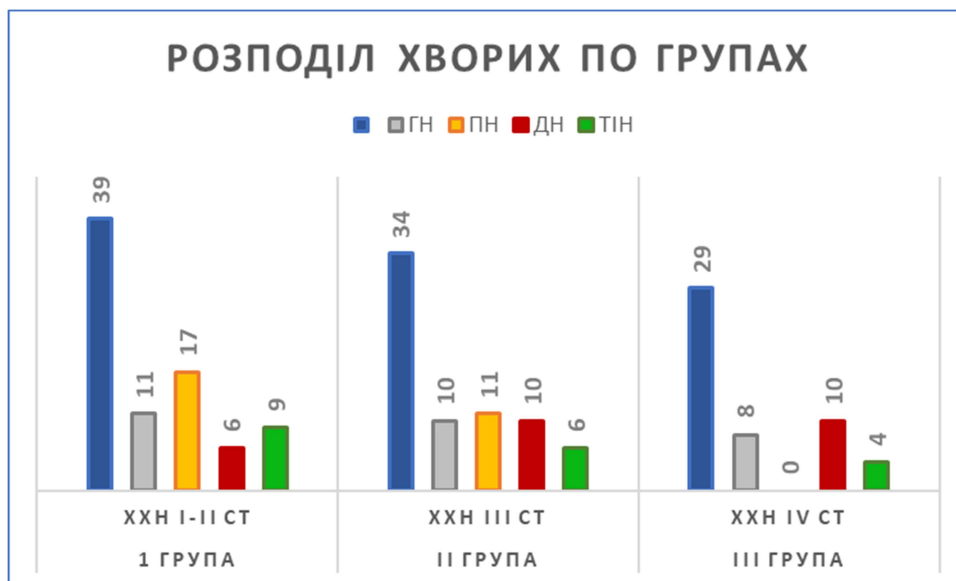


Рис. 2.1 – Розподіл хворих по групах дослідження.

Відповідно за даними ретроспективного дослідження історій хвороб, хворі розподілялися таким чином, як видно на рисунку 2.2.

Дослідження включало також обстеження 20 здорових осіб та групи контролю, яку складали пацієнти з ХХН I-IV ст. (додіалізні), що були відповідно розподілені до кожної групи: до I групи – 22 хворих на ХХН без перенесеного COVID-19; до II групи – 21 пацієнт з ХХН без анамнезу COVID-19 та до III групи – 19 хворих з ХХН, які не хворіли на COVID-19.

Отже, як бачимо з рисунків 2.1. та 2.2 найбільша когорта хворих у кожній групі – хворі на ГН та ДН. Хворих на ПН також значна кількість, але у III групі їх немає як у відібраних пацієнтів, так і за даними ретроспективного дослідження. Тобто, як видно, за наявності ПН захворювання не отримувало значних темпів прогресування. Але, застосувавши ще й спеціальні методи дослідження, заплановані у роботі, можна буде повністю підтвердити чи заперечити даний висновок.



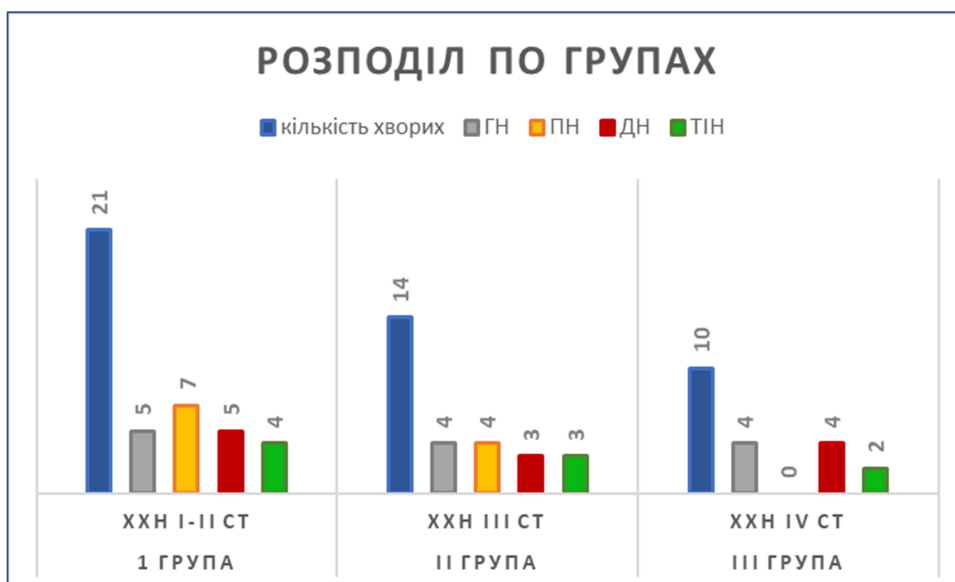


Рис. 2.2. – Розподіл хворих за даними ретроспективного дослідження історій хвороб пацієнтів.

Щодо кількості хворих на ТІН, на нашу думку, пацієнтів було дещо менше, внаслідок того, що ТІН дуже часто виникав одразу після гострого періоду коронавірусної хвороби та мав гострий перебіг, що часто спричиняло розвиток гострого ушкодження нирок, а таких пацієнтів ми не брали у дослідження. Хворі з хронічним ТІН склали певну частину вищевказаного розподілу.

З таблиці 2.3 видно, що кардіалгії відмічалися майже вдвічі частіше у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Дизурії виявлено майже у всіх пацієнтів та груп контролю. набряки та болі в попереку більш, як удвічі частіше було виявлено у хворих, що перенесли COVID-19.

Отже, як видно з таблиці 2.4, добова протеїнурія вище 3 г/добу зустрічалася у досліджуваній групі у 2 рази частіше, ніж у хворих, що не мали COVID в анамнезі. Показники лейкоцитурії розподілилися майже однаково в обох групах. Рівень значної гематурії ( $> 10 \times 10^3/\text{л}$ ) був вищим в середньому на 2,2% у групі хворих, які перенесли COVID-19.

Таблиця 2.3 - Частота виявлення окремих симптомів у хворих на ХХН, щоперенесли COVID-19 (n)

Клінічні симптоми	Хворі на ХХН (n=102)					
	ХХН I-II ст		ХХН III ст		ХХН IV ст	
	Після COVID (n=39)	Без COVID (n=22)	Після COVID (n=34)	Без COVID (n=21)	Після COVID (n=29)	Без COVID (n=19)
Болі в попереку	37	15	32	14	25	11
Дизурії	39	21	34	19	29	18
Набряки	35	12	29	11	25	10
Кардіалгії	28	14	29	12	21	15

Таблиця 2.4 – Порівняльна характеристика сечового осадку у хворих на ХХН, що перенесли COVID-19 (n, %)

Параметри	Кількість хворих				
	Група дослідження		Контроль		
	абс.	%	абс.	%	
Всього хворих	102	100%	52	100%	
Протеїнурія (г/добу)	<1	19	18,6	27	51,9
	1-2	31	30,4	17	32,7
	>3	52	51,0	8	15,4
Лейкоцитурія (x10 <sup>3</sup> /л) (за Нечипоренко)	< 1	54	52,9	25	48,1
	1-10	32	31,4	15	28,8
	> 10	53	52,0	25	48,1
Гематурія (x10 <sup>3</sup> /л) (за Нечипоренко)	< 1	69	67,6	27	51,9
	1-10	11	10,8	7	13,5
	> 10	12	11,8	5	9,6

Також пацієнтів при поступленні обстежували за допомогою УЗД дуплексного сканування нирок.

Результати дослідження подано в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 - Кількісна характеристика кровотоку ниркових судин у обстежених здорових осіб (n, M±m)

Групи хворих		Доплерометричні параметри (a. segmentalis)					
		Права нирка			Ліва нирка		
		Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR	Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR
Здорові (n=20)		47,33 ± 3,12	24,72± 2,18	0,56 ± 0,04	45,22 ± 2,97	25,62± 3,18	0,56 ± 0,03
Контроль	XXH I-II	47,30 ± 2,42	18,05± 2,11	0,64 ± 0,02	46,90 ± 2,12	18,03± 2,12	0,63 ± 0,05
	XXH III	44,11 ± 2,13	17,02± 2,27	0,75 ± 0,05	41,88 ± 2,11	16,11± 2,17	0,76 ± 0,04
	XXH IV	42,96 ± 2,55	15,42± 2,17	0,85 ± 0,04	42,16 ± 2,25	15,83± 2,15	0,85 ± 0,02
Група дослідження	XXH I-II	45,20 ± 2,22	17,06± 2,12	0,64 ± 0,01*	44,89 ± 2,11	17,03± 2,14	0,64 ± 0,06*
	XXH III	42,81 ± 2,15	15,04± 2,17	0,79 ± 0,03**	42,83 ± 2,11*	15,13± 2,14	0,79 ± 0,02**
	XXH IV	39,16 ± 2,15 ×	13,12± 2,12	0,91 ± 0,02 ×	39,14 ± 2,15 ×	13,55± 2,13	0,91 ± 0,04 ×
Примітки: * - p<0,05 при порівнянні XXH I-II контролю та групи дослідження ** - p<0,05 при порівнянні XXH III контролю та групи дослідження × - p<0,05 при порівнянні XXH IV контролю та групи дослідження							

Як видно з таблиці 2.5, вірогідної різниці між показниками кровоплину лівої та правої нирок не було у групі здорових, групах контролю та групах дослідження. Це пояснюється тим, що у дослідження не було включено хворих з урологічною патологією та аномаліями нирок. Пацієнтів з ПН, що мали б виражені процеси нефросклерозу у нас також не було.

Було виявлено вірогідну різницю показників  $V_s$  та IR між групами контролю та дослідження. Найбільше це проявилось у хворих на ХХН IV ст ( $p < 0,05$ ). Але слід відмітити, що вірогідну різницю при розрахунку IR відмічено при порівнянні усіх груп контролю та дослідження (відповідно з ХХН I-II ст різниця між показниками IR ( $p < 0,05$ ); у хворих з ХХН III ст також при порівнянні виявлено різницю ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів з ХХН IV ст було також ( $p < 0,05$ )).

З даного дослідження можна зробити висновок, що у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу показники кровоплину у нирках та IR судин нирок значно погіршені, напевно, внаслідок швидко прогресуючих фіброзуючих та склерозуючих процесів, про що ми отримали дані при проведенні подальших досліджень, результати яких викладені у нижченаведених главах дисертаційної роботи.

## **2.2. Методи дослідження.**

Відповідно до поставлених завдань в роботі були використані клінічні, біохімічні, інструментальні і спеціальні методи дослідження (імуноферментні, визначення показників ПОЛ та АОС, дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів) та статистичні методи.

Верифікація діагнозу ХХН та нозологічних форм ми проводили з використанням загальноприйнятих методик обстеження за уніфікованими метоами, що затверджені МОЗ України. Вивчали анамнез, клініко-лабораторні проби крові (загальний аналіз крові, біохімічні (сечовина, креатинін, протеїнограма, ліпідний спектр крові), та сечі (добовий діурез, добовий вміст білка, еритроцитурію), функцію нирок (сечовина та креатинін крові, ШКФ). За кількістю білка розділяли мінімальну, помірну та значну протеїнурію що відповідало рівню білка за добу відповідно до 1 г, від 1 до 3 г та більше 3 г. Кількість еритроцитів в сечі визначали за допомогою аналізу за А.З. Нечипоренко: мінімальна гематурія – кількість еритроцитів не більше

10x10<sup>6</sup>/л, помірна гематурія – кількість еритроцитів від 10x10<sup>6</sup>/л до 30 x 10<sup>6</sup>/л, значна гематурія – кількість еритроцитів більше 30x10<sup>6</sup>/л.

ШКФ визначали за сучасною формулою СКД-ЕРІ (2009 р., з модифікацією у 2011 р.):

Раса	Стать	Креатинін крові, мг/100 мл	Формула
Білі	Жінки	≤0.7	144*(0.993) <sup>Age</sup> *Cr/0.7)-0.328
Білі	Жінки	>0.7	144*(0.993) <sup>Age</sup> *Cr/0.7)-1.21
Білі	Чоловіки	≤0.9	141*(0.993) <sup>Age</sup> *Cr/0.9)-0.412
Білі	Чоловіки	>0.9	141*(0.993) <sup>Age</sup> *Cr/0.9)-1.21

Кров з ліктьової вени брали у хворих вранці натще після 12-годинного голодування, повільно.

Усім пацієнтам групи дослідження, здоровим та хворим груп контролю було визначено стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

#### Визначення показників ПОЛ та АОС

Ми дослідили вміст малонового диальдегіду (МДА) як кінцевий продукт ПОЛ, що є інформативним для достатньої уяви про ПОЛ, що відбувається в організмі. Застосували спектрофотометричний модифікований метод Н.Д. Стальної. Проводили реакцію з 2-тіобарбітуровою кислотою, яка при 950С, а також при кислому значенні рН утворює забарвлений триметиновий комплекс. Для визначення МДА крові та сечі ми використовували реактиви: 0,025 М трис-НСІ буфер (рН 7,4) з 0,175 М хлориду калію; 17% розчин трихлороцтової кислоти; 0,8% водний розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК). Центрифугували та після осадження вимірювали оптичну щільність забарвленого розчину, розраховували МДА

із застосуванням молярного коефіцієнта екстинкції зафарбованого триметинового комплексу.

З метою вивчення антиоксидантного захисту організму дослідили активність церулоплазміну (ЦП), трансферин (ТФ), вміст сульфгідрильних груп (SH-груп).

Активність ЦП виконували за методикою Г.О. Бабенко. Так, ЦП крові при температурі тіла (37°C) може окислювати парафенілендіамін, при цьому змінюючи інтенсивність його кольору, що є пропорційним до активності фермента. Визначали фермент за формулою:

$$A = 10 \times E \times (1 + 0,002 \times a) / 0,0016 \times a$$

де А – активність ферменту в у.о. в крові;

Е – екстинція проби;

а – вміст сироватки в крові за гематокритом

Насиченість трансферину залізом також визначали за вищевказаним за автором методом. До сироватки крові додавали амонієвоцитратне залізо з уже визначеним рН, при чому необхідно враховувати, що частина заліза насичує ТФ, а те, що залишилося осаджувалося білками крові та спричиняло помутніння проби. Ступінь помутніння визначали калориметрично. Показник насиченості ТФ залізом вираховували за формулою:

$$ТФ = 0,1 \times E / 0,002 \times a,$$

де Е – екстинція проби

а – гематокрит

Для визначення вмісту SH-груп у крові використовували метод Фоломеева В.Ф. (1981). Метод показує еквівалентну взаємодію молекулярного йоду з вільними SH-групами білків та інших низькомолекулярних сполук у присутності КJ та фосфатного буфера з рН – 7,6 при збереженні температури оточуючого середовища 20°C. На фотоелектроколориметрі здійснювали порівняння контрольних та

досліджуваних зразків та робили висновок про кількість йоду, яка прореагувала з SH-групами.

Розраховували SH-групи за формулою:

$$X=0,3 \times (E_k - E_o) / E_k,$$

де  $X$  – кількість SH-груп (мкмоль)

0,3 - кількість йоду, який вносили в пробу (у мікроеквівалентах)

$E_k$  – екстинція контрольної проби

$E_o$  – екстинція досліджуваної проби

Залишкові SH-групи визначали, осаджуючи білки крові 3% водним розчином сульфосаліцилової кислоти. Згідно даних фотоелектроколориметра визначали та розраховували залишкові SH-групи.

Вміст білкових SH-груп визначався за різницею між кількістю основних та залишкових SH-груп.

Розрахунок ІОС в сироватці крові проводили за наступною формулою [56]:

$$\text{ІОС} = \text{МДА}_x / \text{МДА}_z : [(\text{ЦП}_x / \text{ЦП}_z) + \text{ТФ}_x / \text{ТФ}_z + \text{SH}_x / \text{SH}_z] : 3, \text{ де}$$

ІОС – індекс оксидативного стресу;

МДА<sub>x</sub> – концентрація МДА в крові у хворого;

МДА<sub>z</sub> – концентрація МДА в крові у здорових осіб (середнє значення);

ЦП<sub>x</sub> – концентрація ЦП в крові у хворого;

ЦП<sub>z</sub> – концентрація ЦП в крові у здорових осіб (середнє значення);

ТФ<sub>x</sub> – концентрація ТФ в крові у хворого;

ТФ<sub>z</sub> – концентрація ТФ в крові у здорових осіб (середнє значення);

SH<sub>x</sub> – концентрація SH-груп в крові у хворого;

SH<sub>z</sub> – концентрація SH-груп в крові у здорових осіб (середнє значення).

#### Дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів

Про морфо-функціональні властивості еритроцитів можна судити, дослідивши величину індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ), відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), пероксидного гемолізу

еритроцитів (ПГЕ). Виконували це за допомогою фільтраційних методів за методикою М.Ю.Коломойця - В.М.Ходоровського, О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової (1998) [52]. ПГЕ – за методом Н.О. Григорович та О.С. Мавричева (2010).

### Методи імунологічних досліджень

Обраним для дослідження пацієнтам необхідно було визначити вміст  $\beta 2$ -мкг в крові та сечі, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , TGF- $\beta 1$ , VEGF в крові та сечі. Це ми робили за допомогою імуноферментного методу із застосуванням тест-системи ProConIL-1 $\beta$ , за допомогою аналізатора Stat Fax-303.

### Принцип імуноферментного аналізу

Зразки крові та сечі тестували на аналізаторі StatFax 303 Plus. До 96-лунок планшети додавали по 100 мкл розчину стандартів для того, щоб побудувати калібрувальну криву. В інші лунки додавали по 100 мкл плазми крові, котра підлягала дослідженню. Необхідно було додати у всі лунки по 50 мкл антицитокінових антитіл. Потім проводили інкубацію планшет при кімнатній температурі тривалістю 2 години, після цього промили лунки декілька разів з буфером і видалили рідину, що залишилася. Потім у кожному лунку додавали по 100 мкл кон'югату (стрептовідін-пероксидазу), з “нульовою” пробєю. Потім наші проби інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Знову промивали планшети 5 разів і додавали у всі лунки по 100 мкл ТМВ-субстрату (хромогену) агента, який утворює кольори. Після проведення інкубації тривалістю 12-15 хвилин ми зупиняли ферментативно-субстратну реакцію і додавали в кожному лунку по 100 мкл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Потім визначали оптичну щільність стандартів та зразків супернатантів. Це робили при довжині хвилі 450 нанометрів.

Для того, щоб ми отримали вірогідні результати, калібрована стандартна крива під час побудови повинна бути лінійна і повинна вказувати на прямопропорційний характер між концентрацією цитокіну в крові і



оптичною щільністю. Рівень синтезу цитокінів ми визначали застосовуючи їх інтерполяції отриманою кривою. Нормальні показники імунних параметрів ми отримали, оцінюючи результати дослідження 20 здорових осіб.

### Інструментальні дослідження

З інструментальних методик усім досліджуваним хворим проводили ультразвукове доплерографічне обстеження нирок та судин нирок. Ультразвукове дослідження нирок проводилися за допомогою апарату Toshiba SSH-140A. Вимірювали пікову систолічну швидкість ( $V_s$ ), кінцеву діастолічну ( $V_d$ ) та розраховували індекс резистентності (IR).

IR – це індекс резистентності Пурилота, його розраховували за формулою в автоматичному режимі за допомогою ультразвукового апарату:

$$IR = (V_s - V_d) : V_s.$$

Запис доплерівської кривої проводили при затримці дихання пацієнта.

Брали до уваги показники з обох нирок на рівні a. segmentalis, так як цей рівень характеризує саме стан судин паренхіми нирок, і як наслідок, кровозабезпечення.

Хворих обстежували тричі – при поступленні (8-12 місяців після перенесеної коронавірусної хвороби), через 6 місяців при повторному поступленні в стаціонар та через 1 рік при повторному поступленні в стаціонар.

### Статистичні методи

Статистичну обробку результатів дослідження проводили в наступному порядку. Первинні дані, що отримували після обстеження хворих були занесені нами у розроблену базу даних. Подальші етапи обробки отриманих даних були у вигляді формалізації, стандартизації та статистичного аналізу.

Спершу, застосовували перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється (при  $p=0,05$ ) [3, 85], для таких випадків

користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій Стьюдента (перевіряли відповідно до критеріїв Левене та Фішера).

Аналіз зв'язків здійснювали за допомогою лінійного кореляційного аналізу за Пірсоном. При відхиленні гіпотези про нормальність у вибірках використовували непараметричні методи статистики: критерій Манна-Уїтні [3, 85]. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ , що є загальноприйнятим при проведенні медико-біологічних досліджень. 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 (2000р.). 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

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНО-ВІДНОВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ

Нами проведено дослідження окисно-відновних процесів у хворих після перенесеної коронавірусної хвороби.

Результати проведених досліджень продемонстрували, що існує взаємозв'язок між порушенням балансу процесів ВРО та ушкодженням нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу (табл. 3.1).

Як видно з таблиці, всі показники МДА вірогідно відрізняються від аналогічних даних у здорових осіб і є значно вищими ( $p < 0,05$ ). Рівні ЦП змінювалися схоже ( $p < 0,05$ ), окрім відповідних даних у хворих з ХХН I-II ст. групи контролю ( $p > 0,05$ ). Вміст ТФ починав знижуватися, починаючи з ХХН III ст. та відрізнявся від норми ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що у хворих з ХХН IVст. рівень ТФ був нижчим від норми та відповідних показників у хворих на ХХН I-II ст. у 2 рази ( $p < 0,05$ ).

Вміст SH-груп у крові хворих з ХХН IVст. був нижчим за норму більш, як у 2 рази ( $p < 0,05$ ), але показники SH-груп вірогідно відрізнялися від норми у всіх досліджуваних хворих та пацієнтів групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Показники ІОС сироватки крові досліджуваних хворих та груп контролю вірогідно відрізнялися від відповідних показників здорових осіб ( $p < 0,05$ ), а у хворих з ХХН III ст та з ХХН IVст даний індекс втричі і більше перевищував показник групи здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Необхідно вказати, що не було вірогідної різниці між показниками ІОС у пацієнтів з ХХН I-II ст. групи дослідження та аналогічних хворих групи контролю ( $p > 0,05$ ).

На нашу думку, така різниця показників, в основному, пов'язана зі змінами рівня МДА, який значно вплинув на значення індексу ІОС при підрахунку за допомогою вищевказаної формули.

Таблиця 3.1 - Характеристика ВРО ліпідів крові у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу  
(n, M ± m)

№ груп	Групи обстежених	Показники				
		МДА (мкмоль/л)	ЦП(г/л)	ТФ(у.о.)	SH-групи (ммоль/л)	ІОС(од.)
1	Здорові (n=20)	118,50±28,0	0,21±0,01	4,91±1,10	2,18±0,01	1,03±0,03
2	ХХН I-ІІст (n=39)	311,24±15,10*	0,24±0,03*	4,90±1,21	2,01±0,01*	2,16±0,02*
3	Контроль ХХН I-ІІст (n=22)	258,45±12,16*	0,22±0,02	4,91±1,22	2,11±0,02*	2,13±0,04*
4	ХХН ІІІст (n=34)	386,75±12,22*	0,35±0,02*	3,32±0,10*	1,78±0,03*	3,10±0,03*
5	Контроль ІІІст(n=21)	315,22±13,10*	0,31±0,03*	3,11±0,13*	1,82±0,02*	2,71±0,05*
6	ХХН ІVст (n=29)	499,80±12,23*	0,47±0,01*	2,55±0,12*	1,51±0,03*	3,78±0,02*
7	Контроль ХХН ІVст (n=19)	423,12±11,21*	0,38±0,02*	2,96±0,11*	1,69±0,01*	3,40±0,01*
	*- p <0,05					
	p 2-3<	0,05	-	-	0,05	-
	p 2-4<	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	p 2-6<	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	p 4-6<	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	p 4-5<	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	p 6-7<	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Так, як зміни МДА були найбільш значущими.

Після 6-місячного терміну хворих обстежували повторно, також через 1 рік поспіль.

На рисунку 3.1 показано динаміку змін ІОС у вищевказані періоди.

З рисунка видно стрімке зростання ІОС у хворих, які перенесли COVID-19, особливо швидке прогресування посилення окисних процесів спостерігається у хворих з ХХН IVст., де протягом 1 року рівень ІОС зріс на 25% ( $p < 0,05$ ), а у відповідній групі контролю всього на 9% ( $p > 0,05$ ). У хворих на ХХН IIIст рівень ІОС зростав відповідно на 29% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою контролю ХХН IIIст – на 13% ( $p < 0,05$ ), і відповідно у хворих на ХХН I-II ст – зріс на 33,5% ( $p < 0,05$ ) проти своєї групи контролю – 9% ( $p > 0,05$ ).

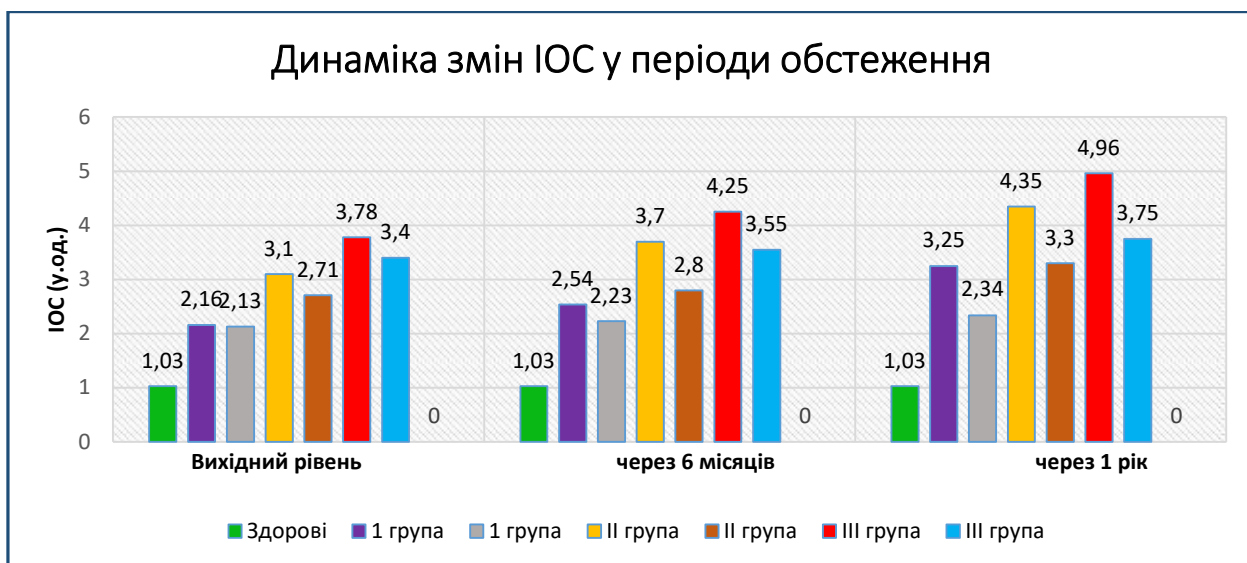


Рис. 3.1 – Динаміка змін ІОС через 6 місяців та 1 рік після первинного обстеження.

Отже, виходячи з результатів дослідження, можна спостерігати виражене зростання ІОС протягом 1 року у пацієнтів, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості. Вищевказані зміни, звичайно, призведуть до швидкого прогресування ХХН.

Враховуючи велике значення МДА сироватки крові для визначення ІОС, цікаво було дослідити його зміни в сечі у хворих усіх груп.

Так, з рисунка 3.2 видно, що протягом року рівень МДА сечі стрімко зростав у хворих, що перенесли COVID-19, причому в усіх групах дослідження. Виражена динаміка вмісту МДА відбулася у хворих на ХХН III ст.. Так, порівняно з вихідним рівнем, відбулося підвищення його на 30,2% ( $p<0,05$ ).

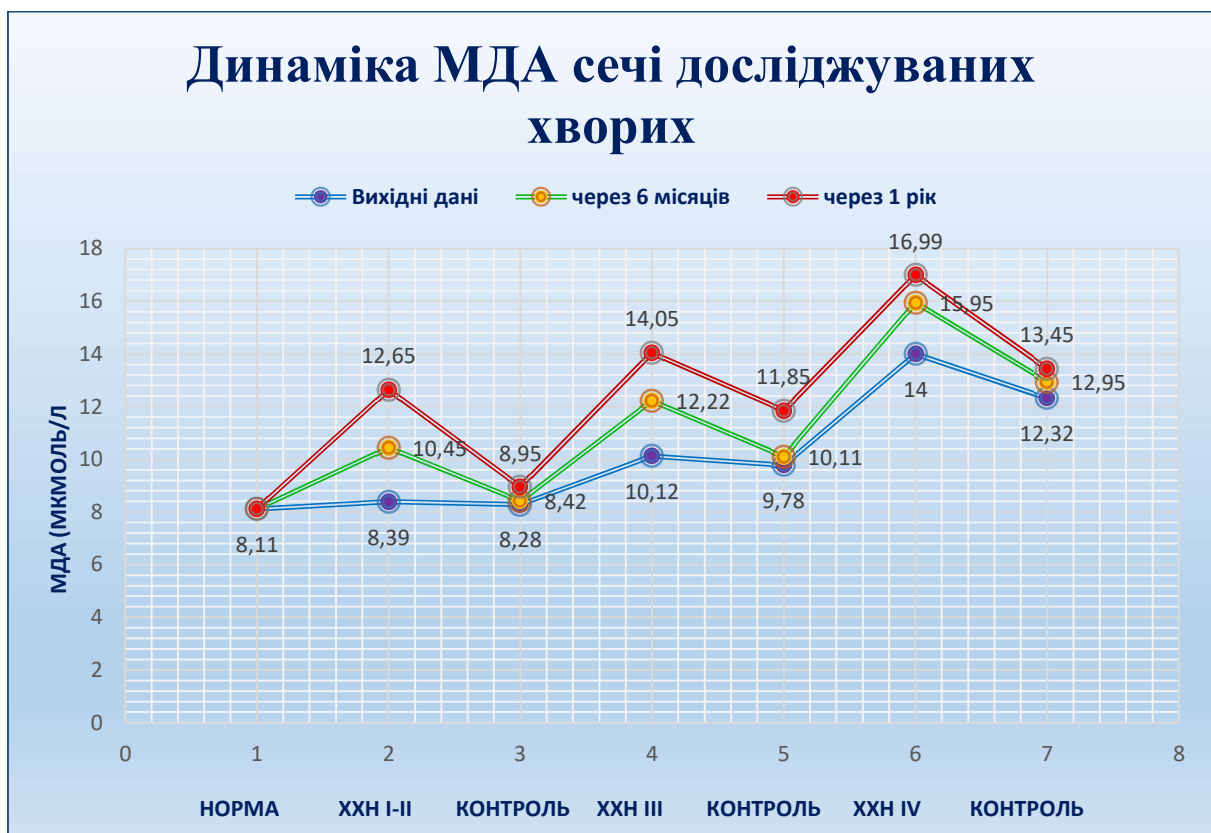


Рис. 3.2 – Динаміка вмісту МДА сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

У відповідній групі контролю вміст МДА в сечі підвищився протягом року лише на 17%. У пацієнтів з ХХН I-II ст відбулася найвиразніша динаміка показників МДА сечі з підвищенням за рік на 33,68% порівняно з вихідним рівнем – на 7,5%, але в обох випадках - ( $p<0,05$ ). Група хворих з ХХН IVст. також відзначилася достовірним зростанням рівня МДА сечі у

річний період на 21,2% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з відповідною групою контролю (на 7,66%) ( $p < 0,05$ ).

Слід відмітити, що динаміка МДА крові та сечі дуже схожа з динамікою показників ІОС, тому показник МДА, особливо сечі є дуже інформативним щодо характеристики прогресування ХХН взагалі, а особливо у післяковідному періоді.

Враховуючи різноманітність нозологічних форм ХХН у нашому дослідженні, на нашу думку, доречним було охарактеризувати динаміку окисно-відновного балансу у досліджуваних хворих залежно від нозологій (табл 3.2).

Отримані результати вищенаведеного дослідження показали, що достатньо було б визначити ІОС у даних пацієнтів для того, щоб отримати правильні достовірні результати.

Як видно з таблиці 3.2, показники ІОС не відрізнялися від норми тільки в групі хворих на ХХН I-II ст з ПН, і тільки вихідні дані ( $p > 0,05$ ).

Вже через 6 місяців дані показники відрізнялися від нормальних величин ( $p < 0,05$ ), а через 1 рік вони вірогідно відрізнялися навіть від 6-місячних даних ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих на ХХН III ст рівні ІОС у пацієнтів з ПН вірогідно піднімалися і були значно вищі за норму, а через 1 рік майже у 2 рази перевищували вихідні дані ( $p < 0,05$ ). У групі хворих на ХХН IV ст пацієнтів з ПН не було.

У хворих з ГН та ТПН (ХХН I-II ст) показники ІОС змінювалися подібним чином і вірогідно відрізнялися від норми ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців відповідно відрізнялися від вихідних даних ( $p < 0,05$ ) та через 1 рік були значно вищі за 6-місячні результати ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ХХН III ст рівні ІОС продовжували наростати, і у пацієнтів з ХХН IV ст були вищими за вихідні дані (ГН – на 35%; ТПН – на 33%) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2 – Характеристика показників ІОС у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологій (n, M±m)

Групи хворих		ІОС у різні періоди обстеження (у.од.)		
		Вихідні значення	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові (n=20)		1,03±0,02	1,03±0,02	1,03±0,02
ХХН I-II СТ (n=39)	ГН (n=11)	2,16±0,10*	2,71±0,08**	3,05±0,07***
	ПН (n=17)	1,08±0,03	1,09±0,01*	1,18±0,03***
	ДН (n=6)	2,29±0,12*	2,33±0,11*	3,15±0,12***
	ТНН (n=9)	2,15±0,04*	2,32±0,05**	3,22±0,03***
ХХН III СТ (n=34)	ГН (n=10)	2,89±0,02*	3,70±0,03**	4,55±0,04***
	ПН (n=11)	1,88±0,03*	1,98±0,04**	2,79±0,02***
	ДН (n=10)	2,95±0,02*	3,99±0,04**	4,87±0,03***
	ТНН (n=6)	2,95±0,03*	3,92±0,02**	4,59±0,03***
ХХН IV СТ (n=29)	ГН (n=8)	3,25±0,10*	3,95±0,11**	4,99±0,12***
	ПН (n=0)	-	-	-
	ДН (n=10)	3,56±0,05*	4,29±0,04**	5,45±0,03***
	ТНН (n=4)	3,22±0,11*	3,91±0,12**	4,88±0,14***
Примітки	<p>*- p&lt;0,05 у порівнянні з нормою;  ** - p&lt;0,05 у порівнянні з вихідними даними;  *** - p&lt;0,05 у порівнянні з 6-місячними даними</p>			



Найактивніше наростали рівні ІОС у хворих з ДХН у всіх групах дослідження. Так, у першій групі (ХХН I-II ст) значення ІОС змінювалися з  $2,29 \pm 0,12$  у.од. до  $2,33 \pm 0,11$  у. од. при обстеженні через 6 місяців та до  $3,15 \pm 0,12$  у.од (річний період).

Усі показники були відмінними від нормальних ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців відрізнялися від вихідних ( $p < 0,05$ ) та через 1 рік відрізнялися від 6-місячних ( $p < 0,05$ ). У II групі дослідження (ХХН III ст) дані показники змінювалися подібним чином, тільки набували вищих значень. Відповідно: з  $2,95 \pm 0,02$  у.од. ( $p < 0,05$  проти норми) до  $3,99 \pm 0,04$  у.од. ( $p < 0,05$  проти вихідних даних) через півроку та до  $4,87 \pm 0,03$  у.од. ( $p < 0,05$  проти 6-місячних показників) через 1 рік.

У хворих на ХХН IV ст з ДХН рівні ІОС продовжували зростати і через 1 рік були вищими на 34% від вихідних даних ( $p < 0,05$ ).

*Резюме.* Проведений порівняльний аналіз величин ІОС у сироватці крові хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу та груп контролю, наочно та статистично доказово підтвердив доцільність вибраного підходу до інформативного та об'єктивного прогнозування подальшого перебігу ХХН у післяковідному періоді хвороби.

На нашу думку, застосування даного методу з визначенням ІОС, дозволить визначати індивідуально у кожного хворого на початку комплексної нефропротекторної терапії показники ІОС. ІОС як інтегральний показник надає об'єктивну оцінку балансу ПОЛ/АОС у сироватці крові, що дозволяє здійснювати прогнозування подальшого перебігу хвороби і таким чином завчасно проводити корекцію протоколу лікування та попередити можливий несприятливий перебіг (прискорене прогресування) ХХН у постковідних хворих.

Метод прогнозування прогресуючого перебігу ХХН шляхом визначення ІОС як інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС у крові хворих, є доступним, інформативним, дає об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення запропонованого індексу у відносних

одиницях, дозволяє підвищити точність прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у постковідних пацієнтів.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Горбан БВ, Зуб ЛО Дисбаланс окисновальнно-відновних процесів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Наука, освіта і суспільство: актульні проблеми теорії та практики; 2023 Бер 10; с.32. м. Кропивницький.
2. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17

## Розділ 4

# ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ ТА КРОВООБІГУ НИРОК У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ

### 4.1. Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу

У попередньому розділі ми охарактеризували дисбаланс ПОЛ/АОС у досліджуваних пацієнтів з визначенням індексу оксидативного стресу. Даний розділ тісно пов'язаний з попереднім через те, що вільні радикали кисню, які утворюються внаслідок процесів оксидації, змінюють властивості мембран клітин організму, у тому числі і еритроцитів, внаслідок чого порушуються функції, які вони виконують.

Тому, на нашу думку, було б доцільним дослідити морфо-функціональні властивості еритроцитів у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Нами було вивчено морфо-функціональні властивості еритроцитів у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

При оцінці результатів дослідження виявлено зміни у всіх групах хворих у порівнянні з нормою (табл. 4.1).

Так, виявлено, що стан досліджуваних пацієнтів з ХХН, що перенесли коронавірусну інфекцію, супроводжувався вираженим порушенням морфо-функціональних властивостей еритроцитів, а у хворих основної групи з наявністю ХХН IV ст вищевказані порушення були найбільш поглибленими.

Як видно з таблиці 4.1, у всіх хворих спостерігається вірогідне зниження рівня показників ІДЕ у порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ) на тлі збільшення рівня ВВЕС ( $p < 0,05$ ) та вмісту ПГЕ ( $p < 0,05$ ).

Найбільші зміни виявлено у III основній групі хворих, тобто у пацієнтів з ХХН IV стадії.

У хворих усіх груп дослідження при порівнянні значень показників морфо-функціональних властивостей еритроцитів, ми бачимо вірогідну відмінність між показниками основної групи та відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ), що вказує на важкі зрушення в системі мікроциркуляції у хворих на ХХН, що перенесли COVID-19. Але, необхідно відмітити, що у групах контролю різниця показників морфо-функціональних властивостей еритроцитів у порівнянні з нормальними показниками здорових осіб, також була вірогідною ( $p < 0,05$ ).

Такі зміни, звичайно спричинятимуть швидке прогресування ниркової патології з розвитком незворотніх змін в нирках.

При порівнянні показників основних груп між собою, також виявлено достовірну відмінність їх значень: між I та II групами ( $p < 0,05$ ), між II та III групами ( $p < 0,05$ ), а також між, звичайно, між I та III основними групами ( $p < 0,05$ ). Це вказує на те, що у хворих III основної групи зміни були найважчими, і при спостереженні за такими пацієнтами було видно швидке прогресування з переходом на апаратні методи очищення крові протягом півроку чи 1 року.

Більшість таких пацієнтів вже при наступному лікуванні у стаціонарі, через 6 місяців, були переведені на гемодіаліз.

Більшість хворих, що увійшли в II групу дослідження (з ХХН III ст) протягом 1 року також були переведені на позаниркові методи очищення крові.

Таблиця 4.1 - Характеристика морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу (n, M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Здорові (n=20)	I група	Контроль I	II група	Контроль II	III група	Контроль III
		ХХН I-II ст (n=39)	ХХН I-II ст (n=22)	ХХН III ст (n=34)	ХХН III ст (n=21)	ХХН IV ст (n=29)	ХХН IV ст (n=19)
ІДЕ (у.од.)	2,01±0,03	1,71±0,01*	1,81±0,02**	1,25±0,03**°	1,49±0,04***	1,16±0,04*^	1,39±0,05**
ВВЕС (у.од.)	1,38±0,06	2,38±0,02*	1,26±0,03**	2,54±0,02**°	1,90±0,05***	2,71±0,03*	2,45±0,05**
ПГЕ (%)	4,72±0,28	6,57±0,30*	5,22±0,12**	9,98±0,22**°	7,39±0,12***	9,87±0,22*	8,52±0,12**

\*- p <0,05 відносно норми

\*\* - p <0,05 контроль I відносно групи I

\*\*\* - p <0,05 контроль II відносно групи II

\*\*° - p <0,05 контроль III відносно групи III

\*\*° - p <0,05 група II відносно групи I

\* × - p <0,05 група III відносно групи II

У зв'язку з цим, доцільним було провести дослідження та охарактеризувати вищевказані показники морфо-функціонального стану еритроцитів у 6-місячний та 1-річний терміни.

На рисунку 4.1 видно, як змінювалися показники ВВЕС протягом 6 місяців та 1 року.

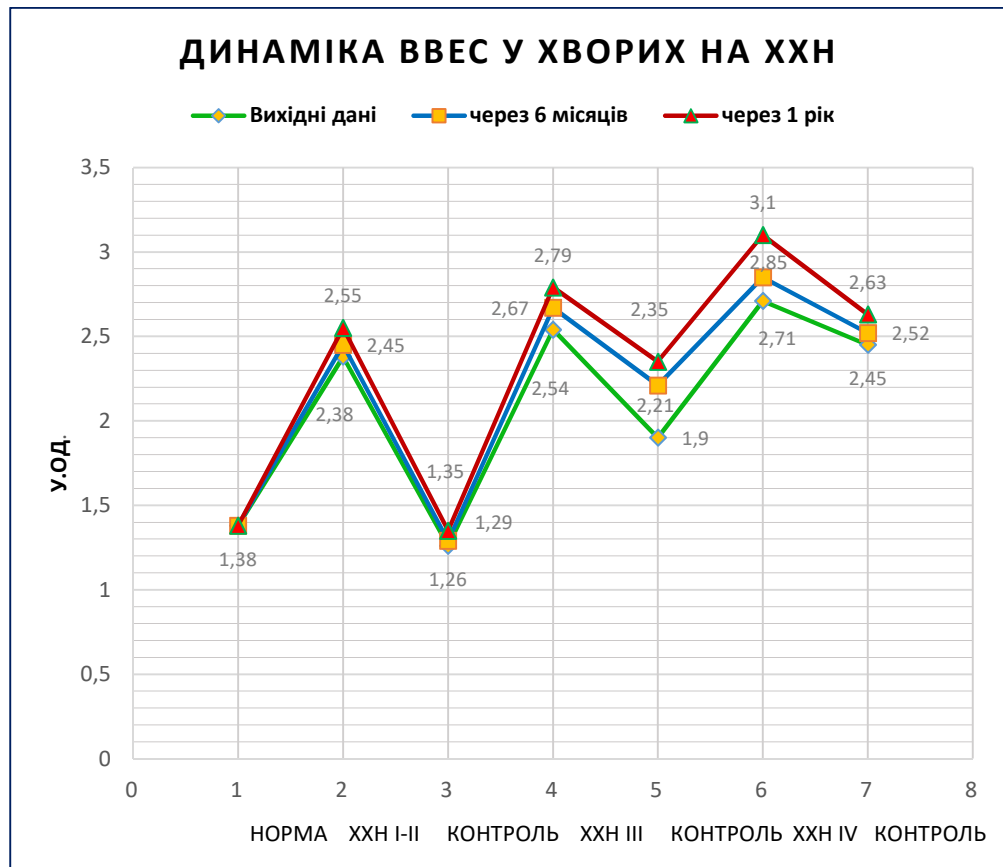


Рис. 4.1 – Динаміка показників ВВЕС у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

З даних рисунку видно, що показники ВВЕС у всіх основних групах зростали протягом року інтенсивніше, ніж у відповідних групах контролю, хоча в обох випадках зміни були вірогідними ( $p < 0,05$ ). Найвищими через 1 рік були показники ВВЕС в основній III групі ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з нормою та ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними та 6-місячними даними ( $p < 0,05$ ).

На рисунку 4.2 наглядно видно зміни показників ІДЕ протягом 1 року.

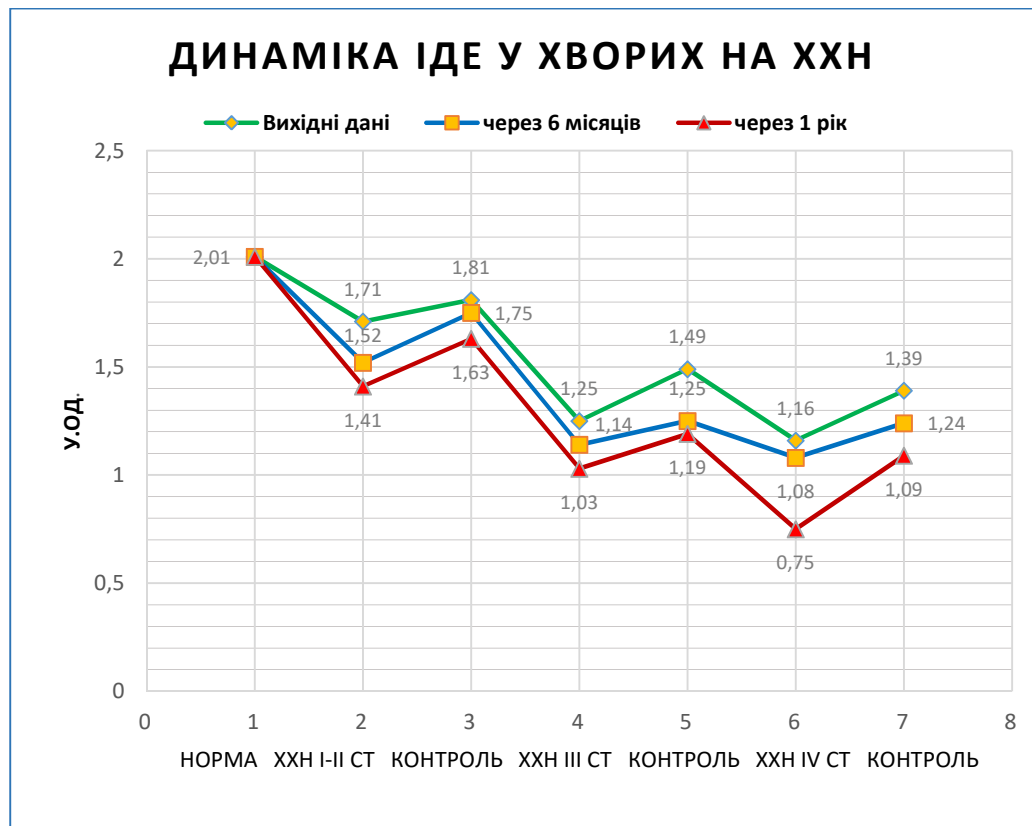


Рис. 4.2 – Динаміка показників ІДЕ у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

З рисунку видно, що значення показників ІДЕ у всіх основних групах знижувалися протягом року інтенсивніше, ніж у відповідних групах контролю, але в обох випадках зміни були вірогідними ( $p < 0,05$ ). Найнижчими через 1 рік були показники ІДЕ в основній III групі ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з нормою та ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними та 6-місячними даними ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 4.3 чітко показує динаміку показників %-ого вмісту ПГЕ протягом 1 року.

Аналізуючи рисунок 4.3 можна зазначити, що вміст ПГЕ в основних групах збільшувався через 6 місяців та протягом 1 року.

Цей процес був інтенсивнішим, ніж у відповідних досліджуваних групах контролю, але в усіх основних групах та групах контролю зміни були вірогідними ( $p < 0,05$ ).

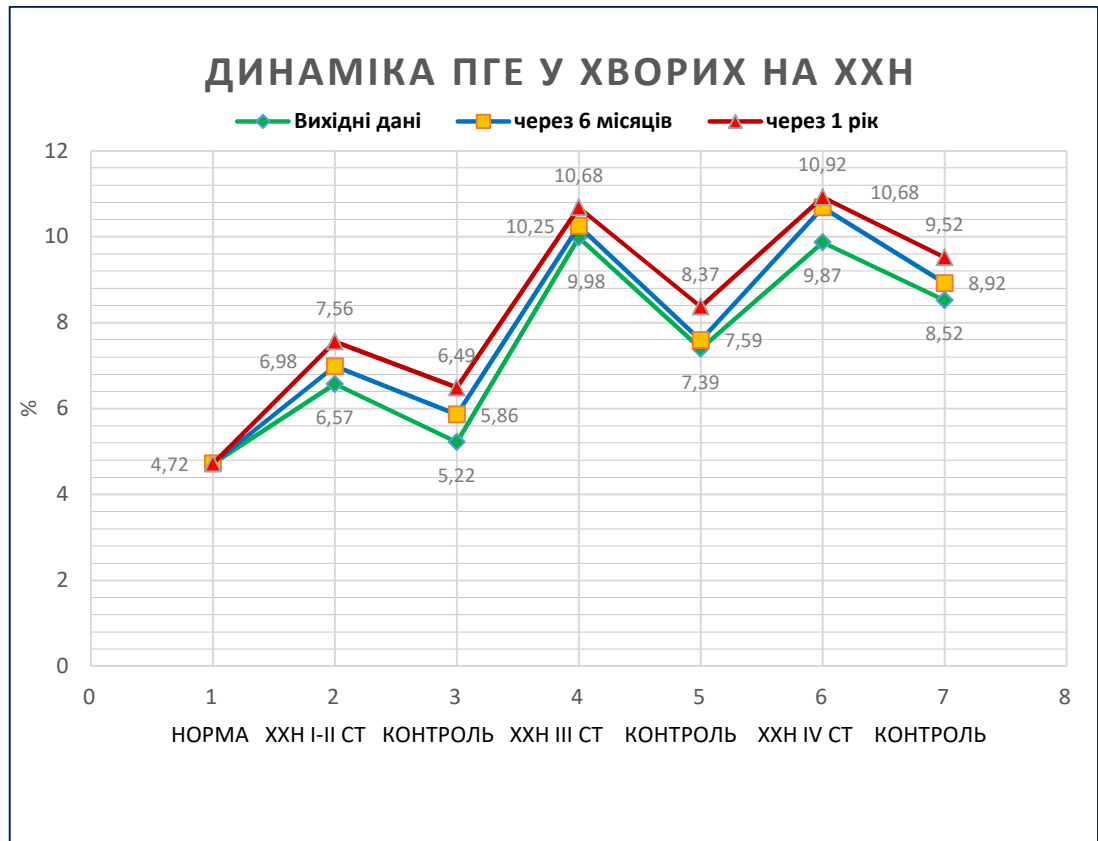


Рис. 4.3 – Динаміка показників ПГЕ у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Найбільшим через 1 рік був вміст ПГЕ також в основній III групі ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою та ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з вихідними даними та 6-місячними даними ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи те, що у нашому дослідженні приймали участь хворі з різними нозологічними формами ХХН, доцільно було охарактеризувати також динаміку морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих залежно від нозологій (табл 4.2).



Таблиця 4.2 – Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологій (n, M ± m)

Групи хворих		Періоди обстеження								
		Вихідні значення			Через 6 місяців			Через 1 рік		
		ІДЕ (у.од.)	ВВЕС (у.од.)	ПГЕ (%)	ІДЕ (у.од.)	ВВЕС (у.од.)	ПГЕ (%)	ІДЕ (у.од.)	ВВЕС (у.од.)	ПГЕ (%)
Здорові (n=20)		2,01±0,03	1,38±0,06	4,72±0,3	2,01±0,03	1,38±0,06	4,72±0,3	2,01±0,04	1,38±0,06	4,72±0,3
ХХН І-ІІ ст (n=39)	ГН (n=11)	1,49±0,01	2,38±0,02	6,57±0,3	<b>1,21±0,02</b>	2,42±0,03	<b>7,68±0,2</b>	<b>1,13±0,02</b>	<b>2,61±0,04</b>	<b>8,89±0,2</b>
	ПН (n=17)	<b>1,96±0,03</b>	<b>1,39±0,03</b>	4,99±0,3	1,88±0,04	<b>1,39±0,02</b>	5,28±0,3	1,86±0,01	<b>1,45±0,03</b>	<b>5,91±0,3</b>
	ДХН (n=6)	1,66±0,04	2,42±0,06	7,87±0,2	<b>1,22±0,12</b>	<b>2,53±0,03</b>	8,89±0,2	<b>1,08±0,13</b>	<b>2,79±0,02</b>	<b>9,74±0,2</b>
	ТН (n=9)	1,58±0,03	1,98±0,04	6,59±0,2	<b>1,22±0,03</b>	<b>2,48±0,04</b>	7,55±0,1	<b>1,14±0,02</b>	<b>2,68±0,05</b>	<b>8,91±0,1</b>
ХХН ІІІ ст (n=34)	ГН (n=10)	1,34±0,01	2,54±0,01	7,66±0,3	<b>1,12±0,02</b>	<b>2,71±0,02</b>	<b>8,55±0,2</b>	<b>1,05±0,03</b>	<b>2,82±0,01</b>	<b>9,68±0,2</b>
	ПН (n=11)	1,88±0,02	1,41±0,02	5,49±0,3	<b>1,72±0,03</b>	1,44±0,03	<b>5,57±0,3</b>	1,65±0,02	1,48±0,02	<b>6,43±0,2</b>
	ДХН (n=10)	1,51±0,02	2,59±0,02	8,85±0,3	<b>1,16±0,04</b>	<b>2,67±0,03</b>	<b>9,27±0,3</b>	<b>1,04±0,03</b>	<b>2,88±0,02</b>	<b>10,21±0,2</b>
	ТН (n=6)	1,31±0,01	2,49±0,01	7,77±0,4	<b>1,15±0,02</b>	<b>2,69±0,02</b>	<b>8,46±0,3</b>	<b>1,03±0,01</b>	<b>2,91±0,03</b>	<b>9,66±0,3</b>
ХХН ІV ст (n=29)	ГН (n=8)	1,22±0,01	2,71±0,03	8,86±0,2	<b>1,08±0,03</b>	<b>2,88±0,04</b>	<b>8,89±0,2</b>	<b>0,87±0,02</b>	<b>3,18±0,03</b>	<b>10,35±0,1</b>
	ПН (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ДХН (n=10)	1,74±0,02	2,84±0,02	9,76±0,3	<b>1,12±0,04</b>	<b>2,95±0,03</b>	<b>9,98±0,2</b>	<b>0,63±0,04</b>	<b>3,92±0,04</b>	<b>10,85±0,2</b>
	ТН (n=4)	1,21±0,04	2,71±0,01	8,97±0,2	<b>1,09±0,02</b>	<b>2,86±0,02</b>	<b>8,90±0,2</b>	<b>0,82±0,02</b>	<b>3,16±0,03</b>	<b>10,41±0,2</b>
Примітки	<b>Зелений</b> - p>0,05 у порівнянні з нормою; <b>рожевий</b> - p<0,05 у порівнянні з вихідними даними; <b>червоний</b> - p<0,05 у порівнянні з 6-місячними даними									

Отже, характеризуючи таблицю 4.2, видно, що у хворих на ХХН I-II ст з ПН показники ІДЕ та ВВЕС не відрізнялися від норми ( $p > 0,05$ ), а достовірними у порівнянні з нормою стають вже починаючи з II групи дослідження ( $p < 0,05$ ).

Але вміст ПГЕ відрізнявся від норми вже, навіть, у I групі дослідження ( $p < 0,05$ ). а достовірними у порівнянні з нормою стають вже починаючи з II групи дослідження ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні показників після 6-місячного обстеження з вихідними даними, різниця у хворих з ПН I групи також була, в основному, недостовірною ( $p > 0,05$ ). Врешті, майже у всіх групах нозологічні дані відрізнялися від вихідних рівнів при 6-місячному обстеженні ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні значень показників морфо-функціонального стану еритроцитів 1-річного дослідження з даними 6-місячного етапу дослідження виявлено достовірність у всіх групах з нозологічними формами ХХН ( $p < 0,05$ ), окрім I групи з ПН ( $p > 0,05$ ). Але найбільша різниця виявлена при порівнянні показників хворих з ДХН, що входили до всіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, під впливом оксидативного стресу відбуваються негативні зміни структури та функцій клітинних мембран клітин організму, зокрема еритроцитів, що призводить до зниження їх функціональної активності та збільшення кількості змінених форм еритроцитів, а також посиленого лізису, що, звичайно, зумовлює розлади мікроциркуляції.

У нашому дослідженні доведено, що доказом цього є зниження індексу деформабельності еритроцитів, збільшення показника відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та підвищення пероксидного гемолізу еритроцитів.

Найбільш значимі зміни цих показників спостерігаються у хворих на ХХН III та IV стадій, що перенесли коронавірусну хворобу, з такими нозологіями як ГН, ТН, а особливо, з ДХН.

## **4.2. Характеристика показників кровообігу нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу**

При відборі пацієнтів у дослідження, нами було проведено доплерографію нирок та визначення відповідних показників на рівні а. segmentalis, так як цей рівень достатньо добре показує ситуацію щодо кровопостачання нирок.

У процесі дослідження, враховуючи такі значимі зміни морфофункціонального стану нирок протягом 1 року, виникла необхідність оцінити нирковий кровотік через 6 місяців та 1 рік у даних пацієнтів з ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу та відповідних груп контролю.

Так, результати дослідження подано у таблиці 4.3.

Враховуючи те, що при дослідженні обох нирок, деякі відмінності спостерігалися тільки у хворих на ПН, а також те, що ці хворі були відсутні у III групі дослідження, ми користувалися усередненими даними з обох нирок.

Як видно з таблиці 4.3, виявлено вірогідну різницю значень вихідних показників IR з нормою у всіх групах контролю та групах дослідження ( $p < 0,05$ ).

Вихідні рівні Vs та Vd відрізнялися від норми тільки у хворих з ХХН IV ст ( $p < 0,05$ ), але через 6 місяців рівні Vs та Vd вірогідно відрізнялися від норми вже у хворих також з ХХН III ст ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з ХХН I-II ст показники Vs та Vd через 6 місяців не мали різниці з нормальними даними ( $p > 0,05$ ).

У групах дослідження, тобто у післяковідних хворих, показники усіх груп відрізнялися від норми ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.3 - Кількісна характеристика кровотоку ниркових судин у обстежених здорових осіб через 6 місяців (n, M±m)

Групи хворих		Доплерометричні параметри (a. segmentalis)					
		Усереднені показники правої та лівої нирок					
		Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR	Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR
		Вихідні дані			Через 6 місяців		
Здорові (n=20)		47,33 ± 3,12	24,72± 2,18	0,56 ± 0,04	47,33 ± 1,12	24,72± 2,18	0,56 ± 0,04
Контроль	ХХН I-II	47,30 ± 2,42	23,05± 2,11	0,64 ± 0,02*	46,90 ± 1,13	22,01± 2,02	0,65 ± 0,06*
	ХХН III	44,11 ± 2,13	22,02± 2,27	0,75 ± 0,05*	42,85 ± 1,12*	21,32± 2,14*	0,77 ± 0,02*
	ХХН IV	42,16 ± 1,55*	21,02± 1,17*	0,85 ± 0,04*	42,00 ± 1,15*	20,03± 1,10*	0,86 ± 0,02*
Група дослідження	ХХН I-II	41,20 ± 2,22*	21,00± 2,12*	0,64 ± 0,01*	41,07 ± 2,11*	20,01± 2,14*	0,66 ± 0,01**
	ХХН III	40,81 ± 2,15*	20,04± 2,17*	0,79 ± 0,03*	40,14 ± 2,12*	19,89± 2,12*	0,80 ± 0,03**
	ХХН IV	39,16 ± 2,15 **	19,12± 2,12*	0,71 ± 0,02 **	38,10 ± 2,12* ×	18,01± 1,23*	0,95 ± 0,03 **
Примітки: * - p<0,05 при порівнянні з нормою × - p<0,05 при порівнянні з вихідними даними							

У порівнянні з вихідними даними у пацієнтів групи контролю через 6 місяців не було різниці значень показників ні в одній групі (p>0,05). А в групах дослідження не було різниці з вихідними показниками Vs та Vd у пацієнтів з ХХН I-II та III ст, відповідно (p>0,05), але значення IR вірогідно

відрізнялися від вихідних даних в усіх групах дослідження порівняно з вихідними даними ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ХХН IV ст всі доплерографічні показники кровообігу нирок значно відрізнялися від вихідних рівнів ( $p < 0,05$ ).

Через 1 рік дослідження ситуація погіршилася, кровоплин у судинах нирок ще більше сповільнився, а IR підвищився (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 - Кількісна характеристика кровотоку ниркових судин у обстежених здорових осіб через 1 рік (n,  $M \pm m$ )

Групи хворих		Доплерометричні параметри (a. segmentalis)					
		Усереднені показники правої та лівої нирок					
		Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR	Vs (см/сек)	Vd (см/сек)	IR
		Через 6 місяців			Через 1 рік		
Здорові (n=20)		47,33 ± 3,12	24,72 ± 2,18	0,56 ± 0,04	47,33 ± 1,12	24,72 ± 2,18	0,56 ± 0,04
Контроль	ХХН I-II	46,90 ± 1,13	22,01 ± 2,02	0,65 ± 0,06*	45,95 ± 1,12*	21,05 ± 1,02*	0,67 ± 0,05*
	ХХН III	42,85 ± 1,12*	21,32 ± 2,14*	0,77 ± 0,02*	40,15 ± 2,13*	20,12 ± 1,15*	0,79 ± 0,02*
	ХХН IV	42,00 ± 1,15*	20,03 ± 1,10*	0,86 ± 0,02*	39,23 ± 1,17**	19,03 ± 1,12*	0,89 ± 0,01**
Група дослідження	ХХН I-II	41,07 ± 2,11*	20,01 ± 2,14*	0,66 ± 0,01**	37,05 ± 1,01**	18,01 ± 1,03*	0,71 ± 0,01**
	ХХН III	40,14 ± 2,12*	19,89 ± 2,12*	0,80 ± 0,03*	36,81 ± 1,11**	17,37 1,14*	0,84 ± 0,02**
	ХХН IV	38,10 ± 2,12*	18,01 ± 1,23*	0,95 ± 0,03 *	35,00 ± 1,05**	15,45 ± 1,13**	0,99 ± 0,02 **
Примітки: * - $p < 0,05$ при порівнянні з нормою * - $p < 0,05$ при порівнянні з 6-місячними даними							

З таблиці 4.4 видно вірогідну різницю значень усіх груп (контролю та дослідження) 1-річних доплерографічних даних з нормальними величинами ( $p < 0,05$ ), чого не було через 6 місяців.

При порівнянні 1-річних з 6-місячними даними у групах контролю спостерігалася вірогідна різниця тільки рівнів  $V_s$  та  $IR$  у хворих з ХХН IV ст, відповідно ( $p < 0,05$ ).

В основних групах дослідження через 1 рік порівняно з 6-місячними даними вірогідності не було тільки серед показників  $V_d$  у хворих на ХХН I-II та III ст, відповідно ( $p > 0,05$ ). Усі решта доплерографічних показників через 1 рік достовірно відрізнялися від відповідних даних 6-місячного дослідження ( $p < 0,05$ ).

Як видно з дослідження у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу показники кровоплину у нирках та  $IR$  судин нирок значно погіршені, напевно, внаслідок швидко прогресуючих фіброзуючих та склерозуючих процесів.

Протягом 1 року доплерографічні показники у групах контролю змінювалися значно повільніше, ніж у групах дослідження, як показано в таблицях 4.3 та 4.4. Тому визначувані нами показники якості кровообігу нирок можна вважати неінвазивними маркерами прогнозу швидкого прогресування ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

*Резюме.* Під впливом оксидативного стресу відбуваються негативні зміни структури та функцій клітинних мембран клітин організму, зокрема еритроцитів, що призводить до зниження їх функціональної активності та збільшення кількості змінених форм еритроцитів, а також посиленого лізису, що, звичайно, зумовлює розлади мікроциркуляції.

У нашому дослідженні доведено, що доказом цього є зниження індексу деформабельності еритроцитів, збільшення показника відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та підвищення пероксидного гемолізу еритроцитів.

Відмічено зниження рівнів ІДЕ на 15% ( $p < 0,05$ ), підвищення ВВЕС на 19% ( $p < 0,05$ ), підвищення ПГЕ на 13% ( $p < 0,05$ ) проти відповідних груп контролю. Через 1 рік виявлено найбільше зростання рівня ВВЕС у III групі на 25% проти вихідного рівня ( $p < 0,05$ ), у III групі контролю – на 9% ( $p < 0,05$ ). Показники ІДЕ та ПГЕ відповідно зросли порівняно з вихідними даними на 15% ( $p < 0,05$ ), у групах контролю відповідно на 9 та 13% ( $p < 0,05$ ). Усі показники достовірно відрізнялися від груп контролю ( $p < 0,05$ ). Рівень ВВЕС корелював з показниками ШКФ ( $r = -0,75$ ) ( $p < 0,05$ ) та добової протеїнурії ( $r = 0,58$ ) ( $p < 0,05$ ). Найбільш значимі зміни цих показників спостерігаються у хворих на ХХН III та IV стадій, що перенесли коронавірусну хворобу, з такими нозологічними формами захворювання як ГН, ТН, а особливо, з ДХН.

Дослідження кровоплину нирок доводить значне погіршення кровообігу нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу з прогресуванням протягом 1 року спостереження. На нашу думку, це відбувається внаслідок швидко прогресуючих фіброзуючих та склерозуючих процесів в нирках. Про це говорить зростання показників ІР судин нирок.

Протягом 1 року доплерографічні показники у групах контролю змінювалися значно повільніше, ніж у групах дослідження, Тому визначувані нами показники якості кровообігу нирок можна вважати неінвазивними маркерами прогнозу швидкого прогресування ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Зуб ЛО, Горбан БВ, Буздуган ІО. Морфофункціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):106-11. doi. 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17

2. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, с.163-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
3. Zub LO Horban BV Morpho-functional properties of erythrocytes as a marker of the progress of kidney injuries in patients who had coronavirus disease; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 May 20-22, Athens. Greece 2024, с.233-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*



**Розділ 5**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ  $\beta_2$ - МІКРОГЛОБУЛІНУ  
КРОВІ ТА СЕЧІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ  
ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ**

Нами проведено дослідження вмісту бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу.

В результаті проведених досліджень нами виявлено зростання рівня  $\beta_2$ -мкг в крові і сечі досліджуваних хворих (табл. 5.1).

З таблиці 5.1 видно підвищення вмісту  $\beta_2$ -мкг крові у всіх хворих групи дослідження ( $p < 0,05$ ), окрім контролю I групи ( $p > 0,05$ ), у яких ниркові порушення розвивалися повільніше.

Усі решта показників відрізнялися від відповідних даних здорових осіб ( $p < 0,05$ ) та при порівнянні з контролем кожної групи ( $p < 0,05$ ), а також спостерігалися достовірні відмінності при порівнянні даних I і II ( $p < 0,05$ ) та II і III груп ( $p < 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що вміст  $\beta_2$ -мкг сечі вже, навіть у I групі відрізнявся від норми ( $p < 0,05$ ), на відміну від відповідних показників крові цієї групи контролю.

Це вказує на те, що показник  $\beta_2$ -мкг сечі у більшій мірі характеризує стан нирок у пацієнтів. Але ж, звичайно, вміст  $\beta_2$ -мкг сечі вірогідно відрізнявся між відповідними показниками I та II груп дослідження, та був значно вищим у II групі ( $p < 0,05$ ).

Відмічено також достовірні відмінності при порівнянні даних II та III груп з відповідними показниками I групи дослідження ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, збільшення рівня  $\beta_2$ -мкГ в крові усіх досліджуваних хворих, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, свідчить про виражені зрушення у клубочковому апараті нирок, значні пошкодження мембран ниркових клубочків та пошкодження каналцевих структур.

Таблиця 5.1. - Характеристика вмісту  $\beta 2$ -мкг крові та сечі у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу (n,  $M \pm m$ )

Показники	Групи дослідження						
	Здорові (n=20)	I група	Контроль I	II група	Контроль II	III група	Контроль III
		ХХН I-II ст (n=39)	ХХН I-II ст (n=22)	ХХН III ст (n=34)	ХХН III ст (n=21)	ХХН IV ст (n=29)	ХХН IV ст (n=19)
В2-мкг крові (мкг/мл)	1,37±0,02	1,51±0,05*/**	1,39±0,05	1,78±0,02*/***/**°	1,69±0,02*	1,85±0,03*/**°/**x	1,71±0,02*
В2-мкг сечі (мкг/мл)	0,19±0,03	0,32±0,04*	0,25±0,04*	1,24±0,03*/***/**°	1,15±0,03*	1,41±0,04*/**°/**x	1,29±0,03*
*- p <0,05 відносно норми **- p <0,05 контроль I відносно групи I ***- p <0,05 контроль II відносно групи II *°- p <0,05 контроль III відносно групи III **° - p <0,05 група II відносно групи I * x - p <0,05 група III відносно групи II							

Це може відбуватися як за рахунок наслідків вірусного ураження, так і через пришвидшення прогресування ХХН. Із зростанням стадії ХХН, вищевказані зміни посилювалися.

Відмічені нами зміни значень показників  $\beta 2$ -мкг в сечі вказують на досить швидке прогресування інтерстиціальних патологічних змін у хворих з ХХН після перенесеного COVID-19.

Під час дослідження  $\beta 2$ -мкг крові та сечі хворих у розподілених нозологічних групах, нами виявлено значні зміни їх динаміки, що неоднаково відрізнялися як у нозологіях, так і у групах ХХН.

Так, з рисунку 5.1 видно, що вірогідне підвищення показників  $\beta 2$ -мкг крові у хворих на ПН, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, спостерігалось у I та II групах дослідження – відповідно  $1,41 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $1,58 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними здорових осіб. III група відсутня тому, що хворих на ПН не було у групі з ХХН IV стадії.

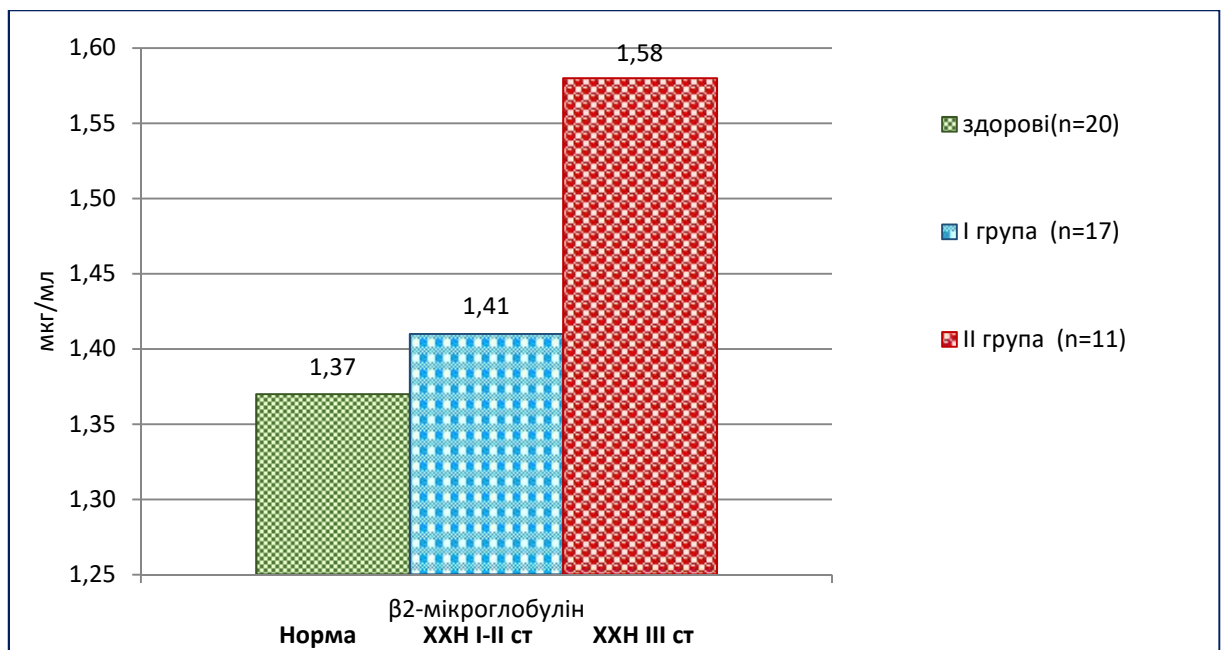


Рис. 5.1. Динаміка вмісту  $\beta 2$ -мкг в крові у хворих на ХХН з ПН, що перенесли коронавірусну хворобу.

В дану групу могли б входити хворі на ПН, але із супутньою патологією (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет серцева недостатність і

т.д.), але у критерії включення пацієнтів до нашого дослідження не увійшли хворі з такою коморбідною патологією, яка могла б сприяти тому, що хворі з ПН могли б опинитися у III групі дослідження.

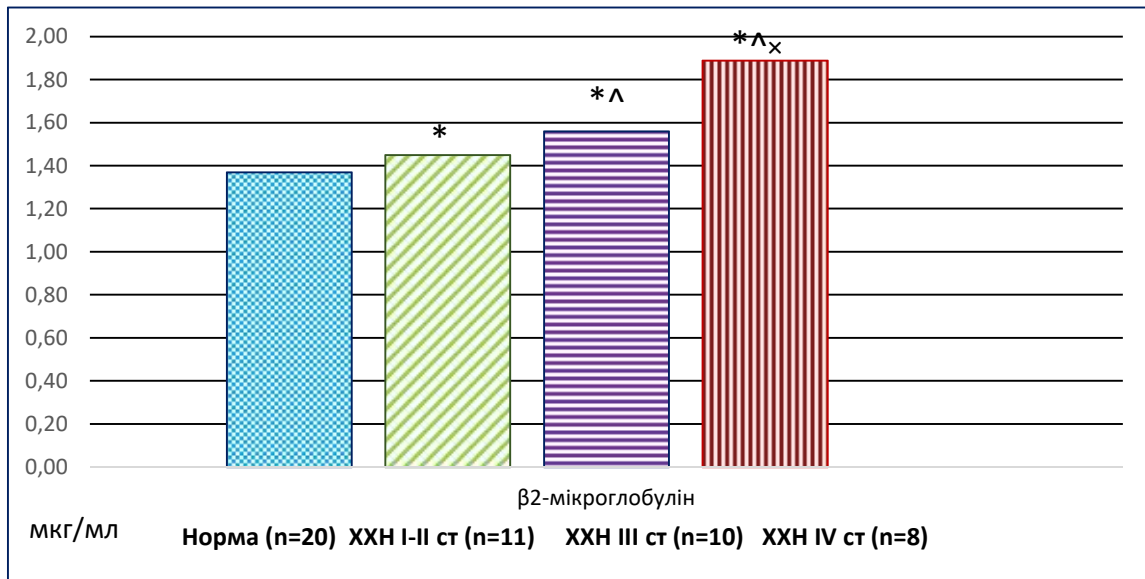


Рис. 5.2. Динаміка вмісту β2-мкг в крові у хворих з ГН, що перенесли коронавірусну хворобу

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових

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

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

На рисунку 5.2 показано, що за наявності у хворих на ХХН ГН після перенесеного COVID-19 відбулися більш глибокі зміни, що проявилися вірогідним підвищенням показників β2-мкг в крові у пацієнтів I (ХХН I-II ст), II (ХХН III ст) та III (ХХН IV ст) груп дослідження у порівнянні з їх нормальними значеннями – відповідно –  $1,45 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ),  $1,56 \pm 0,04$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $1,89 \pm 0,03$  мкг/мл, що у всіх групах відповідало ( $p < 0,05$ ).

З рисунка 5.3 видно, що у пацієнтів на ХХН з наявною ДХН, які перенесли коронавірусну хворобу, показники β2-мкг в крові значно підвищені навіть у I групі дослідження ( $p < 0,05$ ), далі це набуває ще більшого росту порівняно з нормальними величинами, що відповідно склало:  $1,58 \pm 0,02$

мкг/мл,  $1,79 \pm 0,03$  мкг/мл та  $1,95 \pm 0,04$  мкг/мл, що у всіх групах відповідало ( $p < 0,05$ ).

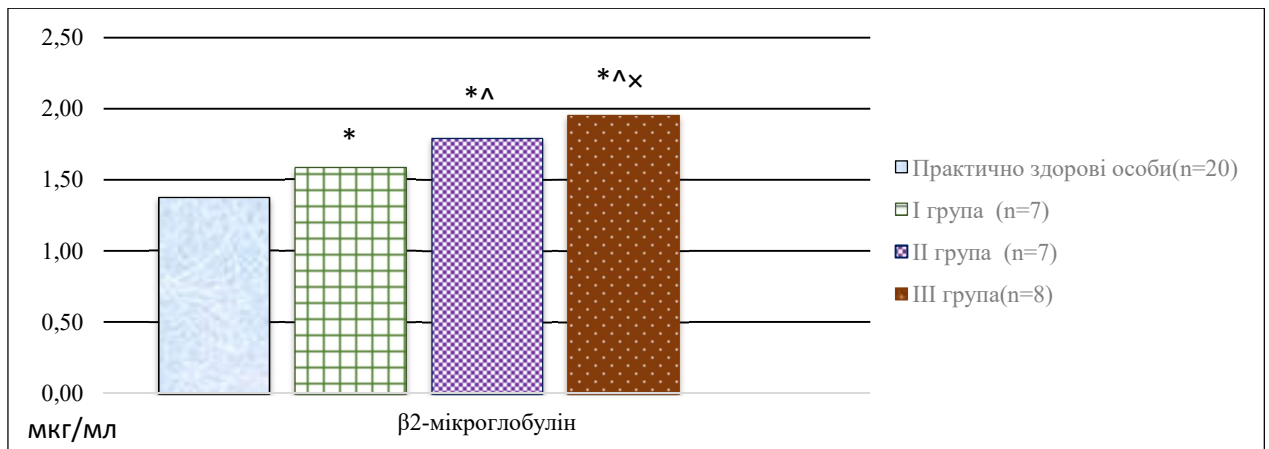


Рис. 5.3. Динаміка вмісту β2-мкг в крові у хворих з ДХН, що перенесли коронавірусну хворобу

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових

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

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

Подібним чином відбувалися зміни показників β2-мкг в сечі у нозологічних групах хворих, які перенесли COVID-19. Так, показники β2-мкг в сечі вірогідно зростали у пацієнтів усіх нозологічних форм захворювання з наявністю ХХН.

Але були, все ж, відмінності. Якщо у хворих на ПН вірогідні зміни даного показника виникали за наявності ХХН-III ст ( $0,30 \pm 0,02$  мкг/мл) ( $p < 0,05$ ) проти норми ( $0,19 \pm 0,03$  мкг/мл), то у пацієнтів з ГН та ДН вірогідні зміни вмісту β2-мкг вже фіксувалися у I групі хворих, тобто у пацієнтів з ХХН-I-II ст і відповідно складали: ГН -  $0,29 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) та при ДН -  $0,31 \pm 0,02$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

У решти груп хворих на ГН, що перенесли COVID-19, показники β2-мкг в сечі мали наступні значення відповідно до груп: II група -  $0,95 \pm 0,04$  мкг/мл, що у порівнянні з нормою було вірогідним ( $p < 0,05$ ), III група -  $1,25 \pm 0,02$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

Серйозна ситуація з приводу підвищення вмісту  $\beta 2$ -мкг в сечі була у групи хворих з ДН. Так, відповідно до груп ХХН: I група -  $0,31 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), II група -  $0,99 \pm 0,02$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), III група -  $1,32 \pm 0,04$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.4).

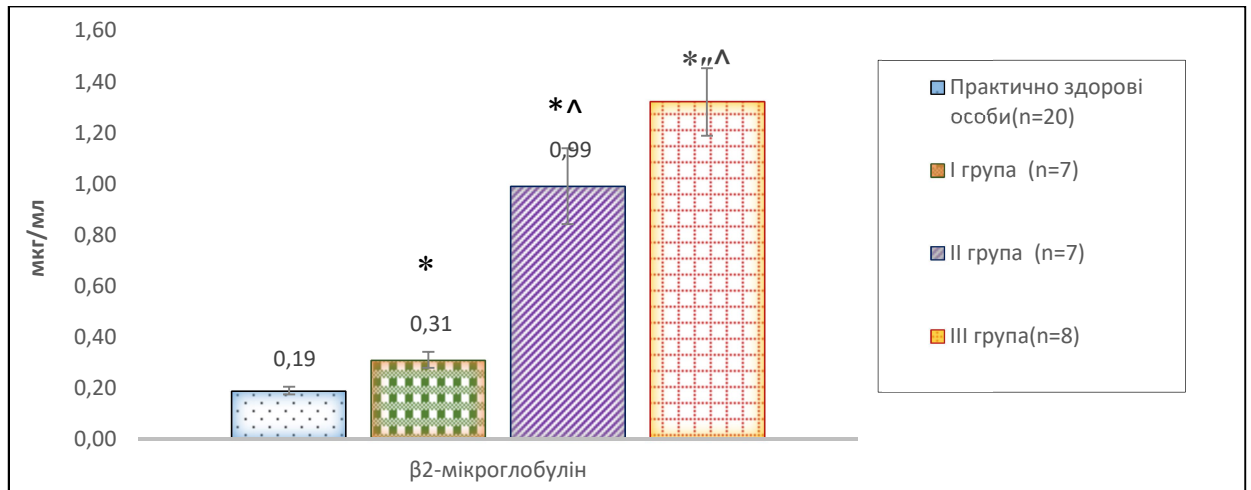


Рис. 5.4. Динаміка вмісту  $\beta 2$ -мкг в сечі у хворих з ДХН, що перенесли коронавірусну хворобу

Примітка: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з групою здорових  
 ^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними I групи  
 ^^ -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними II групи

Отримано цікаві дані у групі з ТН, що показали найвищий рівень  $\beta 2$ -мкг в сечі у даній нозологічній групі (рис 5.5).

З рисунка видно, що показники  $\beta 2$ -мкг в сечі різко збільшувалися протягом року. Була велика різниця у кожній групі з нормою ( $p < 0,001$ ), з вихідними даними ( $p < 0,001$ ), з шестимісячними даними проти 1 річних значень ( $p < 0,05$ ).

Цікаво, що у кожній групі дослідження рівень  $\beta 2$ -мкг в сечі хворих з ТН вірогідно відрізнявся від відповідних даних усіх решти нозологічних груп ( $p < 0,05$ ), навіть групи з ДХН ( $p < 0,05$ ), окрім ХХН IV ст ( $p > 0,05$ ), де рівні  $\beta 2$ -мкг в сечі були подібними, а через 1 рік також відрізнялися ( $p < 0,05$ ), і це стосується тільки постковідних пацієнтів.

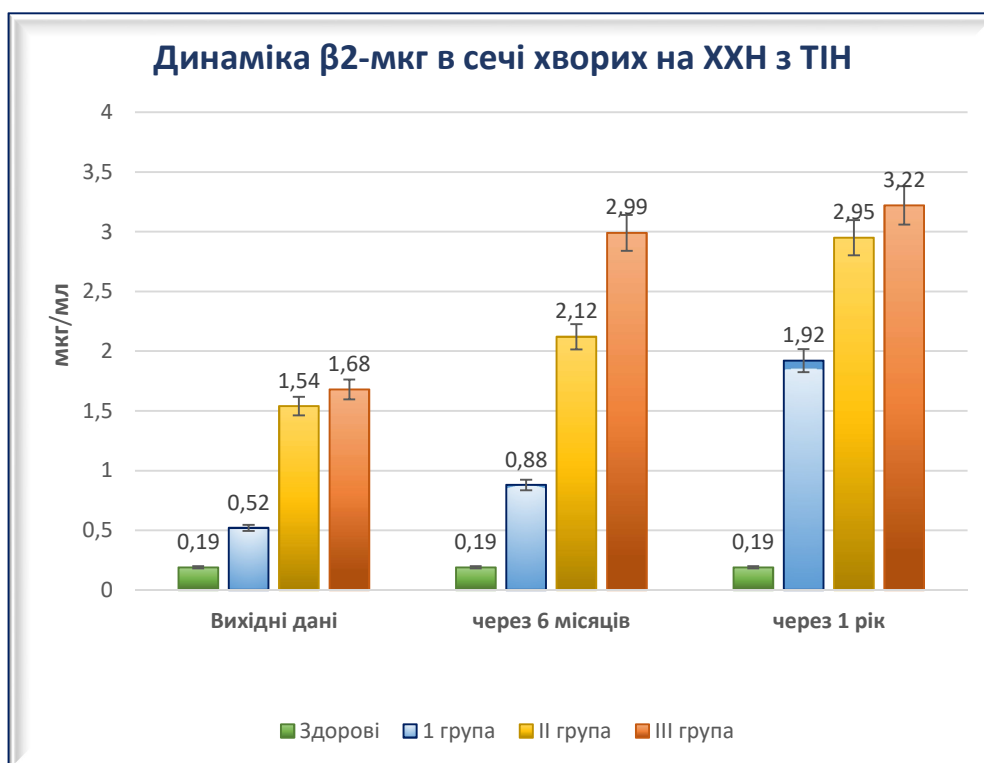


Рис. 5.5. Динаміка вмісту  $\beta 2$ -мкг в сечі у хворих з ТІН, що перенесли коронавірусну хворобу.

При проведенні дослідження кореляційних зв'язків, нами виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями  $\beta 2$ -мкг сечі та ШКФ ( $r=-0,65$ ) ( $p<0,05$ ) (рис.5.6).

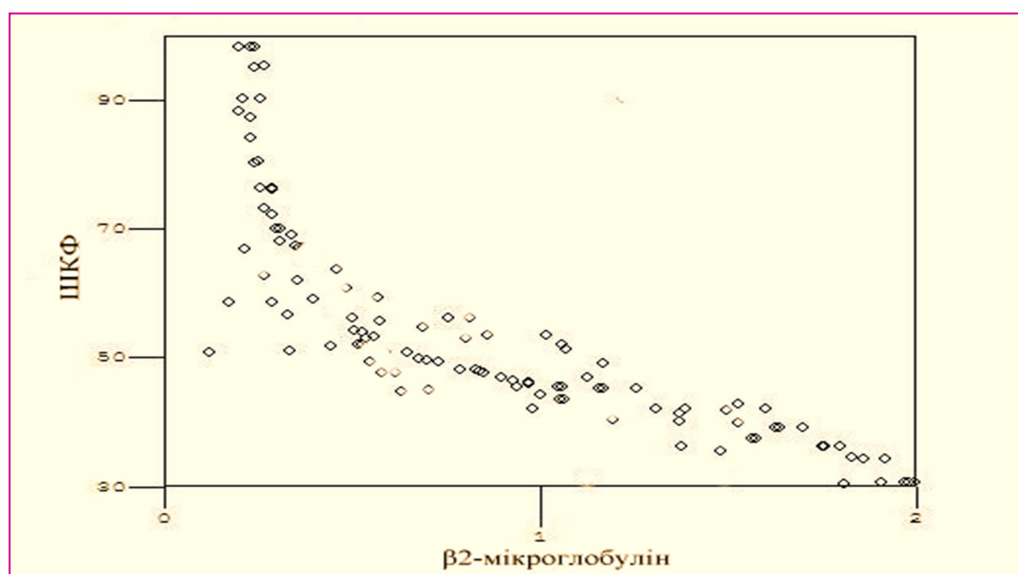


Рис. 5.6. Кореляційний зв'язок між показниками  $\beta 2$ -мкг сечі та ШКФ у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу



Це доводить, що вміст  $\beta_2$ -мкг в сечі хворих на ХХН має велике значення для процесів фільтрації в нирках, а як відомо, ШКФ є основним показником, за яким визначають стадію хронічної хвороби нирок.

Також досліджено зв'язок між показниками  $\beta_2$ -мкг сечі та добової протеїнурії (рис.5.7).

Так, з даних рисунку 5.7 видно сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем  $\beta_2$ -мкг сечі та добової протеїнурії ( $r=0,75$ ) ( $p<0,05$ ).

Тобто, показник  $\beta_2$ -мкг сечі, завдяки виявленій даній кореляції, може вказувати на природу швидкого прогресування ХХН, що проявляється у вираженому запаленні, що перебігаючи довгий період часу стає причиною подальшого зниження функції нирок, адже багато показників добової протеїнурії були складовою частиною нефротичного синдрому пацієнтів, який важко піддавався медикаментозній корекції, що проводилася згідно уніфікованого протоколу лікування.

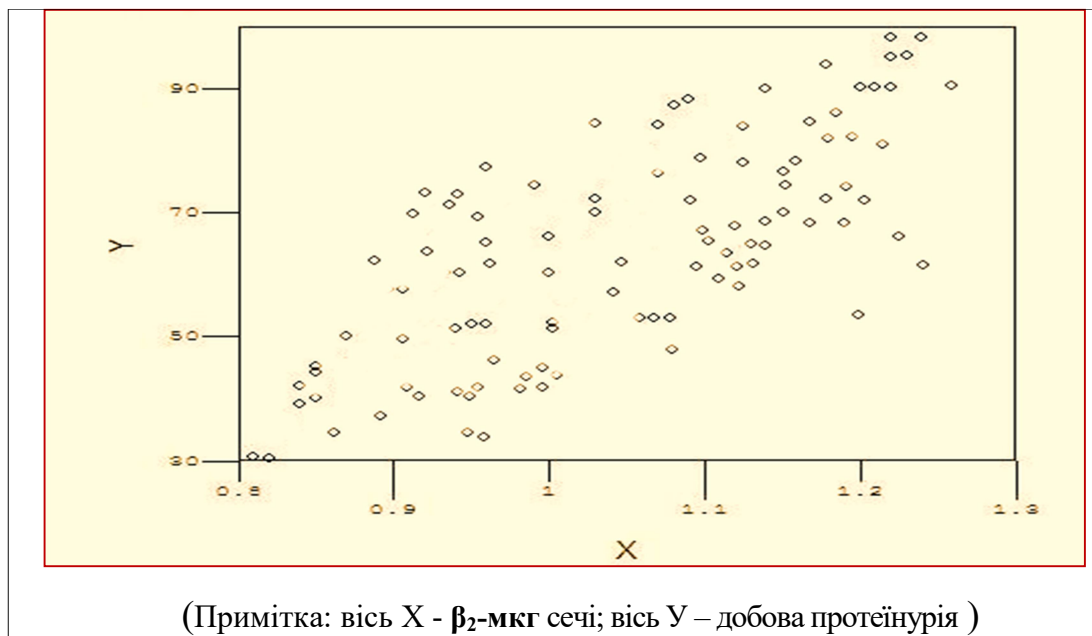


Рис. 5.7. Кореляційний зв'язок між показниками  $\beta_2$ -мкг сечі та добовою протеїнурією у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Нами проведено аналіз показників  $\beta 2$ -мкг крові та сечі у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологічних форм хронічної хвороби нирок.

З таблиці 5.2 видно, що переважно і тільки у хворих на ПН не було вірогідності при деяких порівняннях.

Так, при порівнянні вихідних показників хворих на ПН I групи з показниками здорових осіб, не було різниці у їх значеннях ( $p > 0,05$ ). А також при порівнянні цієї ж нозологічної групи у I основній групі показників 6-місячного обстеження з вихідними даними, не спостерігалось вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Також при порівнянні показників  $\beta 2$ -мкг крові хворих на ПН у II основній групі не спостерігали значної різниці значень ( $p > 0,05$ ). І, знову ж таки, пацієнти з ПН не увійшли до III групи, так як при відборі хворих до дослідження, таких пацієнтів без додаткових коморбідних станів не було. Це і не дивно, так, як при відсутності інших супутніх чи коморбідних станів у таких хворих, а також при відповідній комплаентності даних пацієнтів, відсутності рецидивів запалення, пієлонефрит прогресує найповільніше серед вищевказаних нозологічних станів.

У всіх інших випадках спостерігали достовірну різницю при порівнянні показників  $\beta 2$ -мкг крові та сечі з нормою ( $p < 0,05$ ), вихідними даними ( $p < 0,05$ ), та при порівнянні 1-річних даних з показниками 6-місячного дослідження ( $p < 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що при проведенні порівняльної характеристики показників  $\beta 2$ -мкг сечі, навіть у хворих на ПН I основної групи, різниця була вірогідною ( $p < 0,05$ ). Так, зміни, які відбуваються в сечі досліджуваних нами пацієнтів, є показовими для того, щоб були зроблені правильні висновки з даного дослідження.

Таблиця 5.2 – Характеристика показників  $\beta_2$ -мкг крові та сечі у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологій (n, M $\pm$ m)

Групи хворих		$\beta_2$ -мкг у різні періоди обстеження (мкг/мл)					
		Вихідні значення		Через 6 місяців		Через 1 рік	
		В2-мкг крові	В2-мкг сечі	В2-мкг крові	В2-мкг сечі	В2-мкг крові	В2-мкг сечі
Здорові (n=20)		1,37 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,02	1,37 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,02	1,37 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,02
ХХН I-II СТ (n=39)	ГН (n=11)	1,51 $\pm$ 0,02*	0,32 $\pm$ 0,02*	1,78 $\pm$ 0,02**	1,44 $\pm$ 0,03**	1,85 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	1,52 $\pm$ 0,04** <sup>o</sup>
	ПН(n=17)	1,39 $\pm$ 0,02	0,25 $\pm$ 0,01*	1,40 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,01*	1,49 $\pm$ 0,02* <sup>o</sup>	0,32 $\pm$ 0,01* <sup>o</sup>
	ДХН (n=6)	2,18 $\pm$ 0,02*	0,43 $\pm$ 0,02*	2,27 $\pm$ 0,01**	1,45 $\pm$ 0,02**	2,41 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	1,56 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
	ТІН (n=9)	1,55 $\pm$ 0,02*	0,39 $\pm$ 0,01*	1,81 $\pm$ 0,02**	1,33 $\pm$ 0,01**	1,87 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>	1,52 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>
ХХН III СТ (n=34)	ГН (n=10)	1,89 $\pm$ 0,01*	1,54 $\pm$ 0,04*	1,97 $\pm$ 0,02**	1,59 $\pm$ 0,02**	2,15 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	1,71 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
	ПН(n=11)	1,42 $\pm$ 0,03*	0,38 $\pm$ 0,02*	1,48 $\pm$ 0,04**	0,49 $\pm$ 0,02**	1,62 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>	0,55 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
	ДХН(n=10)	2,28 $\pm$ 0,02*	1,65 $\pm$ 0,03*	2,43 $\pm$ 0,04**	1,87 $\pm$ 0,03**	2,57 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	1,98 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
	ТІН (n=6)	1,91 $\pm$ 0,03*	0,42 $\pm$ 0,02*	1,98 $\pm$ 0,02**	1,49 $\pm$ 0,02**	2,01 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	1,99 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
ХХН IV СТ (n=29)	ГН (n=8)	2,21 $\pm$ 0,01*	1,69 $\pm$ 0,02*	2,85 $\pm$ 0,03**	1,77 $\pm$ 0,02**	3,16 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>	1,99 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
	ПН (n=0)	-	-	-	-	-	-
	ДХН n=10)	2,37 $\pm$ 0,05*	1,88 $\pm$ 0,03*	2,89 $\pm$ 0,04**	2,16 $\pm$ 0,02**	3,24 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>	2,42 $\pm$ 0,03** <sup>o</sup>
	ТІН (n=4)	2,24 $\pm$ 0,01*	1,78 $\pm$ 0,02*	2,91 $\pm$ 0,02**	1,99 $\pm$ 0,02**	3,12 $\pm$ 0,04** <sup>o</sup>	3,47 $\pm$ 0,02** <sup>o</sup>
Примітки	* - p<0,05 у порівнянні з нормою; <sup>o</sup> - нема різниці; x - p<0,05 у порівнянні з вихідними даними; o - p<0,05 у порівнянні з 6-місячними даними						

*Резюме.* Таким чином, проведені нами дослідження впливу наслідків перенесеної коронавірусної хвороби середнього ступеня важкості на прогресування ХХН продемонстрували виражений негативний вплив на швидкість погіршення функціонального стану нирок зі зниженням ШКФ. Вміст  $\beta_2$ -мкг в крові та сечі має значні характерні зміни та залежить від прогресування ХХН і є найбільш вираженою у хворих з ХХН III- IV стадії, що за наявності ДХН та ТІН проявляється найбільше і свідчить про суттєве пошкодження ниркової тканини, як клубочків, так і інтерстицію нирок.

Показник  $\beta_2$ -мкг сечі, завдяки виявлених нами кореляційних зв'язків з основними факторами прогресування хвороб нирок, може вказувати на природу швидкого прогресування ХХН, що проявляється у вираженому запаленні, що перебігаючи довгий період часу стає причиною подальшого зниження функції нирок, адже багато показників добової протеїнурії були складовою частиною нефротичного синдрому пацієнтів, який важко піддавався медикаментозній корекції, що проводилася згідно уніфікованого протоколу лікування.

З результатів даного дослідження видно, що вміст  $\beta_2$ -мкг в крові та сечі є високочутливим маркером виявлення прогресуючого перебігу хвороби нирок після перенесеної коронавірусної хвороби середнього ступеня важкості.

Даний маркер може використовуватись для покращання прогнозу та уточнення діагностики прогресування ХХН у хворих які перенесли COVID-19. Особливе значення даний маркер має у прогнозуванні прогресуючого перебігу ДХН та ТІН.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Горбан БВ, Зуб ЛЮ Характеристика вмісту  $\beta_2$  мікроглобулін крові та сечі з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу; Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта

технології і суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2023 Кві 11.04.2023 Житомир 2023, с.35

2. Зуб ЛО, Горбан БВ. Динаміка вмісту  $\beta$ 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):16-21. doi. 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03
3. Зуб ЛО, Горбан БВ матеріали доповіді «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу»; Національна конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» 2024 5-6 Жов, м. Чернівці.

## Розділ 6

### ОСОБЛИВОСТІ ДИСБАЛАНСУ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА ФАКТОРІВ РОСТУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ

#### 6.1. Характеристика порушень балансу про- та протизапальних цитокінів у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вважаючи на вищевказане, наступним нашим завданням було охарактеризувати дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові та сечі хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.

В результаті проведених досліджень вмісту досліджуваних цитокінів у крові пацієнтів, було виявлено наступне (табл. 6.1).

Так, не було відмінностей тільки у контролю I проти показників групи здорових ( $p > 0,05$ ). Це можна пояснити тим, що ІЛ-6, взагалі показник вираженого запалення, а у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі з I-II стадією ХХН, в принципі могло б і не бути даних про виражений запальний процес в організмі.

Тим більше, рівень ІЛ-6 піднімався при коронавірусній інфекції в її гостру фазу, а пацієнти групи контролю I не мали даної інфекції в анамнезі.

Разом з тим, це цікаві дані тому, що пацієнти нашого дослідження перехворіли коронавірусною інфекцією середнього ступеня важкості, але, на нашу думку, виражене імунне запалення все ж, залишилося і продовжує свій руйнівний процес. Тому у решти пацієнтів цей показник вищий за норму ( $p < 0,05$ ).

Щодо рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$ , потрібно відмітити, що ці прозапальні цитокіни відреагували підвищенням у всіх групах дослідження та контролю ( $p < 0,05$ ), а найвищий вміст їх відмічено у хворих III групи, що вірогідно відрізнялося від відповідних показників I ( $p < 0,05$ ) та II груп ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.1 - Характеристика дисбалансу цитокінів крові у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу (n, M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Здорові (n=20)	I група	Контроль I	II група	Контроль II	III група	Контроль III
		ХХН I-II ст (n=39)	ХХН I-II ст (n=22)	ХХН III ст (n=34)	ХХН III ст (n=21)	ХХН IV ст (n=29)	ХХН IV ст (n=19)
ІЛ-1 <sub>β</sub> (пг/мл)	83,93±2,03	99,70±3,12*	95,42±1,15* "	114,12±4,32*^	102,22±3,85*#	129,14±3,31**	117,18±3,28*°
ІЛ-6 (пг/мл)	9,38±2,06	16,39±3,02*	14,27±1,02 "	37,52±3,03*^	25,90±2,05*#	49,73±3,03**	31,25±2,05*°
ІЛ-10 (пг/мл)	201,04±3,42	124,0±4,22*	109,34±4,09* "	114,98±3,12*^	99,39±0,12*#	101,32±3,08**	88,52±2,12*°
ФНП <sub>α</sub> (пг/мл)	44,02±4,17	75,87±6,37*	55,03±4,35* "	98,25±6,23*^	62,75±4,32*#	121,25±5,35**	83,03±4,38*°
*- p <0,05 відносно норми							синій – не відрізняється
"- p <0,05 контроль I відносно групи I							
# - p <0,05 контроль II відносно групи II							
° - p <0,05 контроль III відносно групи III							
^ - p <0,05 група II відносно групи I							
× - p <0,05 група III відносно групи II							

Таблиця 6.2 - Характеристика дисбалансу цитокінів сечі у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу (n, M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Здорові (n=20)	I група	Контроль I	II група	Контроль II	III група	Контроль III
		ХХН I-II ст (n=39)	ХХН I-II ст (n=22)	ХХН III ст (n=34)	ХХН III ст (n=21)	ХХН IV ст (n=29)	ХХН IV ст (n=19)
ІЛ-1 <sub>β</sub> (пг/мл)	4,95±1,21	16,15±1,38*	9,42±1,25* "	34,87±2,26*^	19,55±2,02*#	66,82±2,21**	28,13±0,05*°
ІЛ-6 (пг/мл)	0,23±0,12	2,38±0,10*	1,06±0,13* "	4,04±0,12*^	1,80±0,15*#	5,21±0,13**	2,05±0,11*°
ІЛ-10 (пг/мл)	10,57±1,06	7,87±1,02*	9,92±1,01 "	6,15±0,69*^	7,59±0,89*#	4,57±0,82**	7,02±1,10*°
ФНП <sub>α</sub> (пг/мл)	1,98±0,32	2,97±0,24*	1,99±0,49 "	3,55±0,12*^	2,46±0,31*#	4,70±0,12**	2,87±0,24*°
*- p <0,05 відносно норми "- p <0,05 контроль I відносно групи I # - p <0,05 контроль II відносно групи II ° - p <0,05 контроль III відносно групи III ^ - p <0,05 група II відносно групи I × - p <0,05 група III відносно групи II							синій – не відрізняється



Тобто у нашому дослідженні ці показники продемонстрували свій могутній прозапальний ефект, який був найвиразнішим у післяковідних пацієнтів III групи.

Показники ІЛ-10 крові були вірогідно зниженими у всіх групах дослідження ( $p < 0,05$ ), що підтверджувало дисбаланс у системі про- та протизапальних цитокінів.

З таблиці 6.2 можна побачити зміни тих же цитокінів у сечі досліджуваних хворих. При захворюваннях нирок, особливо таких грізних як післяковідні імуноопосередковані процеси, зміни цитокінів сечі є дуже характерними для ниркових уражень.

Так, рівень ІЛ-1 $\beta$  був вірогідно підвищений у всіх групах пацієнтів у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ), але головне, що спостерігалися відмінності між рівнями цього прозапального цитокіну між групами контролю та відповідними до них основними групами як у межах однієї (кожної) групи ( $p < 0,05$ ), так і між основними групами ( $p < 0,05$ ). Найвищим був вміст ІЛ-1 $\beta$  в сечі хворих основної III групи дослідження.

Щодо ІЛ-6, необхідно відмітити, що в сечі його рівень був вірогідно підвищений у всіх групах ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що даний цитокін є дуже показовим для патології нирок. Найвищий його рівень також спостерігався у хворих на ХХН IV ст, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вміст ІЛ-10 дуже сильно знижувався в сечі хворих III основної групи у порівнянні з усіма рештою групами ( $p < 0,001$ ), що вказує на виражений дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів. Але у I групі контролю він не відрізнявся від нормальних показників ( $p > 0,05$ ).

Рівень ФНП $\alpha$  зростав не так показово в сечі хворих та у пацієнтів I та II груп контролю не відрізнявся від норми ( $p > 0,05$ ). Але, знову ж таки, у III основній групі його вміст був найвищим у порівнянні з усіма групами ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження показали, що дослідження балансу цитокінів в сечі хворих з патологією нирок є більш показовим та точним. В крові деякі результати потребують пошуку пояснення.

Тому нами було проведено дослідження цитокінового дисбалансу в сечі пацієнтів, залежно від нозологічної форми ХХН (Рис. 6.1).

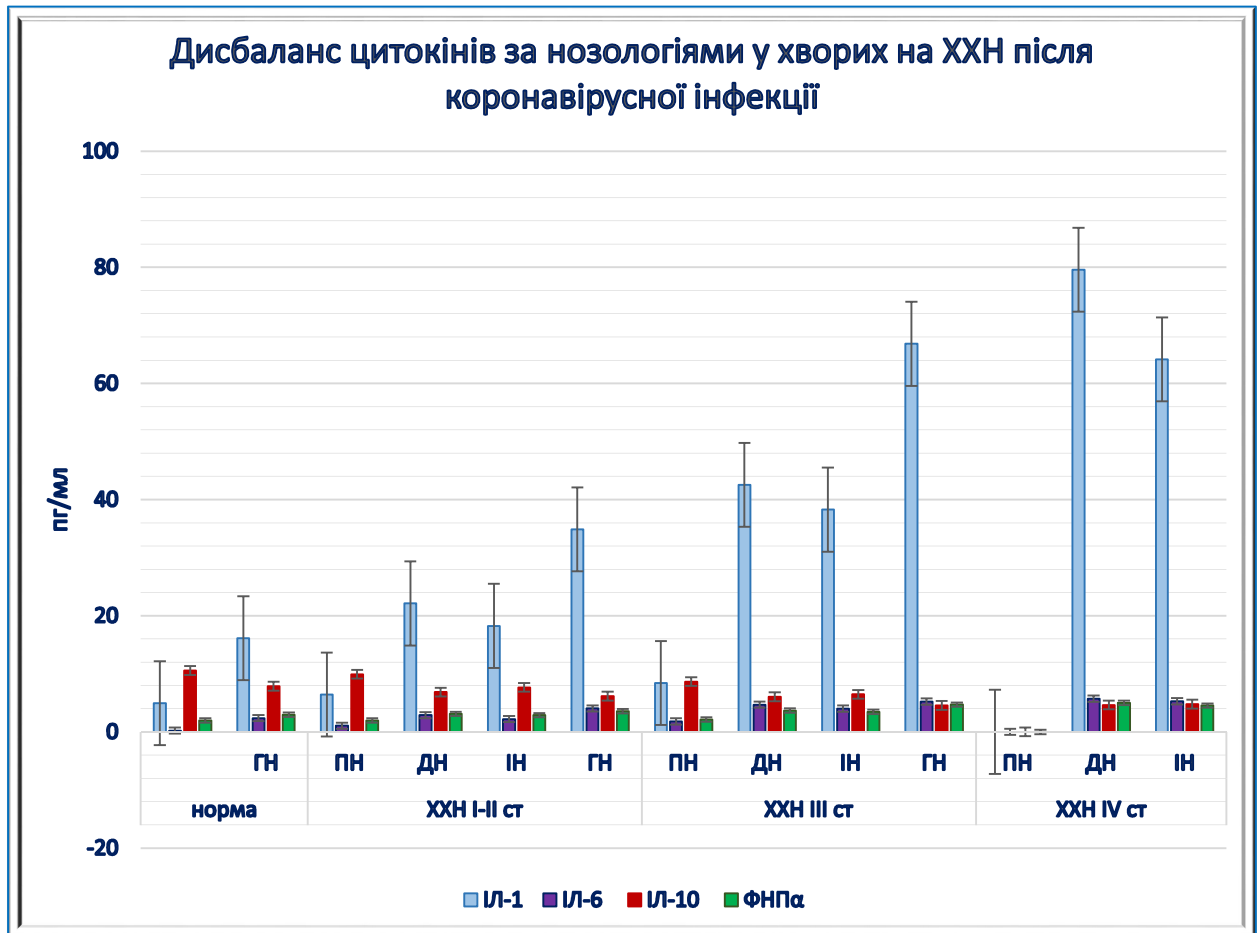


Рис.6.1 – Характеристика дисбалансу цитокінів у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологій.

З рисунку 6.1 видно, що при усіх нозологічних формах ХХН показники ІЛ-1<sub>β</sub> значно зростали в сечі хворих, і в усіх групах та нозологічних формах це було вірогідним відносно норми ( $p < 0,05$ ). Найбільш значущими в усіх групах ХХН було зростання показників в групі з ДХН ( $p < 0,001$ ). Така ж ситуація була і з ІЛ-6, найвищим його вміст був у хворих на ХХН III групи з

ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 знижувався повільно, але виражене його зниження відмічали у ІІІ групі дослідження, і найяскравіше це проявилось у хворих на ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ). Вміст ФНП<sub>α</sub> в сечі хворих був найвищим, знову ж таки, у пацієнтів ІІІ групи дослідження з ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ).

Було цікавим і в цьому дослідженні перевірити виявлені результати через 6 місяців та через 1 рік.

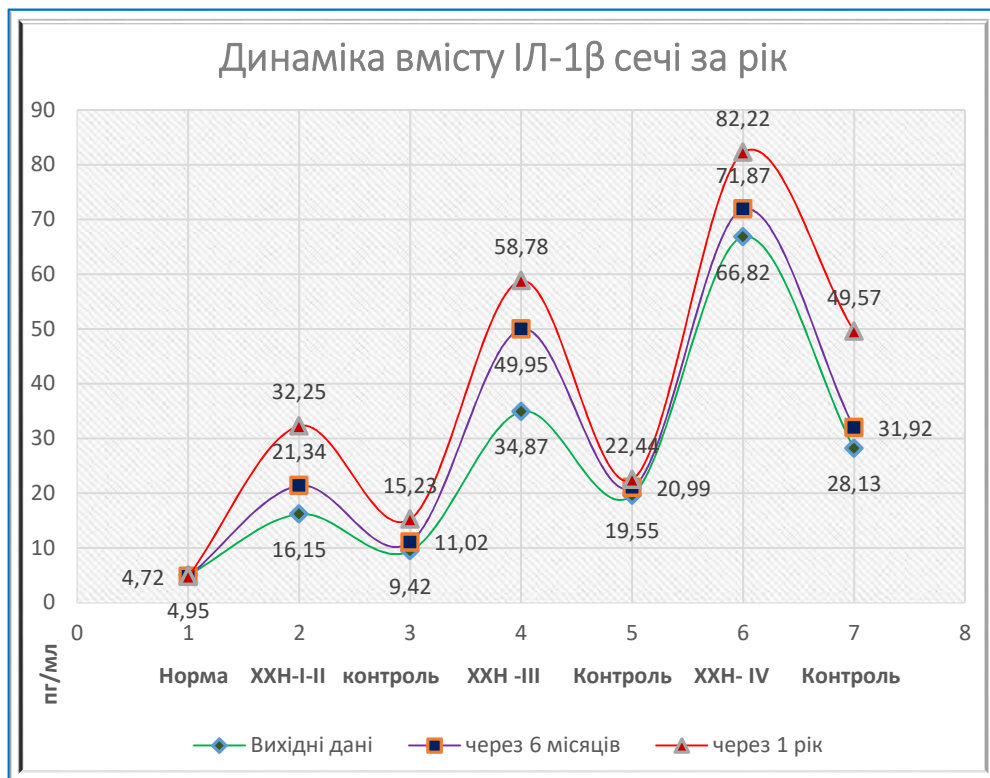


Рис.6.2 – Динаміка вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

При дослідженні вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> в сечі (рис. 6.2) видно, що протягом 1 року вміст даного цитокіну різко зростав в основних групах дослідження у порівнянні з даними відповідних контрольних груп ( $p < 0,05$ ). Особливо високі показники були в ІІІ основній групі у порівнянні з показниками даного цитокіну у І ( $p < 0,05$ ) та ІІ ( $p < 0,05$ ) групах дослідження.

При дослідженні рівнів ІЛ-6 в сечі наших пацієнтів (рис. 6.3), було виявлено таку ж тенденцію змін, як і при визначенні ІЛ-1<sub>β</sub>. Знову ж таки,

показники ІЛ-6 у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу наростали протягом року дуже стрімко, на відміну від показників даного цитокіну груп контролю. Це свідчить про те, що у післяковідних хворих з ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, продовжується виражене імунне запалення. Найвищі рівні ІЛ-6 були в III основній групі хворих, що у порівнянні з відповідною групою контролю було вірогідним ( $p < 0,05$ ).

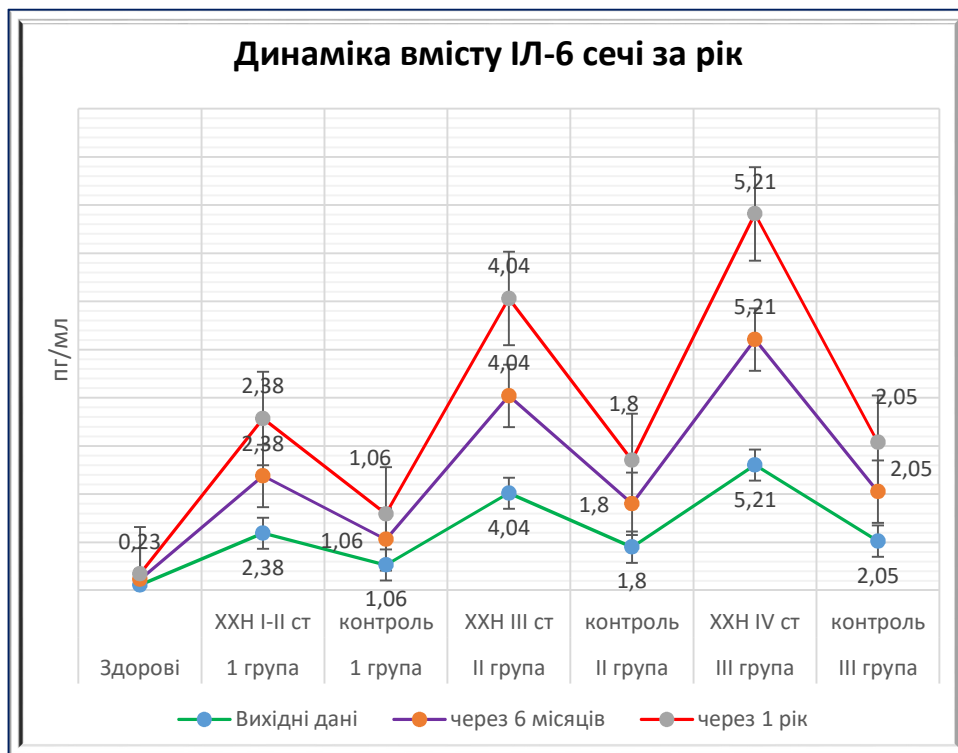


Рис.6.3 – Динаміка вмісту ІЛ-6 сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Результати дослідження вмісту ІЛ-10 в сечі хворих (рис. 6.4) показало зниження показників цього протизапального цитокіну, що підтвердило дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів.

Так, найнижчими були показники у III основній групі, тобто у хворих з ХХН IV стадії – найважчих пацієнтів нашого дослідження, що у порівнянні з вихідними даними було вірогідним ( $p < 0,001$ ), а також у порівнянні з

відповідними даними II основної групи підтверджувалася достовірність ( $p < 0,05$ ).

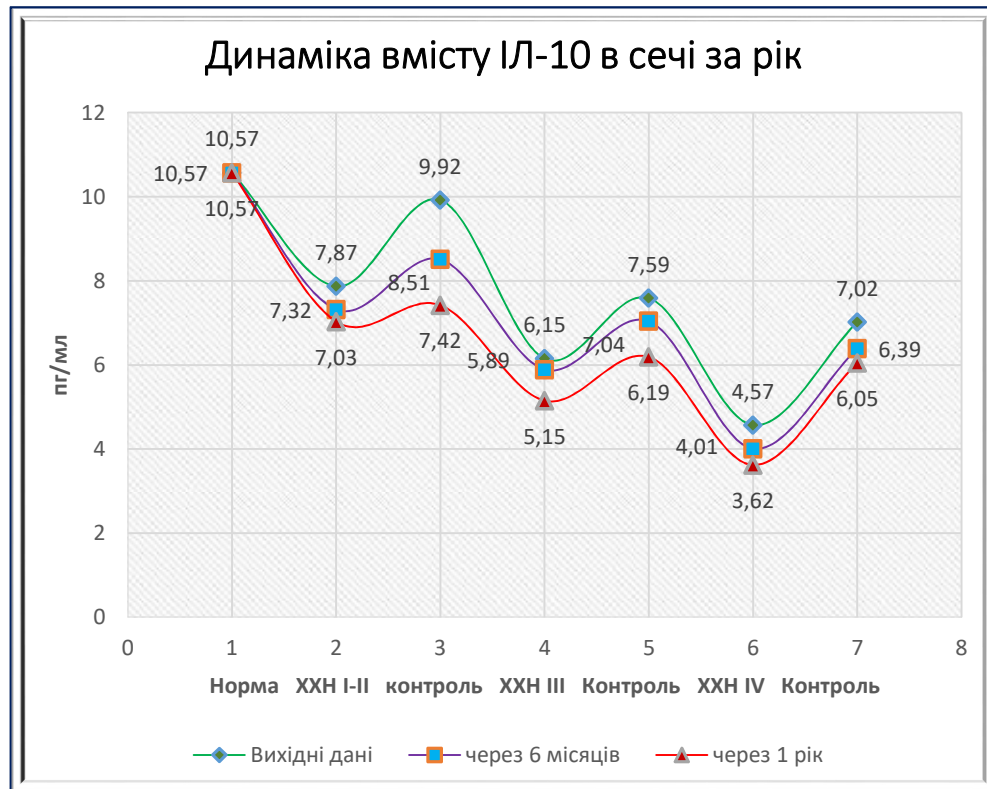


Рис.6.4 – Динаміка вмісту ІЛ-10 сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Слід відмітити, що показники усіх основних груп значно відрізнялися від відповідних даних груп контролю та були нижчими ( $p < 0,05$ ).

Це свідчить про те, що у додіалізних хворих на ХХН IV стадії дуже низький протизапальний імунний потенціал, дисбаланс цитокінів найбільш виражений, і запальний процес прогресує та призводитиме до руйнівних незворотніх змін паренхіми нирок.

І, саме в сечі дуже показово це відслідковується, що для нефрологічних хворих є дуже важливим.

В результаті визначення вмісту прозапального ФНП $\alpha$ , було відзначено зростання його значень у всіх групах досліджуваних пацієнтів (рис. 6.5). Знову ж таки, вміст цього фактора в сечі має велике значення у прогнозуванні перебігу ХХН.

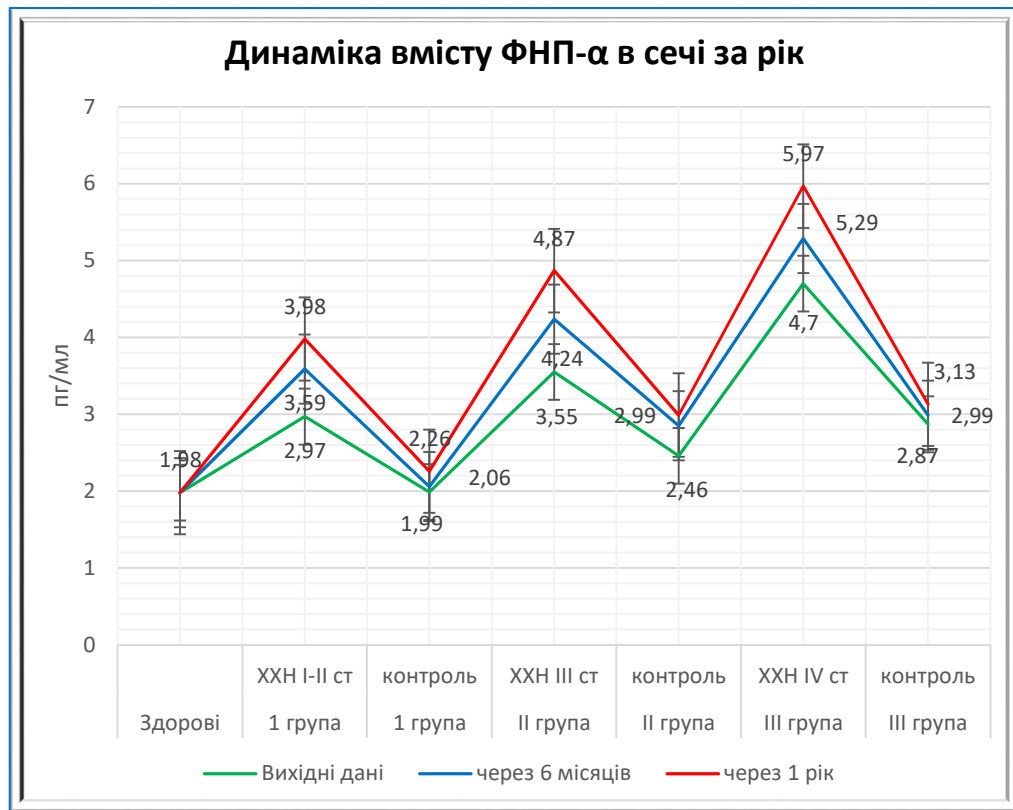


Рис.6.5 – Динаміка вмісту ФНП $\alpha$  сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Дане дослідження у часі підтверджує те, що саме значимість вмісту ФНП $\alpha$  дає більш точне уявлення про імунне запалення в нирках, ніж його вміст у крові досліджуваних хворих.

Так, з рисунку видно, що рівень даного цитокіну рівномірно зростає протягом 1 року, і в 6-місячний термін вже вірогідно відрізняється від вихідних даних, але тільки у пацієнтів основної групи ( $p < 0,05$ ).

У хворих I та II груп контролю цей показник не відрізняється від нормальних величин ( $p > 0,05$ ). З 6-місячного терміну обстеження до 1 року рівень ФНП $\alpha$  в основних групах наростає ще більше і вірогідно відрізняється від рівнів 6-місячного обстеження ( $p < 0,05$ ).

Отже, з результатів дослідження цитокинового дисбалансу можна побачити виражене прогресування імунного запалення в нирках (судячи з показників рівня цитокинів в сечі) саме у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, що в подальшому, звичайно, призведе до виражених незворотніх змін в нирках.

## **6.2. Динаміка показників ростових факторів (тканинного та судинного) ТФР- $\beta$ 1 та VEGF у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.**

Нами було досліджено динаміку VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі досліджуваних хворих, що перенесли коронавірусну хворобу (табл. 6.3).

З таблиці видно підвищення відносно норми показників крові та сечі усіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ), окрім показників VEGF крові та сечі у I групі контролю, що відповідно складало ( $p > 0,05$ ).

Можливо, це означає менш виражені судинні ураження у пацієнтів I групи контролю, що не мали в анамнезі коронавірусної хвороби.

Усі решта показники мали вірогідну різницю не тільки з нормальними величинами, але і між основними групами дослідження ( $p < 0,05$ ).

Найвищими були значення VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі в III основній групі дослідження з найважчими пацієнтами ( $p < 0,05$ ). Всередині кожної групи, тобто різниця усіх груп контролю з відповідними до них основними групами також була вірогідною в усіх випадках ( $p < 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що ТФР- $\beta$ 1 сечі виявився більш значущим та показовим при прогресуванні ХХН, ніж VEGF сечі, тому що показав зміни вже, навіть у I групі хворих, які не хворіли COVID-19, тобто, навіть у пацієнтів з мінімальними змінами він продемонстрував свою реакцію у нашому дослідженні у вигляді підвищення свого вмісту.

Тобто, ТФР- $\beta$ 1 сечі може бути дуже важливим маркером прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок, особливо у пацієнтів. Що перенесли коронавірусну хворобу.



Таблиця 6.3 -Динаміка вмісту ТФР-β1 та VEGF крові та сечі у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу (n, M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Здорові (n=20)	I група	Контроль I	II група	Контроль II	III група	Контроль III
		XXH I-II ст (n=39)	XXH I-II ст (n=22)	XXH III ст (n=34)	XXH III ст (n=21)	XXH IV ст (n=29)	XXH IV ст (n=19)
ТФР <sub>β1</sub> крові (пг/мл)	50,59±4,32	94,66±4,31*	72,53±5,01**	124,82±4,33*^	103,66±3,15*#	139,81±4,31**	119,30±3,42*°
ТФР <sub>β1</sub> сечі (пг/мл)	2,17±0,04	2,87±0,34*	2,39±0,24**	4,07±0,08*^	2,71±0,35*#	4,82±0,33**	3,05±0,03*°
VEGF крові (пг/мл)	185,5±6,51	299,0±7,82*	189,02±6,81**	375,0±9,32*^	267,0±8,31*#	395,0±6,31**	319,0±4,12*°
VEGF сечі (пг/мл)	202,18±7,71	238,01±5,33*	209,21±5,62**	374,0±6,62*^	327,5±6,63*#	388,0±5,61**	351,0±6,65*°
<p>*- p &lt;0,05 відносно норми            ** - p &lt;0,05 контроль I відносно групи I            # - p &lt;0,05 контроль II відносно групи II            ° - p &lt;0,05 контроль III відносно групи III            ^ - p &lt;0,05 група II відносно групи I            * - p &lt;0,05 група III відносно групи II</p>							

синій – не відрізняється

Нами було проведено дослідження ростових факторів VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі пацієнтів, залежно від нозологічної форми ХХН (Рис. 6.6).

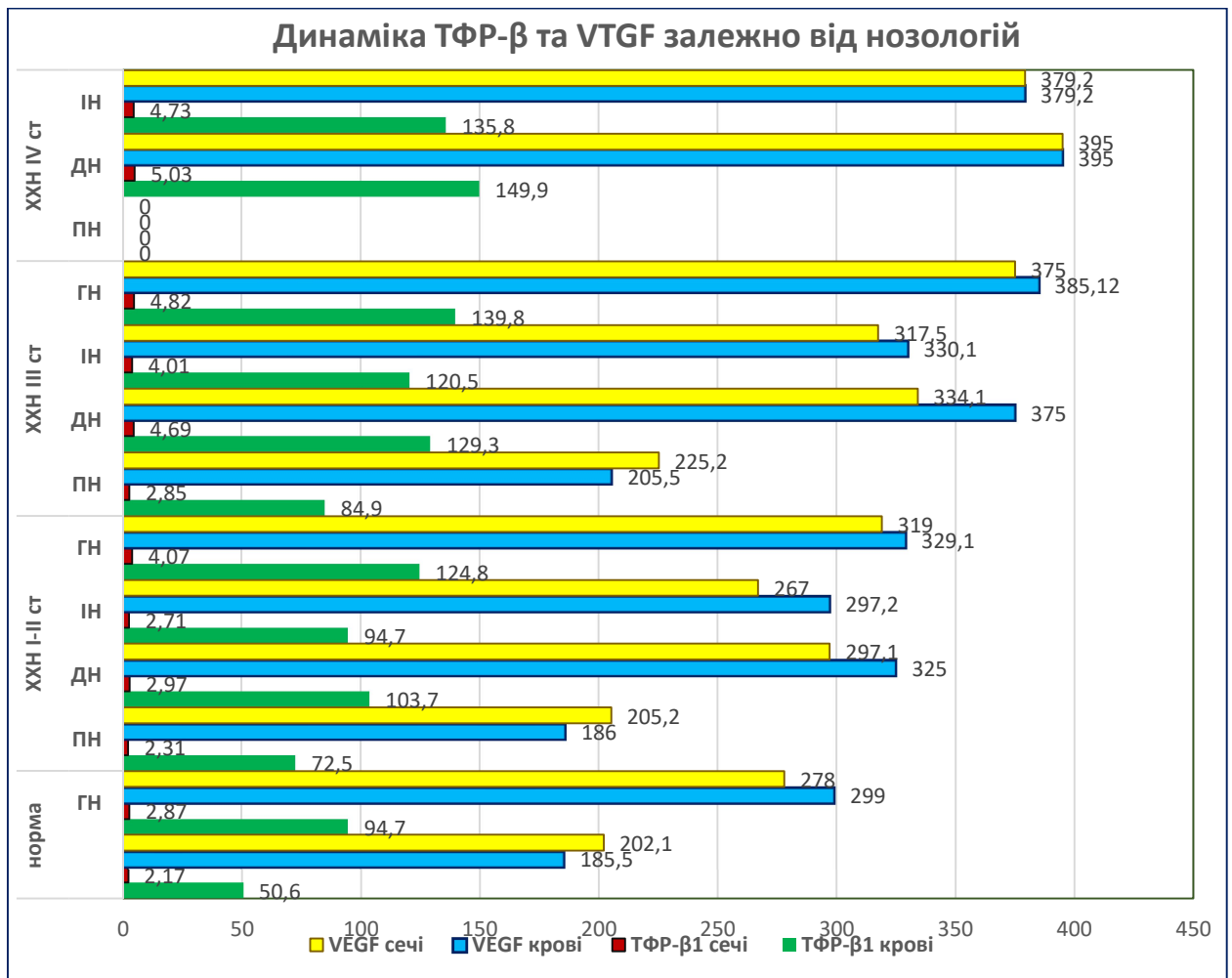


Рис. 6.6 – Динаміка VEGF та ТФР- $\beta$ 1 крові та сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу, залежно від нозологічної форми ХХН

З рисунка 6.6 видно, що найвищим був рівень ростових факторів у пацієнтів з ХХН IV ст з наявністю ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ), а найнижчі рівні даних факторів спостерігалися у хворих на ПН I та II груп дослідження.

Необхідно відмітити, що у III групу дослідження не увійшли хворі на ПН з причини того, що такі пацієнти були відсутні при відборі у дослідження. Вище було вказано на причини цього.

З рисунка видно також, що показники ростових факторів майже не відрізнялися у хворих на ГН та ІН (ТІН у тексті), особливо при визначенні

даних показників у крові ( $p > 0,05$ ). Це вказує, на нашу думку, на те, що дослідження VEGF та ТФР- $\beta_1$  в сечі хворих із захворюваннями нирок є більш інформативним методом.

Також було цікаво подивитися на динаміку значень показників VEGF та ТФР- $\beta_1$  у сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу, через 6 місяців та через 1 рік, враховуючи виявлені найбільш показові значення даних факторів у сечі.

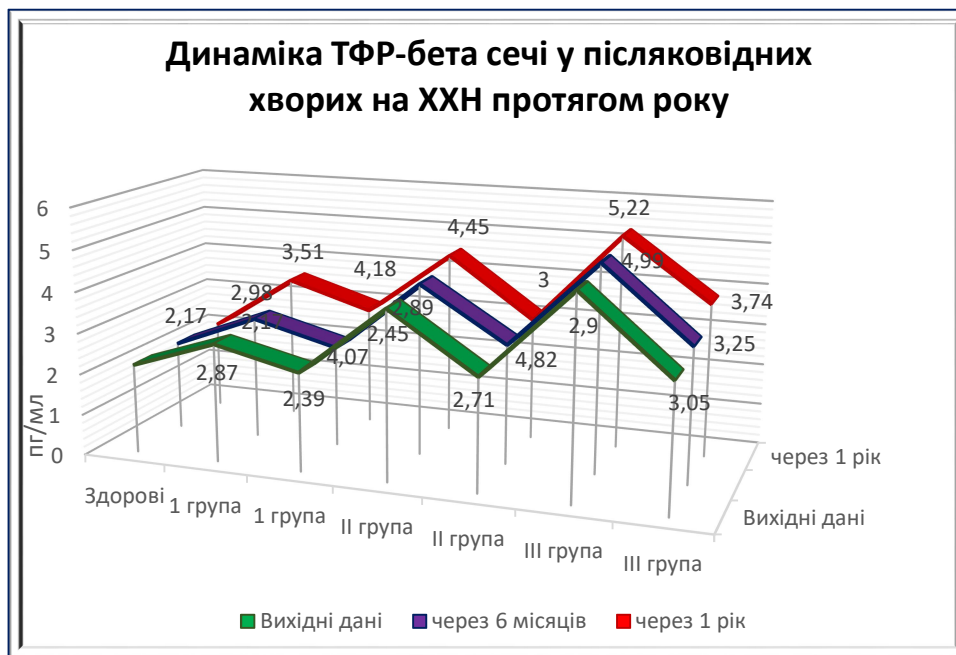


Рис.6.7 – Динаміка вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Так, з рисунка 6.7 видно, що рівні ТФР- $\beta_1$  сечі наростали протягом 1 року і були найвищими в основній III групі хворих на ХХН, що перенесли COVID-19, що було вірогідним у порівнянні з іншими показниками усіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що навіть дані груп контролю були вищі за норму ( $p < 0,05$ ), що підтверджує раніше висунуте нами припущення, що ТФР- $\beta_1$  сечі може бути маркером прогресування ХХН.

З даного рисунка також видно, що в усіх групах дослідження спостерігалася вірогідна різниця між показниками основних груп та груп

контролю ( $p < 0,05$ ), що доводить більш значні та швидкопрогресуючі ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

При дослідженні динаміки VEGF сечі протягом 1 року (рис. 6.8), було виявлено найвищі рівні даного ростового фактора також у III основній групі хворих на ХХН, що перенесли COVID-19. Показники VEGF сечі цієї групи хворих вірогідно відрізнялися від решти відповідних даних усіх груп ( $p < 0,05$ ).

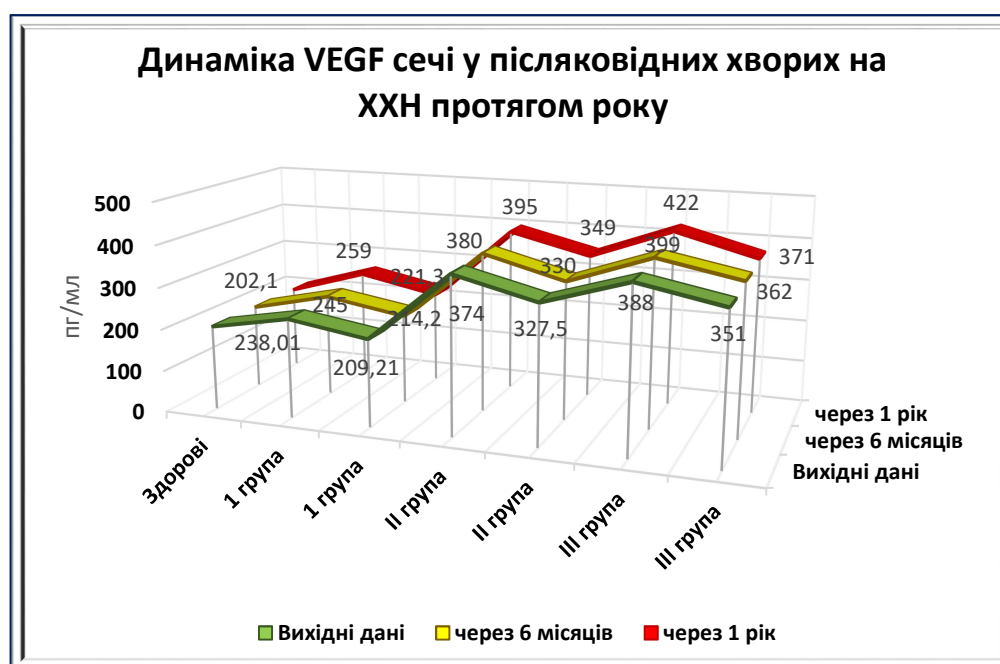


Рис.6.8 – Динаміка вмісту VEGF сечі протягом 1 року у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

Але слід відмітити, що у даному дослідженні показники VEGF сечі не відрізнялися від норми у I та II групах контролю ( $p > 0,05$ ). Тому, на нашу думку, даний фактор росту має велике значення при визначенні його в сечі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби, у груп контролю він не мав такого значення. Але, все ж, рівні VEGF сечі відрізнялися у всіх основних групах від відповідних даних груп контролю ( $p < 0,05$ ).

Нами проведено кореляційні дослідження для підтвердження важливості даних факторів росту при вивченні прогресуючого перебігу ХХН, особливо у постковідних пацієнтів (рис. 6.9).

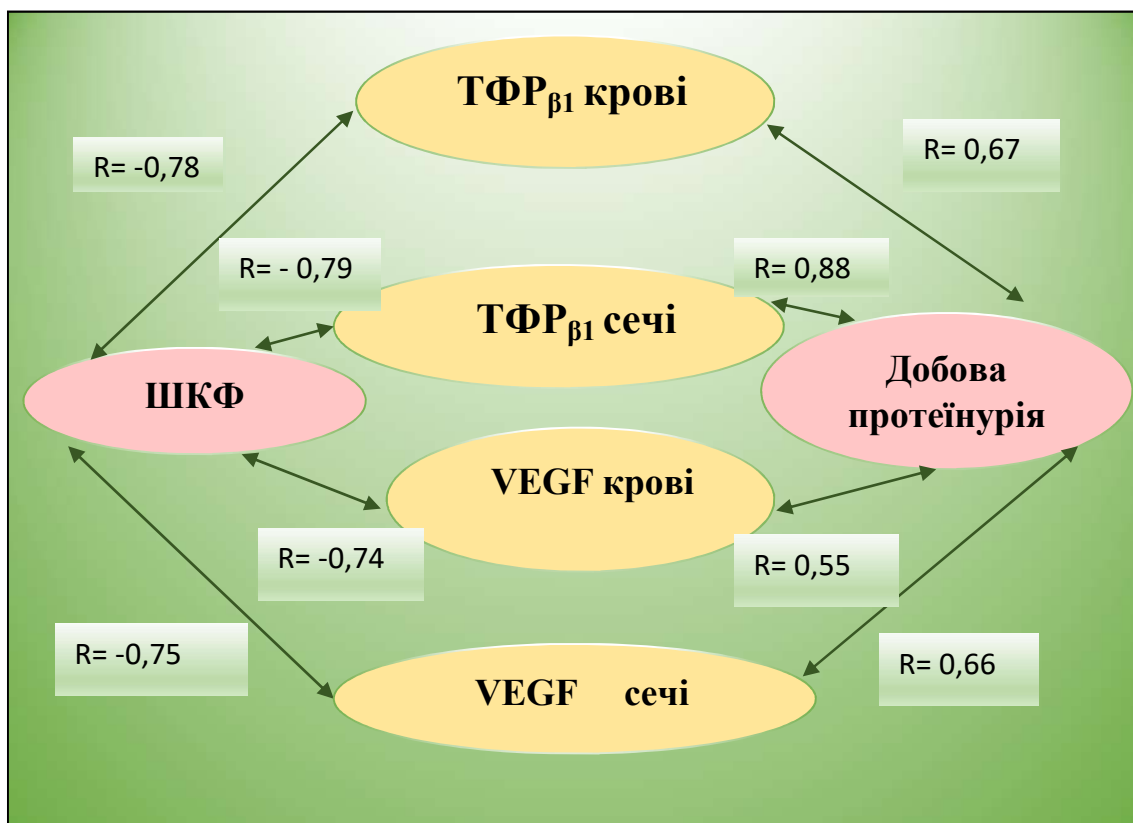


Рис. 6.9 - Кореляційні взаємозв'язки між показниками ТФР $\beta_1$  та VEGF крові та сечі та ШКФ і добовою протеїнурією у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну інфекцію.

З рисунка 6.9 видно сильні обернені кореляційні зв'язки між ШКФ та ТФР $\beta_1$  крові ( $r = -0,78$ ) ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $r = -0,79$ ) ( $p < 0,05$ ), а також з VEGF крові ( $r = -0,74$ ) ( $p < 0,05$ ) та VEGF сечі ( $r = -0,75$ ) ( $p < 0,05$ ).

Також видно сильний прямий кореляційний зв'язок між добовою протеїнурією та ТФР $\beta_1$  сечі ( $r = 0,88$ ) ( $p < 0,05$ ), а також прямі зв'язки середньої сили між добовою протеїнурією та ТФР $\beta_1$  крові ( $r = 0,67$ ) ( $p < 0,05$ ), з VEGF крові ( $r = 0,55$ ) ( $p < 0,05$ ) та з VEGF сечі ( $r = 0,66$ ) ( $p < 0,05$ ).

*Резюме.* З результатів дослідження цитокинового дисбалансу можна побачити виражене прогресування імунного запалення в нирках (судячи з показників рівня цитокінів в сечі) саме у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, що в подальшому, звичайно, призведе до виражених незворотніх змін в нирках. Результати

дослідження показали, що дослідження балансу цитокінів в сечі хворих з патологією нирок є більш показовим та точним. В крові деякі результати потребують пошуку пояснення.

Необхідно відмітити, що стрімка динаміка протягом року показників ІЛ-6 у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу, навідміну від показників даного цитокіну груп контролю свідчить про те, що у післяковідних хворих з ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, продовжується виражене імунне запалення. Найвищі рівні ІЛ-6 були в III основній групі хворих. Найгірші результати дисбалансу цитокінів у III основній групі хворих свідчить про те, що у додіалізних хворих на ХХН IV ст дуже низький протизапальний імунний потенціал, руйнівний запальний процес прогресує та призводитиме до незворотніх змін.

Результати дослідження показали також, що ростові фактори крові та сечі ТФРβ1 та VEGF мають велике значення у прогресуванні ХХН, особливо у післяковідних хворих. Дуже важливим є значення ТФРβ1, адже він має найсильнішу кореляцію його рівня в крові та сечі з основними факторами прогресування ХХН (ШКФ та добовою протеїнурією). На нашу думку, саме зростання рівня даного просклеротичного фактора в сечі вказує на прогресуючий характер ниркової патології, а збільшення його вмісту в крові можуть супроводжувати різні супутні захворювання, що супроводжуються імунними порушеннями.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

1. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF-β1 and VEGF levels. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2024;1:35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05 (*Scopus, Q4*).

2. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17 (*Scopus, Q4*).
3. Горбан БВ Характерисика вмісту трансформуючого фактору росту-бета ухворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2024 Лют 6,8,13 2024; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 155-6.
4. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of gromerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development o science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, с.163-4

## Розділ 7

### **РОЗРОБКА ІНСТРУМЕНТУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХХН ТА ФАКТОРІВ ВЕРИФІКАЦІЇ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ**

Слід вказати, що при відборі пацієнтів для нашого дослідження, дуже часто виникали питання диференціальної діагностики, особливо важко часто було поставити діагноз первинного хронічного гломерулонефриту чи ТН. Тобто у пацієнта могли бути скарги до початку хвороби COVID-19, але у багатьох випадках це були пацієнти з виставленим діагнозом «ХХН неуточнена» (за МКХ-10), тобто не мали діагнозу ГН.

Виходячи з вищевикладеного, для виявлення факторів, які допомогли б у верифікації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців, ми застосували кластерні та класифікаційні методи Data Mining. Здійснили кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначили вміст даних кластерів. Якщо один кластер презентує здорових людей без анамнезу COVID-19, другий – пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому з неуточненим ГН (без ГН), а третій – пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому, це має бути підтвердженням гіпотези. Цей класифікаційний аналіз допоміг нам виявити значущість факторів та прийняти рішення для уточнення діагностики ГН. Нами вивчено можливі зв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Для нами було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: перший метод - класичний «к-середніх», другий метод – із застосуванням карт Кохонена так званий метод «нейронних мереж», і третій метод – так званий метод нечіткої логіки «к-середні». Всі показники, які ми



брали до уваги, було нами досліджено та описано вище, тому ми обрали найбільш значущі показники для характеристики ГН (МДА сечі,  $\beta_2$ м сечі, ТФР- $\beta_1$  та VEGF крові та сечі).

При дослідженні ТФР- $\beta_1$  та VEGF сечі виявлено, що їх показники вірогідно відрізнялися між групами пацієнтів (1 група – здорові (n=20); 2 група – пацієнти після COVID-19 середньої тяжкості без діагнозу ГН (n=19 та 3 група – з ГН (n=19)). Це доводить значне підвищення вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі, МДА сечі,  $\beta_2$ м сечі та VEGF крові та сечі у пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому ( $p<0,05$ ), та ТФР- $\beta_1$  сечі, МДА сечі,  $\beta_2$ м сечі і VEGF тільки крові у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому з неуточненим ХХН ( $p<0,05$ )(табл.7.1).

Таблиця 7.1 – Вміст основних маркерів, що мали значення для у пацієнтів з ХХН, які перенесли COVID середньої тяжкості (М $\pm$ м, n) (пг/мл)

Показники	1 група(здорові) (n=20)	2 група без ГН (n=19)	3 група з ГН (n=19)
$\beta_2$ м сечі (мкг/мл)	0,20 $\pm$ 0,01	<b>0,88<math>\pm</math>0,02*</b>	<b>0,29<math>\pm</math>0,04*^</b>
ТФР- $\beta_1$ сечі (пг/мл)	1,57 $\pm$ 0,08	<b>1,90<math>\pm</math>0,02*</b>	<b>4,82<math>\pm</math>0,07*^</b>
VEGF крові (пг/мл)	182,2 $\pm$ 11,3	301 $\pm$ 10,2*	378,2 $\pm$ 11,7*^
VEGF сечі (пг/мл)	200,15 $\pm$ 8,5	255,2 $\pm$ 10,4*^*	391,2 $\pm$ 9,5*^
Примітка: * - $p<0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб ^ - $p<0,05$ при порівнянні з 2 групою			

Високий вміст VEGF крові у пацієнтів без ГН, які перенесли COVID-19 середньої важкості, може вказувати на ураження ендотелію судин та, як наслідок, ураження інтерстицію нирки після COVID-19, і це потребує окремого вивчення. Показники VEGF сечі були підвищені в обох групах ( $p<0,05$ ).

Щодо показників ТФР- $\beta_1$  сечі, з таблиці видно значне підвищення їх рівнів у пацієнтів з хронічним ГН, що відрізнялося від відповідних даних пацієнтів без ГН ( $p < 0,001$ ), але було вірогідно підвищено у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ). Така ж ситуація відбулася і з показниками  $\beta_2$  сечі, але навпаки – виражене підвищення цього показника спостерігалось у хворих обох груп у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ), але у пацієнтів 2 групи вміст  $\beta_2$  сечі значно відрізнявся від відповідних даних 3 групи та був дуже високим ( $p < 0,001$ ).

При проведенні кластерного аналізу, ми виявили наступний розподіл пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 7.2 – Результати класифікаційного аналізу за методом нейронних мереж

Групи обстежених пацієнтів з реальними діагнозами				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	без ГН	з ГН	Разом
Здорові	20			20
без ГН		19		19
з ГН			19	19
Разом	20	19	19	58
Карта Кохонена				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	без ГН	з ГН	Разом
Здорові	20			20
без ГН		15		15
з ГН			23	23
Разом	20	15	23	58
k-середні (нечітка кластеризація)				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	без ГН	з ГН	Разом
Здорові	20			20
без ГН		15		15
з ГН		1	22	23
Разом	20	16	22	58

Всі здорові досліджувані увійшли до окремого нульового кластеру (кластер 0). Так, було отримано висновки усіх, використаних нами кластеризаційних методів. Але нами було виявлено відмінності у діагностуванні ХГН та групи без ГН.

Після побудованих нами карт Кохонена, хворі, з діагнозом ГН увійшли до окремого кластеру «2». Досліджені хворі без ГН, котрі перенесли COVID-19 (19 пацієнтів), згідно карт Кохонена, у більшості увійшли до першого кластеру «1» (15 хворих). Але 4 пацієнти були віднесені за результатами класифікації до другого кластеру «2». Отже, ці 4 пацієнти повинні були мати ознаки, хоча у них не був діагностований ГН, але з анамнезу відомо про їх перенесений COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Так, ці хворі перебувають у групі ризику щодо уточнення діагнозу ГН. За результатами проведеного нами аналізу з'явилася підстава віднести COVID-19 середнього ступеня важкості до фактору, що призводить до розвитку ГН. Після проведення кластеризаційних методів «k-середніх» і методу нечіткої кластеризації нами визначено однозначні результати належності до кластерів. Все ж, вихідні результати такого методу різняться від методів, які було вказано вище. Отже, 19 пацієнтів перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, але ознаки ГН у них не підтверджено, а 4 хворих потрапили у кластер «2». Але ж у кластері «2» також нами визначено невідповідність, яка проявилася тим, що 1 досліджуваного хворого було класифіковано у кластер «1», який представляє хворих без наявного ГН. Такий хід справи означає деяку розмитість межі між кластерами з ГН та без ГН у післяковідних хворих. Так, виходячи з цього, ми маємо право вважати, що COVID-19 середнього ступеня важкості може призводити до діагностування ГН. Під час проведення аналізу «нечіткої кластеризації», у випадку якщо для нового хворого

$$\mu_2 = 0,02$$

отримали такі дані:  $\mu_0 = 0,95$  ,  $\mu_1 = 0,08$  - це має співвідношення з кластером «0» на 96% та означає, що досліджуваний пацієнт є здоровим.

Так,  $\mu_2 = 0,41$  -  $\mu_0 = 0,01$ ,  $\mu_1 = 0,55$ , що являє кореляцію з віднесенням до діагнозу ГН, що означає другий кластер «2», і це не дивлячись на те, що пацієнт формально знаходиться у першому кластері «1». Але діагноз ГН можна буде поставити у подальшому.

Така методика кластеризації може виявити та підтвердити тісний зв'язок між COVID-19 середньої важкості та ГН. Все ж, це ніяк не може означати, що ця методика дає визначення правилам співвідношення нових пацієнтів та належності їх до визначуваних кластерів. Слід зазначити, що це не надає можливості для проведення попередньої діагностики без введення типових інформаційних систем, в які запрограмовано вищевказані кластеризаційні методи. Слідуючи цьому, визначені правила можуть бути структуровані як «дерева рішень», які можна отримати, проводячи класифікаційний аналіз з так званими «нейронними мережами». «Дерева рішень» представляють правила в ієрархічній структурі, що є послідовними, де кожному з об'єктів відповідає тільки один вузол, який дає рішення. Для цього ми застосували метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART – це алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). Даний алгоритм містить вузли «дерева рішень» і кожен з них має своїх послідовників. У вузлах формуються правила, які відповідають кожному з кроків побудови «дерева рішень». Ці правила розділяють задану множину прикладів на дві частини. Одна – це послідовник RIGHT, а інша це послідовник LEFT. RIGHT – це частина, у якій виконується правило, а LEFT – в якій не виконується правило. Для того, щоб обрати правило, яке буде найбільш оптимальним, застосовують функцію оцінки якості розбиття. В результаті «нейронні мережі» реалізують даний метод. «Вхідні» параметри - є тими самими чинниками, «вихідний» - це номер кластеру. Таким чином, для встановлення правил було проведено класифікаційний аналіз для трьох вихідних полів: фактичний діагноз, кластер згідно карт Кохонена, кластер згідно k-середніх (нечіткої кластеризації).

З табл. 7.3 видно, що у перших 2-х випадках нейронна мережа повністю може класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого кластеру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (розподілу хворого з ГН до першого кластеру).

Визначена точність результатів уможливило представлення «дерева рішень» та визначення значимості чинників для встановлення діагнозу. У першому випадку (класифікація фактичних діагнозів) значимим є наступний чинник: ТФР- $\beta_1$  сечі.

Таблиця 7.3 - «дерево рішень».

Діагноз	ТФР- $\beta_1$ сечі, пг/мл
Здорові	ТФР- $\beta_1$ сечі <1,352
без ГН	ТФР- $\beta_1$ сечі $\leq$ 1,352
з ГН	$1,352 \leq$ ТФР- $\beta_1$ сечі $\leq$ 5,285

Після проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано такі класифікаційні правила (таблиця 7.4):

Таблиця 7.4 - Класифікаційні правила.

Діагноз	ТФР- $\beta_1$ сечі, пг/мл, VEGF сечі, пг/мл, VEGF крові пг/мл, $\beta_2$ м сечі мкг/мл
Здорові	ТФР- $\beta_1$ сечі <1,352
без ГН	$185,272 \leq$ VEGF крові < 350,859 ТФР- $\beta_1$ сечі <1,352 VEGF сечі < 209,116 $\beta_2$ м сечі $\leq$ 0,075
з ГН	VEGF сечі > 214,119 $1,352 \leq$ ТФР- $\beta_1$ сечі $\leq$ 5,285

Уточнено показники, що мають значення: ТФР- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі, VEGF крові, МДА сечі,  $\beta_2$ м сечі. З таблиць розрахунків видно, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають. А відмінність спостерігається за показником VEGF крові, МДА сечі та  $\beta_2$ м сечі.

При використанні нами методу нечіткої кластеризації рішення відрізнялося від попередніх, що подано в таблиці 7.5.

Таблиця 7.5 – використання нечіткої кластеризації.

Діагноз	ТФР- $\beta_1$ сечі, пг/мл, VEGF сечі, пг/мл, $\beta_2$ м сечі
Здорові	ТФР- $\beta_1$ сечі <1,352

без ГН	$209,116 < \text{VEGF сечі} < 214,119$ $\text{ТФР-}\beta_1 \text{ сечі} < 1,352$ $\beta_2\text{м сечі} \leq 0,075$
з ГН	$\text{VEGF сечі} > 209,116$ $1,352 \leq \text{ТФР-}\beta_1 \text{ сечі} \leq 5,285$

Основним фактором, який визначає належність пацієнта до кластеру здорових є - ТФР- $\beta_1$  сечі з однаковою пороговою величиною, але фактор, який визначає належність до типу захворювання є фактор  $\beta_2\text{м}$  сечі, VEGF сечі.

*Резюме.* За умов використання даних проведеного статистичного дослідження, можливим стає попередній аналіз і новий метод діагностики та уточнення діагностики за допомогою факторів, що допоможуть верифікувати діагноз ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середнього ступеня важкості через відтермінований період часу.

У клініці може бути застосований метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні маркери для верифікації діагнозу та прогнозування перебігу ХХН (ТФР- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2\text{м}$  сечі). Даний метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, що дало можливість встановити взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та ГН, що верифікується через 8-12 місяців. При інтегруванні даного методу в сучасні діагностичні системи можливим може бути вирішення дуже важливої проблеми охорони здоров'я – підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу хвороб нирок.

Отже, нами розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування та прогнозу несприятливого перебігу ХХН у пацієнтів, які хворіли COVID-19. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (ТГФ- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2\text{м}$  сечі), встановлено взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та ГН, діагностика якого уточнюється через 8-12 місяців.

Результати розділу опубліковано у науковій праці автора:

5. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- $\beta$ 1 and VEGF levels. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2024;1:35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05 (*Scopus, Q4*).

6. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17 (*Scopus, Q4*).

7. Горбан БВ Характеристика вмісту трансформуючого фактору росту-бета у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2024 Лют 6,8,13 2024; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 155-6.

8. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, с.163-4

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Станом на початок січня 2021 року, у світі зареєстровано 87,6 млн. випадків захворювання на коронавірусну хворобу, з яких 1,9 млн. випадків завершилися летально. В Україні перший випадок COVID-19 був зареєстрований 3 березня 2020 року, а наприкінці року кількість випадків становила 1099493, з них 19 505 закінчилися також летально. COVID-19 ( за МКХ-10-U07.1) починається як гостре респіраторне захворювання з прогресуючим перебігом у багатьох випадках, що може індукувати важкі пошкодження легенів, нирок, серця та інших органів, формуючи гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) та синдром поліорганної недостатності. Деякі наукові повідомлення вказують на те, що 44% госпіталізованих пацієнтів із COVID мали протеїнурію, а 26,7% - гематурію, циліндрурію (зернисті циліндри) [118, 122].

Ураження нирок при COVID-19 вважають, як правило, вторинними і обумовленими гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі важкого та вкрай важкого ступеня хвороби. Все ж, привертає увагу те, що пошкодження нирок виникає і прогресує паралельно з «коронавірусною пневмонією», а також на тлі масивного застосування нефротоксичних ліків. Необхідно відмітити, що ушкодження нирок у хворих на коронавірусну хворобу, переважно



діагностують при супутньому ЦД, тобто з уже наявною діабетичною нефропатією, а отже, нирки у таких хворих є значно чутливішими до нефротоксичних медикаментів[267, 140].

Причини ураження нирок у хворих на COVID-19 остаточно не з'ясовані, але незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів пов'язують їх з синдромом ПОН, ішемією та розвитком ДВЗ-синдрому. Прямим вірусним ушкодженням ниркових клітин або токсичною дією ліків на нирки на сьогодні мало хто може пояснити, але є вже малочисельні дослідження, які пробують довести пряме вірусне ушкодження нирок. Також варто вказати, що у доступному інформаційному просторі недостатньо об'єктивних даних про патоморфологічну картину ушкодження нирок при COVID-19 [178, 246].

У даний час наукові джерела надають матеріал про високу частоту підвищення креатиніну крові (14%) та швидке зниження ШКФ. Поки ці зміни не були достатньо верифіковані, хоча є зрозумілим те, що вони потребують ретельного дослідження у масштабних багатоцентрових рандомізованих дослідженнях. Особливу загрозу COVID-19 несе для хворих на ХХН, які перебувають на гемодіалізі. Нагальною проблемою сучасної медицини сьогодні є застосування інструментів діагностики у інфікованих вірусом SARS-CoV-2 пацієнтів для верифікації виявлених патологічних маркерів хронічної хвороби нирок та моніторинг стану пацієнта з метою визначення об'єму лікування. Терміновою необхідністю є розробка заходів щодо попередження прогресування ХХН, стримування темпів прогресування та прогнозування наслідків у різних груп пацієнтів.

Враховуючи надзвичайну актуальність даного питання, нами було обрано тему дисертаційного дослідження, сформовано мету та завдання для виконання поставленої мети. Це допомогло нам у проведенні даного дослідження та отриманні значимих результатів.

Одним із завдань нашого дослідження було визначити патогномонічні клінічні симптоми, які супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості. Нами було визначено

розподіл основних симптомів у хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію середнього ступеня важкості. Так. Було виявлено, що у чоловіків частота нефротичного синдрому була більшою, ніж у жінок, виходячи з результатів дослідження протеїнурії, а ШКФ у багатьох випадках у чоловіків була нижчою і відповідала ХХН IV, у жінок такі випадки були поодинокими, а в основному ШКФ не опускалася нижче 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Середній САТ та ДАТ у чоловіків та жінок відрізнявся та був вищим у чоловіків ( $p < 0,05$ ). Частота пульсу статистично не відрізнялася ( $p > 0,05$ ), але необхідно вказати, що, все ж, у жінок часто були епізоди більшої частоти пульсу, ніж у чоловіків, особливо за наявності нефротичного синдрому. Середнє значення ЗХС та ЛПНЩ було значно вищим у чоловіків, ніж у жінок ( $p < 0,05$ ), як показано. Це може бути одним з факторів, що сприяє більш частій госпіталізації післяковідних пацієнтів з ХХН чоловічої статі. Показники Нв не мали значних відмінностей у чоловіків і у жінок ( $p > 0,05$ ), не зважаючи на те, що в нормі у жінок вміст Нв нижчий, ніж у чоловіків. Це свідчить про те, що у чоловіків, все ж, післяковідний перебіг ХХН є дещо важчим. Результати даного дослідження співпадають з дослідженнями інших авторів, але ми значно розширили їх площину, розклавши вікові особливості по клінічних симптомах [145, 192, 193].

Проводячи вікову характеристику, помітно, що у пацієнтів активного віку розвитку нефротичного синдрому практично не спостерігалось. Подібна ситуація виникла при дослідженні ШКФ у досліджуваних хворих різних вікових груп. Так, вірогідна різниця рівнів ШКФ спостерігалася тільки при порівнянні даних групи похилого віку та відповідних показників активного віку ( $p < 0,05$ ). При дослідженні САТ достовірною різницею була при порівнянні рівнів артеріального тиску у групах активного та похилого віку ( $p < 0,05$ ), а при проведенні характеристики ДАТ виявилось, що при порівнянні вікових груп різниці поразників не було виявлено ( $p > 0,05$ ). При вимірюванні частоти пульсу вірогідної різниці між віковими групами не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

Відмічено вірогідну різницю показників ЗХС та ЛПНЩ при порівнянні відповідних даних між групами активного та похилого віку (ЗХС  $-(p<0,05)$ ; ЛПНЩ  $-(p<0,05)$ ) та похилого та середнього віку (ЗХС  $-(p<0,05)$ ; ЛПНЩ  $-(p<0,05)$ ). Це може, у якійсь мірі, пояснити важчий перебіг та швидше прогресування ХХН у післяковідному періоді хворих середнього, а особливо, похилого віку.

Отже, проведена вікова та гендерна характеристика відібраних для дослідження пацієнтів та історій хвороб пацієнтів, які лікувалися після перенесеної ковідної хвороби показала, що через 8-12 місяців після перенесеного COVID-19 ускладненнями з боку нирок страждають чоловіки у більшій мірі, ніж жінки та мають важчий перебіг ХХН, виходячи з характеристики вищевказаних клініко-лабораторних показників. У віковому ракурсі важчий перебіг ХХН після перенесеного COVID-19 виявлено, в основному у пацієнтів похилого віку. Описання деяких наших результатів даного розподілу хворих у віковому та гендерному відношення зустрічаються в літературних джерелах, такий докладний опис, включаючи клінічну симптоматику у післяковідних хворих на ХХН, ми провели вперше [6, 7].

Перед початком проведення спеціальних власних досліджень було сформовано групи дослідження: I група – хворі з ХХН I-II ст. (39 чол.); II група – ХХН III ст. (34 чол.); III група – ХХН IV ст. додіалізні (29 чол.). У кожній групі виділяли пацієнтів по нозологіях. Дослідження включало також обстеження 20 здорових осіб та групи контролю, яку складали пацієнти з ХХН I-IV ст. (додіалізні), що були відповідно розподілені до кожної групи: до I групи – 22 хворих на ХХН без перенесеного COVID-19; до II групи – 21 пацієнт з ХХН без анамнезу COVID-19 та до III групи – 19 хворих з ХХН, які не хворіли на COVID-19.

Пацієнтів при поступленні обстежували за допомогою УЗД дуплексного сканування нирок. При проведенні узд-дослідження ми вимірювали систолічну швидкість кровоплину ( $V_s$ ), також діастолічну швидкість кровоплину ( $V_d$ ) та вираховували індекс резистентності судинної стінки (IR).

Розраховували IR Пурсилота за формулою в автоматичному режимі за допомогою ультразвукового апарату:  $IR = (Vs - Vd) : Vs$ . Брали до уваги показники з обох нирок на рівні a. segmentalis, так як цей рівень характеризує саме стан судин паренхіми нирок, і як наслідок, кровозабезпечення. Результати показали, що у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу показники кровоплину у нирках та IR судин нирок значно погіршені.

Наступним завданням нашої роботи було охарактеризувати дисбаланс в системі ПОЛ/АОС. Дисбаланс вмісту перекисей ліпідів на рівні біологічних мембран відбувається внаслідок взаємодії процесів оксидації та механізмів, які спричиняють пригнічення оксидації – антиоксидантних процесів. Окиснювальні процеси мають велике значення у пошкодженні структури нирок, і, як наслідок, у прогресуванні ХХН [159, 169]. Але, на даний час не доведено прогностичне значення деяких важливих маркерів ВРО при пошкодженні нирок у хворих з ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.

Результати проведених нами досліджень продемонстрували, що існує взаємозв'язок між порушенням балансу процесів ВРО та ушкодженням нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Щодо дослідження ВРО при різних патологічних станах, і хворобах нирок в т.ч., на даний час існує багато наукових робіт [190, 255], але наше дослідження відрізняється тим, що досліджено інтегральну величину ІОС, і саме, у післяковідних хворих на ХХН та проведено порівняльну характеристику результатів дослідження з відповідними даними контрольної групи хворих, тобто пацієнтів, які не хворіли COVID-19, т.ч. протягом 1 року.

Нами виявлено вірогідне підвищення ІОС у хворих на ХХН III та IV ст, особливо тих, які мали ДН. Через 6 місяців та 1 рік спостерігали подальше зростання ІОС, що достовірно відрізнялося від відповідних показників груп контролю, у яких таке зростання показників було значно сповільненим.

Отже, проведений порівняльний аналіз величин ІОС у сироватці крові хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу та груп контролю, наочно та статистично доказово підтвердив доцільність вибраного підходу

до інформативного та об'єктивного прогнозування подальшого перебігу ХХН у післяковідному періоді хвороби.

Застосування даного методу з визначенням ІОС, дозволить визначати індивідуально у кожного хворого на початку комплексної нефропротекторної терапії величини ІОС. ІОС як інтегральний показник надає об'єктивну оцінку балансу ПОЛ/АОС у сироватці крові, що дозволяє здійснювати прогнозування подальшого перебігу хвороби і таким чином завчасно проводити корекцію протоколу лікування та попередити можливий несприятливий перебіг (прискорене прогресування) ХХН у постковідних хворих. Метод прогнозування прогресуючого перебігу ХХН шляхом визначення ІОС як інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС у сироватці крові, є доступним, інформативним, дає об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення запропонованого індексу у відносних одиницях, дозволяє підвищити точність прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у постковідних пацієнтів.

Наступним етапом нашого дослідження було виявити характер порушень морфо-функціональних властивостей еритроцитів та стану кровообігу нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Дослідження було проведено також з порівнянням даних групи контролю, дослідженням змін у нозологічних групах хворих. Пацієнтів досліджували тричі протягом 1 року.

ВРОЛ призводить до порушення морфо-функціональних здатностей еритроцитарних мембран, що може стати причиною порушення процесів мікроциркуляції у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу. Порушення морфо-функціональної здатності еритроцитів впливає на реологічні властивості крові і ще бере участь у регуляторних процесах різного роду, які регулюють мікроциркуляцію нирок. Патологія морфо-функціональної здатності еритроцитів впливає на рецептори мембран ниркових клітин, призводячи до негативних розладів їх функціонування. Тому актуальність даного дослідження не викликала сумнівів.

В результаті нашого дослідження визначено зміни у всіх групах хворих порівняно з нормою. Стан досліджуваних пацієнтів з ХХН, що перенесли коронавірусну інфекцію, супроводжувався вираженим порушенням морфо-функціональних властивостей еритроцитів, а у хворих основної групи з наявністю ХХН IV ст вищевказані порушення були найбільш поглибленими. Так, у всіх хворих спостерігалось вірогідне зниження рівня показників ІДЕ у порівнянні з групою здорових осіб ( $p < 0,05$ ) на тлі збільшення рівня ВВЕС ( $p < 0,05$ ) та вмісту ПГЕ ( $p < 0,05$ ).

У хворих усіх груп дослідження при порівнянні значень показників морфо-функціональних властивостей еритроцитів, ми побачили вірогідну відмінність між показниками основної групи та відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ), що вказує на важкі зрушення в системі мікроциркуляції у хворих на ХХН, що перенесли COVID-19. Такі зміни, звичайно спричинятимуть швидке прогресування ниркової патології з розвитком незворотніх змін.

При порівнянні показників основних груп між собою, також виявлено достовірну відмінність їх значень: між I та II групами ( $p < 0,05$ ), між II та III групами ( $p < 0,05$ ), а також між I та III основними групами ( $p < 0,05$ ). Це вказує на те, що у хворих III основної групи зміни були найважчими, і при спостереженні за такими пацієнтами було видно швидке прогресування з переходом на апаратні методи очищення крові протягом півроку чи 1 року. Більшість таких пацієнтів вже при наступному лікуванні у стаціонарі, через 6 місяців, були переведені на гемодіаліз. Більшість хворих, що увійшли в II групу дослідження (з ХХН III ст) протягом 1 року також були переведені на позаниркові методи очищення крові.

При порівнянні значень показників морфо-функціонального стану еритроцитів 1-річного дослідження з даними 6-місячного етапу дослідження було виявлено достовірність у групах з усіма нозологічними формами ХХН ( $p < 0,05$ ), окрім I групи з ПН ( $p > 0,05$ ). Але найбільша різниця виявлена при порівнянні показників хворих з ДХН, що входили до всіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, під впливом оксидативного стресу відбулися зміни структури та функцій клітинних мембран, зокрема еритроцитів, що проявилось зниженням їх функціональної активності та збільшенням кількості модифікованих форм еритроцитів, їх підвищеного лізису, що, звичайно, зумовлює розлади мікроциркуляції. У нашому дослідженні доведено, що доказом цього є зниження деформабельності еритроцитів, збільшення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та підвищення пероксидного гемолізу еритроцитів. Найбільш значимі зміни цих показників спостерігаються у хворих на ХХН III та IV стадій, що перенесли коронавірусну хворобу, з такими нозологіями як ГН, ТІН, а особливо, з ДХН.

У процесі дослідження, враховуючи такі значимі зміни морфофункціонального стану нирок протягом 1 року, виникла необхідність оцінити нирковий кровотік через 6 місяців та 1 рік у даних пацієнтів з ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу та відповідних груп контролю. Враховуючи те, що при дослідженні обох нирок, деякі відмінності спостерігалися тільки у хворих на ПН, а також те, що ці хворі були відсутні у III групі дослідження, ми користувалися усередненими даними з обох нирок. Було виявлено вірогідну різницю значень вихідних показників IR з нормою у всіх групах контролю та групах дослідження ( $p < 0,05$ ). Вихідні рівні  $V_s$  та  $V_d$  відрізнялися від норми тільки у хворих з ХХН IV ст ( $p < 0,05$ ), але через 6 місяців рівні  $V_s$  та  $V_d$  вірогідно відрізнялися від норми вже у хворих також з ХХН III ст ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХХН I-II ст показники  $V_s$  та  $V_d$  через 6 місяців не мали різниці з нормальними даними ( $p > 0,05$ ). У групах дослідження, тобто у післяковідних хворих, показники усіх груп відрізнялися від норми ( $p < 0,05$ ).

У порівнянні з вихідними даними у пацієнтів групи контролю через 6 місяців не було різниці значень показників ні в одній групі ( $p > 0,05$ ). А в групах дослідження не було різниці з вихідними показниками  $V_s$  та  $V_d$  у пацієнтів з ХХН I-II та III ст, відповідно ( $p > 0,05$ ), але значення IR вірогідно відрізнялися від вихідних даних в усіх групах дослідження порівняно з

вихідними даними ( $p < 0,05$ ). У хворих на ХХН IV ст всі доплерографічні показники кровообігу нирок значно відрізнялися від вихідних рівнів ( $p < 0,05$ ).

Через 1 рік дослідження ситуація погіршилася, кровоплин у судинах нирок ще більше сповільнився, а IR підвищився. В основних групах дослідження через 1 рік порівняно з 6-місячними даними вірогідності не було тільки серед показників Vd у хворих на ХХН I-II та III ст, відповідно ( $p > 0,05$ ). Усі решта доплерографічних показників через 1 рік достовірно відрізнялися від відповідних даних 6-місячного дослідження ( $p < 0,05$ ).

Як видно з дослідження у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу показники кровоплину у нирках та IR судин нирок значно погіршені, напевно, внаслідок швидко прогресуючих фіброзуючих та склерозуючих процесів.

Протягом 1 року доплерографічні показники у групах контролю змінювалися значно повільніше, ніж у групах дослідження.

Тому визначувані нами показники якості кровообігу нирок можна вважати неінвазивними маркерами прогнозу швидкого прогресування ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Результати нашого дослідження перекликаються з деякими науковими спостереженнями, які вивчали морфо-функціональні властивості еритроцитів [141, 199], але наша робота відрізняється тим, що ми довели значущість морфо-функціональних показників, і підтвердили це тим, що у цьому ж розділі показали значення показників кровоплину в нирках і стан ниркових судин. Також наше дослідження відрізняється тим, що ми досліджували хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, а на сьогодні, враховуючи багато випадків відтермінованого постковідного синдрому, пов'язаного із судинними змінами, наше дослідження є надзвичайно актуальним.

Відомо, що при будь-яких процесах, що супроводжуються активацією імунної системи, зростає синтез  $\beta 2$ -мкг крові (запальні процеси, відторгнення при трансплантації донорського органу та тканин, аутоімунні захворювання, інфекції, спричинені вірусами). Вміст  $\beta 2$ -мкг в сечі може підвищуватися через



порушення ниркової фільтрації (в нормі тільки мінімальна кількість даного білка детектується в сечі, оскільки більша частина його реабсорбується у ниркових каналцях). Елімінація  $\beta$ 2-мкг з крові відбувається у нирках, таким чином він фільтрується через мембрану ниркових клубочків, а потім майже 100% цього білка реабсорбується в каналцях нирок (проксимальному відділі). Період напіврозпаду  $\beta$ 2-мкг складає приблизно 40 хв. В нормі, в сечі виявляють тільки сліди  $\beta$ 2-мкг. За умов зниження функції нирок вміст  $\beta$ 2-мкг в крові може підвищуватися. Зниження ШКФ спричиняє зростання рівня даного білка у крові. При порушенні функції каналців відбувається збільшення виділення  $\beta$ 2-мкг з сечею [35, 36, 165].

На даний час науковці-медики вже почали застосовувати визначення вмісту  $\beta$ 2-мкг сечі для виявлення пошкодження проксимальних каналців нирок, відмічено високу специфічність тесту на визначення  $\beta$ 2-мкг в крові та сечі, зокрема при ниркових ураженнях. [75, 108]. Але ці дані неповні, вміст даного білка в сечі охарактеризовано не у повній мірі, а у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, включаючи відстрочені протягом 1 року дослідження, взагалі такі дослідження на сьогодні не проводились.

На даний час у деякій мірі вивчено динаміку вмісту  $\beta$ 2-мкг при вірусних захворюваннях [36, 202, 203]. Тому вивчення змін динаміки цього показника у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу, а також його діагностичної цінності при ураженнях нирок після COVID-19 є дуже актуальним завданням, що і стало наступним етапом нашого дослідження.

Нами проведено дослідження вмісту  $\beta$ 2-мкг в крові та сечі хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу.

В результаті проведених досліджень виявлено зростання рівня  $\beta$ 2-мкг в крові і сечі досліджуваних хворих. Необхідно відмітити, що вміст  $\beta$ 2-мкг сечі вже, навіть у I групі відрізнявся від норми ( $p < 0,05$ ), на відміну від відповідних показників крові цієї групи контролю. Таким чином, збільшення рівня  $\beta$ 2-мкг в крові усіх досліджуваних хворих, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, свідчить про виражені зрушення у клубочковому апараті

нирок, значні пошкодження мембран ниркових клубочків та пошкодження каналцевих структур. Це може відбуватися як за рахунок наслідків вірусного ураження, так і через пришвидшення прогресування ХХН. Із зростанням стадії ХХН, вищевказані зміни посилювалися.

Відмічені нами зміни значень показників  $\beta 2$ -мкг в сечі вказують на досить швидке прогресування інтерстиціальних патологічних змін у хворих з ХХН після перенесеного COVID-19.

Під час дослідження  $\beta 2$ -мкг крові та сечі хворих у розподілених нозологічних групах, нами виявлено значні зміни їх динаміки, що неоднаково відрізнялися як у нозологіях, так і у групах ХХН. Вірогідне підвищення показників  $\beta 2$ -мкг спостерігали у крові у хворих на ПН, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, але ці зміни були у порівнянні з іншими нозологічними групами, найменшими. У пацієнтів з ГН та ДХН вірогідні зміни вмісту  $\beta 2$ -мкг вже фіксувалися у I групі хворих ( $p < 0,05$ ). Серйозна ситуація з приводу підвищення вмісту  $\beta 2$ -мкг в сечі була у групи хворих з ДН, де зміни були значними, особливо у хворих з ХХН IV ст. ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з ПН та навіть ГН.

Показники  $\beta 2$ -мкг в сечі різко зростали протягом року. Була велика різниця у кожній групі з нормою ( $p < 0,001$ ), з вихідними даними ( $p < 0,001$ ), з шестимісячними даними проти 1 річних значень ( $p < 0,05$ ). Цікаво, що у кожній групі дослідження рівень  $\beta 2$ -мкг в сечі хворих з ТІН вірогідно відрізнявся від відповідних даних усіх решти нозологічних груп ( $p < 0,05$ ), навіть групи з ДХН ( $p < 0,05$ ), окрім ХХН IV ст ( $p > 0,05$ ), де рівні  $\beta 2$ -мкг в сечі були подібними, а через 1 рік також відрізнялися ( $p < 0,05$ ), і це стосується тільки постковідних пацієнтів.

При проведенні дослідження кореляційних зв'язків, нами виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями  $\beta 2$ -мкг сечі та ШКФ ( $r = -0,65$ ) ( $p < 0,05$ ). Це доводить, що вміст  $\beta 2$ -мкг в сечі хворих на ХХН має велике значення для процесів фільтрації в нирках, а як відомо, ШКФ є основним показником, за яким визначають стадію хронічної хвороби нирок.

Також досліджено зв'язок між показниками  $\beta 2$ -мкг сечі та добової протеїнурії. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем  $\beta 2$ -мкг сечі та добової протеїнурії ( $r=0,75$ ) ( $p<0,05$ ). Тобто, показник  $\beta 2$ -мкг сечі, завдяки виявленій даній кореляції, може вказувати на природу швидкого прогресування ХХН, що проявляється у вираженому запаленні, що перебігаючи довгий період часу стає причиною подальшого зниження функції нирок, адже багато показників добової протеїнурії були складовою частиною нефротичного синдрому пацієнтів, який важко піддавався медикаментозній корекції, що проводилася згідно уніфікованого протоколу лікування.

Проведені нами дослідження впливу наслідків перенесеної коронавірусної хвороби середнього ступеня важкості на прогресування ХХН продемонстрували виражений негативний вплив на швидкість погіршення функціонального стану нирок зі зниженням ШКФ. Вміст  $\beta 2$ -мкг в крові та сечі має значні характерні зміни та залежить від прогресування ХХН і є найбільш вираженою у хворих з ХХН III- IV стадії, що за наявності ДХН та ТІН проявляється найбільше і свідчить про суттєве пошкодження ниркової тканини, як клубочків, так і інтерстицію нирок.

З результатів даного дослідження видно, що вміст  $\beta 2$ -мкг в крові та сечі є високочутливим маркером виявлення прогресуючого перебігу хвороби нирок після перенесеної коронавірусної хвороби середнього ступеня важкості. Даний маркер може використовуватись для ранньої діагностики прогресування ХХН у хворих, які перенесли COVID-19. Особливе значення даний маркер має у прогнозуванні прогресуючого перебігу ДН та ТІН.

У розвитку тубуло-інтерстиціальних зрушень імунне запалення виступає первинною ланкою цього процесу, а такі зміни можуть призводити до швидкого фіброзування та склерозування ниркової тканини. Процес фіброзування - це морфологічна основа виникнення та прогресування ниркової недостатності. Отже, швидке прогресування порушення функціонального стану нирок - це наслідок активного імунного запалення, що врешті рещт призводить до фіброзу ниркової тканини та розвитку незворотніх

змін в паренхімі нирок. Цей імунний процес обумовлений порушенням балансу про- та протизапальних цитокінів. Прозапальним цитокінами, які мають важливе значення у розвитку патології нирок є ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ . Щодо ІЛ-6, було виявлено, що даний цитокін відігравав велику роль у розвитку важкого перебігу COVID-19. Тому було б доречним дослідити його роль у порушеннях та прогресуванні ниркової патології у післяковідному періоді. Могутніми протизапальними цитокінами є ІЛ-10 та ТФР- $\beta_1$ . Але слід мати на увазі, що одночасно з протизапальним ефектом, ТФР- $\beta_1$  має виражений просклеротичний ефект, стимулюючи роботу фібробластів [39].

Невизначеною у цьому плані залишається, роль ТФР- $\beta_1$  як ростового фактору, що має просклеротичний тканинний ефект, а також ендотеліального фактору росту судин (VEGF). Фактор росту судинного ендотелію відомий також як білок, що індукується гіпоксією [69, 86, 92]. Він може відігравати велику роль у порушенні ниркового кровотоку. Механізми впливу цих факторів на нирки за умов прогресування хронічної хвороби нирок у післяковідних пацієнтів наразі залишають багато питань.

Вважаючи на вищевказане, наступним нашим завданням було охарактеризувати дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові та сечі хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.

В результаті проведених досліджень вмісту досліджуваних цитокінів у крові пацієнтів, було виявлено, що не було відмінностей тільки у контролю І проти показників групи здорових ( $p > 0,05$ ). Це можна пояснити тим, що ІЛ-6, взагалі показник вираженого запалення, а у пацієнтів без COVID-19 в анамнезі з I-II стадією ХХН, в принципі могло б і не бути даних про виражений запальний процес в організмі. Тим більше, рівень ІЛ-6 піднімався при коронавірусній інфекції в її гостру фазу, а пацієнти групи контролю І не мали даної інфекції в анамнезі. Разом з тим, це цікаві дані тому, що пацієнти нашого дослідження перехворіли коронавірусною інфекцією середнього ступеня важкості, але, на нашу думку, виражене імунне запалення все ж, залишилося і

продовжує свій руйнівний процес. Тому у решти пацієнтів цей показник вищий за норму ( $p < 0,05$ ).

З цього приводу є деякі наукові дані по вивченню ІЛ-6 при COVID-19, але при важкому перебігу хвороби [137, 151, 227], і не вивчався він при дослідженні наслідків COVID-19, що як раз ми виконали у нашому дослідженні.

Щодо рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП $\alpha$ , потрібно відмітити, що ці прозапальні цитокіни відреагували підвищенням у всіх групах дослідження та контролю ( $p < 0,05$ ), а найвищий вміст їх відмічено у хворих III групи, що вірогідно відрізнялося від відповідних показників I ( $p < 0,05$ ) та II груп ( $p < 0,05$ ). Тобто у нашому дослідженні ці показники продемонстрували свій могутній прозапальний ефект, який був найвиразнішим у післяковідних пацієнтів III групи. Показники ІЛ-10 крові були вірогідно зниженими у всіх групах дослідження ( $p < 0,05$ ), що підтверджувало дисбаланс у системі про- та протизапальних цитокінів.

Нами проведено дослідження тих же цитокінів у сечі хворих. При захворюваннях нирок, особливо таких грізних як післяковідні імуноопосередковані процеси, зміни цитокінів сечі є дуже характерними для ниркових уражень. Так, рівень ІЛ-1 $\beta$  був вірогідно підвищений у всіх групах пацієнтів у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ), але головне, що спостерігалися відмінності між рівнями цього прозапального цитокіну між групами контролю та відповідними до них основними групами як у межах однієї (кожної) групи ( $p < 0,05$ ), так і між основними групами ( $p < 0,05$ ). Найвищим був вміст ІЛ-1 $\beta$  в сечі хворих основної III групи дослідження. Щодо ІЛ-6, необхідно відмітити, що в сечі його рівень був вірогідно підвищений у всіх групах ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що даний цитокін є дуже показовим для патології нирок. Найвищий його рівень також спостерігався у хворих на ХХН IV ст, що перенесли коронавірусну хворобу. Вміст ІЛ-10 дуже сильно знижувався в сечі хворих III основної групи у порівнянні з усіма рештою групами ( $p < 0,001$ ), що вказує на виражений дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів.

Але у I групі контролю він не відрізнявся від нормальних показників ( $p > 0,05$ ). Рівень ФНП<sub>α</sub> зростав не так показово в сечі хворих та у пацієнтів I та II груп контролю не відрізнявся від норми ( $p > 0,05$ ). Але, знову ж таки, у III основній групі його вміст був найвищим у порівнянні з усіма групами ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження показали, що дослідження балансу цитокінів в сечі хворих з патологією нирок є більш показовим та точним. В крові деякі результати потребують пошуку пояснення.

Тому нами було проведено дослідження цитокінового дисбалансу в сечі пацієнтів, залежно від нозологічної форми ХХН.

Виявлено, що при усіх нозологічних формах ХХН показники ІЛ-1<sub>β</sub> значно зростали в сечі хворих, і в усіх групах та нозологічних формах це було вірогідним відносно норми ( $p < 0,05$ ). Найбільш значущими в усіх групах ХХН було зростання показників в групі з ДХН ( $p < 0,001$ ). Така ж ситуація була і з ІЛ-6, найвищим його вміст був у хворих на ХХН III групи з ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 знижувався повільно, але виражене його зниження відмічали у III групі дослідження, і найяскравіше це проявилось у хворих на ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ). Вміст ФНП<sub>α</sub> в сечі хворих був найвищим, знову ж таки, у пацієнтів III групи дослідження з ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ).

Було цікавим і в цьому дослідженні перевірити виявлені результати через 6 місяців та через 1 рік.

Отже, при дослідженні вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> в сечі видно, що протягом 1 року вміст даного цитокіну різко зростав в основних групах дослідження у порівнянні з даними відповідних контрольних груп ( $p < 0,05$ ). Особливо високі показники були в III основній групі у порівнянні з показниками даного цитокіна у I ( $p < 0,05$ ) та II ( $p < 0,05$ ) групах дослідження. При дослідженні рівнів ІЛ-6 в сечі наших пацієнтів, було виявлено таку ж тенденцію змін, як і при визначенні ІЛ-1<sub>β</sub>. Знову ж таки, показники ІЛ-6 у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу наростали протягом року дуже стрімко, навідміну від показників даного цитокіну груп контролю. Це свідчить про те, що у післяковідних хворих з ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього

ступеня важкості, продовжується виражене імунне запалення. Найвищі рівні ІЛ-6 були в III основній групі хворих, що у порівнянні з відповідною групою контролю було вірогідним ( $p < 0,05$ ). Результати дослідження вмісту ІЛ-10 в сечі хворих показали зниження показників цього протизапального цитокіну, що підтвердило дисбаланс в системі про- та протизапальних цитокінів. Найнижчими були показники у III основній групі, що у порівнянні з вихідними даними було вірогідним ( $p < 0,001$ ), а також у порівнянні з відповідними даними II основної групи підтверджувалася достовірність ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що показники усіх основних груп значно відрізнялися від відповідних даних груп контролю та були нижчими ( $p < 0,05$ ).

Це свідчить про те, що у додіалізованих хворих на ХХН IV ст дуже низький протизапальний імунний потенціал, руйнівний запальний процес прогресує та призводитиме до незворотніх змін. І, саме в сечі дуже показово це відслідковується, що для нефрологічних хворих є дуже важливим.

В результаті визначення вмісту прозапального ФНП<sub>α</sub>, було відзначено зростання його значень у всіх групах досліджуваних пацієнтів.

Дане дослідження у часі підтверджує те, що саме значимість вмісту ФНП<sub>α</sub> дає більш точне уявлення про імунне запалення в нирках, ніж його вміст у крові досліджуваних хворих. Рівень даного цитокіну рівномірно зростав протягом 1 року, і в 6-місячний термін вже вірогідно відрізнявся від вихідних даних, але тільки у пацієнтів основної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих I та II груп контролю цей показник не відрізняється від нормальних величин ( $p > 0,05$ ). З 6-місячного терміну обстеження до 1 року рівень ФНП<sub>α</sub> в основних групах наростає ще більше і вірогідно відрізняється від рівнів 6-місячного обстеження ( $p < 0,05$ ).

Отже, з результатів дослідження цитокінового дисбалансу можна побачити виражене прогресування імунного запалення в нирках (судячи з показників рівня цитокінів в сечі) саме у пацієнтів, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості, що в подальшому, звичайно, призведе до виражених незворотніх змін в нирках.

Одним із наших завдань було дослідити динаміку VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі досліджуваних хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Під час літературно-інформаційного пошуку, було знайдено наукові джерела зі схожими даними дослідження ростових факторів у хворих на ХХН, в деяких джерелах було показано динаміку ростового фактору VEGF в сечі, що перекликається з нашим дослідженням і вказує на його актуальність і значущість [86, 152, 234], але в нашому дослідженні вивчаються дані показники у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу та ще особливістю нашого дослідження є те, що динаміку ростових факторів ми вивчали у часі. Протягом 1 року, що не було висвітлено в жодному із наукових джерел.

В результаті дослідження виявлено підвищення відносно норми показників усіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ), окрім показників VEGF крові та сечі у I групі контролю, що відповідно складало ( $p > 0,05$ ). Можливо, це означає менш виражені судинні ураження у пацієнтів I групи контролю, що не мали в анамнезі коронавірусну хворобу. Усі решта показники мали вірогідну різницю не тільки з нормальними величинами, але і між основними групами дослідження ( $p < 0,05$ ). Найвищими були значення VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі в III основній групі дослідження ( $p < 0,05$ ). Всередині кожної групи, тобто різниця усіх груп контролю з відповідними до них основними групами також була вірогідною в усіх випадках ( $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що ТФР- $\beta$ 1 сечі виявився більш значущим та показовим при прогресуванні ХХН, ніж VEGF сечі, тому що показав зміни вже, навіть у I групі хворих, які не хворіли COVID-19, тобто, навіть мінімальні зміни він продемонстрував у нашому дослідженні.

Нами було проведено дослідження ростових факторів VEGF та ТФР- $\beta$ 1 у крові та сечі пацієнтів, залежно від нозологічної форми ХХН. Так, найвищим був рівень ростових факторів у пацієнтів з ХХН IV ст з наявністю ГН та ДХН ( $p < 0,05$ ), а найнижчі рівні даних факторів спостерігалися у хворих на ПН I та II груп дослідження. Необхідно відмітити, що у III групу дослідження не увійшли хворі на ПН з причини того, що такі пацієнти були відсутні при



відборі у дослідження. Вище було вказано на причини цього. З рисунка видно також, що показники ростових факторів майже не відрізнялися у хворих на ГН та ТН, особливо при визначенні даних показників у крові ( $p > 0,05$ ). Це вказує, на нашу думку, на те, що дослідження VEGF та ТФР- $\beta_1$  в сечі хворих із захворюваннями нирок є більш інформативним методом.

Також було цікаво подивитися на динаміку значень показників VEGF та ТФР- $\beta_1$  у сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу, через 6 місяців та через 1 рік, враховуючи виявлені найбільш показові значення даних факторів у сечі. Результати продемонстрували, що рівні ТФР- $\beta_1$  сечі наростали протягом 1 року і були найвищими в основній III групі хворих на ХХН, що перенесли COVID-19, що було вірогідним у порівнянні з іншими показниками усіх груп дослідження ( $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що навіть дані груп контролю були вищі за норму ( $p < 0,05$ ), що підтверджує раніше висунуте нами припущення, що ТФР- $\beta_1$  сечі може бути маркером прогресування ХХН. В усіх групах дослідження спостерігалася вірогідна різниця між показниками основних груп та груп контролю ( $p < 0,05$ ), що доводить більш значні та швидкопрогресуючі ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

При дослідженні динаміки VEGF сечі протягом 1 року, було виявлено найвищі рівні даного ростового фактора також у III основній групі хворих на ХХН, що перенесли COVID-19. Показники VEGF сечі цієї групи хворих вірогідно відрізнялися від решти відповідних даних усіх груп ( $p < 0,05$ ).

Але слід відмітити, що у даному дослідженні показники VEGF сечі не відрізнялися від норми у I та II групах контролю ( $p > 0,05$ ). Тому, на нашу думку, даний фактор росту має велике значення при визначенні його в сечі хворих після перенесеної коронавірусної хвороби, у груп контролю він не мав такого значення. Але, все ж, рівні VEGF сечі відрізнялися у всіх основних групах від відповідних даних груп контролю ( $p < 0,05$ ).

Нами проведено кореляційні дослідження для підтвердження важливості даних факторів росту при вивченні прогресуючого перебігу ХХН, особливо у

постковідних пацієнтів. Виявлено сильні обернені кореляційні зв'язки між ШКФ та ТФР $\beta_1$  крові ( $r = -0,78$ ) ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $r = -0,79$ ) ( $p < 0,05$ ), а також з VEGF крові ( $r = -0,74$ ) ( $p < 0,05$ ) та VEGF сечі ( $r = -0,75$ ) ( $p < 0,05$ ). Також видно сильний прямий кореляційний зв'язок між добовою протеїнурією та ТФР $\beta_1$  сечі ( $r = 0,88$ ) ( $p < 0,05$ ), а також прямі зв'язки середньої сили між добовою протеїнурією та ТФР $\beta_1$  крові ( $r = 0,67$ ) ( $p < 0,05$ ), з VEGF крові ( $r = 0,55$ ) ( $p < 0,05$ ) та з VEGF сечі ( $r = 0,66$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, з результатів дослідження видно, що ростові фактори крові та сечі мають велике значення у прогресуванні ХХН, особливо у післяковідних хворих. Дуже важливим є значення ТФР $\beta_1$ , адже він має найсильнішу кореляцію його рівня в крові та сечі з основними факторами прогресування ХХН (ШКФ та добовою протеїнурією). На нашу думку, саме зростання рівня даного просклеротичного фактора в сечі вказує на прогресуючий характер ниркової патології, а збільшення його вмісту в крові можуть супроводжувати різні супутні захворювання, що супроводжуються імунними порушеннями.

При відборі пацієнтів для нашого дослідження, дуже часто виникали питання диференціальної діагностики, особливо важко часто було поставити діагноз первинного хронічного гломерулонефриту чи ГН. Тобто у пацієнта могли бути скарги до початку хвороби COVID-19, але у багатьох випадках це були пацієнти з виставленим діагнозом «ХХН не уточнена» (за МКХ-10), тобто не мали діагнозу ГН. Для виявлення факторів. Які допомогли б верифікувати ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців, ми застосували кластерні та класифікаційні методи Data Mining. Здійснили кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначили вміст даних кластерів. Якщо один кластер презентує здорових людей без анамнезу COVID-19, другий – пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому без ГН, а третій – пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому, це має бути підтвердженням гіпотези. Цей класифікаційний аналіз допоміг нам

виявити значущість факторів та прийняти рішення для верифікації ГН. Нами вивчено можливі зв'язки між COVID-19 середньої тяжкості та ГН. Для нами було застосовано три різних методи кластеризації, які мають базу абсолютно різних математичних теорій: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка). Всі показники, які ми брали до уваги, було нами досліджено та описано вище, тому ми обрали найбільш значущі показники для характеристики ГН (МДА сечі,  $\beta$ 2м сечі, ТФР- $\beta$ 1 та VEGF крові та сечі).

Це і було нашим наступним завданням.

У медичних дослідженнях кластерний аналіз використовується зрідка, і провести аналогію дослідження за нашою темою, в принципі, не було з чим.

При дослідженні ТФР- $\beta$ 1 та VEGF сечі виявлено, що їх показники вірогідно відрізнялися між групами пацієнтів (1 група – здорові (n=20); 2 група – пацієнти після COVID-19 середньої тяжкості без діагнозу ГН, тобто з неуточненим ГН (n=19 та 3 група – з ГН (n=19)). Це доводить значне підвищення вмісту ТФР- $\beta$ 1 сечі, МДА сечі,  $\beta$ 2м сечі та VEGF крові та сечі у пацієнтів з хронічним ГН, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому ( $p < 0,05$ ), та ТФР- $\beta$ 1 сечі, МДА сечі,  $\beta$ 2м сечі і VEGF тільки крові у пацієнтів, які хворіли COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому з неуточненим ХХН ( $p < 0,05$ ).

Високий вміст VEGF крові у пацієнтів без ГН, які перенесли COVID-19 середньої важкості, може вказувати на ураження ендотелію судин та, як наслідок, ураження інтерстицію нирки після COVID-19, і це потребує окремого вивчення. Показники VEGF сечі були підвищені в обох групах ( $p < 0,05$ ). Щодо показників ТФР- $\beta$ 1 сечі, з таблиці видно значне підвищення їх рівнів у пацієнтів з хронічним ГН, що відрізнялося від відповідних даних пацієнтів без ГН ( $p < 0,001$ ), але було вірогідно підвищено у порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ).

Така ж ситуація відбулася і з показниками  $\beta$ 2м сечі, але навпаки – виражене підвищення цього показника спостерігалось у хворих обох груп у

порівнянні з нормою ( $p < 0,05$ ), але у пацієнтів 2 групи вміст  $\beta_2$ м сечі значно відрізнявся від відповідних даних 3 групи та був дуже високим ( $p < 0,001$ ).

При проведенні кластерного аналізу, ми виявили наступний розподіл пацієнтів: всі здорові досліджувані увійшли в окремий кластер (кластер 0). Так, було отримано висновки усіх трьох методів кластеризації. Але нами було виявлено відмінності у діагностуванні ГН та групи без ГН.

Після побудованих нами карт Кохонена, хворі, з діагнозом ГН увійшли до окремого кластеру «2». Досліджені хворі без ГН, котрі перенесли COVID-19 (19 пацієнтів), згідно карт Кохонена, у більшості увійшли до першого кластеру «1» (15 хворих). Але 4 пацієнти були віднесені за результатами класифікації до другого кластеру «2». Отже, ці 4 пацієнти повинні були мати ознаки, хоча у них не був діагностований ГН, але з анамнезу відомо про їх перенесений COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Так, ці хворі перебувають у групі ризику щодо верифікації ГН. Після проведення кластеризаційних методів «к-середніх» і методу нечіткої кластеризації нами визначено однозначні результати належності до кластерів. Все ж, вихідні результати такого методу різняться від методів, які було вказано вище. Отже, 19 пацієнтів перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості, але ознаки ГН у них не підтверджено, а 4 хворих потрапили у кластер «2». Але ж у кластері «2» також нами визначено невідповідність, яка проявилася тим, що 1 досліджуваного хворого було класифіковано у кластер «1», який представляє хворих без наявного ГН. Такий хід справи означає деяку розмитість межі між кластерами з ГН та без ГН у післяковідних хворих. Так, виходячи з цього, ми маємо право вважати, що COVID-19 середнього ступеня важкості може провокувати верифікацію ГН. При аналізі методу нечіткої кластеризації, якщо для нового хворого

$$\mu_2 = 0,02$$

отримали такі дані:  $\mu_0 = 0,95$  ,  $\mu_1 = 0,08$  - це має співвідношення з кластером «0» на 95% та означає, що досліджуваний пацієнт є здоровим.

У такому випадку  $\mu_2 = 0,41$  -  $\mu_0 = 0,01$ ,  $\mu_1 = 0,55$ , це має співвідношення з належністю до ГН (кластер «2»), навіть якщо хворий формально належить до кластеру «1». Це все значить, що в подальшому у цього пацієнта можна буде діагностувати ГН.

Така методика кластеризації може виявити та підтвердити тісний зв'язок між (dspace.bsmu.edu.ua) COVID-19 середньої важкості та ГН. Все ж, це ніяк не може означати, що ця методика дає визначення правилам співвідношення нових пацієнтів та належності їх до визначуваних кластерів. Слід зазначити, що це не надає можливості для проведення попередньої верифікації діагнозу без введення типових інформаційних систем, в які запрограмовано вищевказані кластеризаційні методи. Слідуючи цьому, визначені правила можуть бути структуровані як «дерева рішень», які можна отримати, проводячи класифікаційний аналіз з так званими «нейронними мережами». «Дерева рішень» представляють правила в ієрархічній структурі, що є послідовними, де кожному з об'єктів відповідає тільки один вузол, який дає рішення. Для цього ми застосували метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART – це алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). Даний алгоритм містить вузли «дерева рішень» і кожен з них має своїх послідовників. У вузлах формуються правила, які відповідають кожному з кроків побудови «дерева рішень». Ці правила розділяють задану множину прикладів на дві частини. Одна – це послідовник RIGHT, а інша це послідовник LEFT. RIGHT – це частина, у якій виконується правило, а LEFT – в якій не виконується правило. Для того, щоб обрати правило, яке буде найбільш оптимальним, застосовують функцію оцінки якості розбиття. В результаті «нейронні мережі» реалізують даний метод.

«Вхідні» параметри - є тими самими чинниками, «вихідний» - це кластерний номер. Ось так було проведено наш класифікаційний аналіз для 3 вихідних параметрів з метою отримання правил: існуючий діагноз, кластер згідно карт Кохонена, кластер згідно k-середніх (нечіткої кластеризації).

У перших 2-х випадках нейронна мережа повністю може класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого кластеру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (віднесення пацієнта з ГН до першого кластеру).

Враховуючи визначену точність результатів, можливим є представлення «дерева рішень» та визначення значимості чинників для встановлення діагнозу. У першому випадку (класифікація фактичних діагнозів) значимим є наступний чинник: ТФР- $\beta$ 1 сечі.

Після проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано певні класифікаційні правила та уточнено показники, що мають значення: ТФР- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі, VEGF крові, МДА сечі,  $\beta$ 2м сечі. Визначено, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають, а відмінність спостерігається за показником VEGF крові, МДА сечі та  $\beta$ 2м сечі.

При використанні нами методу нечіткої кластеризації рішення відрізнялося від попередніх. Основним фактором, який визначає належність пацієнта до кластеру здорових є - ТФР- $\beta$ 1 сечі з однаковою пороговою величиною, але фактор, який визначає належність до типу захворювання є фактор  $\beta$ 2м сечі, VEGF сечі.

У клініці може бути застосований метод кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні маркери для верифікації діагнозу та прогнозування перебігу (ТФР- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі,  $\beta$ 2м сечі). Даний метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів базується на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, що дало можливість встановити взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та ГН, що верифікується через 8-12 місяців. При інтегруванні даного методу в сучасні діагностичні системи можливим може бути вирішення дуже важливої проблеми охорони здоров'я – підвищення ефективності уточнення діагнозу та прогнозування перебігу хвороб нирок.

Отже, результати нашої роботи мають велике теоретичне і практичне значення і допоможуть краще і швидше вирішувати питання покращання

діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини та нефрології – підвищення ефективності діагностики та прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу та прогресування хронічної хвороби нирок, визначення факторів ризику швидкого прогресування та розробки діагностичного інструменту виявлення пацієнтів групи ризику прогресування хронічної хвороби нирок та верифікації

гломерулонефриту серед хворих, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

1. Виявлено патогномонічні клінічні симптоми у хворих на ХХН, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості 8-12 місяців тому, що проявилось розвитком нефротичного синдрому у 51% досліджених хворих. Більша частота розвитку нефротичного синдрому була діагностована у чоловіків (61,9%). Гематурію виявлено у 67,6% пацієнтів. При проведенні доплерографічного дослідження нирок відзначено сповільнення кровоплину  $V_s$  та  $V_d$  на рівні *a. segmentalis* майже в 2 рази у III групі проти контролю ( $p < 0,05$ ) та у II групі в 1,5 рази проти відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ), а також підвищення IR в 1,5 рази у всіх групах проти контролю ( $p < 0,05$ ).
2. Важливими маркерами прогресування ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу є МДА сечі та розрахований нами ІОС. Вміст МДА сечі зростав у порівнянні з контролем в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та був найвищим у III групі проти контролю на 22% ( $p < 0,05$ ), а проти вихідного рівня на 61,6% ( $p < 0,05$ ) протягом 1 року дослідження. ІОС зростав у річний термін найшвидше у III групі, де його рівень був вищий на 25% проти відповідної групи контролю ( $p < 0,05$ ). При порівнянні з вихідним рівнем через 1 рік ІОС був вищим на 65,9% ( $p < 0,05$ ). При дослідженні у нозологічних групах, найвищим ІОС був у хворих на ХХН IV ст з ДН, що було достовірним проти усіх решти нозологічних груп ( $p < 0,05$ ). ІОС може бути використаний для прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у постковідних пацієнтів як інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС у сироватці крові.
3. У хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, виявлена висока частота порушень мікроциркуляції за показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів, що найбільше проявилось



у III групі хворих. Відмічено зниження рівнів ІДЕ на 15% ( $p < 0,05$ ), підвищення ВВЕС на 19% ( $p < 0,05$ ), підвищення ПГЕ на 13% ( $p < 0,05$ ) проти відповідних груп контролю. Через 1 рік виявлено найбільше зростання рівня ВВЕС у III групі на 25% проти вихідного рівня ( $p < 0,05$ ), у III групі контролю – на 9% ( $p < 0,05$ ). Показники ІДЕ та ПГЕ відповідно зросли порівняно з вихідними даними на 15% ( $p < 0,05$ ), у групах контролю відповідно на 9 та 13% ( $p < 0,05$ ). Усі показники достовірно відрізнялися від груп контролю ( $p < 0,05$ ). Рівень ВВЕС корелював з показниками ШКФ ( $r = -0,75$ ) ( $p < 0,05$ ) та добової протеїнурії ( $r = 0,58$ ) ( $p < 0,05$ ).

4. Встановлено вірогідне підвищення вмісту  $\beta_2$ м крові та сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу у порівнянні з відповідними показниками груп контролю, що було найвищим у III групі проти групи контролю – на 26,5% ( $p < 0,05$ ) та зростання рівня цього показника в сечі, що було найвищим у післяковідних хворих III групи з ТІН у порівнянні з іншими нозологічними формами цієї групи ( $p < 0,05$ ). Відмічено наростання вмісту  $\beta_2$ м в сечі у хворих III групи з ТІН у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Виявлено пряму кореляційну залежність між рівнем  $\beta_2$ м сечі та добовою протеїнурією ( $r = 0,75$ ) ( $p < 0,05$ ), а також між  $\beta_2$ м сечі та ШКФ ( $r = -0,69$ ) ( $p < 0,05$ ). Доведено, що  $\beta_2$ м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.
5. У хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу, відмічено дисбаланс у системі про- та протизапальних цитокінів крові та сечі: виявлене підвищення рівня прозапальних ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП $\alpha$  у всіх хворих основних груп та груп контролю, що було вірогідним проти норми в усіх групах ( $p < 0,05$ ) та зниження рівня протизапального ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ) відповідно у всіх групах проти норми. Це більш суттєво проявилось у сечі хворих, що перенесли коронавірусну хворобу: ІЛ-1 $\beta$  вже у хворих I групи був вищим у 2 рази порівняно з такою ж

групою контролю( $p<0,05$ ), а у III групі відповідно у 4 рази ( $p<0,001$ ); рівень ІЛ-6 у III групі був вищим у 2,5 рази проти відповідної групи контролю ( $p<0,05$ ); рівень ФНП<sub>α</sub> – у 1,5 рази вищий проти контролю III групи. Вміст ІЛ-10 був зниженим у III групі у 1,5 раза проти групи контролю( $p<0,05$ ). Найважчі зміни були у хворих III групи з ДХН.

6. Виявлено вірогідне підвищення рівня показників ТФР- $\beta_1$  та VEGF крові та сечі у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, що найбільше проявилось у хворих з III основної групи з ДХН порівняно з групами контролю та іншими групами дослідження( $p<0,05$ ). VEGF сечі найвищим був у пацієнтів з ТІН III основної групи( $p<0,05$ ) у порівнянні з іншими групами ( $p<0,05$ ). Встановлено кореляційні зв'язки середньої сили ТФР- $\beta_1$  з добовою протеїнурією ( $r=0,76$ ) ( $p<0,05$ ); між ТФР- $\beta_1$  та ШКФ – зворотній зв'язок середньої сили ( $r=-0,65$ ) ( $p<0,05$ ), між показниками VEGF сечі та ШКФ ( $r=-0,74$ ) ( $p<0,05$ ). Це доводить зниження функціональної здатності нирок внаслідок підвищення активності просклеротичного ефекту ростових факторів.
7. Розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування та прогнозу несприятливого перебігу ХХН у пацієнтів, які хворіли COVID-19. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (ТGF- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2$ м сечі), встановлено взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої тяжкості та ГН, діагностика якого уточнюється через 8-12 місяців.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Основними неінвазивними критеріями прогресування ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу, можна вважати зниження доплерографічних показників відносно норми:

- $V_s$  нижче 15%
  - $V_d$  нижче 45%
  - підвищення IR більш, як на 40%.
2. Хворим, які перенесли коронавірусну хворобу окрім загальноприйнятого лабораторного обстеження слід проводити дослідження інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС – ІОС, ВВЕС для оцінки та прогнозування прогресування ураження нирок. Критеріями прогресування ХХН слід вважати:
- ІОС > 3,4 ум. од
  - ВВЕС > 2,7 ум.од.
3. З метою покращання прогнозу прогресування ХХН та вчасної корекції лікування рекомендовано визначення вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2$ м сечі у всіх післяковідних хворих на ХХН та вважати їх основними маркерами прогресування та негативного прогнозу перебігу ХХН. Критеріями прогресування ХХН вважати:
- зростання у 2 рази вмісту ТФР- $\beta_1$  сечі
  - зростання в 1,5 рази VEGF сечі
4. Для верифікації ГН за умов неуточненої ХХН слід користуватися результатами кластерного аналізу: VEGF сечі > 209,116
- $$1,352 \leq \text{ТФР-}\beta_1 \text{ сечі} \leq 5,285$$
- при зростанні  $\beta_2$ м сечі у 2 рази перевагу слід надавати діагнозу ГН.
5. Наявність хронічної хвороби нирок слід розглядати як важливий фактор у майбутніх моделях стратифікації ризику для COVID-19.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андонь'єва НМ, Колупаєв СМ, Дубовик МЯ, Гуц ОА, Валковська ТЛ, Железнікова МО. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які отримують замісну ниркову терапію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(3):142-7. [doi: 10.26693/jmbs06.03.142](https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.142)

2. Андрейчин МА, Ничик НА, Завіднюк НГ, Йосик ЯІ, Іщук ІС, Івахів ОЛ. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. Інфекційні хвороби. 2020;2:41-55. [doi: 10.11603/1681-2727.2020.2.11285](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.2.11285)
3. Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е вид. Київ: Медінформ; 2018. 579 с.
4. Бабенко ЗВ. Епідеміологічні аспекти хронічної хвороби нирок (огляд літератури). Вісник морської медицини. 2019;2(83):135-40. [doi: 10.5281/zenodo.3267508](https://doi.org/10.5281/zenodo.3267508)
5. Безрук ВВ, Іванов ДД, Шкробанець ІД. Моніторинг та особливості антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19. Нирки. 2023;12(1):26-32. [doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.391](https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.391)
6. Безрук ВВ, Іванов ДД, Шкробанець ІД. Моніторинг та особливості антибіотикорезистентності під час пандемії COVID-19. Нирки. 2023;12(1):26-32. [doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.391](https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.391)
7. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Аналіз клініко-лабораторних характеристик COVID-19 у пацієнтів похилого віку. Інфекційні хвороби. 2023;3:12-7. [doi: 10.11603/1681-2727.2022.3.13472](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.3.13472)
8. Білоконь ОО, Литвин КЮ. Оцінка рівня сироваткового інтерлейкіну-10 залежно від демографічних та залежних клініко-лабораторних характеристик коронавірусної хвороби-19 у госпіталізованих пацієнтів. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:21-7. [doi: 10.30978/ТВ2024-1-21](https://doi.org/10.30978/ТВ2024-1-21).
9. Борисов СО, Колосов АМ, Борисов ОВ, Костев ФІ. Дослідження вмісту  $\beta$ -2 мікроглобуліну в плазмі крові та сечі при гострому пієлонефриті та супутньому цукровому діабеті в експерименті за умови медикаментозного впливу. Урологія. 2020;24(1):20-5. [doi: 10.26641/2307-5279.24.1.2020.199492](https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199492) .

10. Горбан БВ. Ураження нирок в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу: стан проблеми сьогодні. Буковинський медичний вісник. 2022;26(4 ):68-71. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12
11. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17
12. Горбан БВ, Зуб ЛО Дисбаланс окиснювально-відновних процесів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Наука, освіта і суспільство: актуальні проблеми теорії та практики; 2023 Бер 10; с.32. м. Кропивницький.
13. Горбан БВ Стан хворих на хронічну хворобу нирок та коронавірусна хвороба В: Матеріали X Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2023 Кві 04,05,06,07; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.267.
14. Горбан БВ, Зуб ЛО Характеристика вмісту  $\beta_2$  мікроглобулін крові та сечі з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу; Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта технології і суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2023 Кві 11.04.2023 Житомир 2023, с.35.
15. Горбан БВ Характеристика вмісту трансформуючого фактору росту-бета у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2024 Лют 6,8,13 2024; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 155-6.
16. Денова ЛД. Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН. Нирки. 2022;11(2):68-80. doi: [10.22141/2307-1257.11.2.2022.363](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.2.2022.363)

- 17.Денова ЛД., Іванов ДД. Ретроспективне дослідження порушень кислотно-основного стану в пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Нирки. 2024;13(1):39-47. doi: [10.22141/2307-1257.13.1.2024.439](https://doi.org/10.22141/2307-1257.13.1.2024.439)
- 18.Денова ЛД, Іванов ДД. Якість життя хворих з додіалізною хронічною хворобою нирок, її зв'язок з оксидантним стресом і екскрецією уромодуліну. Нирки. 2023;12(1):6-14. doi: [10.22141/2307-1257.12.1.2023.389](https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.389)
- 19.Денова ЛД. Вплив антиоксидантної терапії на перебіг додіалізної ХХН у пацієнта з коморбідністю. Нирки. 2023;12(3):161-7. doi: [10.22141/2307-1257.12.3.2023.420](https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.3.2023.420)
- 20.Дідушко ОМ. Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижуючої терапії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):251-6. doi: [10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275)
- 21.Дідушко ОМ. Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижуючої терапії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):251-6. doi: [10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275)
- 22.Дріянська ВЕ, Дудар ІО, Шіфріс ІМ, Савченко ВС, Калініна НА, Холод ВВ. Особливості сироваткових рівнів ІЛ-10 у хворих на хронічну хворобу нирок, які лікуються з використанням діалітичних методів. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2021;1-2:39-45. doi: [10.37321/immunology.2021.1-2-05](https://doi.org/10.37321/immunology.2021.1-2-05)
- 23.Дріянська ВЄ, Дудар ІО, Шіфріс ІМ, Порошина ТВ, Савченко ВС, Кононова ГЄ. Особливості сироваткових рівнів судинного фактору росту і рецепторів до нього у пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2022;4:62-8. doi: [10.31450/ukrjnd.4\(76\).2022.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(76).2022.08)
- 24.Дуда ОК, Головач ІЮ. Актуальні питання клініки та лікування нової коронавірусної хвороби COVID-19. Мистецтво лікування. 2020;8:11-5.

25. 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
26. Дудар ІО, Красюк ЕК, Шимова АЮ, Маласаєв МО, Григор'єва ЄМ, Ференц ОВ, та ін. COVID-19 у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2021;2:38-47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05
27. Дудар ІО, Михалойко ІС. Роль гемостазіологічних порушень в прогресуванні хронічної хвороби нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2019;4:50-5. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07
28. Дудар ІО, Михалойко ІС. Антикоагулянтна та антиагрегантна терапія хворих на хронічну хворобу нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;2:40-6. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06
29. Дудар ІО, Красюк ЕК, Шимова АЮ, Маласаєв МО, Григор'єва ЄМ, Ференц ОВ, та ін. COVID-19 у хворих на хронічну хворобу нирок VD. Український журнал нефрології та діалізу. 2021;2(70):38-47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05
30. Завальна ІМ. Вплив інгібіторів АПФ на перебіг SARS-CoV-2 у пацієнта з уже існуючою хронічною хворобою нирок: клінічний випадок. Нирки. 2023;12(3):157-60. doi: 10.22141/2307-1257.12.3.2023.419
31. Завальна ІМ. Функція нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та гіпертензією 1–2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2. Нирки. 2023;12(1):15-25. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.390
32. Завальна ІМ. Функція нирок у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і гіпертензією 1-2-го ступеня на тлі SARS-CoV-2. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації – День нирки в Україні 2023; 2023 Бер 24-25; Київ. Нирки. 2023;12(1):60-1.

- 33.Заморський П, Новиченко СД. Характеристика вільнорадикального ушкодження та стану антиоксидантного захисту у хворих на діабетичну нефропатію. Проблеми ендокринної патології. 2019;(Спецвип):156-8.
- 34.Зуб ЛО, Горбан БВ, Буздуган ІО. Морфо-функціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):106-11. [doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17)
- 35.Зуб ЛО, Горбан БВ. Динаміка вмісту  $\beta$ 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):16-21. [doi: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03)
- 36.Зуб ЛО, Шкарутяк АЄ. Характеристика вмісту та діагностична цінність  $\beta$ 2-мікроглобуліну крові та сечі хворих з ураженням нирок та синдромом мальабсорпції. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):9-13. [doi: 10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.02](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.02) .
- 37.Зуб ЛО, Горбан БВ Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок: 2023 Лист 9-10.11.2023 Вінниця 2023, с.64.
- 38.Іванов ДД. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. Український медичний часопис. 2018;2(124):63-7.
- 39.Іванов ДД, Іванова МД. Важливі аспекти лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок IV–V стадії й цукровим діабетом II типу. Нирки.2021;9(3):152-8. [doi: 10.22141/2307-1257.9.3.2020.211461](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.3.2020.211461)
- 40.Карпенко ОВ. Коморбідні стани при хронічній хворобі нирок: маневр для вибору антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів. Ліки України. 2020;6-7:24-6. [doi: 10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212668](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212668)
- 41.Кім АІ, Ганді РТ, Хірш МС, Блум Е. Менеджмент госпіталізованих дорослих пацієнтів із COVID 19: огляд рекомендацій UpToDate. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2022;1:28-37.



42. Карпенко ОВ. Ренопротекція при хронічній хворобі нирок у практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2019;3:16-9. [doi: 10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185093](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185093)
43. Катеренчук ВІ. Вплив сучасної гіпоглікемізуючої терапії на перебіг хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(8): [doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246795](https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246795)
44. Колесник М. COVID-19 та нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:73-9. [doi: 10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.10)
45. Колесник М, Степанова Н, Снісар Л, Лебідь Л, Непомнящий В, Савченко С. 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. 2019;4:4-10. [doi: 10.31450/ukrjnd.1\(65\).2020.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05)
46. Колесник М, Дудар І, Степанова Н, Красюк Е, Гончар Ю, Лобода О. Діагностика та лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок або хворих на ХХН I-IV з гострим пошкодженням нирок в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:20-7. [doi: 10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.04)
47. Колесник МО, Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Степанова НМ, Новаківський ВВ. Діагностика ступеня порушення резистентності мембран еритроцитів у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії з анемією. Український журнал нефрології та діалізу. 2017;3:87-8.
48. Колесник М, Степанова Н, Дудар І, Красюк Е, Ліксунова Л, Снісар Л. Ведення хворих на ХХН I-IV стадій в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:4-9. [doi: 10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.01)

49. Колесник М, Степанова Н, Дудар І, Красюк Е, Ліксунова Л, Снісар Л, та ін. Лікування хворих на ХХН V ГД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:10-4. [doi: 10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.02)
50. Колесник М, Степанова Н, Дудар І, Красюк Е, Ліксунова Л, Снісар Л. Лікування хворих на ХХН V ПД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-19: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;3:15-9. [doi: 10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.03](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.03)
51. Колесник МО, Ліксунова ЛО, Селезньова ТО, Майстренко ТА. Вартість лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії із застосуванням методів діалізної ниркової замісної терапії в Україні. Український журнал нефрології та діалізу. 2019;4:4-10. [doi: 10.31450/ukrjnd.4\(64\).2019.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01)
52. Коломоець МЮ, Шаплавський МВ, Мардар ПІ. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль мофофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції. Чернівці: Буковинська державна медична академія; 1998. – 240 с.
53. Копча ВС. Особливості імунозалежних проявів при COVID-19. Інфекційні хвороби. 2021;2:4-16. [doi: 10.11603/1681-2727.2021.2.12159](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.12159)
54. Король Л, Степанова Н, Васильченко В, Снісар Л, Лебідь Л, Колесник М. Оксалова кислота сироватки як тригер оксидативних процесів у хворих на хронічну хворобу нирок VD 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)
55. Король ЛВ, Степанова НМ, Лавренчук ОВ, Мигаль ЛЯ. Вікові особливості оксидативного стресу у пацієнтів з піелонефритом.

- Український журнал нефрології та діалізу. 2018;3(59):44-49. doi:10.31450/ukrjnd.3(59).2018.07 .
- 56.Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Степанова НМ, Колесник МО. Прогностичне значення визначення індексу оксидативного стресу у сироватці крові хворих на пієлонефрит. Український журнал нефрології та діалізу. 2014;1(41):29-33.
- 57.Копча ВС, Бондаренко АМ, Сай ІВ. COVID-19: особливості ураження легень і причини пошкодження нирок. Здоров'я України. Урологія. Нефрологія. Андрологія. 2021;2:20-2.
- 58.Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патолофізіологія нирок. Одеса: Фенікс; 2020. 144 с.
- 59.Курята ОВ, Фролова ЄО. Оцінка функції нирок, електролітного гомеостазу та якості життя після COVID-19: ефективність застосування L-карнітину. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;1:50-61. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(81\).2024.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(81).2024.07)
- 60.Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Колупаєв СМ. Гломерулонефрити. Харків; 2018. 20 с.
- 61.Кушніренко СВ, Савицька ЛМ, Бевзенко ТБ, Ротова СО, Лисянська ОЮ, Кушніренко ОВ. Корекція азотемії у хворих на хронічну хворобу нирок. Нирки. 2023;12(4):192-7. doi: [10.22141/2307-1257.12.4.2023.428](https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.428)
- 62.Лактіонова ОІ, Коляда КД, Фоменко РС, Лахно ОВ. Додаткові патолофізіологічні шляхи розвитку та прогресування діабетичної нефропатії. Грааль науки. 2022;16:518-22. doi: [10.36074/grail-of-science.17.06.2022.085](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.06.2022.085)
- 63.Литвин КЮ, Білоконь ОО. Чинники, які асоційовані з варіабельністю рівня інтерлейкіну-6 у пацієнтів із COVID-19. Інфекційні хвороби. 2023;2:9-14. doi: [10.11603/1681-2727.2023.2.14097](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.2.14097)
- 64.Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Колупаєв СМ. Хронічна ниркова недостатність. Харків; 2018. 25 с.

65. Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ. Тубулоінтерстиціальний нефрит. Харків; 2018. 12 с.
66. Лутай ЯМ, Пархоменко ОМ, Іркін ОІ, Хомяков ДВ. Порушення функції нирок та госпітальні ускладнення у хворих з гострою серцево-судинною патологією та COVID-19. Український журнал нефрології та діалізу. 2023;1:19-30. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04)
67. Мазур ТС, Деміхова НВ, Руденко ТМ, Юрченко АВ, Єжова ОО, Бокова СІ, та ін. Хронічне запалення та прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет II типу. Український журнал нефрології та діалізу. 2021;4:36-43. doi: [10.31450/ukrjnd.4\(72\).2021.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05)
68. Малий ВП, Андрусович ІВ. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(3):72-8.
69. Маньковський БМ. COVID-19 у хворих на цукровий діабет в Україні: уроки пандемії для лікарів і пацієнтів. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2020;2:10-8.
70. Марченко ВГ, редактор. Мультидисциплінарний підхід до ведення хворих на COVID-19. Харків; 2021. 240 с.
71. Маслянко ВА. Рання діагностика й частота розвитку діабетичної нефропатії залежно від тривалості цукрового діабету 1-го типу. Клінічна діабетологія. 2017;13(2):161-70. doi: [10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607](https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.2.2017.100607)
72. Міністерство охорони здоров'я України. Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2021 № 638 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2021 [цитовано 2024 Січ 22]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0638282-21#Text>
73. Москалюк ВД, Андрущак МО, Соколенко МО. Клініко-лабораторні особливості ураження нирок у хворих на COVID-19. Інфекційні хвороби. 2022;1:18-23. doi: [10.11603/1681-2727.2022.1.13015](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13015)

- 74.Мошенець КІ, Перцева НО. Фактори прогнозу прогресування діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу за даними тривалого моніторингу глікемії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(7):31-5. [doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244970](https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244970)
- 75.Мухаммад Мухаммад. Рівень  $\beta$ -2-мікроглобуліну, альбумінурії у хворих на хронічну серцеву недостатність та фібриляцію передсердь залежно від функціонального стану нирок. Медичні перспективи. 2018;23(2 Ч 1):25-32. [doi: 10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129511](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129511)
- 76.Оринчак МА, Ерстенюк ГМ, Скрипник НВ, Гаман ІО. Стан електролітного балансу крові у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VD стадії, які лікуються програмним гемодіалізом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;3:145-7. [doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11595](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11595)
- 77.Пасечко НВ, Крамаренко ХО, Склярова ОО. Хронічна хвороба нирок: актуальність проблеми, причини і наслідки. Медсестринство. 2022;4:32-9. [doi: 10.11603/2411-1597.2022.4.13772](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2022.4.13772)
- 78.Перцева НО, Чуб ДІ. Фактори ендотеліальної функції як маркери прогресування діабетичної хвороби нирок. Медичні перспективи. 2018;23(2 Ч 1):10.
- 79.Перцева ТО, Гашинова КЮ, Рудакова ВВ, Родіонова ВВ, Дмитриченко ВВ, Коваленко ОЮ, та ін. Клініко-лабораторні особливості коронавірусної хвороби та фактори ризику смерті у пацієнтів, що потребували госпіталізації у третю хвилю COVID-19 в Україні: одноцентрове ретроспективне дослідження. Український пульмонологічний журнал. 2022;4:6-18. [doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-4-6-18)
- 80.Перцева НО, Рокутова МК, Тищенко ІВ. Особливості ураження нирок у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом та абдомінальним ожирінням. Урологія. 2017;21(4):66-9.

- 81.Перцева НО, Твердохліб ІВ, Чуб ДІ. Ультраструктурні зміни тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів залежно від стану ниркової функції на різних стадіях хронічної ниркової недостатності. Патологія. 2019;16(2):207-13. [doi: 10.14739/2310-1237.2019.2.177126](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177126)
- 82.Пикалюк В, Ющук А, Коржик О. Особливості протікання коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації залежно від віку та статті. Нотатки сучасної біології. 2022;21:74-8. [doi: 10.29038/2617-4723-2022-1-1-12](https://doi.org/10.29038/2617-4723-2022-1-1-12)
- 83.Пиріг ЛА, Іванов ДД, редактори. Нефрологія. Донецьк; 2014. 292 с.
- 84.Пиріг ЛА. Облік, забезпечення лікування хворих на хронічну хворобу нирок III-V стадій і гостру ниркову недостатність: аналіз та оцінка. Нирки. 2020;9(4):202-5. [doi: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218236).
- 85.Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.
- 86.Рисєв А, Поперечний І, Черняну Д, Філонов В, Піанковський С, Хіжина А. Клінічні наслідки та фактори ризику COVID-19 у повністю вакцинованих пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: одноцентрове проспективне дослідження. Український журнал нефрології та діалізу. 2022;4:43-50. [doi: 10.31450/ukrjnd.4\(76\).2022.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(76).2022.06)
- 87.Родіонова ІО, Дзєман МІ. Антитромботична терапія на перших етапах SARS-COV-2 агресії – важливий чинник підвищення ефективності лікування COVID-19. Практикуючий лікар. 2021;10(1):24-9.
- 88.Ронко К, Рейс Т, Хусейн-Саїд Ф. Лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19. Здоров'я України. Урологія. Нефрологія. Андрологія. 2021;2:23-5.
- 89.Савицька ЛМ. Додаткові діагностичні можливості проби із водно-сольовим навантаженням у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I–III стадії. Нирки. 2021;8(1):23-8. [doi: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157792](https://doi.org/10.22141/2307-1257.8.1.2019.157792)
- 90.Савельєва-Кулик НО. Хронічна хвороба нирок: діагностика та лікування. Український медичний часопис. 2021;4:1-3.

91. Савельєва-Кулик НА. Гостра ниркова недостатність: клінічна настанова NICE 2019. Український медичний часопис. 2020;1:1-3.
92. 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.
93. Сахарова ЮВ. Діабетична хвороба нирок. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2020;6:36-44
94. Суржко ЛМ. Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД ст. та підходи до її збереження. Український журнал нефрології та діалізу. 2018;2:41-8. doi: [10.31450/ukrjnd.2\(58\).2018.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(58).2018.07)
95. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі. Вісник наукових досліджень. 2019;4:55–60. doi: [10.11603/2415-8798.2018.4.9813](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9813)
96. Топчій П, Щербань ТД, Гальчінська ВЮ, Семенових ПС, Савічева КО. Вміст васкулоендотеліального фактору росту в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від функціонального стану нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2018;4:13-9. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(61\).2019.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(61).2019.02)
97. Топчій П, Щербань ТД, Семенових ПС, Гальчинська ВЮ, Савічева КА. Особливості перебігу нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу: генетичні аспекти та ангіогенез. Український терапевтичний журнал. 2020;3:15–21. doi: [10.30978/UTJ2020-3-15](https://doi.org/10.30978/UTJ2020-3-15)
98. Топчій П, Якименко ЮС, Гальчинська ВЮ, Семенових ПС, Самохіна ЛМ, Щенявська О. М., Кірієнко ОМ. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(1):47-53.
99. Топчій П, Якименко ЮС, Гальчинська ВЮ, Семенових ПС. Вміст фактора росту фібробластів-23 у сироватці крові хворих на діабетичну

- нефропатію та його прогностична роль у розвитку ураження нирок. Український терапевтичний журнал. 2021;3:21-7. doi: [10.30978/UTJ2021-3-21](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-21)
100. Хиць АР. COVID 19 та гостре ураження нирок: огляд рекомендацій з менеджменту [Інтернет]. Український медичний часопис. 2020[цитовано 2024 Січ 09]. Доступно: <https://umj.com.ua/uk/novyna-191234-covid-19-ta-gostre-urazhennya-nirok-oglyad-rekomendatsij-z-menedzhmentu>
101. Хиць АР. Гостре пошкодження нирок та поганий прогноз з COVID 19: результати дослідження [Інтернет]. Український медичний часопис. 2020[цитовано 2024 Січ 09]. Доступно: <https://umj.com.ua/uk/novyna-182577-gostre-poshkodzhennya-nirok-ta-poganiy-prognoz-covid-19-rezultati-doslidzhennya>
102. Хиць АР. COVID-19: вчені визначали нові біомаркери прогресуючого перебігу захворювання. Український медичний часопис. 2021;1:1-3.
103. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2021;3:35-40. doi: [10.30978/UTJ2021-3-35](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35)
104. Царик ІО, Пашковська НВ. Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):265-71. doi: [10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277)
105. Чернишов ВА, Несен АО, Семенових ПС, Шкапо ВЛ. Фактори ризику, асоційовані з діабетичною нефропатією та їх клінічне значення. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(5):57-64. doi: [10.26693/jmbs07.05.057](https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.057)
106. Чуб ОІ, Дядик ОО, Іванов Д.Д. Мезангіопроліферативний гломерулонефрит із депозитами моноклональних імуноглобулінів: чому



- нефробиопсія має вирішальне значення. *Нирки*. 2022;11(1):45-52. doi: [10.22141/2307-1257.11.1.2022.359](https://doi.org/10.22141/2307-1257.11.1.2022.359)
107. Шимова АЮ. Нутритивний статус у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які лікуються перитонеальним діалізом. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2019;84(3):80-5. doi: [10.35339/ekm.2019.84.03.13](https://doi.org/10.35339/ekm.2019.84.03.13)
108. Шостакович-Корецька ЛР, Литвин КЮ, Волікова ОО, Губар ІО, Суремченко МС, Кушнірова ОА, та ін. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції. *Інфекційні хвороби*. 2017;3:18-23. doi: [10.11603/1681-2727.2017.3.8222](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8222)
109. Шіфріс ІМ. Діабетичний статус, коморбідність та виживаність пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії: когортне дослідження. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;2:95-103. doi: [10.21856/j-PEP.2020.2.12](https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.2.12)
110. 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)
111. Щурко ММ, Лапан ОВ, Любінець ЛА, Любінська ОІ. Ризик розвитку діабетичної нефропатії у хворих із різною тривалістю цукрового діабету 2-го типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024;1:181-3. doi: [10.11603/1811-2471.2024.v.i1.14537](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i1.14537)
112. Ярмола ТІ, Ткаченко ЛА, Пустовойт ГЛ, Рустамян СТ, Талаш ВВ, Кострікова ЮА, та ін. Клінічна характеристика та наслідки COVID-19 у пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (гемодіаліз проти перитонеального діалізу): досвід роботи одного центру. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2023;1:40-8. doi: [10.31450/ukrjnd.1\(77\).2023.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(77).2023.06)

113. Ahmed AR, Ebad CA, Stoneman S, Satti MM, Conlon PJ. Kidney injury in COVID-19. *World J Nephrol.* 2020;9(2):18-32. doi: [10.5527/wjn.v9.i2.18](https://doi.org/10.5527/wjn.v9.i2.18)
114. Alem L, Farahmandsadr M, Khayyat A, Pour MAE, Nasri H. Collapsing glomerulopathy following COVID 19 infection; a mini-review to the recent data. *J Prev Epidemiol.* 2023;8(2):352-3. doi: [10.34172/jpe.2023.35223](https://doi.org/10.34172/jpe.2023.35223)
115. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy [Internet]. American Society of Nephrology; 2020[cited 2024 Jan 12]. 5 p. Available from: <https://media.aspneph.org/wp-content/uploads/2016/11/03164351/Recommendations-on-care-of-Hospitalized-COVID-Pts.pdf>
116. Araeipour-Tehrani Y, Haidar F, Saudan P. Covid-19 pandemic in patients with chronic kidney disease. *Rev Med Suisse.* 2021;17(727):389-93.
117. Asgharpour M, Zare E, Mubarak M, Alirezaei A. COVID-19 and Kidney Disease: Update on Epidemiology, Clinical Manifestations, Pathophysiology and Management. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(6):19-25. doi: [10.29271/jcpsp.2020.suppl.s19](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.suppl.s19)
118. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380-3. doi: [10.1681/asn.2020040419](https://doi.org/10.1681/asn.2020040419)
119. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 23];7:423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385132/pdf/fmed-07-00423.pdf> doi: [10.3389/fmed.2020.00423](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423)
120. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020;47(4):645-59. doi: [10.1016/j.pop.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.004)

121. Branco CG, Duarte I, Gameiro J, Costa C, Marques F, Oliveira J, et al. Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19. *J Bras Nefrol.* 2022;44(3):321-8. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2021-0071
122. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(2):81-2. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4
123. Caliskan Y, Pahlavani S, Schnell A, Memon AA, Abu Al Rub F, Elewa U, et al. COVID-19 among Hospitalized Patients with Kidney Disease: Experience at a U.S. Midwestern Academic Medical Center. *Turkish J Nephrol.* 2022;31(3):230-6. doi: 10.5152/turkjnephrol.2022.22358
124. Catan A, Turpina C, Diotela N, Patche J, Guerin-Dubourg A, Debussche X, et al. Aging and glycation promote erythrocyte phagocytosis by human endothelial cells: Potential impact in atherothrombosis under diabetic conditions. *Atherosclerosis.* 2019;291:87-98. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.015
125. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 19];10(3):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9397016/pdf/diseases-10-00053.pdf> doi: 10.3390/diseases10030053
126. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 10];24(1):346. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296284/pdf/13054\\_2020\\_Article\\_3009.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296284/pdf/13054_2020_Article_3009.pdf) doi: 10.1186/s13054-020-03009-y
127. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 28]. Available from:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1.full.pdf>  
doi: 10.1101/2020.02.18.20023242

128. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
129. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(10):1394-402. doi: 10.2215/cjn.04650420
130. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
131. Chinese Society of Nephrology. Recommendations for prevention and control of new coronavirus infection in blood purification center (room) (First trial version), *Chinese Journal of Nephrology.* 2020;36(2):82-4.
132. Chung EYM, Palmer SC, Natale P, Krishnan A, Cooper TE, Saglimbene VM, et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(6):804-15. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.003
133. Ciana A, Achilli C, Gaur A, Minetti G. Membrane remodelling and vesicle formation during ageing of human red blood cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(3):1127-38. doi: 10.1159/000478768
134. Ciana A, Achilli C, Minetti G. Spectrin and other membrane-skeletal components in human red blood cells of different age. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(3):1139-52. doi: 10.1159/000478769
135. Clotman K, Twickler MB. Diabetes or endocrinopathy admitted in the COVID-19 ward. *Eur J Clin Invest [Internet].* 2020[cited 2024 Feb 23];50(7):e13262. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262001/pdf/ECI-50-0.pdf>  
doi: 10.1111/eci.13262

136. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2018;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5
137. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141
138. Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022[cited 2024 Mar 03];1(1):CD015308. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8791232/pdf/CD015308.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd015308
139. Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 28];1(1):CD015308. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8791232/pdf/CD015308.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd015308
140. Einollahi B, Cegolon L, Zhao S, Ghadian A, Javanbakht M. Chronic Kidney Disease Major Risk Factor for COVID-19 Severity and Mortality, A Scoping Review. *Iran J Kidney Dis*. 2021;15(5):323-6.
141. Ensinek MA, Brajovich MEL, Borrás SEG, Cotorruelo CM, Biondi CS. Erythrocyte senescent markers by flow cytometry. *Open Journal of Blood Diseases*. 2019;9(3):47-59. doi: 10.4236/ojbd.2019.93006
142. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks*. 2020;68(4):407-18. doi: 10.5578/tt.70010
143. Fabrizi F, Nardelli L, Regalia A, Zanoni F, Castellano G. Are Kidneys Affected by SARS-CoV-2 Infection? An Updated Review on COVID-19-Associated AKI. *Pathogens* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 20];13(4):325. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11054118/pdf/pathogens-13-00325.pdf> doi: 10.3390/pathogens13040325
144. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 27];24(1):155. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161433/pdf/13054\\_2020\\_Article\\_2872.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161433/pdf/13054_2020_Article_2872.pdf) doi: 10.1186/s13054-020-02872-z
  145. Farkash E, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-COV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1683-7. doi: 10.1681/ASN.2020040432
  146. Ferreira-Gomes M, Kruglov A, Durek P, Heinrich F, Tizian C, Heinz GA, et al. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- $\beta$ -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun* [Internet]. 2021[cited 2024 Jan 29];12(1):1961. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010106/pdf/41467\\_2021\\_Article\\_22210.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010106/pdf/41467_2021_Article_22210.pdf) doi: 10.1038/s41467-021-22210-3
  147. Ferrey AJ, Hanna R, Reddy UG, Tantisattamo E, Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Novel therapeutic approaches for COVID-19 in chronic kidney disease and transplant. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(1):47-53. doi: 10.1097/mnh.0000000000000671
  148. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1339-48. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9
  149. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30045-3
  150. Gharge A, Nayak-Rao S. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 - One Year Later, What Do We Know So Far?

- Saudi J Kidney Dis Transpl. 2021;32(6):1543-51. doi: 10.4103/1319-2442.352414
151. Ghofrani Nezhad M, Jami G, Kooshkaki O, Chamani S, Naghizadeh A. The Role of Inflammatory Cytokines (Interleukin-1 and Interleukin-6) as a Potential Biomarker in the Different Stages of COVID-19 (Mild, Severe, and Critical). *J Interferon Cytokine Res.* 2023;43(4):147-63. doi: 10.1089/jir.2022.0185
152. Gifford CC, Tang J, Costello A, Khakoo NS, Nguyen TQ, Goldschmeding R, et al. Negative regulators of TGF- $\beta$ 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(2):275-303. doi: 10.1042/cs20201213
153. Godi I, Pasin L, Ballin A, Martelli G, Bonanno C, Terranova F, et al. Long-term outcome of COVID-19 patients with acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *J Anesth Analg Crit Care.* 2024;4(1):32. doi: 10.1186/s44158-024-00163-5
154. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AMG, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(3):452-82. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.008
155. Gupta RK, Bhargava R, Shaukat AA, Albert E, Leggat J. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases. *BMC Nephrol [Internet].* 2020[cited 2024 Jan 17];21(1):326. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401468/pdf/12882\\_2020\\_Article\\_1970.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401468/pdf/12882_2020_Article_1970.pdf) doi: 10.1186/s12882-020-01970-y
156. Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. *Med Clin North Am.* 2023;107(4):689-705. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.004
157. Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, Waikar SS, Greenberg JH, Schrauben SJ, et al. Associations of Plasma Biomarkers of Inflammation, Fibrosis, and Kidney Tubular Injury With Progression of Diabetic Kidney

- Disease: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(6):849-57. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.018
158. Hassan AE, Nosair NA, Ahmed MH, Sherif DE, Habib EM, Farahat N. Relation Between Interleukin-6, Interleukin-10 And Interleukin-2 Receptor And Mortality In Severely Ill COVID-19 Patients. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(4 Suppl 4):S179-83. doi: 10.47391/jpma.egy-s4-36
159. Hernandez LF, Eguchi N, Whaley D, Alexander M, Tantisattamo E, Ichii H. Anti-Oxidative Therapy in Diabetic Nephropathy. *Front Biosci (Schol Ed).* 2022;14(2):14. doi: 10.31083/j.fbs1402014
160. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2022;38(3):473-89. doi: 10.1016/j.ccc.2022.01.002
161. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006
162. Horban BV Covid-19 and chronic kidney disease B: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023.
163. Hu H, Wu A, Mu X, Zhou H. Role of Interleukin 1 Receptor 2 in Kidney Disease. *J Interferon Cytokine Res.* 2024;44(4):170-7. doi: 10.1089/jir.2023.0172
164. Husain-Syed F, Ricc Z, Brodie D, Vincent JL, Ranieri VM, Slutsky AS, et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ cross-talk. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1447-59. doi: 10.1007/s00134-018-5329-z
165. 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



166. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-8. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006
167. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol.* 2022;35(1):69-85. doi: 10.1007/s40620-021-01206-8
168. Jiang W, Chen Y, Zhao Y, Gao Y, Cheng T, Qian E, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a bibliometric analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;86(1):336-44. doi: 10.1097/ms9.0000000000001640
169. Jin Q, Liu T, Qiao Y, Liu D, Yang L, Mao H, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols. *Front Immunol [Internet].* 2023[cited 2024 Jan 20];14:1185317. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10401049/pdf/fimmu-14-1185317.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2023.1185317
170. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):654-72. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7
171. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4 Suppl 1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002
172. Karimi Z, Masjedi F, Malekmakan L, Doostkam A, Roozbeh J, Ghahramani N. Potential Mechanisms of the SARS-CoV-2-induced AKI Progression to CKD: A Forward-Looking Perspective. *Iran J Kidney Dis.* 2021;15(4):243-55.

173. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1652-62. doi: 10.1093/ndt/gfaa231
174. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1652-62. doi: 10.1093/ndt/gfaa231
175. Kesiena O, Papadopoulos P, Amakye D, Hama E, Mackay R. COVID-19 associated collapsing glomerulopathy presenting as acute kidney injury on chronic kidney disease: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2022;11(2):273-7. doi: 10.1007/s13730-021-00667-x
176. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020;98(1):228-31. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006
177. Klimkiewicz J, Grzywacz A, Michałowski A, Gutowski M, Paryż K, Jędrych E, et al. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease and Their Impacts on Prognosis among Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: An Expert Center Case-Cohort Study. *J Clin Med [Internet].* 2024[cited 2024 Mar 14];13(5):1486. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10932456/pdf/jcm-13-01486.pdf> doi: 10.3390/jcm13051486
178. Klomjit N, Zand L, Cornell LD, Alexander MP. COVID-19 and Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023;8(6):1137-50. doi: 10.1016/j.ekir.2023.03.016
179. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2019;10(5):269-79. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.269
180. Korol LV, Stepanova NM, Lavrenchuk OV, Migal LYa. Age-related oxidative stress in patients with pyelonephritis. *Ukr J Nephrol Dial.* 2018;3(59):44-49. doi: 10.31450/ukrjnd.

181. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Sekulic M, Batal I, Stokes MB, et al. Longitudinal Outcomes of COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy and Other Podocytopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(11):2958-69. doi: 10.1681/asn.2021070931
182. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1959-68. doi: 10.1681/asn.2020060802
183. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345-53. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643
184. Kwan B, Fuhrer T, Zhang J, Darshi M, Van Espen B, Montemayor D, et al. Metabolomic Markers of Kidney Function Decline in Patients With Diabetes: Evidence From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):511-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.01.019
185. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935-9. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002
186. Lazareth H, Péré H, Binois Y, Chabannes M, Schurder J, Bruneau T, et al. COVID-19-Related Collapsing Glomerulopathy in a Kidney Transplant Recipient. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):590-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.06.009
187. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):751-64. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0
188. Markes L., Chjen L., Pulakis N., Huzman J., Costabel U. Pentoxifylline Inhibits TNF- $\alpha$  Production from Human Alveolar Macrophages. *AJRCCM* 1999; 159(11). DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.9804085>
189. Li Q, Liao J, Chen W, Zhang K, Li H, Ma F, et al. NAC alleviative ferroptosis in diabetic nephropathy via maintaining mitochondrial redox

- homeostasis through activating SIRT3-SOD2/Gpx4 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2022;187:158-70. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.024)
190. Li X, Cui L, Xu H. Association between systemic inflammation response index and chronic kidney disease: a population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 25];15:1329256. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10852278/pdf/pone.0292646.pdf> doi: [10.3389/fendo.2024.1329256](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1329256)
191. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Li J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 28]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2.full.pdf> doi: [10.1101/2020.02.08.20021212](https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212)
192. Lin H, Cao B. Severe COVID-19 and chronic kidney disease: bidirectional mendelian randomization study. *Virol J* [Internet]. 2024[cited 2024 Jan 30];21(1):32. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10823696/pdf/12985\\_2023\\_Article\\_2280.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10823696/pdf/12985_2023_Article_2280.pdf) doi: [10.1186/s12985-023-02280-z](https://doi.org/10.1186/s12985-023-02280-z)
193. Lin L, Deng J, Tan W, Li J, Wu Z, Zheng L, Yang J. Pathogenesis and histological changes of nephropathy associated with COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 18];95(1):e28311. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28311> doi: [10.1002/jmv.28311](https://doi.org/10.1002/jmv.28311)
194. Liu Y, Xu K, Xiang Y, Ma B, Li H, Li Y, et al. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. *Front Immunol* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 05];14:1303076. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10794684/pdf/fimmu-14-1303076.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1303076](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076)

195. Long JD, Strohbehn I, Sawtell R, Bhattacharyya R, Sise ME. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease. *Transl Res.* 2022;241:70-82. doi: [10.1016/j.trsl.2021.11.003](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.11.003)
196. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A Potential Role of Interleukin 10 in COVID-19 Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3-5. doi: [10.1016/j.it.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012)
197. Lv W, Wu M, Ren Y, Zeng N, Deng P, Zeng H, et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol.* 2020;204(5):918-25. doi: [10.1097/ju.0000000000001289](https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001289)
198. Mahalingasivam V, Su G, Iwagami M, Davids MR, Wetmore JB, Nitsch D. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(8):485-98. doi: [10.1038/s41581-022-00570-3](https://doi.org/10.1038/s41581-022-00570-3)
199. Mairbäurl H. Neocytolysis: how to get rid of the extra erythrocytes formed by stress erythropoiesis upon descent from high altitude. *Front Physiol* [Internet]. 2018[cited 2024 Feb 16];9:345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896414/pdf/fphys-09-00345.pdf> doi: [10.3389/fphys.2018.00345](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00345)
200. Mardi A, Meidaninikjeh S, Nikfarjam S, Majidi Zolbanin N, Jafari R. Interleukin-1 in COVID-19 Infection: Immunopathogenesis and Possible Therapeutic Perspective. *Viral Immunol.* 2021;34(10):679-88. doi: [10.1089/vim.2021.0071](https://doi.org/10.1089/vim.2021.0071)
201. Maremonti F, Locke S, Tonnus W, Beer K, Brucker A, Gonzalez NZ, et al. COVID-19 and Diabetic Nephropathy. *Horm Metab Res.* 2022;54(8):510-3. doi: [10.1055/a-1819-4822](https://doi.org/10.1055/a-1819-4822)
202. Miller LM, Rifkin D, Lee AK, Kurella Tamura M, Pajewski NM, et al. Association of Urine Biomarkers of Kidney Tubule Injury and Dysfunction With Frailty Index and Cognitive Function in Persons With CKD in SPRINT. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):530-40. doi: [10.1053/j.ajkd.2021.01.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.009)

203. Miller LM, Rifkin D, Lee AK, Kurella Tamura M, Pajewski NM, et al. Association of Urine Biomarkers of Kidney Tubule Injury and Dysfunction With Frailty Index and Cognitive Function in Persons With CKD in SPRINT. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(4):530-40. doi: [10.1053/j.ajkd.2021.01.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.009)
204. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 18];12(4):548. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025702/pdf/jpm-12-00548.pdf> doi: [10.3390/jpm12040548](https://doi.org/10.3390/jpm12040548)
205. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-64. doi: [10.1038/s41581-020-00356-5](https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5)
206. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney International*. 2020;97(5):824-8. doi: [10.1016/j.kint.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001)
207. Nlandu Y, Tannor EK, Bafemika T, Makulo JR. Kidney damage associated with COVID-19: from the acute to the chronic phase. *Ren Fail* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 03];46(1):2316885. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10986440/pdf/IRNF\\_46\\_2316885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10986440/pdf/IRNF_46_2316885.pdf) doi: [10.1080/0886022x.2024.2316885](https://doi.org/10.1080/0886022x.2024.2316885)
208. Nlandu YM, Makulo JR, Pakasa NM, Sumaili EK, Nkondi CN, Bukabau JB, et al. First Case of COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy in Sub-Saharan Africa. *Case Rep Nephrol* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 19];2020:8820713. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522604/> doi: [10.1155/2020/8820713](https://doi.org/10.1155/2020/8820713)
209. Obrișcă B, Mocanu V, Vornicu A, Jurubiță R, Sorohan B, Dimofte G, et al. The impact of SARS-CoV-2 infection on renal function in patients with biopsy-proven kidney diseases. *PLoS One* [Internet]. 2023[cited 2024 Jan

- 14];18(12):e0296168. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10745175/pdf/pone.0296168.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0296168](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296168)
210. Østergaard JA, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease. *J Nephrol.* 2020;33(5):917-29. doi: [10.1007/s40620-020-00749-6](https://doi.org/10.1007/s40620-020-00749-6)
211. Öztürk S, Turgutalp K, Arıcı M, Çetinkaya H, Altıparmak MR, Aydın Z, et al. Impact of hospital-acquired acute kidney injury on Covid-19 outcomes in patients with and without chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort study. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):947-61. doi: [10.3906/sag-2011-169](https://doi.org/10.3906/sag-2011-169)
212. Parmar MS. Acute kidney injury associated with COVID-19- Cumulative evidence and rationale supporting against direct kidney injury (infection). *Nephrology (Carlton).* 2021;26(3):239-47. doi: [10.1111/nep.13814](https://doi.org/10.1111/nep.13814)
213. Pecky IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, Silva R, Rodrigues CIS. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):383-99. doi: [10.1590/2175-8239-jbn-2020-0203](https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0203)
214. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-65. doi: [10.1681/asn.2020030276](https://doi.org/10.1681/asn.2020030276)
215. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940-5. doi: [10.1016/j.ekir.2020.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017)
216. Persaud N. ESKD patients on dialysis at high risk for Covid-19 death. *Renal+Urology News [Internet].* 2020[cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://www.renalandurologynews.com/home/news/nephrology/hemodialysis/eskd-patients-on-dialysis-at-high-risk-of-COV-ID-19-death/>

217. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1353-61. doi: [10.1093/ndt/gfaa189](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa189)
218. Potere N, Del Buono MG, Caricchio R, Cremer PC, Vecchié A, Porreca E, et al. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: Pathogenetic and therapeutic implications. *EBioMedicine* [Internet]. 2022[cited 2024 Mar 05];85:104299. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9536001/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.ebiom.2022.104299](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104299)
219. Prakash J, Patel PS, Iqbal M, Sharma SS, Singh S, Agrawal NK, et al. Histological Spectrum of Clinical Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with special Reference to nonalbuminuric Diabetic Nephropathy: A Kidney Biopsy-based Study. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(8):11-2.: doi [10.5005/japi-11001-0060](https://doi.org/10.5005/japi-11001-0060)
220. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-2. doi: [10.1056/nejmc2011400](https://doi.org/10.1056/nejmc2011400)
221. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)
222. Rizvi S, Rizvi SMS, Raza ST, Abbas M, Fatima K, Zaidi ZH, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 26];23(1):145. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526386/pdf/43042\\_2022\\_Article\\_344.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9526386/pdf/43042_2022_Article_344.pdf) doi: [10.1186/s43042-022-00344-3](https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3)
223. Rombola G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, et al. Practical indications for the prevention and management of SARS-



- CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol.* 2020;15(2):717-9. doi: [10.1007/s40620-020-00727-y](https://doi.org/10.1007/s40620-020-00727-y)
224. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Neph.* 2020;16(6):308-10. doi: [10.1038/s41581-020-0284-7](https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7)
225. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-64. doi: [10.1016/s0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32563-2)
226. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738-42. doi: [10.1016/s2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30229-0)
227. Rostami-Far Z, Rahmani K, Mansouri K, Khadem Erfan MB, Shaveisi-Zadeh F, Nikkhoo B. Genetic Regulation of Interleukin-6 and Interleukin-10 in COVID-19 Infection. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023;12(2):284-93. doi: [10.61186/rbmb.12.2.284](https://doi.org/10.61186/rbmb.12.2.284)
228. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(5):269-88. doi: [10.1038/s41581-019-0248-y](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0248-y)
229. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7. doi: [10.1007/978-1-4939-9841-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1)
230. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int [Internet].* 2021[cited 2024 Jan 20];2021:1497449. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285185/pdf/BMRI2021-1497449.pdf> doi: [10.1155/2021/1497449](https://doi.org/10.1155/2021/1497449)
231. Sandokji I, Greenberg JH. Plasma and Urine Biomarkers of CKD: A Review of Findings in the CKiD Study. *Semin Nephrol.* 2021;41(5):416-26. doi: [10.1016/j.semnephrol.2021.09.003](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.09.003)
232. Schrauben SJ, Shou H, Zhang X, Anderson AH, Bonventre JV, Chen J, et al. Association of Multiple Plasma Biomarker Concentrations with

- Progression of Prevalent Diabetic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):115-26. [doi: 10.1681/asn.2020040487](https://doi.org/10.1681/asn.2020040487)
233. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(Suppl 1):3-15. [doi: 10.1111/dom.14007](https://doi.org/10.1111/dom.14007)
234. Shabaka A, Rovirosa-Bigot S, Márquez CG, Alonso Riaño M, Fernández-Juárez G. Acute kidney failure and nephrotic syndrome secondary to COVID-19-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022;42(6):727-9. [doi: 10.1016/j.nefro.2020.10.003](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.003)
235. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1948-58. [doi: 10.1681/asn.2020050699](https://doi.org/10.1681/asn.2020050699)
236. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, et al. COVID-19-Associated Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):33-40. [doi: 10.1681/asn.2020060804](https://doi.org/10.1681/asn.2020060804)
237. Silva BM, Assis LCS, Batista Júnior MC, Gonzalez NAP, Anjos SBD, Goes MA. Acute kidney injury outcomes in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol.* 2022;44(4):543-56. [doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2022-0013en](https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0013en)
238. Singh J, Jain A, Bhamra R, Rathi V, Dhingra AK. The Mechanistic Role of Different Mediators in the Pathophysiology of Nephropathy: A Review. *Curr Drug Targets.* 2023;24(2):104-17. [doi: 10.2174/1389450124666221026152647](https://doi.org/10.2174/1389450124666221026152647)
239. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):125-35. [doi: 10.1007/s10238-021-00715-x](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x)

240. Sinha N, Kumar V, Puri V, Nada R, Rastogi A, Jha V, et al. Urinary exosomes: Potential biomarkers for diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2020;25(12):881-7. doi: [10.1111/nep.13720](https://doi.org/10.1111/nep.13720)
241. Skupien J, Smiles AM, Valo E, Ahluwalia TS, Gyorgy B, Sandholm N, et al. Variations in Risk of End-Stage Renal Disease and Risk of Mortality in an International Study of Patients With Type 1 Diabetes and Advanced Nephropathy. *Diabetes Care*. 2019;42(1):93-101. doi: [10.2337/dc18-1369](https://doi.org/10.2337/dc18-1369)
242. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. doi: [10.1016/j.kint.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003)
243. Sweis JJG, Alnaimat F, Esparza V, Prasad S, Azam A, Modi Z, et al. From Acute Infection to Prolonged Health Consequences: Understanding Health Disparities and Economic Implications in Long COVID Worldwide. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 25];21(3):325. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10970637/pdf/ijerph-21-00325.pdf> doi: [10.3390/ijerph21030325](https://doi.org/10.3390/ijerph21030325)
244. The Renal Association. COVID-19 surveillance report for renal centers in the UK: All regions and centres – up to 3 June 2020. Bristol, UK: The Renal Association; 2020. 13 p.
245. Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis RG. COVID-19 and Kidney Disease: A Clinical Perspective. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(4):321-5. doi: [10.2174/1570161120666220513103007](https://doi.org/10.2174/1570161120666220513103007)
246. Torres W, Morillo V, Manzano A, Suarez MK, Parra H, Lameda V, et al. Pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection and kidney disease: a clinical and molecular perspective. *An Sist Sanit Navar*. 2021;44(3):445-56. doi: [10.23938/assn.0973](https://doi.org/10.23938/assn.0973)
247. Trelford CB, Dagnino L, Di Guglielmo GM. Transforming growth factor- $\beta$  in tumour development. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2022[cited 2024

- Jan 20];9:991612. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9577372/pdf/fmolb-09-991612.pdf> doi: [10.3389/fmolb.2022.991612](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.991612)
248. Treviño-Becerra A, Grajales-García DP, Feria-Ramirez JA. COVID-19 and chronic kidney disease. *Gac Med Mex.* 2022;158(4):179-81. doi: [10.24875/gmm.m22000676](https://doi.org/10.24875/gmm.m22000676)
249. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
250. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(10):565-7. doi: [10.1038/s41581-020-0332-3](https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3)
251. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, Pontremoli R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol.* 2019;32(4):517-25. doi: [10.1007/s40620-018-00561-3](https://doi.org/10.1007/s40620-018-00561-3)
252. Wang B, Luo Q, Zhang W, Yu S, Cheng X, Wang L, et al. The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(1):17-30. doi: [10.1159/000512211](https://doi.org/10.1159/000512211)
253. Wang J, Liu X, Pan D, Cai X, Xue Y, Huang J. Chronic kidney disease in the shadow of COVID-19: insights from the bibliometric analysis. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(2):683-97. doi: [10.1007/s11255-023-03706-x](https://doi.org/10.1007/s11255-023-03706-x)
254. Wang J, Liu F, Kong R, Han X. Association Between Globulin and Diabetic Nephropathy in Type2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 11];13:890273. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9311329/pdf/fendo-13-890273.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.890273](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.890273)

255. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2024[cited 2024 Mar 11];13(4):455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11047699/pdf/antioxidants-13-00455.pdf> doi: [10.3390/antiox13040455](https://doi.org/10.3390/antiox13040455)
256. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5)
257. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL1 High-Risk Genotype. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1688-95. doi: [10.1681/asn.2020050558](https://doi.org/10.1681/asn.2020050558)
258. Xie J, Jiang M, Lin Y, Deng H, Li L. Effect of Alprostadil on the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials. *Angiology*. 2019;70(7):594-612. doi: [10.1177/0003319719825597](https://doi.org/10.1177/0003319719825597)
259. Xu C, Ha X, Yang S, Tian X, Jiang H. Advances in understanding and treating diabetic kidney disease: focus on tubulointerstitial inflammation mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023[cited 2024 Feb 22];14:1232790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10583558/pdf/fendo-14-1232790.pdf> doi: [10.3389/fendo.2023.1232790](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1232790)
260. Yao ZF, Shen H, Tang MN, Yan Y, Ge JB. A novel risk assessment model of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(2):305-14. doi: [10.1111/bcpt.13501](https://doi.org/10.1111/bcpt.13501)
261. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2023[cited 2024 Jan 17];12(1):43. Available from:

- [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10123579/pdf/40249\\_2023\\_Article\\_1086.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10123579/pdf/40249_2023_Article_1086.pdf) doi: [10.1186/s40249-023-01086-z](https://doi.org/10.1186/s40249-023-01086-z)
262. Zahid U, Ramachandran P, Spitalewitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *Am J Nephrol.* 2020;51(10):786-96. doi: [10.1159/000511160](https://doi.org/10.1159/000511160)
263. Zeng CM, Zhao YM, Zhong XJ, Wu ZJ, Bai J, Qiu SY, et al. Reduction in risk of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus by enhanced external counterpulsation. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2024 Feb 11];13:973452. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9618591/pdf/fendo-13-973452.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.973452](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973452)
264. Zeng JF, Chen SQ, Ye JF, Chen Y, Lei L, Liu XQ, et al. A simple risk score model for predicting contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with diabetes. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(7):969-81. doi: [10.1007/s10157-019-01739-0](https://doi.org/10.1007/s10157-019-01739-0)
265. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 17];382(17):e38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161262/pdf/NEJMc2007575.pdf> doi: [10.1056/nejmc2007575](https://doi.org/10.1056/nejmc2007575)
266. Zheng X, Yang H, Li X, Li H, Xu L, Yu Q, et al. Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1549-56. doi: [10.2215/cjn.04780420](https://doi.org/10.2215/cjn.04780420)
267. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

268. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, c.163-4.
269. Zub LO Horban BV Morpho-functional properties of erythrocytes as a marker of the progress of kidney injuries in patients who had coronavirus disease; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 May 20-22, Athens. Greece 2024, c.233-4.
270. Zúñiga J, Toapanta N, Ramos N, Caparros S, León-Roman J, Azancot M, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with chronic kidney disease on haemodialysis. Evolution of SARS-CoV-2 CRP. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;41(4):476-8. [doi: 10.1016/j.nefro.2020.12.006](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.12.006)

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

6. Зуб ЛО, Горбан БВ, Буздуган ІО. Морфофункціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):106-11. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
7. Зуб ЛО, Горбан БВ. Динаміка вмісту  $\beta 2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):16-21. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
8. Горбан БВ. Ураження нирок в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу: стан проблеми сьогодні. Буковинський медичний вісник. 2022;26(4 ):68-71. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12 **(Фахове видання України)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
9. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- $\beta 1$  and VEGF levels. Ukrainian Journal of Nephrology and



Dialysis. 2024;1:35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05 (*Scopus, Q4*).  
(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

- 10.Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.17 (*Scopus, Q4*). (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

- 11.Horban BV Covid-19 and chronic kidney disease В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
- 12.Горбан БВ, Зуб ЛО Дисбаланс окисновальнно-відновних процесів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Наука, освіта і суспільство: актульні проблеми теорії та практики; 2023 Бер 10; с.32. м. Кропивницький. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
- 13.Горбан БВ Стан хворих на хронічну хворобу нирок та коронавірусна хвороба В: Матеріали X Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2023 Кві 04,05,06,07; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с.267. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

14. Горбан БВ, Зуб ЛО Характеристика вмісту  $\beta 2$  мікроглобулін крові та сечі з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу; Міжнародна науково-практична конференція Наука, освіта технології і суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації; 2023 Кві 11.04.2023 Житомир 2023, с.35 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
15. Зуб ЛО, Горбан БВ Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини»; 2023 Лист 9-10.11.2023 Вінниця 2023, с.64.
16. Горбан БВ Характеристика вмісту трансформуючого фактору росту-бета у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. В: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2024 Лют 6,8,13 2024; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 155-6. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
17. Zub LO Horban BV CoVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 Apr 22-24, Sofia. Bulgaria 2024, с.163-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез)*.
18. Zub LO Horban BV Morpho-functional properties of erythrocytes as a marker of the progress of kidney injuries in patients who had coronavirus disease; XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; 2024 May 20-22, Athens. Greece 2024, с.233-4

(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).

19.Зуб ЛО, Горбан БВ доповідь «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» 2024 5-6 Жов, м. Чернівці, 2024 Національна конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» (доповідь)

**ДОДАТОК В**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Генеральний директор  
Олександр ГРУШКО

« 22 » 04 2024 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики прогресування уражень нирок у хворих після перенесеного COVID за допомогою дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів».

**2. Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Буздуган Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини.

**3. Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т., Буздуган І.О. «Морфо-функціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», - Буковинський медичний вісник. 2024, №1(109). С. 106-111.

**4. Установа, яка проводить впровадження:** ОКНП «Чернівецька ЛШМД»

**5. Результати використання методу:**

Загальна кількість спостережень 75

Позитивні (кількість спостережень) 74

Негативні (кількість спостережень) 1

Невизначені (кількість спостережень) -

**5. Термін впровадження:** грудень 2023р. - березень 2024 р.

**6. Ефективність впровадження:** покращення ранньої діагностики прогресування уражень нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з хронічною хворобою нирок, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.

**7. Зауваження, пропозиції:** Спосіб ранньої діагностики прогресування уражень нирок у хворих після перенесеного COVID за допомогою дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач терапевтичного відділення

« 22 » 04 2024 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. директора МЧНКУ  
ім. В. Шаніна "НАМНУ"  
З Кочубової Лідії  
Д.М.Н. Професор  
Костинев М.В.  
«12» квітня 2024 р.



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID».
- 2. Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Кулачек Вероніка Тарасівна – доцент кафедри внутрішньої медицини.
- 3. Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т. «MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID», - Український журнал нефрології та діалізу. 2024, №1(81). С 35-41.
- 4. Установа, яка проводить впровадження:** ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. В. Шаніна» НАМНУ України
- 5. Результати використання методу:**  
Загальна кількість спостережень 52  
Позитивні (кількість спостережень) 51  
Негативні (кількість спостережень) 1  
Невизначені (кількість спостережень) -
- 6. Термін впровадження:** грудень 2023р. - березень 2024 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, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.
- 8. Зауваження, пропозиції:** Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Завсучови  
Лідія Кочубова  
«12» квітня 2024 р. Д.М.Н.





ЗАТВЕРДЖУЮ

*директора*  
*К.М.А. Бутимська* *БП*  
*Зуб* *Лілія Олександрівна*  
 «12» квітня 2024 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб контролю динаміки перебігу діабетичної нефропатії у хворих, які перенесли COVID».
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олександрівна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.
3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Горбан Б.В. «ДИНАМІКА ВМІСТУ  $\beta_2$ -МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ», - Клінічна та експериментальна патологія. 2023, №3(85). С 16-20.

4. Установа, яка проводить впровадження:

*Комунальне некомерційне підприємство "Тернопільська обласна лікарня"*

5. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 95  
 Позитивні (кількість спостережень) 90  
 Негативні (кількість спостережень) 2  
 Невизначені (кількість спостережень) -

6. Термін впровадження: жовтень 2022р. - січень 2024 р.

7. Ефективність впровадження: покращення ранньої діагностики прогресування виражених патологічних змін в нирках за наявності діабетичної нефропатії сприяло вчасному призначенню нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування уражень нирок у даної категорії пацієнтів.

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб контролю динаміки перебігу діабетичної нефропатії у хворих, які перенесли COVID пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

*Завідувач хірургією*  
*Бурдін*

«12» квітня 2024 р.

*Завідувач хірургічного в-ка* *Сидор* *В.Садко*



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Генеральний директор  
 Олександр  
 Косієвський  
 «19» 04 2024 р.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики прогресування уражень нирок у хворих після перенесеного COVID за допомогою дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів».

**2. Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Буздуган Інна Олексіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини.

**3. Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т., Буздуган І.О. «Морфо-функціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», - Буковинський медичний вісник. 2024, №1(109). С. 106-111.

**4. Установа, яка проводить впровадження:** ЖНУ  
~~Сторожинецька базисна проєкційна лікарня індивідуальному лікуванню~~

**5. Результати використання методу:**

Загальна кількість спостережень 75

Позитивні (кількість спостережень) 74

Негативні (кількість спостережень) 1

Невизначені (кількість спостережень) -

**6. Термін впровадження:** грудень 2023р. - березень 2024 р.

**7. Ефективність впровадження:** покращення ранньої діагностики прогресування уражень нирок сприяло збереженню функціонального стану нирок за рахунок раннього призначення нефропротекторної терапії хворим з хронічною хворобою нирок, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.

**8. Зауваження, пропозиції:** Спосіб ранньої діагностики прогресування уражень нирок у хворих після перенесеного COVID за допомогою дослідження морфо-функціональних властивостей еритроцитів пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувача кафедри

Відділення

«19» 04 2024 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор  
 Буковинського державного медичного університету  
 Ірина Іванівна  
 04 2024 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб контролю динаміки перебігу діабетичної нефропатії у хворих, які перенесли COVID».
- Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини.
- Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В. «ДИНАМІКА ВМІСТУ  $\beta_2$ -МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ», - Клінічна та експериментальна патологія. 2023, №3(85). С 16-20.
- Установа, яка проводить впровадження:** ЦНМ  
~~Спортивна лікарня~~  
~~«Спортивна лікарня Буковинського державного медичного університету»~~
- Результати використання методу:**  
 Загальна кількість спостережень 95  
 Позитивні (кількість спостережень) 90  
 Негативні (кількість спостережень) 2  
 Невизначені (кількість спостережень) -
- Термін впровадження:** жовтень 2022р. - січень 2024 р.
- Ефективність впровадження:** покращення ранньої діагностики прогресування виражених патологічних змін в нирках за наявності діабетичної нефропатії сприяло вчасному призначенню нефропротекторної терапії хворим з ураженням нирок, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування уражень нирок у даної категорії пацієнтів.
- Зауваження, пропозиції:** Спосіб контролю динаміки перебігу діабетичної нефропатії у хворих, які перенесли COVID пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

Завідуюча кафедрою  
Відділення

«04/10» 2024 р.





**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
Генеральний директор  
Олександр ГРУШКО

«22» 04 2024 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID».
2. **Ким запроваджено, адреса, виконавці:** кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Кулачек Вероніка Тарасівна – доцент кафедри внутрішньої медицини.
3. **Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т. «MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID», - Український журнал нефрології та діалізу. 2024, №1(81). С 35-41.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** ОКНП «Чернівецька ЛШМД»
5. **Результати використання методу:**  
Загальна кількість спостережень 52  
Позитивні (кількість спостережень) 51  
Негативні (кількість спостережень) 1  
Невизначені (кількість спостережень) -
5. **Термін впровадження:** грудень 2023р. - березень 2024 р.
6. **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, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.
7. **Зауваження, пропозиції:** Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

#### Відповідальний за впровадження

Завідувач терапевтичного відділення

«22» 04 2024 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

*Головний лікар*  
*М.П. Усатий* *Еврика*  
*Міхал Фаундейш*  
 2024 р.



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID».
2. Ким запроваджено, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2; автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Кулачек Вероніка Тарасівна - доцент кафедри внутрішньої медицини.
3. Джерело інформації: Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т. «MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID», - Український журнал нефрології та діалізу. 2024, №1(81). С 35-41.

4. Установа, яка проводить впровадження:  
*Центр НЗТ в Чернівецькій області*  
*ТОВ «Еврика Міхал Фаундейш»*

## 1. Результати використання методу:

Загальна кількість спостережень 52  
 Позитивні (кількість спостережень) 51  
 Негативні (кількість спостережень) 1  
 Невизначені (кількість спостережень) -

2. Термін впровадження: грудень 2023р. - березень 2024 р.

3. 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, що перенесли COVID, що сповільнює темпи прогресування ниркової патології.


4. Зауваження, пропозиції: Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID пропонується для впровадження в практику спеціалізованих медичних закладів.

Відповідальний за впровадження

*Зав. в-ням Центру НЗТ в*  
*Чернівецькій області ТОВ «Еврика*  
*Міхал Фаундейш» Мухомор*  
 « 15 » 04 2024 р.



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Проректор закладу вищої освіти з  
 науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент **Володимир**  
**ВІСЛОВСЬКИЙ**  
 «*ЛВ*» \_\_\_\_\_ 2024 р.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту у хворих після перенесеного COVID».
2. **Установа-розробник, автор:** Український журнал нефрології та діалізу, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30. Автори: Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини, Зуб Лілія Олексіївна - професор, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Кулачек Вероніка Тарасівна – доцент кафедри внутрішньої медицини.
3. **Джерело інформації:** Зуб Л.О., Горбан Б.В., Кулачек В.Т. «MARKERS FOR PREDICTING THE MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS IN PATIENTS AFTER COVID», - Український журнал нефрології та діалізу. 2024, - №1(81). –С. 35-41.
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (протокол № 3 від «*9*» *квітня* 2024 р)
5. **Термін впровадження:** *грудень* 2023р. - *березень* 2024 р.
6. **Результати 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», при викладанні питань прогнозування перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли COVID.
7. **Зауваження та пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в навчальний процес. Відповідальна за впровадження в навчальних процес.  
 Відповідальний за впровадження: доцент закладу вищої освіти кфедри внутрішньої медицини Телекі Яни Михайлівни

Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
 Буковинського державного медичного університету  
 д. мед. н., професор



Олександр ФЕДІВ