

# Моніторинг клініко-біохімічних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби на тлі постковідного синдрому

С. О. Возіанов, В. В. Черненко, Г. Г. Нікуліна, Л. Я. Мигаль, Д. В. Черненко, Н. І. Желтовська, О. С. Возіанов, В. Й. Савчук, Р. Є. Ладнюк, І. Є. Сербіна, Л. М. Негрей, А. Л. Ключ

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

**Мета дослідження:** вивчення клініко-біохімічних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби (СКХ) на тлі постковідного синдрому (ПКС) шляхом визначення рівнів активності ензимів каналцевого нефротелію – N-ацетил-β-D-глюкозамінази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) як ензимологічних маркерів функціонального стану паренхіми нирок, а також концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як основних факторів ризику утворення конкрементів у нирках до видалення каменів та через 6 ± 1 міс. після їх видалення.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів із СКХ. Групу дослідження (ГД) становили 66 хворих на СКХ та з ПКС в анамнезі. Групу порівняння (ГП) сформували 52 пацієнти із СКХ, які не хворіли на COVID-19. Групу контролю становили 32 практично здорові особи. Досліджували активність ензимів сечі та концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як промоторів каменеутворення. Аналізи проводили до видалення конкременту та через 6 ± 1 міс. після його видалення на тлі застосування метафілактичних заходів. Активність НАГ та β-Гал вимірювали у мкмоль паранітрофенолу, що утворювався за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну в сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну). Концентрація сечової кислоти та кальцію у сироватці крові та сечі виражали в ммоль/л, а концентрацію щавлевої кислоти в сечі – у мг/л. Додатково визначали екскрецію щавлевої кислоти в добовій сечі (мг/добу). Хімічний склад конкременту, що був видалений, визначали методом інфрачервоної спектроскопії за допомогою апарата Spicord-CV.

**Результати.** У пацієнтів ГД перебіг СКХ супроводжувався підвищенням частоти усіх супутніх захворювань. У пацієнтів обох груп у долікувальному періоді спостерігалось зниження діурезу. Рівень активності ензимів лізосом у хворих ГД був статистично достовірно вищим порівняно з аналогічними показниками у ГП, що свідчить про більш виражені гіпоксично-ішемічні зміни в паренхімі нирки та порушення функціонального стану каналцевого нефротелію в цих хворих. У пацієнтів ГД рівень концентрації щавлевої та сечової кислот у сечі перевищував аналогічні показники у ГП, хоча різниця не була статистично достовірною. Це свідчить про більш виражені передумови до рецидивного каменеутворення в цій групі порівняно з ГП. Крім того, про підвищений ризик каменеутворення в пацієнтів ГД порівняно з ГП свідчить вірогідне підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові – одного з основних промоторів ниркового каменеутворення при всіх видах СКХ. Встановлено, що в обох групах переважають щавлевокислі конкременти, проте в пацієнтів ГД спостерігається збільшення частки сечокоислих конкрементів. Результати обстеження пацієнтів обох груп через 6 ± 1 міс. після видалення конкременту та проведення метафілактичного лікування продемонстрували певну тенденцію до нормалізації усіх досліджуваних показників. Однак у хворих ГД ці зміни відбувалися значно повільніше, ніж у ГП. Це свідчить про знижену ефективність тривалого лікування в пацієнтів із ПКС, що потребує розробки більш ефективних схем метафілактичного лікування для пролонгації безрецидивного періоду.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про негативний вплив ПКС на перебіг СКХ, що, ймовірно, зумовлено пролонгованими імунологічними змінами, які викликають ендотеліальну дисфункцію та призводять до складних багатограних патологічних і патобіохімічних процесів, що підкреслює необхідність подальшого спостереження та посилення метафілактичних і загальнолікувальних заходів.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, постковідний синдром, ензими сечі, промотори каменеутворення, динаміка лікування, метафілактика.

## Monitoring of the clinical and biochemical features of the course of urolithiasis against the background of the post-covid syndrome

S. O. Vozianov, V. V. Chernenko, G. G. Nikulina, L. Ya. Myhal, D. V. Chernenko, N. I. Zheltovska, O. S. Vozianov, V. Y. Savchuk, R. Ye. Ladniuk, I. Ye. Serbina, L. M. Negrei, A. L. Klius

**The objective:** to investigate the clinical and biochemical features of the course of urolithiasis (UL) against the background of post-covid syndrome (PCS) by determining the activity levels of the tubular nephrothelium enzymes N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-Gal) as enzymological markers of the functional state of the kidney parenchyma and concentrations of oxalic and uric acids, as well as calcium as the main risk factors for the formation of calculi in the kidneys before stone removal and 6 ± 1 months after their removal.

**Materials and methods.** 118 patients with UL were examined, of which 66 patients made up the study group (SG), these are patients with UL and PCS, 52 patients made up the comparison group (CG), these are patients with UL who did not suffer from COVID-19. Control group – 32 practically healthy people. Urine enzyme activity and concentrations of oxalic acid, calcium, and uric acid as promoters of stone formation were performed before stone removal and 6 ± 1 months after their removal

against the background of metaphylactic measures. The activity of NAG and  $\beta$ -Gal was expressed in  $\mu$ moles of para-nitrophenol formed in 1 hour of incubation based on 1 mmol of urinary creatinine ( $\mu$ mol/h/mmol of creatinine). Concentrations of uric acid and calcium in blood serum and urine were expressed in mmol/l, concentration of oxalic acid in urine was expressed in mg/l. Excretion of oxalic acid in daily urine (mg/day) was also determined. The composition of the stone that was removed was determined by infrared spectroscopy on a Spicord-CV device.

**The results.** It was established: the course of UL in patients with PCS (SG) was accompanied by an increase in the frequency of all concomitant diseases; patients from both groups have a decrease in diuresis during the pre-treatment period; the activity levels of lysosome enzymes in patients from SG statistically significantly exceeded similar indicators CG, which indicates more significant hypoxic-ischemic shifts in the kidney parenchyma and a more pronounced violation of the functional state of the tubular nephrothelium in these patients than in the CG; in patients with UL from SG the levels of concentrations of oxalic and uric acids in urine exceeded, although not significantly, which indicates more pronounced conditions in these patients regarding the recurrent development of stones than in the CG, an increase in the risk of stone formation in the SG of patients compared to CG is also evidenced by a probable increase in the blood serum concentration of uric acid – one of the main promoters of kidney stone formation in each of the types of urolithiasis. It is shown that in both groups of patients oxalic acid stones predominate, but in the group of patients with PCS, the proportion of uric acid stones increases. The results of the examination of patients from SG and CG after the removal of the calculus and metaphylactic treatment after  $6 \pm 1$  months showed a certain tendency towards the normalization of all the investigated indicators, but in patients from SG, changes in all indicators are carried out much more slowly than in patients from CG, that is, in patients with PCS, the effectiveness of long-term treatment is reduced, which requires the development of more effective schemes of metaphylactic treatment to prolong the relapse-free period.

**Conclusions.** The obtained results demonstrate the negative effect of PCS on the UL course, which is probably caused by prolonged immunological changes, which, supporting endothelial dysfunctions, contribute to complex multifaceted pathophysiological and pathobiochemical processes, which indicates the need for further monitoring and strengthening of metaphylactic and general treatment measures.

**Keywords:** urolithiasis, postcovid syndrome, urine enzymes, promoters of stone formation, dynamics of treatment, metaphylaxis.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) є захворюванням, що виникає внаслідок порушення обміну речовин і супроводжується утворенням конкрементів у нирках та сечовивідних шляхах. Через свою поширеність у урологічній практиці (посідає друге місце після інфекцій сечовивідних шляхів), високу частоту рецидивування (до 80%) та ризик розвитку серйозних ускладнень, особливо у працездатного населення, СКХ є не лише медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою [1–5]. Наслідки цього захворювання можуть включати розвиток ниркової недостатності, інвалідизацію та навіть летальні випадки.

Науковий інтерес до проблеми СКХ залишається актуальним, особливо в контексті перебігу цього захворювання в пацієнтів із постковідним синдромом (ПКС). Перенесений COVID-19 може спричинити порушення функціонування внутрішніх органів і систем, зокрема сечовидільної, і проявлятися залишковими явищами. Термін «постковідний синдром» застосовується до пацієнтів, у яких через 6 міс. після перенесеного COVID-19 за наявності негативного ПЛР-тесту зберігаються клінічні прояви дисфункції органів і систем. Цей синдром об'єднує широкий спектр патологічних змін в організмі, що виникають внаслідок перенесеної гострої інфекції COVID-19. У пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, тривалий час можуть зберігатися різноманітні симптоми, що не мають альтернативного пояснення іншими захворюваннями чи патологічними станами [6–9].

Зважаючи на те що нирки є однією з мішеней ураження COVID-19, наразі у фаховій літературі представлено достатню кількість публікацій, присвячених особливостям перебігу захворювань нирок і сечовивідних шляхів у хворих на COVID-19 під час пандемії [10–15]. Існують роботи, які висвітлюють вплив ПКС на перебіг захворювань нирок і сечовивідних шляхів, однак їх кількість обмежена [16, 17]. При цьому недостатньо публікацій, що фокусуються саме на особливостях перебігу СКХ в пацієнтів із ПКС [18].

Вважається, що ушкодження органів, зокрема нирок, при COVID-19 не є прямим наслідком вірусної інфекції. Найімовірніше, ці зміни спричинені гіпоксією/ішемією та системним запаленням [6, 19–21].

Як відомо, метаболічні порушення, що зумовлюють утворення конкрементів, чинять пряму пошкоджуючу дію на паренхіму нирки. Утворення та відкладення кристалів (сечової кислоти, оксалату, цистину) інтрапаренхіматозно й періканалікулярно призводить до порушення мікроциркуляції, набряку, дистрофічних змін і, як наслідок, розвитку гіпоксично-ішемічних процесів [22]. Уже сформовані в порожнині нирки камені спричиняють порушення внутрішньониркової уродинаміки, що ще більше ускладнює перебіг патологічного процесу. Таким чином, наявність ПКС у хворих на СКХ може зумовлювати посилений вплив поєднаних патологічних чинників на функціональний стан паренхіми нирки, зокрема на стан каналцевого нефротелію. Для визначення оптимальних підходів до мінімізації цього впливу важливо використовувати об'єктивні та інформативні маркери оцінки функціонального стану паренхіми нирки як критеріїв контролю його динамічних змін у цих пацієнтів.

Згідно з сучасними поглядами, одним із перспективних методів діагностики функціонального стану паренхіми нирки є ензимологічні дослідження, зокрема визначення в сечі активності умовно реноспецифічних ензимів, як-от ферментів лізосом: N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза (НАГ) та  $\beta$ -галактозидаза ( $\beta$ -Гал), які переважно локалізуються у проксимальному відділі каналців нефрона [23–25].

З літературних джерел також відомо, що у пацієнтів із COVID-19 ризик утворення конкрементів підвищується [15, 26, 27]. На сьогодні розглядаються такі основні фактори ризику каменеутворення в нирках: перенасиченість сироватки крові та сечі каменеутворюючими метаболітами (зокрема сечовою й савлевою кислотами, кальцієм), порушення співвідношення активаторів та інгібіторів кристалізації та преципітації в сечі, особливості змін діурезу й рН сечі [28–30].

**Метою дослідження** є вивчення клініко-біохімічних особливостей перебігу СКХ на тлі ПКС шляхом визначення змін рівнів активності ензимів каналцевого нефротелію НАГ та  $\beta$ -Гал як ензимологічних маркерів функціонального стану паренхіми нирок, а також концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як основних факторів ризику каменеутворення в нирках до та через  $6 \pm 1$  міс. після видалення конкрементів у період метафілактичного лікування.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 118 хворих на СКХ з каменями нирок розмірами 1,5–3,5 см, які не викликали гострої обструкції та не супроводжувалися атаками гострого або загостренням хронічного пієлонефриту. Усіх пацієнтів розподілено на дві групи:

- група дослідження (ГД) – 66 хворих із каменями нирок і ПКС в анамнезі: 37 (56,1%) чоловіків та 29 (43,9%) жінок, середній вік –  $42,7 \pm 2,2$  року;
- група порівняння (ГП) – 52 пацієнти з каменями нирок, які проходили обстеження та подальше лікування в клініці до 2019 р. (доковідний період): 29 (55,8%) чоловіків та 23 (44,2%) жінки, середній вік –  $45,8 \pm 3,2$  року.

До групи контролю (ГК) увійшло 32 здорових особи без вроджених аномалій сечовидільної системи, її захворювань і спадкових хвороб, підтверджених даними інструментальних обстежень, з нормальними аналізами сечі та функцією нирок за показниками креатиніну й сечовини в сироватці крові в доковідний період. Їхній середній вік становив  $42,13 \pm 2,63$  року. До групи увійшли 20 (62,5%) чоловіків та 12 (37,5%) жінок.

Усім пацієнтам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, яке включало ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію з контрастуванням та рентгеноконтрастну ренографію, визначення активності ензимів лізосом НАГ та  $\beta$ -Гал, а також визначення концентрацій кальцію, щавлевої та сечової кислот у сечі пацієнтів до та після видалення конкрементів на тлі проведення метафілактичних заходів через  $6 \pm 1$  міс. після видалення каменів. У ці ж терміни визначали концентрації сечової кислоти та кальцію в сироватці крові. Сечу для аналізу отримували після фізіологічного сечовипускання (сеча із сечового міхура). Активність ензимів лізосом НАГ та  $\beta$ -Гал у сечі визначали колориметричним методом та виражали у мкмольх пара-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації з розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [31]. Концентрації сечової кислоти й кальцію у сироватці крові та сечі виражали у ммоль/л, а концентрацію щавлевої кислоти в сечі – у мг/л. Також визначали екскрецію щавлевої кислоти в добовій сечі (мг/добу) [32].

Медикаментозну корекцію факторів ризику нефролітазу у хворих з обох груп почали застосовувати після взяття зразків сечі та крові ще до видалення каменів. Персоналізоване протирецидивне лікування продовжувалося й після видалення конкрементів на основі всебічного обстеження пацієнта, враховуючи індивідуальні особливості перебігу захворювання, тип і ступінь порушення обміну речовин згідно з аналізом транспорту солей [33].

Усім хворим виконували перкутанну контактну ультразвукову нефролітотрипсію. Склад конкременту, який був видалений, визначали методом інфрачервоного спектроскопії, що дозволяє за спектрограмою зразка визначити склад і кількісне співвідношення мінеральних компонентів ниркових каменів.

Статистичну обробку даних здійснювали після аналізу відповідності їх розподілу до нормальної моделі з використанням методів класичної статистичної обробки даних. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку ( $M \pm m$ ). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента та однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Порогом значущості різниці вважали загальноприйнятю в медико-біологічних дослідженнях величину вірогідності  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

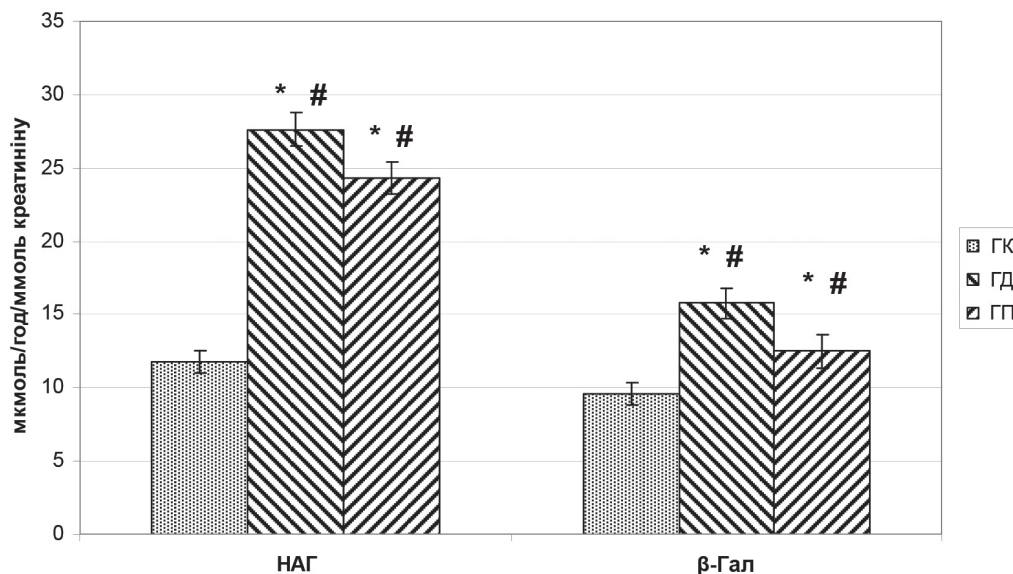
Аналіз отриманих результатів загальноклінічного обстеження показав, що перебіг СКХ у хворих із ПКС (ГД) супроводжувався підвищенням частоти супутніх хвороб. Так, захворювання гепатобіліарної системи спостерігалися в 44 (66,7%) пацієнтів порівняно з 23 (44,2%) хворими у ГП ( $p < 0,05$ ); захворювання шлунково-кишкового тракту – у 35 (53,1%) пацієнтів проти 16 (30,7%) у ГП ( $p < 0,05$ ); серцево-судинні захворювання – у 26 (39,4%) пацієнтів проти 13 (25%) у ГП ( $p > 0,05$ ); захворювання опорно-рухового апарату – у 24 (36,4%) пацієнтів проти 10 (19,2%) у ГП ( $p > 0,05$ ); ендокринні захворювання – у 20 (30,3%) пацієнтів проти 8 (15,4%) у ГП ( $p > 0,05$ ). Це свідчить про більш часті супутні патології в пацієнтів із СКХ, які перенесли COVID-19, порівняно з групою пацієнтів із СКХ без перенесеного COVID-19 в анамнезі.

Слід зазначити, що у пацієнтів обох груп було виявлено загальне зниження діурезу при первинному обстеженні: у хворих ГД діурез у середньому становив  $1,28 \pm 0,20$  л/добу, а у хворих ГП –  $1,12 \pm 0,24$  л/добу, що є значно менше, ніж у ГК ( $1,60 \pm 0,24$  л/добу,  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що в сечі хворих ГД активність НАГ становить  $27,72 \pm 1,24$ , що значно вище, ніж у ГК та ГП ( $11,75 \pm 0,77$  і  $24,35 \pm 1,08$  мкмоль/год/ммоль креатиніну,  $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно). Активність  $\beta$ -Гал у ГД становить  $15,87 \pm 1,16$  порівняно з  $9,61 \pm 0,73$  у ГК ( $p < 0,001$ ) та  $12,51 \pm 1,15$  мкмоль/год/ммоль креатиніну у ГП ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 1).

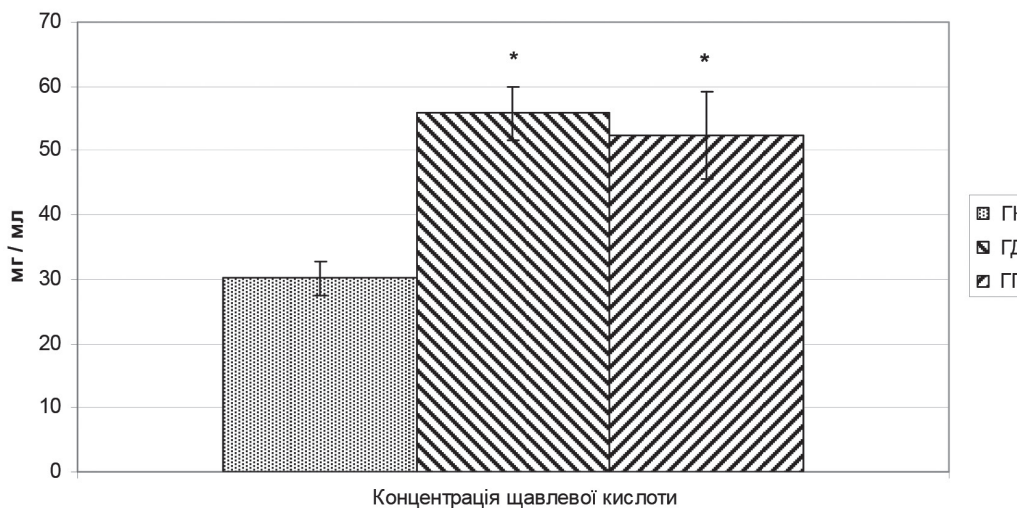
Таким чином, у пацієнтів із СКХ, яка протікає на фоні ПКС, рівні активності ензимів лізосом, що мають умовні реноспецифічні властивості та переважно локалізуються в каналцевому нефротеліі, статистично достовірно перевищують аналогічні показники у групі пацієнтів із СКХ, які не хворіли на COVID-19. Це свідчить про більш виражені гіпоксично-ішемічні зміни в паренхімі нирки та порушення функціонального стану каналцевого нефротелію в цих пацієнтів, порівняно з ГП.

Згідно з отриманими результатами, у сечі пацієнтів ГД концентрація щавлевої кислоти становить  $56,70 \pm 4,21$  порівняно з  $30,10 \pm 2,64$  у ГК ( $p < 0,01$ ) та  $52,4 \pm 6,7$  мг/л у ГП ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).



**Рис. 1. Активність НАГ та β-Гал у сечі хворих на СКХ до видалення каменю**

Примітки: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ( $p < 0,001$ ); # – різниця між показниками ГД та ГП статистично значуща ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2. Концентрація щавлевої кислоти в сечі хворих на СКХ до видалення каменю**

Примітка: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

Концентрація кальцію у хворих ГД дорівнює  $5,650 \pm 0,358$  порівняно з  $4,46 \pm 1,19$  у ГК ( $p > 0,05$ ) та  $5,38 \pm 0,80$  ммоль/л у ГП ( $p > 0,05$ ).

Концентрація сечової кислоти в сечі пацієнтів ГД становить  $6,21 \pm 0,34$  порівняно з  $4,32 \pm 0,42$  у ГК ( $p < 0,01$ ) та  $5,65 \pm 0,70$  ммоль/л у ГП ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). У сироватці крові концентрація сечової кислоти в пацієнтів ГД становить  $0,64 \pm 0,03$  порівняно з  $0,36 \pm 0,06$  у ГК ( $p < 0,001$ ) та  $0,520 \pm 0,025$  ммоль/л у ГП ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

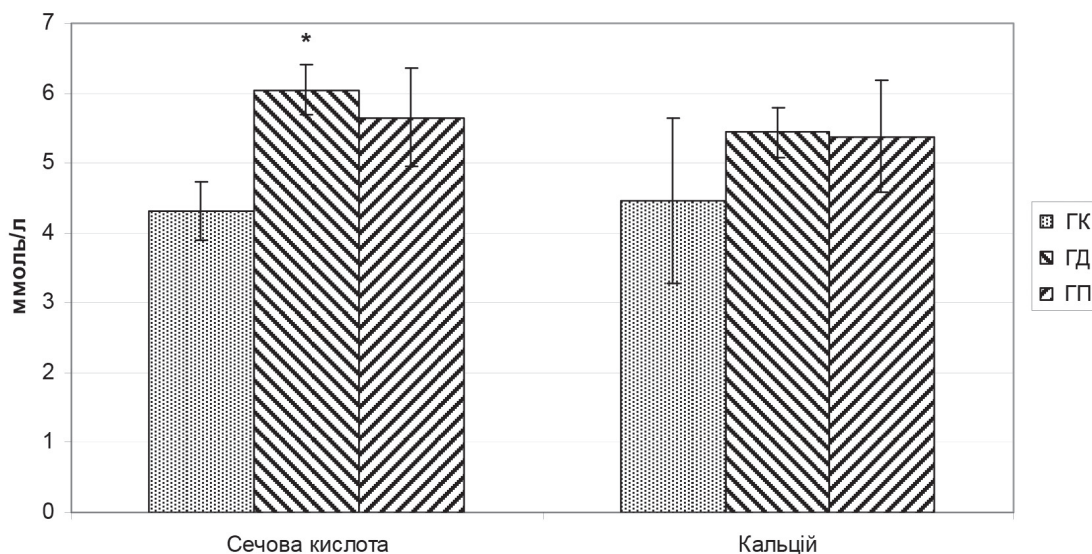
Концентрація кальцію в пацієнтів ГД дорівнює  $2,51 \pm 0,31$  порівняно з  $2,24 \pm 0,12$  у ГК ( $p > 0,05$ ) та  $2,44 \pm 0,35$  ммоль/л у ГП ( $p > 0,05$ ).

Отже, у пацієнтів із СКХ на тлі ПКС рівні концентрацій щавлевої та сечової кислот як факторів ризику утворення конкрементів виявилися вищими в сечі, але достовірно не перевищували аналогічні показники у групі хворих на СКХ без перенесеного COVID-19. Це

свідчить про більш сприятливі умови для рецидивного розвитку каменів у цих пацієнтів, ніж у хворих ГП. Про підвищення ризику каменеутворення у ГД порівняно з ГП свідчить також вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації сечової кислоти, яка є одним із головних факторів ризику і промоутером ниркового каменеутворення при різних видах нефролітіазу.

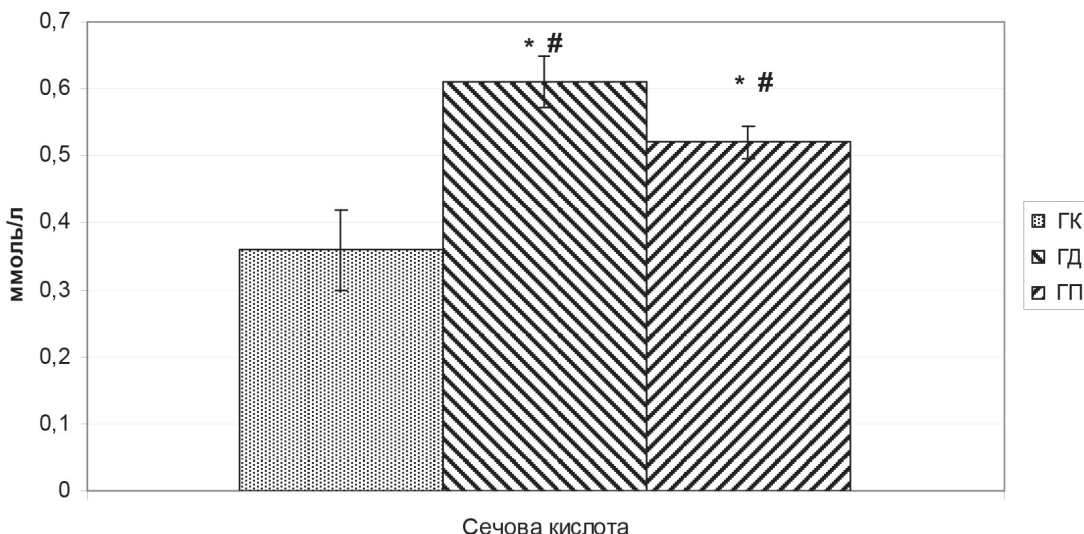
Аналіз мінерального складу видалених конкрементів показав, що в 55 (83,3%) пацієнтів ГД наявний оксалат кальцію:

- моногідрат оксалату кальцію – в 11 (16,7%) осіб;
- дигідрат оксалату кальцію – у 16 (24,2%);
- комбінація моно- та дигідрату кальцію – у 15 (22,7%);
- композиція моногідрату оксалату кальцію із сечовою кислотою – у 10 (15,2%);
- суміш моногідрату оксалату кальцію з фосфатом кальцію основним – у 3 (4,5%).



**Рис. 3. Концентрація сечової кислоти та кальцію в сечі хворих на СКХ до видалення каменю**

Примітки: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 4. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові хворих на СКХ до видалення каменю**

Примітка: \* – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ( $p < 0,001$ ); # – різниця між показниками ГД та ГП статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Камені, що містять сечову кислоту, виявлено у 20 (30,4%) пацієнтів, із них: у 10 (15,2%) випадках – чиста безводна сечова кислота, ще у 10 (15,2%) – сечова кислота в поєднанні з кальцієм оксалату моногідратом. В 1 випадку (1,5%) діагностовано магній-амоній-фосфат-гексагідрат (струвїт) (табл. 1).

Розподіл каменів за мінеральним складом у пацієнтів ГП показав, що камені, які містять оксалат кальцію, становлять 92,3% (48 із 52 каменів). Серед них:

- у 10 (19,2%) пацієнтів діагностовано кальцій оксалат моногідрат;
- в 11 (21,2%) – кальцій оксалат дигідрат;
- у 17 (32,7%) – суміш моно- та дигідрату оксалату кальцію.

Комбінація оксалату кальцію моногідрату із сечовою кислотою діагностована в 6 (11,5%) випадках, ще в 4 (7,7%) – комбінація моногідрату оксалату кальцію

з фосфатом кальцію основним. У 4 (7,7%) випадках камені містили 100% сечову кислоту безводну. Загалом у 10 (19,2%) випадках камені включали сечову кислоту, що достовірно менше, ніж у пацієнтів ГД. Це можна пояснити вірогідно вищими рівнями сечової кислоти в плазмі крові та добовій сечі в ГД. Відсотковий розподіл каменів, які містять оксалат кальцію, був практично однаковим в обох групах (табл. 2).

Результати обстеження хворих ГД та ГП після видалення конкрементів і метафілактичного лікування в середньому через  $6 \pm 1$  міс. продемонстрували певну тенденцію до нормалізації всіх досліджуваних показників. Так, у хворих ГП середній діурез, хоча статистично і невірогідно, підвищився з  $1,12 \pm 0,24$  до  $1,64 \pm 0,32$  л/добу ( $p < 0,05$ ) після лікування, що у відсотковому вираженні становить приріст на 31,7%. У пацієнтів ГД середній діурез зріс з  $1,3 \pm 0,2$  до  $1,65 \pm 0,18$  л/добу ( $p < 0,05$ ) після лікування.

Мінеральний склад видалених конкрементів у пацієнтів ГД (n = 66)

№	Хімічна назва	Назва мінералу	Формула	Кількість та %
1	Кальцію оксалат моногідрат	Вевелліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	11 (16,7)
2	Кальцію оксалат дигідрат	Ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	16 (24,2)
3	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію оксалат дигідрат	Вевелліт + ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	15 (22,7)
4	Кальцію оксалат моногідрат + сечова кислота	Вевелліт + урат	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	10 (15,2)
5	Сечова кислота	Урат	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	10 (15,2)
6	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію фосфат основний	Вевелліт + гідроксилапатит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	3 (4,5)
7	Магнію амонію фосфат гексагідрат	Струвіт	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1 (1,5)

Таблиця 2

Мінеральний склад видалених конкрементів у пацієнтів ГП (n = 52)

№	Хімічна назва	Назва мінералу	Формула	Кількість та %
1	Кальцію оксалат моногідрат	Вевелліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10 (19,2)
2	Кальцію оксалат дигідрат	Ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	11 (21,2)
3	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію оксалат дигідрат	Вевелліт + ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	17 (32,7)
4	Кальцію оксалат моногідрат + сечова кислота	Вевелліт + урат	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	6 (11,5)
5	Сечова кислота	Урат	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	4 (7,7)
6	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію фосфат основний	Вевелліт + гідроксилапатит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	4 (7,7)

Відповідно до результатів обстеження хворих ГД та ГП після видалення конкрементів та метафілактичного лікування через  $6 \pm 1$  міс., відзначено певну тенденцію до зниження сечових рівнів активності ферментів, що досліджувалися. У хворих ГД рівні активності НАГ після лікування в середньому становили  $27,35 \pm 1,38$  порівняно з  $27,61 \pm 1,14$  мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ( $p > 0,05$ ), активність  $\beta$ -Гал –  $14,82 \pm 1,38$  проти  $15,77 \pm 1,06$  мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ( $p > 0,05$ ). У хворих ГП рівні активності НАГ після лікування в середньому дорівнювали  $20,52 \pm 1,32$  проти  $24,35 \pm 1,08$  мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ( $p < 0,05$ ), активність  $\beta$ -Гал –  $10,75 \pm 1,21$  проти  $12,51 \pm 1,15$  мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, процес відновлення функціонального стану каналцевого епітелію паренхіми нирки, за показниками активності ензимів лізосом НАГ та  $\beta$ -Гал, у хворих ГД відбувається значно повільніше, ніж у хворих ГП, і є статистично недостовірним.

Концентрація щавлевої кислоти в сечі пацієнтів ГП знизилася з  $52,4 \pm 6,7$  до  $42,4 \pm 7,0$  мг/л після лікування ( $p > 0,05$ ). Добова екскреція щавлевої кислоти, навпаки, зросла з  $58,40 \pm 3,39$  до  $69,1 \pm 3,9$  мг/добу після лікування ( $p < 0,05$ ), що може бути зумовлено збільшенням добового діурезу. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові знизилася з  $0,52 \pm 0,02$  до  $0,472 \pm 0,013$  ммоль/л після лікування ( $p < 0,05$ ).

Концентрація сечової кислоти в сечі знизилася з  $5,65 \pm 0,70$  до  $5,03 \pm 0,70$  ммоль/л після лікування ( $p > 0,05$ ), але залишалася вищою за нормальні показники та рівень у ГК ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у пацієнтів ГД концентрація щавлевої кислоти в сечі знизилася з  $55,9 \pm 4,3$  до  $46,95 \pm 4,20$  мг/л після лікування ( $p > 0,05$ ). Добова екскреція щавлевої кислоти підвищилася з  $73,5 \pm 5,4$  до  $78,2 \pm 6,9$  мг/добу після лікування ( $p > 0,05$ ), що також може бути пов'язано зі збільшенням добового діурезу. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові знизилася з  $0,614 \pm 0,042$  до  $0,559 \pm 0,026$  ммоль/л після лікування ( $p > 0,05$ ). Концентрація сечової кислоти в сечі знизилася з  $6,05 \pm 0,35$  до  $5,47 \pm 0,30$  ммоль/л після лікування ( $p > 0,05$ ), що також значно вище, ніж у нормі та у ГК. Суттєвих відмінностей у рівні кальцію в сироватці крові та сечі між групами до та після лікування не виявлено.

Можна стверджувати, що після курсу метафілактичного лікування діурез у ГП зріс на  $0,523 \pm 0,020$  (+31,7%) порівняно з  $0,35 \pm 0,01$  л (+18,5%) у ГД. Концентрація сечової кислоти в добовій сечі ( $-9,6$  у ГД та  $-11,1\%$  у ГП) та щавлевої кислоти ( $-14,3$  у ГД та  $-19,1\%$  у ГП), як і концентрація сечової кислоти у крові ( $-8,7$  у ГД та  $-9,2\%$  у ГП) незначно знизилася, і показники не були статистично достовірними в обох групах після 6 міс. протирецидивного лікування.

Встановлено, що у хворих ГД процес нормалізації та динаміка зниження основних факторів ризику

рецидивування захворювання після видалення конкрементів і подальшого метафілактичного лікування протягом  $6 \pm 1$  міс. відбувається повільніше, ніж у пацієнтів ГП. Це вимагає продовження термінів лікування та пошуку більш ефективних схем метафілактичного лікування, спрямованих на відновлення функціонального стану нирок і збільшення безрецидивного періоду.

Таким чином, отримані результати демонструють негативний вплив ПКС на перебіг СКХ, що, ймовірно, зумовлено пролонгованими імунологічними реакціями, які призводять до ендотеліальних дисфункцій та складних багатограних патофізіологічних і патобіохімічних процесів [6, 19–21].

Перспективи подальших досліджень полягають у детальному вивченні клініко-біохімічних особливостей перебігу СКХ на тлі ПКС, що дозволить удосконалити метафілактичні підходи до лікування СКХ.

### ВИСНОВКИ

1. Установлено, що у хворих на СКХ з ПКС спостерігається підвищена частота виявлення супутніх захворювань інших органів і систем.

2. Визначено, що рівні активності ензимів каналцевого нефротелію НАГ та  $\beta$ -Гал у сечі хворих на СКХ до видалення конкременту є достовірно підвищеними

порівняно з аналогічними показниками в сечі здорових осіб. При цьому у хворих ГД вони є достовірно вищими, ніж у ГП та ГК, що вказує на більш значне ураження каналцевого апарату нирок.

3. Стан факторів ризику розвитку рецидивного каменеутворення у хворих на СКХ з ПКС до операції характеризується достовірним зниженням добового діурезу, підвищенням концентрації шавлевої та сечової кислот у добовій сечі, підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові порівняно з ГП та ГК.

4. Установлено тенденцію до зниження рівнів активності лізосомних ензимів НАГ та  $\beta$ -Гал у сечі хворих на СКХ через  $6 \pm 1$  міс. після видалення конкременту на тлі стандартного метафілактичного лікування. Однак у пацієнтів ГД це зниження відбувається значно повільніше та не є достовірним.

5. Динаміка зниження рівнів основних факторів ризику нефролітіазу у хворих на СКХ з ПКС на тлі метафілактичного лікування через  $6 \pm 1$  міс. після видалення каменя супроводжувалася уповільненням нормалізації показників, що свідчить про негативний вплив ПКС на перебіг СКХ в післяопераційний період і вказує на необхідність продовження термінів метафілактичного лікування та його подальшого удосконалення, враховуючи наслідки постковідних уражень нирок та інших органів і систем.

### Відомості про авторів

**Возіанов Сергій Олександрович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3782-0902

**Черненко Василь Васильович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9804-3591

**Нікуліна Галина Григорівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: 0675076531@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5189-5604

**Мигаль Людмила Якимівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: ktv1@ukr.net*  
ORCID: 0009-0007-2414-3291

**Черненко Дмитро Васильович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-8589-7600

**Желтовська Наталія Ігорівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: nataliezheltovska@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1274-9433

**Возіанов Олександр Сергійович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0981-4807

**Савчук Володимир Йосипович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: vj.savchuk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3001-4705

**Ладнюк Ростислав Євгенович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: rostlad@gmail.com*  
ORCID: 0009-0006-5691-5674

**Сербіна Ірина Євгенівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1678-348X

**Негрей Лариса Миколаївна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: uropatent@ukr.net*  
ORCID: 0009-0001-6803-283X

**Клюс Андрій Леонідович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;  
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: klus\_@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5001-2574

Information about the authors

- Vozianov Sergiy O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3782-0902
- Chernenko Vasyl V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*  
ORCID:0000-0001-9804-3591
- Nikulina Galyna G.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: 0675076531@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5189-5604
- Myhal Lyudmila Ya.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: ktv1@ukr.net*  
ORCID:0009-0007-2414-3291
- Chernenko Dmytro V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-8589-7600
- Zheltovska Nataliya I.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: nataliezheltovska@gmail.com*  
ORCID:0000-0003-1274-9433
- Vozianov Oleksander S.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*  
ORCID ID: 0000-0002-0981-4807
- Savchuk Volodymyr Y.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: vj.savchuk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3001-4705
- Ladniuk Rostyslav Ye.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: rostlad@gmail.com*  
ORCID: 0009-0006-5691-5674
- Serbina Irina Ye.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1678-348X
- Negrei Larisa M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: uropatient@ukr.net*  
ORCID: 0009-0001-6803-283X
- Klius Andrii L.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: klius\_@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5001-2574

ПОСИЛАННЯ

- Samchuk PO, Krasiuk OY, Iskenderov RK, Metelskyi SO, Klymenko YaM, Hritsiak VS. Urolithiasis: modern approaches to classification, diagnosis and treatment. *Health Man.* 2023;(2):60-7. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286440.
- Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021;74(1):16-23.
- Ozhogin W. Modern methods of treatment of proximal ureterolithiasis. *Health Man.* 2021;(3):95-101. doi: 10.30841/2307-5090.3.2021.246216.
- Nytkin DM, Gaponenko AD. Current aspects of metaphylactics of calcium urolithiasis: practical recommendations. *Health Man.* 2021;(2):14-20. doi: 10.30841/2307-5090.2.2021.237524.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYa, Chernenko DV, Zheltovska NI, et al. Peculiarities of changes in the activity levels of renospecific enzymes in the urine of patients with ureterolithiasis. *Health Man.* 2023;(2):6-11. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286422.
- Makienko NV, Minukhin W, Kolyada TI, Toryanyk II, Sklyar AI. The main clinical and immunological aspects of postCOVID syndrome. *Ann Mechnikov Inst.* 2022;(3):21-7. doi: 10.5281/zenodo.7070908.
- Unnathi N, Shet MK, Hunagund SS, Joseph J, Vastrad CM, Kumar N, et al. Post-COVID syndrome: A literature review of complications following infection by severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ.* 2022;17(1):141-50. doi: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu\_335\_21.
- Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93(2):673-4. doi: 10.1002/jmv.26465.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-05. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Silva AB, Freschi G, Carrera RV, Astolfi RH, Berti FF, Gattas N, et al. COVID-19 pandemic impact on clinical outcomes of patients with obstructive pyelonephritis. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(4):627-33. doi: 10.1007/s11255-020-02708-3.
- Carrion DM, Mantica G, Antón-Juanilla MM, Pang KH, Tappero S, Rodriguez-Serrano A, et al. Assessment of trends and clinical presentation in the emergency department of patients with renal colic during the COVID-19 pandemic era. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020;44(10):653-8. doi: 10.1016/j.acuro.2020.08.006.
- Socarrás MER, Esperto F, Bapstistussi MD, Barufaldi F, Vital MS, Papalia R, et al. Endourology (Lithiasis). Management, surgical considerations and follow-up of patients in the COVID-19 era. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):39-49. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S105.
- Stensland KD, Morgan TM, Moizadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol.* 2020;77(6):663-6. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.027.
- Gökçe Mİ, Yin S, Sönmez MG, Eryildirim B, Kallidonis P, Petkova K, et al. How does the COVID-19 pandemic affect the preoperative evaluation and anesthesia applied for urinary stones? *EULIS eCORE-IAU multicenter collaborative cohort study. Urolithiasis.* 2020;48(4):345-51. doi: 10.1007/s00240-020-01193-8.
- Gul M, Kaynar M, Yildiz M, Batur AF, Akand M, Kilic O, et al. The Increased Risk of Complicated Ureteral Stones in the Era of COVID-19 Pandemic. *J Endourol.* 2020;34(8):882-6. doi: 10.1089/end.2020.0658.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- Tefik T, Guven S, Villa L, Gokce MI, Kallidonis P, Petkova K, et al. Urolithiasis practice patterns following the COVID-19



- pandemic: Overview from the EULIS collaborative research working group. *Eur Urol.* 2020;78(1):21-4. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.057.
18. Somani BK. After COVID-19: planning postpandemic care of patients with kidney stones. *Nat Rev Urol.* 2021;18(9):511-2. doi: 10.1038/s41585-021-00463-3.
19. Chopyak W, Lischuk-Yakimovych HO, Pukalyak RM. Immunological aspects of COVID-2019: realities and prospects. *Immunol Allergy Sci Pract.* 2020;(3-4):34-41. doi: 10.37321/immunology.2020.3-4-04.
20. Golubovska OA. Post-COVID-19 syndrome: pathogenesis and main areas of rehabilitation. *Health Ukr.* 2021;(2):16-8.
21. 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):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
22. Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Enzymological indicators of ischemic damage to the kidney parenchyma in patients with urolithiasis (Clinical experimental study). *Health Man.* 2020;(3):42-5. doi: 10.30841/2307-5090.3.2020.215938.
23. Melnyk AA. Diagnostic role of N-acetyl-β-D-glucosaminidase as an early marker of kidney damage. *Kidneys.* 2016;(4):37-47. doi: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84327.
24. Mohkam M, Ghafari A. The role of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in diagnosis of kidney diseases. *Ped Nephrology.* 2015;3(3):84-91. doi: 10.22037/jpn.v3i3.9365.
25. Lavrenchuk OV, Bagdasarova IV, Korol LV, Myhal LYa. Biochemical predictors of development of chronic kidney disease in children, convalescents of acute kidney injury. *Zaporozhye Med J.* 2021;23(1):65-71. doi: 10.14739/2310-1210.2021.1.224885.
26. Hossein K, Moradimajd P, Samaee H, Ghazaeian M. The Increased Risk of Renal Stones in Patients With COVID-19 Infection. *Pharm Biomed Res.* 2022;8(4):333-40. doi: 10.32598/PBR.8.4.898.6.
27. Alebrahim-Dehkordi E, Soleiman-Dehkordi E, Saberianpour S, Hasanpour-Dehkordi A, Hasanpour DA. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones. *Przegl Epidemiol.* 2021;75(1):45-50. doi: 10.32394/pe.75.04.
28. Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, Slominskii PA, Tupitsyna TV, Kalinichenko DN. Early diagnosis of risk for developing calcium oxalate urolithiasis. *Urologia.* 2017;(3):5-8. doi: 10.18565/urol.2017.3.5-8.
29. Kustov AV, Strelnikov AI, Morzyanov MA, Airapetyan AO, Smirnov PR, Lyalyakina EV, et al. Mineralogical composition of urinary stones, risk factors and metabolic disturbances in patients with calcium-oxalate urolithiasis. *Urologia.* 2017;(4):22-6.
30. Chernenko W, Chernenko DV, Zheltovska NI, Savchuk VY, Bondarenko YuM, Klius AL, et al. Hypercrystalluria as a factor in the development of urolithiasis, diagnosis and directions of treatment. *Health Man.* 2022;(4):77-84. doi: 10.30841/2307-5090.4.2022.274448.
31. Bagdasarova IV, Myhal LYa, Fomina SP, Lavrenchuk OV, Korol LV, Dashchenko OO. Diagnostic value of lysosomal fermenturia in children with urinary tract infection: Method. Recommendations. Kyiv: MHU; Acad Med Sci Ukr; Ukr Cent Sci Med Inf & Patent Licenses Work; 2009, p. 1-19.
32. Chernenko W, Mygal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, Ladnyuk RYe, Savchuk VY, et al., inventors. State Institution "Institute of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Ukraine" (UA), patent holders. The method of assessing the impact of complex metaphylaxis on the dynamics of changes in the main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis. Patent No. 142513, Ukraine; 2019 Dec 17.
33. Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Mygal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Dynamics of restoration of functional state of the kidney parenchyma and normalization of main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis in urine on the background of using complex Metaphylaxis. *Health Man.* 2020;(3):85-8. doi: 10.30841/2307-5090.3.2020.216105.

*Стаття надійшла до редакції 13.02.2025. – Дата першого рішення 20.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025*