



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 155375

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2023 04234	(72) Винахідник(и): Денова Лідія Данилівна (UA), Іванов Дмитро Дмитрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.09.2023	(73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА,
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.02.2024	вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA), Денова Лідія Данилівна, вул. Миру, 55, кв. 2, смт Калита, Броварський р-н, Київська обл., 07420 (UA), Іванов Дмитро Дмитрович, вул. Прирічна, 17Г, кв. 91, м. Київ, 01412 (UA)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.02.2024, Бюл.№ 8	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ДОДІАЛІЗНОЮ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**(57) Реферат:**

Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок включає визначення рівня уромодуліну сечі. Пацієнтам з додіалізною хронічною хворобою нирок додатково визначають альбумін сечі. Розраховують співвідношення альбуміну сечі і уромодуліну сечі. Співставляють отримані результати із швидкістю клубочкової фільтрації та індексом коморбідності у цих пацієнтів. Якщо значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мкг/мл, то розцінюють як високий ризик швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.

UA 155375 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до нефрології, і може бути використана для оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з додіалізною ХХН.

ХХН є глобальним медико-соціальним, економічним тягарем не тільки в Україні, а і в усьому світі. ХХН діагностується у 10-16 % дорослого населення світу (12 % населення України). Незважаючи на впровадження більш сучасних технологій, проблема діагностики швидкого прогресування ХХН ще досі не вирішена [1].

ХХН діагностують, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 3 місяців і більше менше 60 мл/хв/1,73 м² та/або співвідношення альбумін/креатинін сечі більше 30 мг/г. Існує п'ять стадій (1-5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ (Таблиця 1). На першій стадії ХХН функція нирок збережена (є лише підтверджені лабораторно-інструментальні зміни в нирках), а на стадії 5 (термінальна стадія хвороби нирок) приєднується важка ниркова недостатність, яка потребує нирково-замісної терапії. Стадія 3 включає в себе 3а і 3б, що відповідає "легко або помірно знижена" і "помірно або сильно знижена" функції нирок [1].

Таблиця 1

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012: Прогноз ХХН, на підставі рШКФ і альбумінурії				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Різно підвищена
				<30 мг/г; <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категорії	C1	Нормальна або висока	≥90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60-89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45-59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30-44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різно знижена	15-29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5 00000 00000	Ниркова недостатність	<15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка. * При відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН. [1]

рШКФ оцінюють за допомогою формули конвертації рівня креатиніну плазми Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) (Таблиця 2). рШКФ, у нормі, 95±20 мл/хв/1,73 м² у жінок та 125 мл/хв/1,73 м² у чоловіків (до 30 років). Щорічно, після 30 років, рШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м² [1]. Зниження рШКФ більше 5 мл/хв/1,73 м²/рік розцінюється як швидке прогресування ХХН.

Таблиця 2

Рівняння CKD-EPI, 2009 р. (модифікація від 2011 р.)

Раса	Стать	SCr, мг/100 мл*	Формула
Темношкірі	Жіноча	$\leq 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Темношкірі	Жіноча	$> 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Темношкірі	Чоловіча	$\leq 0,9$	$164 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Темношкірі	Чоловіча	$> 0,9$	$164 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Азіати	Жіноча	$\leq 0,7$	$151 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Азіати	Жіноча	$> 0,7$	$151 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Азіати	Чоловіча	$\leq 0,9$	$149 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Азіати	Чоловіча	$> 0,9$	$149 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	$\leq 0,7$	$145 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	$> 0,7$	$145 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	$\leq 0,9$	$143 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	$> 0,9$	$143 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Білі та інші	Жіноча	$\leq 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Білі та інші	Жіноча	$> 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Білі та інші	Чоловіча	$\leq 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Білі та інші	Чоловіча	$> 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Вік} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$

Примітка: SCr - концентрація креатиніну в сироватці крові; $\text{SCr, мг/100 мл} = \text{SCr (мкмоль/л)} \times 0,0113$. [1]

На сьогодні розроблено ряд способів діагностики та прогнозування швидкого прогресування ХХН на основі визначення морфологічних факторів та комплексу метаболічних порушень. Проте майже всі дослідження досить складні у виконанні і потребують застосування високоякісного обладнання і розхідних матеріалів.

Аналогом є спосіб прогнозування швидкого зниження функції нирок при цукровому діабеті (патент № 20170115310A1, US) [2], на основі комплексного обстеження пацієнтів з цукровим діабетом з визначенням понад 200 біомаркерів та створення математичної моделі визначення можливості ризику прогресування ХХН. Поставлена задача вирішувалася тим, що проводять лабораторне обстеження пацієнтів з цукровим діабетом та оцінку з визначенням понад 200 біомаркерів з наступною статистичною обробкою результатів дослідження. Прийняття прогностичного рішення відбувається в декілька етапів. Однак, цей спосіб діагностики є багатокомпонентним, фінансово затратним, складним і незручним і стосується лише прогнозування ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з цукровим діабетом.

Також, є спосіб оцінки прогресування ХХН у пацієнтів з I-III стадією ХХН (патент № 124884, UA) [3], який відрізняється тим, що додатково визначають зміну концентрації сечової кислоти сироватки крові на фоні водно-сольового навантаження 0,5 % розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси тіла і в разі її збільшення або ж зниження менше ніж на 5 ммоль/л прогнозують вищий ризик прогресування ХХН, що супроводжується зниженням рШКФ. Недоліками цього способу є: трудомісткість цього способу, а саме, пацієнт має отримати водно-сольове навантаження 0,5 % розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси його тіла, що, по-перше, може негативно вплинути на стан його здоров'я, а, по-друге, значна кількість пацієнтів з ХХН мають протипокази до водно-сольового навантаження через ризик набряків. Також, цей спосіб можна застосовувати лише у пацієнтів з ХХН I-III стадій, але рання діагностика швидкого прогресування ХХН актуальна і для пацієнтів з ХХН IV стадії.

Найбільш близьким аналогом корисної моделі є спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН у хворих на первинний гломерулонефрит (патент № 146363 UA) [4], що включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення рШКФ та додаткового дослідження концентрації сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта та на основі цих даних діагностують прогресування ХХН у пацієнтів на первинний гломерулонефрит. Однак, недоліками цього способу є: підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові може бути пов'язана з іншими метаболічними процесами в організмі і тому не є високоспецифічним маркером швидкого прогресування ХХН. Також, цей спосіб може бути застосований для ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН лише в випадку первинного гломерулонефриту.

Задачею корисної моделі є розробити ефективний спосіб оцінки ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з додіалізною ХХН.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок, що включає визначення рівня уромодуліну сечі, згідно з корисною моделлю, пацієнтам з додіалізною ХХН додатково визначають альбумін сечі, розраховують співвідношення альбуміну сечі і уромодуліну сечі, співставляють отримані результати із швидкістю клубочкової фільтрації та індексом коморбідності у цих пацієнтів, якщо значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мкг/мл, то розцінюють як високий ризик швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.

Найбільш раннім (доклінічним) маркером ураження нирок є рівень мікроальбумінурії (від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мг/мл в точковій (ранковій) порції сечі). Альбумін синтезується в печінці (молекулярна маса близько 65 кДа). Нормальний рівень в крові у дорослих - в межах 35-53 г/л. В нормі з сечею виводиться незначна кількість альбумінів, з найменшим розміром (мікроальбумін), так як клубочки інтактної нирки для більших за розміром молекул альбуміну, які негативно заряджені, непроникні.

Уромодулін, також відомий як білок Тамма-Хорсфолла, є найбільш розповсюдженим білком в сечі здорової людини. Уромодулін являє собою білок масою 90 кДа, утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають товстий висхідний відділ петлі Генле і дистальні канальці. В просвіті канальців уромодулін утворює високомолекулярні нитки, які входять в склад матриці гіалінових циліндрів. Уромодулін схильний до сильного глікування, на яке припадає 30-40 % його загальної молекулярної маси, та має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00), уромодулін - це кислий мономерний глікопротеїн, глікозилфосфатидилінозитол, він погано забарвлюється кумасі синім і майже не видно при електрофорезі в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію [5].

До даного рішення автори дійшли, провівши дослідження. Було обстежено 122 пацієнта: 91 пацієнт з додіалізною ХХН, середній вік яких становив $47 \pm 12,12$ років. Тридцять (32,97 %) чоловіків та 61 (67,03 %) жінки, які були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим та тендерним складом: 1-а група (n=46) - пацієнти з ХХН 1-5 ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≤ 2 , 2-а група (n=45) - пацієнти з ХХН 1-5 ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≥ 3 .

В групу контролю входили 31 пацієнт у віці від 22 до 45 років без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок з рівнем уромодуліну сечі від 2,73 до 3,33 мкг/мл (середнє значення 3,04 мкг/мл). Вперше отримані значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі у здорових людей. Діапазон коливань у них складає 1,58-5,24.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність результатів лабораторно-інструментальних обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, важкі захворювання печінки, онкологія.

Діагноз ХХН встановлювали згідно рекомендацій Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 року (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) [1].

Визначено у пацієнтів на першому етапі дослідження наступні показники: уромодулін сечі, альбумін сечі, індекс коморбідності, рШКФ (Таблиця 3).

Методика визначення рівня уромодуліну сечі наступна. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Всі зразки сечі зберігалися при температурі -20°C . Уромодулін сечі вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва - високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення уромодуліну сечі людини (Human Uromodulin/umod ELISA Kit); 96 лунок, зі стрілами; чутливість <10 пг/мл; діапазон виявлення 312 пг/мл - 20000 пг/мл; при 4°C зберігання протягом 6 місяців, при -20°C - протягом 12 місяців. Рівень уромодуліну сечі вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилось на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська народна республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону та нормам виробника даного реактиву та приведеної ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву: Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492).

Для оцінки розподілу даних використовувався тест Шапірко-Вілка. Дані з нормальним розподілом були представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення (дані представлені як $M \pm SD$), з ненормальним - представлені як медіана та нижній і верхній квартилі (дані представлені як $Me(Q_2)$ (Q_1 , Q_3)).

5 Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку на початковому етапі. Лінійну регресію проводили з залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Р-значення $< 0,05$ вважалося статистично значущим.

10 Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою "Microsoft Excel 2010" на ПК.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Таблиця 3

Показники обстеження пацієнтів на початку дослідження

№	Показники*	Контрольна група (n=31)	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=45)
1	2	3	4	5
1	Співвідношення альбумін/уромодулін сечі (uАльб/uUm)	3,09 $\pm$ 1,11	3.98(3,55181347, 4,48901099)	4.55597015(4.0779661, 5.17118644)
2	Індекс коморбідності	0(0,1)	0(0,1)	3(3,3)
3	рШКФ	94,81 $\pm$ 6,96	75(65, 85)	59(53, 68)

Примітка. * Дані представлені як $M \pm SD$, при нормальному розподілі, або Q_2 (Q_1 , Q_3) - при ненормальному розподілі.

15 На другому етапі дослідження зроблена статистична обробка результатів. Результати дослідження показали, що статистично значущою ($p < 0,05$) є лінійна регресія між показниками uАльб/uUm і рШКФ в усіх групах, а між показниками uАльб/uUm і індексом коморбідності - лише в другій групі (Таблиця 4).

20 Оскільки в другій групі два показника мають $p < 0,05$ застосовано рівняння множинної лінійної регресії. Результати множинної лінійної регресії показників другої групи вказують на наявність слабого сукупного значущого ефекту між uАльб/uUm, індексом коморбідності та рШКФ, ($F(1,43) = 5,06$, $p = 0,030$, $R^2 = 0,11$, R^2 доп. = $0,08$) (фіг. 1).

25 В групі контролю між uАльб/uUm і рШКФ кореляція (R) дорівнює $-0,5875$ - існує помірна обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на $3,6798$ ($b_{\square} = -3,6798$ CI[-5,6048, -1,7549])) (фіг. 2). $R^2 = 0,3452$ (означає, що 34,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

30 В першій групі між uАльб/uUm і рШКФ R дорівнює $-0,3812$ - існує слабка обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на $0,7566$ ($b_{\square} = -0,7566$ CI[-1,3142, -0,1991])) (фіг. 3). $R^2 = 0,1453$ (означає, що 14,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

В другій групі між uАльб/uUm і індексом коморбідності R дорівнює $-0,2994$ - існує слабкий прямий зв'язок (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення індекса коморбідності збільшується на $0,03091$ ($b_{\square} = 0,03091$ CI[0,0006177, 0,0612])) (фіг. 4). $R^2 = 0,08965$ (означає, що 9 % варіабельності індексу коморбідності пояснюється uАльб/uUm).

35 В другій групі між uАльб/uUm і рШКФ R дорівнює $-0,3245$ - існує слабка обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на $0,9123$ ($b_{\square} = -0,9123$ CI[-1,73, -0,09454])) (фіг. 5). $R^2 = 0,1053$ (означає, що 10,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

Таблиця 4

Лінійна регресія

№	Показники*	На початку дослідження (n=122)		
		Контрольна група (n=31)	Перша група (n=46)	Друга група (n=45)
		uАльб/uUm		
1	2	3	4	5
2	Індекс коморбідності	0,3287 (p=0,07101)	0,09949 (p=0,5106)	0,2994 (p=0,0457)
3	pШКФ	-0,5875 (p=0,0005108)	-0,3812 (p=0,008958)	-0,3245 (p=0,02963)

Примітка: * Дані проставлені, як R (p).

Спосіб підтверджують наступні приклади:

Приклад 1.

- 5 Хвора Ф., 29 років. Діагноз: ХХН II ст. (рШКФ 69,3 мл/хв/1,73 м²), інтерстиціальний нефрит. Індекс альбумін/уромодулін сечі на час першого візиту до клініки становив 6,02. Індекс коморбідності - 1. Через 1 рік спостереження рШКФ пацієнтки складала 61,2 мл/хв/1,73 м².

Приклад 2.

- 10 Хворий Р., 53 роки. Діагноз: ХХН III ст. (рШКФ 51,5 мл/хв/1,73 м²), подагрична нефропатія. Індекс альбумін/уромодулін сечі на час першого візиту до клініки становив 4,91. Індекс коморбідності - 3. Через 1 рік спостереження рШКФ пацієнта складала 52,2 мл/хв/1,73 м².

- 15 Таким чином, у разі значення індексу альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мкг/мл, можна прогнозувати швидке прогресування ХХН (зниження ШКФ >5,0 мл/хв/1,73 м²/рік). Спосіб є високоінформативним маркером швидкого прогресування ХХН (чутливість та специфічність способу становить >75 %), що дозволяє вчасно виявити високий ризик швидкого прогресування ХХН та вжити відповідні профілактичні заходи і, таким чином, уповільнити швидкість прогресування ХХН. Індекс коморбідності, як показали результати статистичної обробки і які були підтверджені наведеними прикладами, малоінформативний показник.

Джерела інформації:

- 20 1. Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. Ukr.J.Kidneys. 2023;2(12):26-41. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.403> [In Ukrainian].
- 25 2. Патент № 20170115310A1 US, МПК G01N 33/6893, G01N 33/50, G06F 19/3431, G01N 33/70. Predicting rapid decline in renal function in diabetes/ Colhoun H., Looker H., McKeigue P., Columbo M., Dunger D., Dalton N., Brosnan MJ., Nogoceke E., Agakov F., Hess S., опубл. 27.04.2017.
3. Патент № 124884 UA, МПК G01N 33/50. Спосіб оцінки прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з I-III стадією ХХН/ Савицька Л.М., опубл. 25.04.2018.
- 30 4. Патент № 146363 UA, МПК A61B 10/00, A61P 13/12, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит/ Степанова Н.М., Снісар Л.М., Лебідь Л.О., Колесник М.О., опубл. 17.02.2021.
5. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of CKD. Ukr.J.Kidneys. 2021;4(10):71-77. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898> [In Ukrainian].

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 40 Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок, що включає визначення рівня уромодуліну сечі, який **відрізняється** тим, що у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок додатково визначають альбумін сечі, розраховують співвідношення альбуміну сечі і уромодуліну сечі, співставляють отримані результати із швидкістю клубочкової фільтрації та індексом коморбідності у цих пацієнтів, якщо значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мкг/мл, то розцінюють як високий ризик швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.

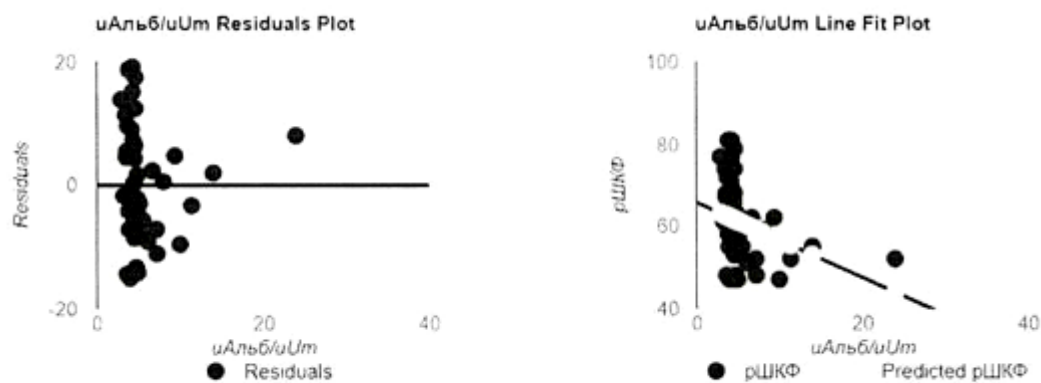


Fig. 1

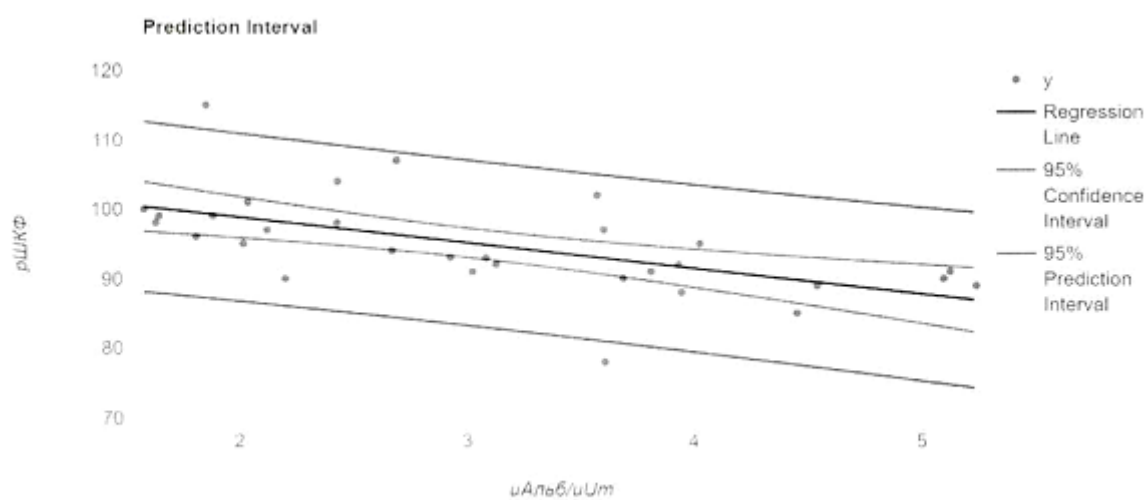


Fig. 2

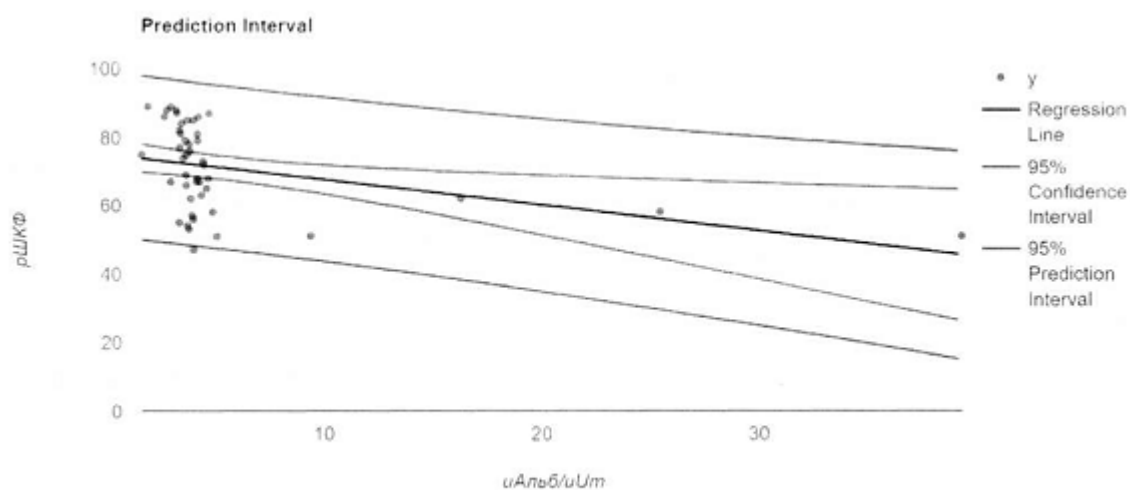


Fig. 3

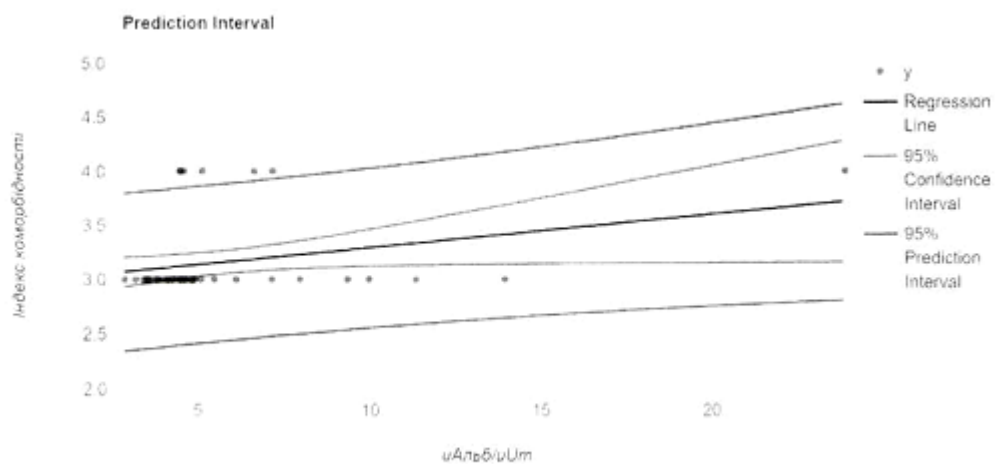


Fig. 4

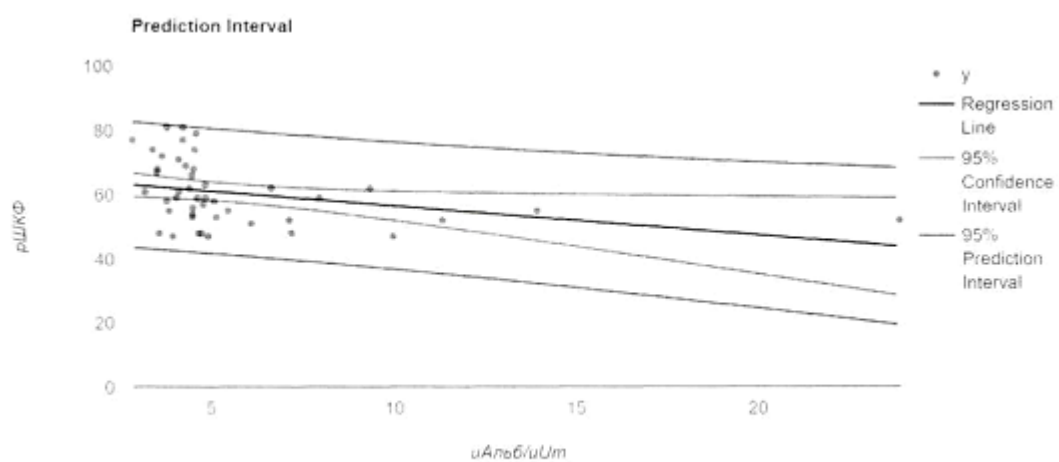


Fig. 5