



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

A. Antonenko¹, K. Antonenko^{1,2}, L. Vakulenko², Z. Dubovenko¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07

Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Citation:

Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z. Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):53-59. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07.

Abstract. Patients with chronic kidney disease (CKD) have significantly poorer functional outcomes and greater mortality after suffering a stroke. The present study aimed to identify the prognostic factors of an unfavorable outcome of the ischemic stroke in patients with CKD.

Methods and subjects. The current study was designed retrospectively and performed with data of patients who were hospitalized due to ischemic stroke to the neurological department. A complex clinical and neuroimaging investigation was carried out in 65 patients (30 men and 35 women) aged 53 to 81 years (mean age – (67.7 ± 5.9) years) with acute stroke and CKD. Patients underwent all the necessary ancillary investigations according to guidelines. According to the clinical outcome on the 21-st day by the modified Rankin scale (mRS) all patients were divided into two groups: 1-st – favorable stroke outcome (mRS=0-3) – 34 (52.3%), 2-nd – unfavorable stroke outcome – (mRS=4-6) – 31 (47.7%).

Results. During comparing the basic characteristics of both groups, it was revealed that patients with unfavorable functional outcomes were almost twice as likely to have diabetes mellitus (51.6% vs. 26.5%, $p < 0.037$) and atrial fibrillation (41.9% vs. 17.6%, $p < 0.032$). In age- and sex-adjusted multifactor logistic regression it was found that ischemic stroke unfavorable outcome is associated with diabetes mellitus (OR – 2.5, CI: 1.6-8.3; $p = 0.014$), atrial fibrillation – 2.7, CI: 0.7-9.6; $p = 0.043$), dialysis therapy (OR – 3.4, CI: 2.3-8.1; $p = 0.007$), GFR < 42 ml/min/1.73 m² (OR – 2.7, CI: 2.1-7.8; $p = 0.003$).

Conclusions. Determining prognostic factors of unfavorable course of the ischemic stroke in patients with CKD allows to optimize the management of such patients in the acute period of ischemic stroke and improve the prognosis.

Key words: chronic kidney disease, ischemic stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension, atrial fibrillation, glomerular filtration rate.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z, 2021.

Correspondence should be addressed to Antonina Antonenko:
antoninaantonenko2@gmail.com

Article history:

Received July 09, 2021

Received in revised form

October 19, 2021

Accepted October 21, 2021



© Антоненко А. В., Антоненко К. В., Вакуленко Л. О., Дубовенко З. О., 2021

УДК 616.831-005.4-036.8-037:616.61-036.12

А.В. Антоненко¹, К.В. Антоненко^{1,2}, Л.О. Вакуленко², З.О. Дубовенко¹

Прогнозування несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих на хронічну хворобу нирок

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»

Резюме. Пацієнти з ішемічним інсультом та хронічною хворобою нирок (ХХН) характеризуються гіршими функціональними наслідками та вищим рівнем смертності. Метою нашого дослідження було виявлення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Матеріали та методи. Нами було проведено ретроспективне дослідження хворих з ішемічним інсультом, госпіталізованих до неврологічного відділення. В комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження включено 65 пацієнтів (30 чоловіків та 35 жінок), віком від 53 до 81 року (середній вік – (67,7±5,9) років) з гострим ішемічним інсультом та ХХН. Виконано всі необхідні інструментальні та лабораторні дослідження відповідно до галузевих стандартів. Відповідно до функціонального виходу за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) на 21-й день спостереження всі хворі з ішемічним інсультом були розподілені на дві групи: 1-ша група – зі сприятливим наслідком інсульту (0-3 бали за мШР) і 2-га група – із несприятливим наслідком (4-6 балів за мШР).

Результати. При порівнянні між собою базових характеристик обох груп було виявлено, що у хворих з несприятливими клінічними наслідками майже вдвічі частіше реєструвалися такі фактори ризику, як цукровий діабет (51,6% проти 26,5%, $p<0,037$) та фібриляція передсердь (41,9% проти 17,6%, $p<0,032$). При проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом (ВШ – 2,5, ДІ: 1,6–8,3; $p=0,014$), фібриляцією передсердь (ВШ – 2,7, ДІ: 0,7–9,6; $p=0,043$), діалізною терапією (ВШ – 3,4, ДІ: 2,3–8,1; $p=0,007$), рівнем швидкості клубочкової фільтрації <42 мл/хв/1,73 м² (ВШ – 2,7, ДІ: 2,1–7,8; $p=0,003$).

Висновки. Визначення параметрів, які впливають на несприятливий функціональний наслідок ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок дозволяє оптимізувати ведення таких пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту та покращити прогноз.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ішемічний інсульт, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Ризик розвитку інсульту у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) більш ніж в 5 разів перевищує даний ризик у загальній популяції [1-4]. В одному із метаналізів [5], який включав загалом 83 дослідження і 30 392 пацієнтів з інсультом, було показано, що ризик інсульту збільшується на 7% у разі зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на кожні 10 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які отримують замісну ниркову терапію, ризик розвитку інсульту в чотири-десять разів вищий, ніж в загальній популяції, а впродовж першого року на діалізі – збільшується в сім разів [6-8].

У порівнянні із загальною популяцією, у хворих з ХХН спостерігається не лише збільшення частоти інсультів, а також й рівня смертності від них [9-11]. Захворювання нирок асоціюється із вираженішим неврологічним дефіцитом, пов'язаним

з розвитком інсульту та гіршим функціональним відновленням [12, 13].

Враховуючи гірші функціональні наслідки інсульту на фоні ХХН, серед актуальних питань в проблемі ішемічних інсультів важливе місце посідають питання прогнозу. У публікаціях останніх років представлені дані щодо факторів ризику ураження великих та малих судин головного мозку [14, 15], однак дані, щодо оцінки факторів несприятливого перебігу ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН в літературі відсутні чи не чітко окреслені.

Мета роботи було виявлення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Матеріали та методи. На базі неврологічного відділення КНП «Олександрівської клінічної лікарні м. Києва» та Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №3 проведено комплексне клініко-неврологічне і нейровізуалізаційне обстеження 65 хворих з ішемічним інсультом (30 чоловіків та 35 жінок) віком від 53 до 81 років (середній вік 67,7±5,9 роки). Пацієнтів включали в дослідження, якщо на момент госпіталізації у них було діагностовано ішемічний інсульт і ХХН.

Антоненко Антоніна Володимирівна
antoninaantonenko2@gmail.com

Діагноз ішемічного інсульту встановлювався на основі скарг, даних анамнезу та неврологічного обстеження, результатів комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії головного мозку. Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу, оцінки неврологічного статусу. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на час госпіталізації за шкалою NIHSS (National Institute of Health stroke scale).

Функціональний вихід інсульту визначали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) на 21-день від початку розвитку інсульту, де кількість балів «0–3» розцінювали як сприятливий наслідок ішемічного інсульту, а «4–6» балів – несприятливий.

Усім пацієнтам проводили моніторинг артеріального тиску, призначили кардіологічне обстеження з використанням електрокардіограми, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження очного дна окулістом та стандартні лабораторні тести (рівень глюкози крові, сечовини, креатиніну, гематокриту, альбуміну, електролітів, холестерину, показників коагуляційних властивостей крові, загальний аналіз сечі).

Діагноз ХХН встановлювався на основі наявності ознак ураження нирок (альбумінурія >30 мг/добу або співвідношення альбумін/креатинін сечі >3мг/ммоль або 30 мг/г; появу змін осаду в сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, жирові тіла); електролітні зміни; наявність структурних порушень, виявлених при інструментальному обстеженні нирок) та/або зниження ШКФ <60 мл/хв. Лікування проводилося згідно стандартних протоколів.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету статистичних програм SPSS 26,0. Оцінка характеру та нормальності розподілу показників проводилась за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі ознаки результати описані у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення ($M \pm SD$). При розподілі ознаки, які відрізняються від нор-

мального розподілу, результати представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (25%-75%). Порівняння частотних характеристик показників проводилось з використанням методів порівняння пропорцій, оцінки суттєвості різниці за критерієм Хі-квадрат. Для порівняння середніх значень за умов нормального розподілу в двох групах застосовували t-тест з двосторонньою оцінкою. При співставленні ознак, розподіл яких відрізняється від нормального, використовували критерій Манна-Уїтні. Для визначення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН використовували одноваріантний логістичний регресійний аналіз. Для корекції показників щодо віку та статі проведено мультифакторний регресійний аналіз. Оцінка всіх параметрів аналізу проводилась з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче 95% ($p < 0,05$).

Результати. Артеріальна гіпертензія була діагностована у 61 (93,8%) хворих, цукровий діабет – у 25 (38,5%), фібриляція передсердь – у 19 (29,2%), інсульт в анамнезі – у 3 (4,6%) пацієнтів. Для об'єктивної оцінки прогнозування несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН ми врахували локалізацію інсультного вогнища: інсульт у каротидному басейні було діагностовано у 50 (76,9%) пацієнтів, інсульт у вертебрально-базиллярному басейні – у 15 (23,1%) хворого.

При детальному аналізі анамнезу виявлено, що 6 (9,2%) пацієнтів перебувають на діалізі, 33 (50,8%) пацієнтів палять. На 21-й день було оцінено функціональний вихід пацієнтів за мШР, і, відповідно, всі хворі були розподілені нами на дві групи: 1-ша група – пацієнти із сприятливим наслідком ішемічного інсульту (0-3 бали мШР) і 2-га група – пацієнти із несприятливим наслідком (4-6 балів за мШР). В обох групах детально були проаналізовані демографічні чинники, фактори ризику розвитку ішемічного інсульту та басейн локалізації інсультного вогнища (Табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ХХН залежно від функціонального виходу ішемічного інсульту за демографічними чинниками, факторами ризику та локалізацією інсультного вогнища

Фактори	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
Вік, роки	64,4±5,1	71,3±4,5	0,735
Стать: жіноча, кількість пацієнтів (%)	19 (55,9%)	16 (51,6%)	0,730
Фактори ризику, кількість пацієнтів (%):			
Артеріальна гіпертензія	32 (94,1%)	29 (93,5%)	0,123
Цукровий діабет	9 (26,5%)	16 (51,6%)*	0,037
Фібриляція передсердь	6 (17,6%)	13 (41,9%)*	0,032
Інсульт в анамнезі	1 (2,9%)	2 (6,5%)	0,50
Паління	13 (38,2%)	20 (64,5%)*	0,034

Продовження таблиці 1

Фактори	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
Гіперхолестеринемія	16 (47,1%)	20 (64,5%)	0,127
Діалізна терапія	0	6 (19,4%)*	0,007
Локалізація інсультного вогнища:			
каротидний басейн	23 (67,6%)	27 (87,1%)	0,103
вертебрально-базиллярний басейн	11 (32,4%)	4 (12,9%)	0,07

При порівнянні між собою базових характеристик обох груп було виявлено, що у хворих з несприятливими клінічними наслідками майже вдвічі частіше реєструвалися такі фактори ризику, як цукровий діабет та фібриляція передсердь. Пацієнти з несприятливим наслідком інсульту більше палять та перебувають на діалізній терапії. Статистично достовірних відмінностей між віком, статтю, наявністю інсульту в анамнезі, артеріальної гіпертензії, локалізацією інсульту та порушенням ліпідного профілю виявлено не було.

Показник ШКФ був статистично достовірно нижчим в групі пацієнтів з несприятливим наслідком інсульту ($37,7 \pm 7,6$ мл/хв/1,73м² проти $47,4 \pm 5,3$ мл/хв/1,73м²; $p=0,001$) (Рис. 1).

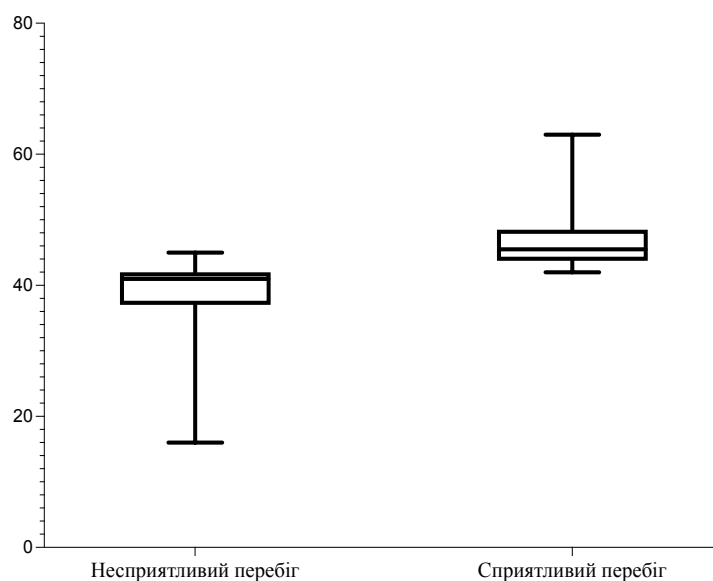


Рис. 1. Показники швидкості клубочкової фільтрації для груп із сприятливим та несприятливим функціональним виходом ішемічного інсульту

Під час оцінки тяжкості неврологічної симптоматики на момент госпіталізації статистично значиму різницю між групами було виявлено для 8-12 балів за шкалою NIHSS (52,9% в групі хворих

з несприятливим функціональним виходом проти 25,8% в групі хворих зі сприятливим наслідком інсульту, $p=0,045$) (Табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів з ХХН залежно від функціонального виходу ішемічного інсульту за вихідним неврологічним дефіцитом

Кількість балів за шкалою NIHSS на момент госпіталізації:	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
1 – 7 балів	14 (45,2%)	9 (26,5%)	0,189
8 – 12 балів	8 (25,8%)	18 (52,9%)*	0,045
13 – 20 балів	6 (17,6%)	6 (19,4%)	0,859
21 – 27 балів	1 (2,9%)	3 (9,6%)	0,132

Наступним етапом нашого дослідження було визначення порогового рівня ШКФ для розвитку несприятливого наслідку ішемічного інсульту, застосовуючи ROC-аналіз. Як продемонстровано на

Рис. 2, рівень ШКФ нижче 42 мл/хв/1,73м² є предиктором несприятливого функціонального ішемічного інсульту. Чутливість даного критерія 94,1%, специфічність 80,6%.

При проведенні одноваріантного логістичного регресійного аналізу статистично вірогідний розвиток несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту може бути обумовлений наступними чинниками: цукровий діабет, фібриляція передсердь, паління, діалізна терапія, оцінка неврологічного статусу 8-12 балів за шкалою NIHSS, ШКФ <42 мл/хв/1,73м². Однак, при проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом (ВШ – 2,5, ДІ: 1,6-8,3; p=0,014), фібриляцією передсердь (ВШ – 2,7, ДІ: 0,7-9,6; p=0,043), діалізною терапією (ВШ – 3,4, ДІ: 2,3-8,1; p=0,007), ШКФ <42 мл/хв/1,73м² (ВШ – 2,7, ДІ: 2,1-7,8; p=0,003) (Табл. 3).

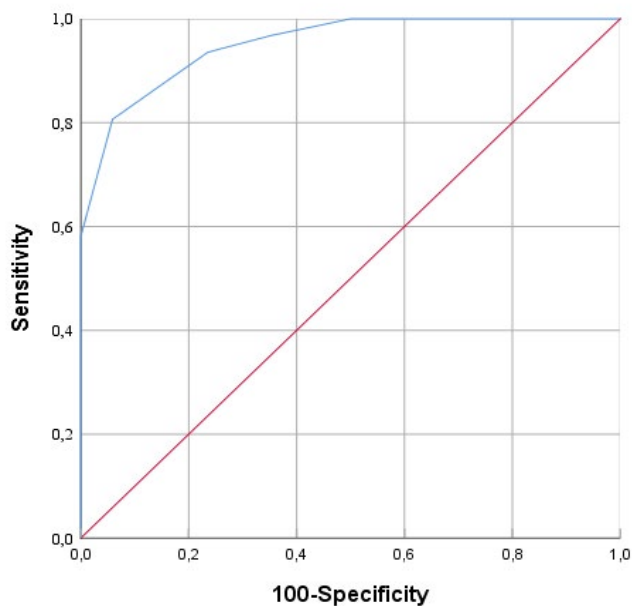


Рис. 2. ROC-крива оцінки порогового значення рівня ШКФ для прогностичної оцінки несприятливого наслідку ішемічного інсульту.

Таблиця 3

Взаємоз'язок між декількома факторами та розвитком несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту

Фактори	Одноваріантний регресійний аналіз			Мультифакторний регресійний аналіз		
	ВШ	ДІ	p	ВШ	ДІ	p
Цукровий діабет	2,7	(1,4-9,4)	0,021	2,5	(1,6-8,3)	0,014
Фібриляція передсердь	3,3	(1,1-10,5)	0,032	2,7	(0,7-9,6)	0,043
Паління	2,4	(1,1-8,1)	0,033	2,1	(1,1-2,8)	0,100
Діалізна терапія	4,2	(2,3-8,1)	0,007	3,4	(2,3-8,1)	0,007
Оцінка 8–12 балів за шкалою NIHSS	2,7	(1,2-5,8)	0,045	2,3	(1,3-3,6)	0,056
ШКФ <42 мл/хв/1,73м ²	4,1	(1,7-7,3)	p=0,001	2,7	(2,1-7,8)	0,003

Обговорення. ХХН є незалежним ризик-фактором для розвитку серцево-судинної патології та інсульту. Патофізіологічні механізми, що призводять до підвищеного ризику розвитку інсульту у пацієнтів з ХХН є не до кінця визначеними, проте зміни, відповідно до літературних даних, можуть бути пов'язані з уремією, оксидативним стресом, збільшенням рівня протромбіну, посиленням атерогенезу, порушеною церебральною авторегуляцією, порушенням фосфорно-кальцієвого обміну та інших метаболічних процесів, тощо [11, 15-17]. Спільними факторами розвитку є традиційні фактори ризику, такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь та гіперхолестеринемія [16, 18-20].

В нашому дослідженні ми проаналізували найвагоміші предиктори прогнозу несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН. При проведенні одноваріантного логістичного регресійного аналізу виявлено, що на несприятливий функціональний вихід ішемічного

інсульту можуть впливати цукровий діабет, фібриляція передсердь, паління, діалізна терапія, оцінка неврологічного статусу 8-12 балів за шкалою NIHSS на момент госпіталізації, ШКФ <42 мл/хв/1,73 м². Втім, при проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом, фібриляцією передсердь, діалізною терапією, та рівнем ШКФ <42 мл/хв/1,73 м².

Цукровий діабет та фібриляція передсердь вдвічі частіше реструвалися серед хворих з несприятливим функціональним виходом. В дослідженні, проведеному Chung-Yu L. та співавторами, було проаналізовано вплив цукрового діабету на ризик розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН, де було показано, що цукровий діабет значно підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту та є фактором ризику несприятливого наслідку інсульту [20], що співпадає з нашими отриманими

результатами. Причому є дані, які демонструють, що відносний ризик розвитку інсульту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ХХН зростає зі зниженням рівня ШКФ [21].

Наявність фібриляції передсердь підвищує ризик розвитку інсульту у хворих з ХХН в 4,4 рази [22]. Добре відомо, що кардіоемболічний інсульт асоціюється з гіршими результатами лікування, зокрема вищим ризиком смерті або інвалідності, у порівнянні з іншими підтипами ішемічних інсультів [23]. Крім того, для кардіоемболічних інсультів властивий вищий ризик геморагічної трансформації та повторних судинних подій у порівнянні з іншими підтипами ішемічного інсульту [24, 25].

Щодо артеріальної гіпертензії, то існує певний взаємозв'язок між ХХН та цим судинним фактором ризику. Пошкодження нирок може призвести до підвищення артеріального тиску та як наслідок призвести до гіпертензії і, в подальшому, гіпертензія може призвести до пошкодження нирок. Артеріальна гіпертензія за результатами різних досліджень наявна у 67-92% пацієнтів з ХХН [26]. В нашому дослідженні розповсюдженість артеріальної гіпертензії складала 93,8%.

Всі пацієнти, які мали несприятливі наслідки інсульту отримували діалізу терапію, Результати когортного дослідження з аналізом функціональних наслідків ішемічного інсульту у похилих пацієнтів з тяжкою та термінальною стадією ХХН свідчать про те, що такі хворі характеризуються високим рівнем летальності [10].

Ще одним фактором, який продемонстрував асоціацію з несприятливим функціональним наслідком ішемічного інсульту була ШКФ <42 мл/хв/1,73 м². З літературних джерел відомо, що зниження ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м² асоційова-

но з вищим ризиком геморагічної трансформації (ВР – 2,90; 95%ДІ: 1,26-6,68; p=0,012) [27].

Отримані дані, окрім високої достовірності, володіють суттєвою новизною та створюють реальні передумови для подальшого їх застосування в клінічній практиці.

Запропонована прогностична модель є вагомим фактором покращення тактики ведення хворих в гострому періоді ішемічного інсульту з хронічною хворобою нирок. Вивчення прогностичної значущості різних показників дозволить об'єктивізувати важкість стану пацієнтів, зосередити увагу на факторах, що визначають прогноз, краще спланувати лікувально-реабілітаційні заходи ведення пацієнта, що призведе до покращення їх якості життя.

Обмеження дослідження: дане дослідження було ретроспективним аналізом пацієнтів, не було враховано оцінку патогенетичного підтипу інсульту, оцінка наслідків інсульту не була проаналізована відповідно до стадії ХХН.

Висновки. Визначення параметрів, які впливають на несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН, а саме: діалізна терапія, наявність цукрового діабету, фібриляції передсердь та рівня ШКФ менше 42 мл/хв/1,73 м² дозволить оптимізувати ведення таких пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту та покращити прогноз.

Заява про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

А. Антоненко, К. Антоненко: концепція і дизайн дослідження, написання тексту;

Л. Вакуленко, З. Дубовенко: збір, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних.

Література (References):

1. *Dad T, Weiner DE.* Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nephrol.* 2015;35(4):311-22. doi: 10.1016/j.seminephrol.2015.06.003.
2. *De La Mata NL, Alfaro-Ramirez M, Kelly PJ, Masson P, Salman R Al-S, Webster AC.* Absolute risk and risk factors for stroke mortality in patients with end-stage kidney disease (ESKD): population-based cohort study using data linkage. *BMJOpen* 2019;9:e026263. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026263.
3. *Kelly DM, Rothwell PM.* Prevention and treatment of stroke in patients with chronic kidney disease: an overview of evidence and current guidelines. *Kidney Int.* 2020;97(2):266-278. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.024.
4. *Wu HH, Chang TY, Liu CH, Lin JR, Liou CW, Lee JD, et al.* Impact of chronic kidney disease severity on causes of death after first-ever stroke: A population-based study using nationwide data linkage. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241891. doi: 10.1371/journal.pone.0241891.
5. *Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC.* Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1162-9. doi: 10.1093/ndt/gfv009.
6. *Toyoda K, Ninomiya T.* Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):823-33. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70026-2.
7. *Arnold J, Sims D, Ferro CJ.* Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):29-38. doi: 10.1093/ckj/sfv136.
8. *Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA.* Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(7):1166-73. doi: 10.1681/ASN.2012080841.

9. Tollitt J, Odudu A, Flanagan E, Chinnadurai R, Smith C, Kalra PA. Impact of prior stroke on major clinical outcome in chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):432. doi: 10.1186/s12882-019-1614-5.
10. Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, Gilbertson DT, Liu J, Kasner SE. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(6):784-793. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.021.
11. Wyld M, Webster AC. Chronic Kidney Disease is a Risk Factor for Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(9):105730. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105730.
12. AboAlSamh DK, Abulaban AA, Khatri IA, Al-Khathaami AM. Renal dysfunction as a predictor of acute stroke outcomes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22(4):320-4. doi.org/10.17712/nsj.2017.4.20170185.
13. Tung IM, Barlas RS, Vart P, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Sawanyawisuth K, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in acute stroke. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(5):1241-1246. doi: 10.1007/s13760-020-01416-0.
14. Guler S, Nakus E, Utku U. Risk factors for ischemic stroke and stroke subtypes in patients with chronic kidney disease. *Clin Neuroscience*. 2019;72(11-12):389-396. doi: 10.18071/isz.72.0389.
15. Vasylenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J*. 2020;92(5):70-77. doi.org/10.15407/ubj92.05.070.
16. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*. 2021;52(7):e328-e346. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029680.
17. Stepanova N. Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front Pharmacol*. 2021;12:692429. doi:10.3389/fphar.2021.692429.
18. Antonenko K, Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Becattini C, Marcheselli S, et al. Sex-related differences in risk factors, type of treatment received and outcomes in patients with atrial fibrillation and acute stroke: Results from the RAF-study (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation). *Eur Stroke J*. 2017;2(1):46-53. doi: 10.1177/2396987316679577.
19. Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O et al. The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2019;26(3):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
20. Chung-Yu L, Dong-yi Ch, Chun-Tai M, I-Chang H et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in ischemic stroke patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Medicine*. 2018;97(52):e13844. Doi 10.1097/MD.0000000000013844.
21. Sun X, He J, Ji XL, Zhao YM, Lou HY, Song XX, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cross-sectional Study in Hangzhou, China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(1):57-63. doi: 10.4103/0366-6999.196564.
22. Mace-Brickman T, Eddeen AB, Carrero JJ, Mark PB, Molnar AO, Lam NN et al. The Risk of Stroke and Stroke Type in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119892372. doi: 10.1177/2054358119892372.
23. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A. et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016; 47:1486–1492. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865.
24. England TJ, Bath PM, Sare GM, Geeganage C, Moulin T, O'Neill D, et al.; TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke*. 2010; 41:2834–2839. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.573063.
25. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48:e343–e361. doi: 10.1161/STR.000000000000152.
26. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):441-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
27. Lee JG, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, Woo HY, Hwang HW. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):53-9. doi: 10.1159/000345087.