



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

I. Shifris¹, L. Korol¹, E. Krasiuk², S. Dudar³

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09

Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

³Shupik National Healthcare University of Ukraine, Department of Orthopedics and Traumatology №2, Kyiv, Ukraine

Citation:

Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S. Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):67-77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.

Article history:

Received August 08, 2021

Received in revised form
August 19, 2021

Accepted August 21, 2021

Abstract. The aim of the study was to analyze the characteristics of serum concentrations of oxidative stress (OS) markers depending on the quantitative assessment of comorbidity and taking into account the most informative indicators of OS, to prospectively assess changes in comorbid status, death rates and individual comorbid conditions in patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with hemodialysis (HD).

Methods. The cohort prospective open-label study included 156 patients with ESRD, treated with HD. The study was conducted in two stages. In the first – the structure and quantitative assessment of comorbid diseases, determination of serum concentrations of oxidative stress (OS) markers and their analysis depending on the comorbid status were studied. On the second – taking into account the defined threshold values (Cut-off) of the most informative markers of the OS, an assessment of changes in comorbid status, frequency of comorbid conditions and fatal events done. A modified polymorbidity index (MPI) was calculated to assess comorbid status. The concentration of OS serum markers was determined by spectrophotometric method. Statistical analysis was performed by using “MedCalc”, version 19.3 (Ostend, Belgium).

Results. Serum concentrations of all prooxidant markers were significantly higher and antioxidant markers were significantly lower in the HD patients with high comorbid status compared to those of patients with low comorbidity ($p < 0.0001$). Correlation analysis between MIP and the studied OS markers showed that the largest correlation ($\rho = 0.874$) was established with the serum concentration of malondialdehyde (MDAs). During the observation period in the group of patients with a concentration of MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/ml}$ found a significant, compared with the group with a biomarker content $\leq 668.72 \mu\text{mol/ml}$, an increase in the proportion of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (by 81.84 % vs 28.48 %; $p < 0.0001$), cardiovascular diseases (CVD) (by 56.0 % vs 36.4 %; $p = 0.019$) and cerebrovascular (CEVD) diseases (by 73.33 % vs 30.42 %; $p < 0.0001$). The proportion of patients with fractures in the group of patients with MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/l}$ increased fourfold ($p = 0.0140$). The increase in MIP is 34.11 % vs 17.1 % ($p < 0.0001$), five-year cumulative survival – 45.3 % vs 63.3 % ($p = 0.0312$; HR – 2,1527, 95% CI: 1,2458 – 3,7199), five-year CV survival – 61,6 % vs 80.8 % ($p = 0.0094$; HR – 2.7955, 95% CI: 1.3664 – 5.7191) in groups with MDAs > 668.72 and $\leq 668.72 \mu\text{mol/ml}$, respectively.

Conclusions. In patients with ESRD, treated with HD, serum concentrations of MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/l}$ is a biochemical determinant of a significant increase, in the medium term, the number of comorbid conditions, deaths, fatal CV and CEVD events, the proportion of patients with COPD, fractures, CVD and CEVD, reduction of cumulative and CV survival.

Keywords: hemodialysis, renal replacement therapy, comorbidity, oxidative stress, malondialdehyde, survival.

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

© I. Shifris, L. Korol, E. Krasiuk, S. Dudar, 2021.

Correspondence should be addressed to Iryna Shifris: shifris777@gmail.com



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Красюк Е. К., Дудар С. Л., 2021

УДК 616.61-085.38-073.27:577.152.1]-036.8

І.М. Шіфріс¹, Л.В. Король¹, Е.К. Красюк², С.Л. Дудар³

Активация оксидативного стресса, коморбидність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються гемодіалізом

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

³Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика,
Кафедра ортопедії і травматології №2, м. Київ, Україна

Резюме. Метою роботи було проаналізувати особливості сироваткових концентрацій маркерів оксидативного стресу (ОС) залежно від кількісної оцінки коморбидності та, з урахуванням найбільш інформативних показників ОС, проспективно оцінити зміни коморбидного статусу, частоти випадків смерті та окремих коморбидних станів, у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД.

Методи. До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 156 пацієнтів з ХХН VД ст., які лікувались ГД. Дослідження проведено в два етапи. На першому – вивчена структура та кількісна оцінка коморбидних захворювань, визначені сироваткові концентрації маркерів оксидативного стресу (ОС) та проведено їх аналіз залежно від коморбидного статусу. На другому – з урахуванням визначених порогових значень (Cut-off) найбільш інформативних маркерів ОС проведена оцінка змін коморбидного статусу, частоти коморбидних станів та фатальних подій. Для оцінки коморбидного статусу обчислювався модифікований індекс поліморбидності (МІП). Концентрацію сироваткових маркерів ОС визначали спектрофотометричним методом. Статистичний аналіз проведено з використанням програми «MedCalc», версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням (Ostend, Belgium).

Результати. Сироваткові концентрації всіх прооксидантних маркерів є достовірно вищими, а антиоксидантних – достовірно нижчими у ГД пацієнтів з високим коморбидним статусом порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з низькою коморбидністю ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз між МІП та досліджуваними маркерами ОС засвідчив, що найбільший за силою, зв'язок ($\rho = 0,874$) встановлений з сироватковою концентрацією малонового діальдегіду (МДАс). Протягом періоду спостереження в групі хворих з концентрацією МДАс $> 668,72$ мкмоль/мл констатовано достовірно, в порівнянні з групою зі вмістом біомаркеру $\leq 668,72$ мкмоль/мл, збільшення питомої ваги пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) на $81,84\%$ vs $28,48\%$; $p < 0,0001$ серцево-судинними (ССЗ) на $56,0\%$ vs $36,4\%$; $p = 0,019$ та церебро-васкулярними (ЦВЗ) захворюваннями (на $73,33\%$ vs $30,42\%$; $p < 0,0001$). Частка хворих з переломами в групі хворих з МДАс $> 668,72$ мкмоль/л збільшилась в чотири рази ($p = 0,0140$). Приріст МІП становить $34,11\%$ vs $17,1\%$ ($p < 0,0001$), п'ятирічна кумулятивна виживаність – $45,3$ vs $63,3\%$ ($p = 0,0312$; HR – $2,1527$, 95% ДІ: $1,2458$ – $3,7199$), п'ятирічна СС виживаність – $61,6\%$ vs $80,8\%$ ($p = 0,009$; HR – $2,7955$, 95% ДІ: $1,3664$ – $5,7191$) в групах з МДА $> 668,72$ та $\leq 668,72$ мкмоль/мл, відповідно.

Висновки. У хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД, сироваткові концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою достовірного збільшення, в середньостроковій перспективі, кількості коморбидних станів, випадків смерті, фатальних СС та ЦВЗ подій, питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, переломами, ЦВЗ та ССЗ, зниження кумулятивної та СС виживаності.

Ключові слова: гемодіаліз, нирково-замісна терапія, коморбидність, виживаність, оксидативний стрес, малоновий діальдегід

Вступ. На сьогодні є загальновідомим, що увага медичної спільноти прикута до проблеми коморбидності / поліморбидності, її зв'язку з перебігом основного захворювання, індивідуальним прогнозом та виживаністю пацієнтів. Актуальність

проблеми зумовлена багатьма чинниками, провідними з яких визнані екологічні негаразди, глобальне «постаріння» населення світу, стрімке зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння, збільшення частки осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ), тощо [1, 2].

Хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН), питома вага яких щорічно зростає в усьому світі, є медичною популяцією з високим коморбидним навантаженням [3-5]. Проте найбільш вразливими, як до розвитку коморбидних захворювань, так і до їх впливів на прогноз, є хворі на ХХН V ст., які лікуються діалізними методами нирково-замісної терапії (НЗТ) [6-9].

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@gmail.com

Дані епідеміологічних досліджень констатують, що найбільш поширеними коморбідними станами у хворих на ХХН V Д ст. є серцево-судинні (ССЗ) та церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ), бактеріальні інфекції, захворювання периферичних судин (ЗПС). Їх частота збільшується по мірі прогресування ХХН, досягає свого максимуму при лікуванні діалітичними методами НЗТ, та в разі перевищує аналогічні показники загальної популяції [9-12]. Зокрема, частка пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) на момент ініціації ГД в країнах Європи становила 25%, серцевої недостатності (СН) – 22,3%. Результати дослідження EURODOPPS демонструють, що частота ІХС та СН у великій когорті хворих, які лікувались ГД понад 3 місяці в країнах Європи, становила 36,6% та 20,5%, відповідно [11, 13]. В цілому, через 2,2 роки після ініціації ГД, ті чи інші ССЗ були вперше зареєстровані в понад 10% хворих на ХХН V Д стадії. Окремої уваги вищезазначене набуває з огляду на вірогідне збільшення частоти госпіталізації та регоспіталізації хворих діалітичної популяції з приводу коморбідних захворювань [14-16].

Результати наявних досліджень демонструють що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих діалітичної популяції асоціюється з несприятливим клінічним перебігом ХХН V Д ст. та підвищенням ризику смерті на 20-60% [9, 10, 17]. До цього слід додати відсутність рекомендацій щодо ведення хворих на ХХН V Д ст. в умовах поліморбідності [18, 19].

Останніми роками широко досліджуються фактори, що впливають на розвиток та частоту окремих коморбідних станів, важкість їх перебігу у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД. В цьому контексті продовжується дискусія щодо ролі оксидативного стресу (ОС). Механізм ОС у пацієнтів із ХХН V Д ст. складний, багатофакторний та до кінця не з'ясований. Здебільшого це результат дисбалансу між оксидантно-антиоксидантними процесами, що викликає прооксидантний стан. Безпосередньою причиною підвищення прооксидантної активності у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД є довготривалий вплив уремічних сполук, контакт крові з мембраною діалізатора та діалізуючим розчином, гепарин-індукована активація компліменту, тривалість лікування ГД, внутрішньовенна терапія залізом та зниження активності системи антиоксидантного захисту. Надлишкові концентрації активних форм кисню (АФК) викликають пошкодження клітин за рахунок взаємодії з біомолекулами (білками, ліпідами та нуклеїновими кислотами), токсично впливають на функцію та структуру тканин організму, та, таким чином, пов'язані з розвитком різних захворювань [20-22].

Варто зазначити, що на сьогоднішній день роль ОС в патогенезі найбільш частих коморбідних станів – ССЗ у пацієнтів із ХХН добре відома. Проте, результати наявних досліджень, щодо зв'язку

дисбалансу оксидантно-антиоксидантних процесів з не фатальними ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД, є досить обмеженими та суперечливими. Ряд досліджень демонструють, що прооксидантний стан є вагомим нетрадиційним фактором ризику розвитку ССЗ. Водночас інші автори констатують лише сильну прогностичну цінність маркерів ОС щодо загальної виживаності ГД пацієнтів і фатальних серцево-судинних подій [21-24].

Чисельні наукові дані демонструють, що маркери ОС є достовірно вищими у хворих на ХХН V Д ст., ніж у умовно-здорових осіб. Проте, наголосу потребує той факт, що більшість досліджень, присвячених проблемі ОС в діалітичній популяції хворих, обмежуються лише аналізом концентрацій маркерів оксидантно-антиоксидантних процесів, їх порівнянню залежно від діалітичної модальності НЗТ. Невелика кількість наявних досліджень присвячена вивченню зв'язку ОС з ССЗ, з перебігом анемії та / або виживаності пацієнтів [5, 20-25].

Наразі, в доступних джерелах інформації, на сьогодні відсутні результати комплексних досліджень щодо аналізу частоти та структури коморбідних станів, показника поліморбідності, смертності та виживаності хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД з урахуванням інтенсивності оксидативних процесів.

Мета роботи: проаналізувати особливості сироваткових концентрацій маркерів ОС залежно від кількісної оцінки коморбідності та, з урахуванням найбільш інформативних показників ОС, проспективно оцінити зміни коморбідного статусу, частоти випадків смерті та окремих коморбідних станів, у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД.

Матеріали та методи: До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 156 пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікувались ГД протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Включення пацієнтів в дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, згода на участь в дослідженні, лікування ГД не менше 90 днів, наявність постійного судинного доступу – АВФ, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, $eKt/V < 1,2$ за ГД сесію, госпіталізація з будь-якої причини та / або ознаки інфекції на протязі місяця, що передувало включенню в дослідження, поточне та попереднє застосування антибактеріальних лікарських засобів препаратів (1 місяць),

лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

З загального числа хворих жінок та чоловіків було 45 (28,85%) та 111 (71,15), відповідно, середній вік пацієнтів становив $48,14 \pm 14,04$ років. За типом ураження нирок переважали хворі на недиабетичні гломерулярні – 93 (59,62%) особи, на диабетичні та негломерулярні – 35 (22,43%) та 28 (17,95%) пацієнтів, відповідно. Середня тривалість лікування ГД на момент включення в дослідження становила $25,9 \pm 10,41$ місяців. Режим ГД 3 рази на тиждень по 4 години.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі проведено рутинне клініко-лабораторне обстеження хворих та визначено вміст у сироватці крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), проведено їх аналіз залежно від коморбідного статусу. На підставі карти амбулаторного хворого, внесені дані щодо наявних, на момент включення в дослідження, коморбідних станів, зареєстрованих на підставі клінічного спостереження, моніторингу лабораторних та інструментальних досліджень, консультативних висновків суміжних фахівців, наявних виписок з історій хвороб та інших даних, тощо. Для визначення коморбідного статусу обчислювався раніше запропонований модифікований індекс поліморбідності (МП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини [7].

На другому етапі, з урахуванням визначених на початку дослідження концентрацій найбільш значимих маркерів ОС, проведено проспективне вивчення динаміки частоти найбільш поширеної коморбідної патології, значення МП, питомої ваги померлих. Первинною кінцевою точкою була смерть від будь-якої причини, сурогатними – нові випадки коморбідної патології. Середня тривалість проспективного спостереження становила $30,2 \pm 9,5$ місяців. Спостереження за пацієнтами здійснювалось до моменту закінчення дослідження (але не менш ніж 36 місяців), настання первинної кінцевої точки, втрати зв'язку з пацієнтом.

Гематологічні показники крові визначали за допомогою «ABX Micros-60» (Франція), біохімічні – автоматичного аналізатора «Flexog junior» (Нідерланди). Забір крові для досліджень проводився до початку ГД сесії з ліктьової вени вранці натще (після 8-годинного голодування). Зразки крові для визначення оксидантних та антиоксидантних показників в сироватці центрифугували впродовж 15 хвилин при 3000 об/хв. В сироватці крові хворих на ХХН спектрофотометричним методом, з використанням спектрофотометра CV1100, визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) модифікованим методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; концен-

трацію церулоплазміну з використанням реакції окиснення пара-феніледіамін дигідрохлориду (ЦП); вміст функціонального трансферину (ТР) за реакцією з залізо амоній цитратом; загальний вміст сульфгідрильних груп (СГ). На основі отриманих даних розраховували антиоксидантну ємність (АОЄ) крові та індекс ОС (ІОС) [26].

Дослідження показників ОС виконувались у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ 223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019р та №ПТ-355/20 від 14.09.2020 чинний до 13.09.2022р). В роботі були використані наступні хімічні реагенти: трис (гідроксиметил) амінометан, малональдегід біс (діетилацеталь), 1,4-фенілендіамін дигідрохлорид, ЦП людини ліофілізований, фторид натрію, цитрат амонію заліза, калію йодид, що отримували від Sigma-Aldrich (США); трихлороцтова кислота, тіобарбітурова кислота та ацетат натрію (отримані від Merck, Німеччина); трансферин отримували від BioChemica (Fluka). Інші реактиви поставлені «Хімлаборреактив» (Україна). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок та модальністю НЗТ (табл. 1).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] – у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Усі тести були двосторонніми, для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. З метою визначення критичних рівнів найбільш значимих маркерів ОС виконувався ROC-аналіз з визначенням площі ROC-кривої та оцінкою чутливості та специфічності. Для вимірювання зв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (за умов нормального розподілу) та коефіцієнт кореляції Спірмена (за умов розподілу показників, відмінного від нормального).

Результати. Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих на початку дослідження надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна клініко-лабораторна характеристика досліджуваних пацієнтів (n = 156)

Клінічні характеристики		Лабораторні дані (M ±SD або Me [Q25; Q75])	
Показник	Значення	Показник	Значення
ІМТ (кг/м ² , M ± SD)	24,39±4,26	Гемоглобін (г/л)	89,15±14,23
СД на початку лікування ГД: ЦВК, n (%)	66 (42,31)	Альбумін (г/л)	35,34±4,22
ЗФН (мл/хв/1,73 м ² , M ± SD)	4,55±1,52	Паратгормон (пг/мл)	564,8 [288; 1166]
СГО (бали, M ± SD)	6,10±2,17	Фосфор (ммоль/л)	2,34 ± 0,52
Коморбідний статус, МІП (n /%)		Калій (ммоль/л)	5,85±0,57
Низький (1-2 бали)	15 / 9,61	Кальцій заг. (ммоль/л)	2,25±0,21
Середній (3-4 бали)	98 / 62,8	Феритин (пг/мл)	442 [111; 809,6]
Високий (≥5 балів)	43 / 27,56	СРП (мг/л)	6,05 ± 1,3
M ± SD	3,76 ± 1,21	КНТ (%)	24,9 ± 9,6

Примітки: СД – судинний доступ; ЦВК – центральний венозний катетер; ІМТ – індекс маси тіла; ЗФН – залишкова функція нирок; МІП – модифікований індекс поліморбідності; СРП – С – реактивний протеїн; КНТ – коефіцієнт насичення трансферину.

Дослідження сироваткових концентрацій статусу дозволило встановити достовірні відмінності, як про-, так антиоксидантних параметрів оксидантний баланс залежно від коморбідного (табл. 2).

Таблиця 2

Показники процесів оксидації та антиоксидантного захисту в сироватці крові ГД хворих залежно від кількісної характеристики коморбідності

Показник	Коморбідний статус			P1	P2	P3
	МІП 1 – 2 бали (n = 15)	МІП 3 – 4 бали (n = 98)	МІП ≥5 балів (n = 43)			
	Концентрація маркерів (M ±SD або Me [Q25; Q75])					
МДА (мкмоль/л)	266 [211; 291]	576,9 [489; 668,7]	834,9 [714,6; 971]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ЦП (г/л)	0,232±0,06	0,203±0,06	0,181±0,04	0,0841	0,0005	0,0296
ТР (г/л)	4,2 [3,8; 4,7]	1,8 [1,1; 3,0]	1,7 [1,2; 2,8]	<0,0001	<0,0001	0,2847
SH-групи (ммоль/л)	2,09±0,43	1,77±0,64	1,38±0,21	0,0642	<0,0001	0,0002
АОЕ (ум.од)	0,91±0,11	0,74±0,26	0,62±0,19	0,0142	<0,0001	0,0073
ІОС (ум.од)	2,58±0,74	6,15±0,91	9,36±1,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примітки: P1= різниця показників між групами зі значення МІП: 1 – 2 бали проти 3 – 4 бали; P2= різниця показників зі значення МІП: 1 – 2 бали проти ≥5 балів; P3= різниця показників зі значення МІП: 3 – 4 бали проти ≥5 балів

За результатами порівняльного аналізу виявлено достовірне підвищення сироваткової концентрації прооксидантних маркерів у ГД пацієнтів із середнім та високим значенням МІП в порівнянні з низьким (p<0,0001). Концентрації МДА у сироватці крові ГД хворих з високим та середнім коморбідним статусом у 2,2 та 3,1 рази, відповідно, пере-

вищувала аналогічний показник групи пацієнтів з низьким коморбідним статусом, величина ІОС – в 2,4 та в 3,6 рази, відповідно. Концентрації всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів достовірно знижувалися зі збільшенням коморбідного статусу. Зокрема, встановлено зниження сироваткової концентрації ЦП на 22 %, ТР на 59,5 %, SH-груп

на 34% у ГД пацієнтів з наявністю 5-ти та більше коморбідних станів в порівнянні з пацієнтами з наявністю 1 – 2 супутніх захворювань, відповідно. Зниження АОЄ становило 18,7% та 31,9% у ГД пацієнтів з середніми та високими коморбідним статусом в порівнянні з низьким.

За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність позитивного зв'язку між кількісною оцінкою коморбідності та сироватковими концентраціями прооксидантних (МДА та ІОС) та оберненого – з антиоксидантними маркерами (табл. 3).

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу між значенням МІП та концентрацією маркерів процесів окисації та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД

Корелюючі ознаки		Показники кореляції	
		r або rho =	p=
МІП (бали)	МДА С (мкмоль/л)	0,874	<0,0001
	ЦПС (г/л)	-0,2193	0,0076
	ТРС (г/л)	-0,329	0,0045
	SH-групи С (ммоль/л)	-0,2589	0,0293
	АОЄ С (ум.од.)	-0,5793	<0,0001
	ІОС С (ум.од.)	0,4747	<0,0001

Як наочно демонструють дані таблиці, найбільшим за силою, був зв'язок МІП з концентрацією в сироватці крові ГД хворих найпотужнішого прооксидантного маркера – МДА.

Виявлений сильний позитивний зв'язок між кількісною оцінкою коморбідності та сироватковим вмістом МДА став підґрунтям для визначення можливого прогностичного потенціалу зазначеного біомаркера ОС в формуванні коморбідності у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД. На під-

ставі ROC-аналізу визначенні порогові значення досліджуваного біомаркера що характеризує високий коморбідний статус ГД хворих (рис. 1).

Згідно з отриманими результатами, найкращі операційні характеристики має сироваткова концентрація МДА > 668,72 мкмоль/мл (AUC= 0,827; 95% ДІ: 0,756 – 0,884; чутливість = 82,93%; 95% ДІ: 67,9 – 92,8; специфічність = 80,19 %; 95% ДІ: 71,3 – 87,3; p <0,0001).

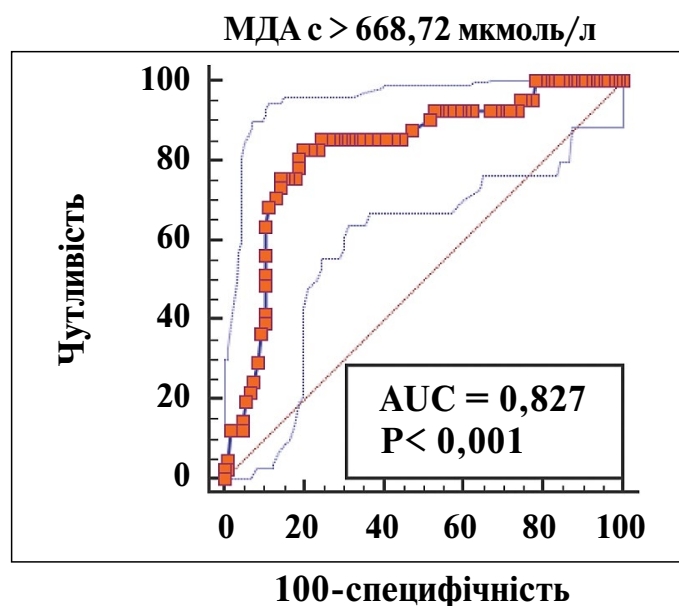


Рис. 1. ROC-крива дослідження оптимального порогового значення концентрації МДА у сироватці крові для прогностичної оцінки високої коморбідності у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД.

Для подальшого аналізу хворі були розподілені на дві групи з урахуванням вищенаведених критичних рівнів МДА сироватки крові (МДАс). Концентрація МДАс що перевищувала визначені порогові

значення, тобто була вищою за 668,72 мкмоль /л, виявлена в 54 ГД пацієнтів. Результати аналізу показників коморбідності та випадків смерті залежно від концентрацій МДАс ГД хворих надані в таблиці 4.

Таблиця 4

Оцінка та динаміка клінічних показників ГД-пацієнтів залежно від сироваткової концентрації МДА

Показник	ГД-пацієнти на початку дослідження		р	ГД-пацієнти при завершенні спостереження		р
	МДА сироватки (мкмоль /л)			МДА сироватки (мкмоль /л)		
	≤ 668,72 (n=102)	> 668,72 (n=54)		≤ 668,72 (n=102)	> 668,72 (n=54)	
Коморбідні стани (n/%)						
Анемія	86/84,31	52/96,30	0,0262	89/87,25	54/100,00	0,0063
АГ	84/82,36	50/92,59	0,0817	89/87,25	52/96,30	0,0690
ВГПТ	63/61,76	43/79,63	0,0233	71/69,61	49/90,74	0,0030
ССЗ	33/32,35	25/46,30	0,0873	45/44,12	39/72,22	0,0008
Хвороби ШКТ	28/27,45	17/31,48	0,5983	36/35,29	24/44,44	0,2653
ХОЗЛ	14/13,73	11/20,37	0,2837	18/17,64	20/37,04	0,0074
ЗПС	19/18,63	12/22,22	0,5941	25/24,51	20/37,04	0,1014
ЦВЗ	23/22,55	14/27,78	0,4705	30/29,41	26/48,15	0,0207
Переломи кісток	4/3,92	2/3,70	0,9460	6/5,88	8/14,81	0,0642
Бак. інфекції				25/24,51	21/38,89	0,0618
МІП (M ± SD)	3,98±0,98	4,31±1,21	0,0675	4,66±1,04	5,78±0,96	<0,0001
Випадки смерті протягом терміну спостереження (n/%)						
ССЗ				15/14,71	17/31,48	0,0139
Інфекції				8/7,84	6/11,11	0,4979
ЦВЗ				3/2,94	6/11,11	0,0379
Інші				5/4,09	2/3,71	0,9081
Загальна кількість				31/30,39	31/57,41	0,0011

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ШКТ- шлунково-кишковий тракт; ЗПС – захворювання периферичних судин; ЦВЗ – церебро-васкулярні захворювання; ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз.

Вцілому слід зазначити, що не залежно від концентрації МДАс, протягом терміну спостереження, констатовано достовірне збільшення частоти всіх, окрім анемії та АГ, коморбідних станів. Аналіз в динаміці демонструє, що збільшення, в порівнянні з показником на початку дослідження, частоти коморбідних станів є більш інтенсивним при перевищенні порогових значень сироваткової концентрації зазначеного прооксидантного маркера. Проте, статистично значущі відмінності констатовані лише для ССЗ, ЦВЗ та ХОЗЛ та переломів кісток. Зокрема, приріст питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, протягом періоду, що підлягав вивченню, є більш ніж втричі інтенсивнішим в групі пацієнтів з кон-

центрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л в порівнянні з групою хворих з вмістом зазначеного біомаркера ≤ 668,72 мкмоль/л, та становить, відповідно, 81,8% vs 28,5% (p < 0,0001). Приріст частки пацієнтів із ССЗ та ЦВЗ був в півтора-два рази інтенсивнішим в групі пацієнтів з концентрацією МДАс понад 668,72 мкмоль/л, ніж в групі порівняння, та становив 56,0% vs 36,4% (p= 0,0191) та 73,33 % vs 30,42% (p< 0,0001), відповідно. Частка хворих з переломами кісток в групі хворих з МДАс > 668,72 мкмоль/л збільшилась в чотири рази (p= 0,0140).

Попри відсутність вірогідної різниці між середньою кількісною оцінкою коморбідності на початку дослідження, аналіз динаміки змін величини

МІП, протягом періоду спостереження, дозволяє стверджувати про достовірно вище навантаження супутніх захворювань на момент завершення спостереження в групі хворих з сироватковою концентрацією МДА > 668,72 мкмоль/л. Приріст МІП в групі пацієнтів із сироватковою концентрацією МДА > 668,72 мкмоль/л є вдвічі інтенсивнішим ніж в групі пацієнтів з сироватковим вмістом зазначеного прооксидантного маркера ≤ 668,72 мкмоль/л, та становить 34,11% vs 17,1%, відповідно (p=0,0166).

З загального числа ГД пацієнтів, які були включені в поточне дослідження, протягом проспективного спостереження, померло 62 (39,75%) особи. В групі хворих з концентрацією МДАс більш ніж 668,72 мкмоль/л питома вага померлих була майже вдвічі вищою, ніж в групі порівняння. В структурі причин смерті переважали ССЗ, які зумовили 51,6% фатальних випадків. Частка хворих, які померли від ССЗ є більш ніж вдвічі вищою серед хворих з МДАс > 668,72 мкмоль/л, ніж з концентрацією ≤ 668,72 мкмоль/л. Аналогічні дані отримані і при аналізі фатальних випадків внаслідок ЦВЗ: частка ГД-пацієнтів, які померли від зазначених коморбідних станів, є майже в чотири рази вищою в групі хворих з концентрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л.

Подальший аналіз дозволив встановити, що ГД хворі з концентрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л мають в 2,6 рази більше шансів розвитку ССЗ (p= 0,0272), в 3,9 рази – ЦВЗ (p= 0,0079), в 6,2 рази – переломів (p= 0,0282), в 6,6 рази – ХОЗЛ (p= 0,0282), в 3,1 рази – настання фатальних випадків (p= 0,0013), в 2,7 рази – фатальних СС подій (p= 0,0155) у порівнянні з хворими з концентрацією МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л (рис 2).

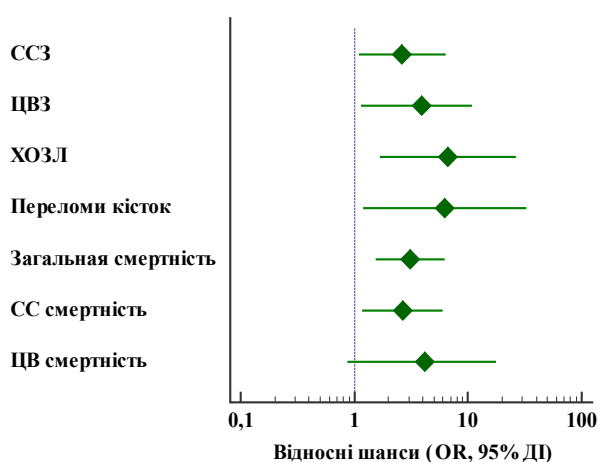


Рис. 2. Шанси розвитку коморбідної патології та фатальних подій у ГД-хворих при сироватковій концентрації МДАс > 668,72 мкмоль/л vs ≤ 668,72 мкмоль/л.

Аналіз кумулятивної тривалості життя залежно від концентрації досліджуваного прооксидантного біомаркера надано на рис. 3.

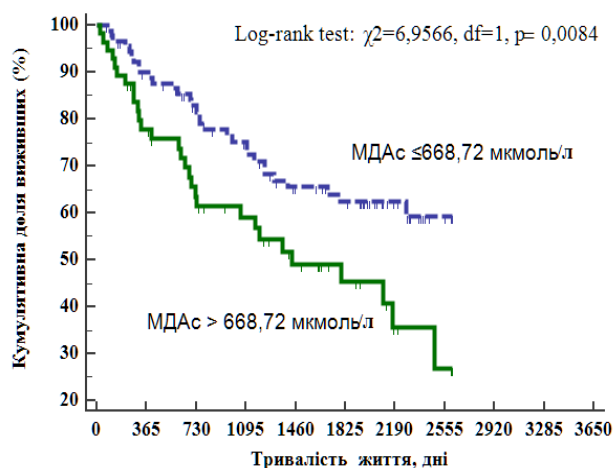


Рис. 3. Вживаність хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від сироваткової концентрації МДА.

Три- та п'ятирічна кумулятивна виживаність ГД хворих становила 76,3% vs 59,1% (p = 0,0257) та 63,3% vs 45,3% (p = 0,0312) при сироваткових концентраціях МДА ≤ 668,72 мкмоль/л > та > 668,72 мкмоль/л, відповідно.

Коефіцієнт ризику (HR) смерті в групі ГД хворих з вмістом зазначеного прооксидантного маркера > 668,72 мкмоль/л є в понад 2 рази вищим (HR – 2,1527, 95% ДІ: 1,2458 – 3,7199), ніж у пацієнтів з МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л.

Аналіз виживаності, пов'язаної з СС фатальними подіями дозволив встановити, що три- та п'ятирічна кумулятивна СС виживаність ГД-пацієнтів є достовірно вищою у пацієнтів з концентрацією прооксидантного маркера меншою за визначені порогові значення та становить 87,2% vs 67,5 % (p= 0,0033) та 80,8% vs 61,6% (p = 0,0094) при сироватковому вмісті МДА ≤ 668,72 мкмоль/л > та > 668,72 мкмоль/л, відповідно (рис. 4).

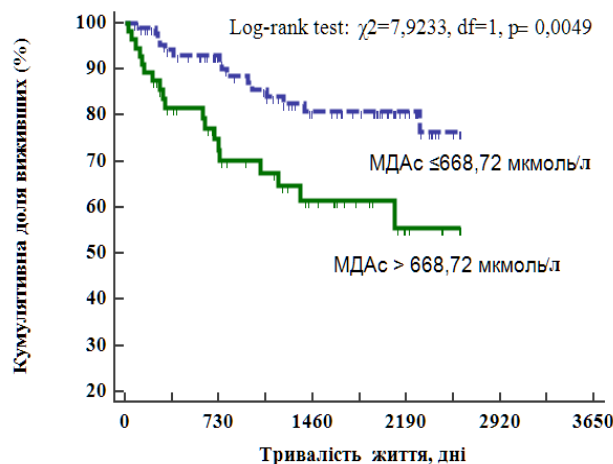


Рис. 4. СС виживаність хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від сироваткової концентрації МДА.

Коефіцієнт ризику настання фатальних СС подій в групі ГД хворих з сироватковою концентрацією МДА $>668,72$ мкмоль/л є майже в 3 рази вищим (HR – 2,7955, 95% ДІ: 1,3664 – 5,7191), ніж у пацієнтів із визначеними показниками, що $\leq 668,72$ мкмоль/л.

Обговорення. Незважаючи на значні досягнення останніх трьох десятиріч в області діалітичних технологій, висока захворюваність та смертність хворих на ХХН V Д стадії, досі залишається однією з найактуальніших проблем сучасної нефрологічної клініки [5, 7, 8, 14, 15]. Серед провідних чинників, що погіршують прогноз хворих на ХХН V Д стадії, на сьогодні розглядається висока частота коморбідних захворювань. Саме останнє спонукає наукову медичну спільноту до вивчення факторів ризику виникнення коморбідних станів, що дозволить знизити їх частоту та, відповідно, покращити прогноз перебігу основного захворювання [7, 18, 27].

Дослідження останніх років констатують, що в патогенезі багатьох захворювань важлива роль належить ОС. Результати чисельних досліджень продемонстрували, що дисбаланс між оксидантно-антиоксидантними процесами посилюється по мірі прогресування ХХН та досягає свого максимуму при лікуванні діалітичними методами НЗТ [5, 21, 25, 28]. В своєму дослідженні Colombo et al. підтвердили існування зв'язку між уремичним станом та інтенсивністю прооксидантних процесів у пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікуються ГД [28]. Серед факторів, асоційованих зі збільшенням частоти найбільш поширених та негативно пов'язаних з прогнозом в зазначеній популяції хворих – ССЗ та ризику смерті хворих на ХХН добре висвітлена роль ОС, а саме підвищеної продукції прооксидантів на тлі зниження активності майже всіх ланок антиоксидантного захисту [20, 22, 23, 25, 29].

За результатами дослідження Rusu SS, et al. підтверджено, що ССЗ є основною причиною захворюваності та смертності ГД пацієнтів [22]. Науковці продемонстрували, що прооксидантний маркер МДА має сильну прогностичну цінність щодо виживаності ГД пацієнтів при довгостроковому спостереженні. Його сироваткові концентрації корелюють зі смертністю від ССЗ, але не є предиктором не фатальних СС подій. Отримані нами в ході поточного дослідження дані, деякою мірою, підтверджують дані Rusu SS, et al. [22]. Зокрема, СС фатальні події обумовили майже 52% всіх випадків смерті, питома вага померлих від зазначених коморбідних станів є більш ніж вдвічі вищою (31,5% проти 14,7%), а п'ятирічна СС виживаність є на 30% нижчою у ГД пацієнтів з МДАс $> 668,72$ мкмоль/л, ніж з концентрацією $\leq 668,72$ мкмоль/л. Окрім того, п'ятирічна кумулятивна виживаність є на 40% нижчою у хворих з концентрацією МДАс, що перевищує ідентифіковане порогове значення. Проте, слід зазначити, що на відміну від до-

слідників з Румунії, за результатами, отриманими нами в ході дослідження, сироваткові концентрації МДА мають і сильну прогностичну цінність щодо частоти не фатальних коморбідних ССЗ: питома вага ГД хворих з вперше виявленими тими чи іншими ССЗ, за час що підлягав аналізу, становить 11,76% та 25,92% ($p = 0,0244$; OR – 2,6250, 95% ДІ: 1,1149 – 6,1804; $p = 0,0272$) при МДАс $\leq 668,72$ та $> 668,72$ мкмоль/л, відповідно.

Не зважаючи на актуальність дослідження ОС, як потенційного фактора ризику коморбідних захворювань в діалітичній популяції хворих, більшість наявних публікацій висвітлюють лише теоретичні та експериментальні аспекти проблеми ОС, аналіз концентрацій біомаркерів залежно від модальності НЗТ, зв'язок з ССЗ, перебігом анемії, виживаністю хворих [5, 20-24]. Наприклад, Suvakov S, et al. [23] визначили нову панель біомаркерів, до складу якою входить і МДА, та яка може використовуватися для прогнозування виживаності пацієнтів з ХХН V Д стадії. Bay s B et al. підтвердили, що ОС є одним з основних факторів ризику СС смертності, а внутрішньовенна феротерапія завдяки своїм прооксидантним властивостям, ймовірно, сприяє посиленню дисбалансу процесів оксидації та антиоксидантного захисту [29].

За результатами проведеного нами дослідження встановлено, що сироваткові концентрації прооксидантних маркерів у сироватці крові ГД пацієнтів з високим (МІП ≥ 5 балів) та середнім (МІП 3-4 бали) коморбідним статусом є достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у хворих з низьким (МІП 1-2 бали), концентрації всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів достовірно знижуються зі збільшенням коморбідного статусу. За результатами кореляційного аналізу, проведеного між МІП та концентрацією маркерів ОС в сироватці крові ГД хворих, найбільшим за силою зв'язок встановлено з МДАс. Cut-off ініціальної концентрації МДАс, отриманий за допомогою ROC-аналізу, становить $> 668,72$ мкмоль/л. Порівняльний аналіз в групах ГД хворих, стратифікованих за визначеним пороговим значенням концентрації цього маркеру, дозволив виявити, що концентрація МДАс $> 668,72$ порівняно з $\leq 668,72$ мкмоль/л асоціюється з достовірним збільшенням, протягу терміну проспективного спостереження ($30,2 \pm 9,5$ місяці), загальної та СС смертності, частоти ХОЗЛ та ЦВЗ, питомої ваги пацієнтів з ССЗ, більш ніж вдвічі інтенсивнішим приростом МІП. Проте, слід зазначити, що у доступних наукових джерелах не існує проспективних комплексних клінічних досліджень щодо оцінки особливостей змін коморбідного статусу, частоти коморбідної патології, смертності та виживаності ГД хворих залежно від концентрації інформативних маркерів ОС, що унеможливорює безпосереднє співставлення результатів, отриманих в ході поточного аналізу з результатами робіт інших дослідників.

Обмеження. Проведене дослідження має певні обмеження. Найбільш значимим з яких, є те, що це дослідження проведено як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на ГД популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого центру. Водночас, за результатами середньострокового проспективного дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше визначені клінічні аспекти активації оксидативних процесів в ГД популяції хворих. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим в якому проведений комплексний аналіз коморбідного статусу, динаміки питомої ваги коморбідних станів, смертності та виживаності хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД залежно від інтенсивності оксидативних процесів.

Висновки. Встановлено, що сироваткові концентрації прооксидантних маркерів (МДА та ІОС) є достовірно вищими, а маркери АОЗ (ТР, SH-групами, АОЄ) достовірно нижчими у ГД пацієнтів з високим коморбідним статусом порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з низькою коморбідністю. Найбільшим за силою, серед досліджуваних маркерів ОС, є зв'язок МІП з концентрацією в сироватці крові МДА у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД. Сироваткові концентрації МДА > 668,72 мкмоль/л є біохімічною детермінантою достовірного збільшення, в середньостроковій перспективі, кількості коморбідних станів, частоти випадків смерті, фатальних СС та ЦВЗ подій, питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, ЦВЗ та ССЗ, зни-

ження кумулятивної виживаності та виживаності, пов'язаної з СС фатальними подіями.

Шанси de novo ССЗ, ЦВЗ, ХОЗЛ, переломів, фатальних подій та випадків смерті від ССЗ достовірно збільшуються у ГД пацієнтів з сироватковою концентрацією МДА понад 668,72 мкмоль/л у порівнянні з хворими з показником $\leq 668,72$ мкмоль/л

Рутинна оцінка МДА в сироватці крові ГД пацієнтів дозволить своєчасно проводити стратифікацію пацієнтів за рівнем ризику, застосовувати лікувальні стратегії, спрямовані на зниження інтенсивності ОС, та, відповідно, зниження коморбідного навантаження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Шіфріс І.М.: концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біологічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті.

Король Л.В.: корекція дизайну дослідження, визначення біохімічних показників та їх аналіз, обчислення розрахункових показників, редагування статті.

Красюк Е.К.: відбір та курація хворих, забір біологічного матеріалу.

Дудар С.Л.: обстеження та курація хворих, які потребували супроводу травматолога-ортопеда, аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. *Moratalla-Navarro F, Moreno V, Lopez-Simarro F, Aguado A.* MorbiNet Study: Hypothyroidism Comorbidity Networks in the Adult General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1179-e1190. doi: 10.1210/clinem/dgaa927.
3. *Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 J;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
4. *MacRae C, Mercer S, Guthrie B, Henderson D.* Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *British Journal of General Practice*. 2021; 71 (704): e243-e249. doi: 10.3399/bjgp20X714125.
5. *Vasylchenko 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.
6. *McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM.* Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):127-135. doi: 10.1681/ASN.2018050531.
7. *Shifris I.M.* Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage VD st.: a cohort study. *Problems of endocrine pathology*. 2020;2:95-103, doi: 10.21856/j-pep.2020.2.12.
8. *Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al.* Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
9. *Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM.* Progression in comorbidity before hemodialysis

- initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(4):1005-12. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
10. Chaa J, Hanb D. Health-Related Quality of Life Based on Comorbidities Among Patients with End-Stage Renal Disease. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(4):194-200. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.4.08.
 11. Ceretta M, Noordzij M, Luxardo R et al. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe—data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(10):1794–1804. doi: 10.1093/ndt/gfx355.
 12. Sarnak M, Amann K, Bangalore S et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
 13. Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al. Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12): 2105–2110. doi: 10.1093/ndt/gfz049.
 14. Bansal N. Evolution of Cardiovascular Disease During the Transition to End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology.* 2017;37(2):120-131. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.002.
 15. Harel Z, Wald R, McArthur E, Chertow, G., Harel, S., Gruneir, A., et al. Rehospitalizations and Emergency Department Visits after Hospital Discharge in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(12):3141–3150. doi: 10.1681/ASN.2014060614.
 16. Erickson KF, Winkelmayer WC, Chertow GM, Bhattacharya J. Physician visits and 30-day hospital readmissions in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(9):2079–2087. doi: 10.1681/ASN.2013080879.
 17. Prez Fernandez M, Martinez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodriguez Puyol DM, et al. Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *Am J Nephrol.* 2019;49(2):103-110. doi: 10.1159/000496061.
 18. Kovesdy C. Clinical trials in end-stage renal disease—priorities and challenges. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(7):1084-1089. doi: 10.1093/ndt/gfz088.
 19. Dawes M. Co-morbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease. *Family Practice.* 2010;27(1):1–2. doi: 10.1093/fampra/cmp106.
 20. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019;32:58–71. doi: 10.1111/sdi.12745.
 21. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, et al. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):183-193. doi: 10.23876/j.krcp.20.163
 22. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Vladutiu D, Caprioara MG. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients. *Clujul Med.* 2016;89(2):250-6. doi: 10.15386/cjmed-537.
 23. Suvakov S, Jerotic D, Damjanovic T, Milic N, Pekmezovic T, et al. Markers of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction Predict Haemodialysis Patients Survival. *Am J Nephrol.* 2019; 50:115-125. doi: 10.1159/000501300.
 24. Xu H, Watanabe M, Qureshi AR, Heimbarger O, Brny P, Anderstam B, Eriksson M, Stenvinkel P, Lindholm B. Oxidative DNA damage and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2015;35(2):206-15. doi: 10.3747/pdi.2013.00259.
 25. Nuhu F, Bhandari S. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11(4):103. doi:10.3390/ph11040103.
 26. Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ, Колесник МО. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок : Методичні рекомендації. Київ, 2013. — 30 с.
 27. Jones R. Chronic Disease and Comorbidity. *British Journal of General Practice* 2010; 60 (575): 399. doi: 10.3399/bjgp10X502056.
 28. Colombo G, Reggiani F, Astori E, Altomare A, Finazzi S, Garavaglia ML, Angelini C, Milzani A, Badalamenti S, Dalle-Donne I. Advanced oxidation protein products in nondiabetic end stage renal disease patients on maintenance haemodialysis. *Free Radic Res.* 2019;53(11-12):1114-1124. doi: 10.1080/10715762.2019.1690651.
 29. Bay S B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis--role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):984-90. doi: 10.1093/ndt/gfi294.