



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (73) '2022

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- CHRONIC INTRACELLULAR HYPOXIA AS A CLUSTERING AND STRATIFYING FACTOR FOR CLINICAL SEVERITY GRADE IN NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN**
Ie. Burlaka, I. Mityuryayeva, I. Bagdasarova (Ukraine)..... 3
- ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЦИНОКАЛЬЦЕТУ У ХВОРИХ НА ХХН V ГД З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ІСТОРИЧНИМ КОНТРОЛЕМ**
Лобода О.М., Шіфріс І.М., Красюк Е.К., Дудар С.Л., Савчук В.М., Прусський Ф.О., Куліш В.О. (Україна) 12
- ЛІПОПРОТЕЇДИ ВИСОКОЇ ЩІЛЬНОСТІ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ COVID-19 У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ: БАГАТОЦЕНТРОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДОК-КОНТРОЛЬ З ПСЕВДОРАНДОМІЗАЦІЄЮ**
Степанова Н., Рисев А., Русин О., Остапенко Т., Снісар Л., Компанієць О., Колесник М. (Україна) 22
- THE VALUE OF URINALYSIS IN PREDICTING ACUTE KIDNEY INJURY AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS**
M. Oruc, A. Batirel, S. Trabulus (Turkey) 31
- ACUTE CYSTITIS IN CHILDREN: AGE AND REGIONAL FEATURES IN UKRAINE**
N. Saidakova, O. Shulyak, A. Klys, G. Kononova, V. Hrodzinskiy (Ukraine) 43
- ANALYSIS OF RISK FACTORS OF POSTOPERATIVE MORTALITY IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS WITH DEVELOPED PERITONITIS**
M. Erkent, E. Karakaya, T. Avci, Z.I. Bagci, A. Akdur (Turkey)..... 51
- ASSOCIATION OF SERUM URIC ACID WITH ALBUMINURIA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH COMORBID OBESITY AND/OR ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**
M. Marushchak, I. Krynytska, A. Lepyavko (Ukraine)..... 58
- ПЛЕЙОТРОПНІ ЕФЕКТИ АТОРВАСТАТИНУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ: КОМБІНОВАНЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ І ПРОСПЕКТИВНЕ ОБСЕРВАЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**
Бурдейна О.В. (Україна) 70

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- THE EVOLUTION OF RECOMMENDATIONS FOR CRANBERRY USE IN RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW**
N.I. Carvalho, G.G. Leite, B.B. Silva, I.L. Souza, L.D. Souza, I.M. De Faria (Brazil) 81
- ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД ТА РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТУ**
Колесник М.О., Степанова Н.М. (Україна) 90

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- ПОВІДОМЛЕННЯ..... 99
- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 100



Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (73) 2022

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор: Колесник Микола Олексійович
Заступник головного редактора: Степанова Наталя Михайлівна
Відповідальний секретар: Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

Гуревич Костянтин Якович	Мартинюк Лілія Петрівна
Деміхова Надія Володимирівна	Стаховський Едуард Олександрович
Дряньська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
Дудар Ірина Олексіївна	Томіліна Наталя Аркадіївна
Зуб Лілія Олексіївна	Manoj Khokhar
Король Леся Вікторівна	R.T. Krediet
Лісовий Володимир Миколайович	F.P. Schena

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»,
Національний нирковий фонд України

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 21397-11197 ПР від 25.01.2015 р.

Журнал внесено до категорії «Б» переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 №1643)

Репозитарне зберігання та представлення журналу на порталі "Наукова періодика України" Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

Індексація журналу:

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Видається за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 1 від 20.01.2022 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@gmail.com

Здано в набір 01.02.2022. **Підписано до друку** 13.02.2022
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 130222

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавць.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2022



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

State Institution “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”
National kidney foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS
PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (73) 2022

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:
Deputy Editor:
Executive secretary:

Mykola Kolesnyk
Natalia Stepanova
Nadia Kozliyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich
Nadiia Demikhova
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Liliia Zub
Lesya Korol
Volodymyr Lisovyi

Lilia Martyniuk
Svitlana Fomina
Eduard Stakhovsky
Natalia Tomilina
Manoj Khokhar
R.T. Krediet
F.P. Schena

Founders – State Institution “Institute of nephrology NAMSU”, National Kidney foundation of Ukraine

Certificate of registration: KB № 21397-11197 IIP from January 25, 2015

The Journal is included in the category “B” of the list of scientific professional editions of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine from December 28, 2019 №1643)

Journal's repository storage and presentation in the portal “Scientific Periodicals of Ukraine” by the Vernadsky National Library of Ukraine

Journal indexing:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Published by scientific support of State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (Protocol № 1 from January 20, 2022).

Edition 500 copies

Address: Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@gmail.com
tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87.

Put in a set February 01, 2022. **Signed to print** February 13, 2022.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 130222

Print Ltd “Poligraf plus”

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005

03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 466-14-42

e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in the original language
(Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

Editorial office not always agrees with the authors.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial office

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2022



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



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>

Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.01

Ievgeniia Burlaka¹, Inga Mityuryayeva¹, Ingretta Bagdasarova²

Chronic intracellular hypoxia as a clustering and stratifying factor for clinical severity grade in nephrotic syndrome in children

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Burlaka Ie., Mityuryayeva I., Bagdasarova I. Chronic intracellular hypoxia as a clustering and stratifying factor for clinical severity grade in nephrotic syndrome in children. Ukr J Nephrol Dialys. 2022;1(73):3-11. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.01.

Abstract. Nephrotic syndrome is the most common glomerular kidney disease in childhood. It is known that chronic hypoxia is a severe disorder and potent factor of kidney damage. The limited success of existing therapeutic strategies in slowing the progression of chronic kidney disease requires the study of new ways to assess and interpret the levels of chronic intracellular hypoxia concerning basic clinical data, grades of NS activity in children, type of therapeutic response.

The study aimed to investigate the state of transcription factor and marker of intracellular hypoxia HIF-1 α in children with different degrees of change in basic clinical and laboratory parameters; to evaluate HIF-1 α as a possible factor of stratification of activity grade of nephrotic syndrome.

Methods. This case-control study was carried out in the duration from June 2018 to August 2020. The study was conducted on 35 selected patients with NS collected from the nephrology department, Pediatric Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine). Plasma samples were used to measure marker intracellular hypoxia HIF-1 α . ANOVA followed by the post hoc Kruskal-Wallis test for multiple comparisons was used to test the significance of differences. GraphPad Prism 9.0 Software for Windows and Statistica 10.0 software used. P values <0,05 considered statistically significant.

Results. Three groups of children with different activity grades were stratified on basis of indicators of proteinuria levels, total blood protein, blood alpha2-globulin levels, serum cholesterol levels, and edema. 1st-grade group found to have a mild increase of HIF-1 α up to 185-195 a.u. proteinuria 3,5-5,5 g/24 h, total blood protein 47-53 g/L, alpha2-globulins level in blood 20-23 g/L, serum cholesterol level 6-8,5 mMol/L, edema - 1-1.6 points. 2nd grade group found to have moderate increase of HIF-1 α up to 195,1-205 a.u., proteinuria 5,51-8,5 g/24 h, total blood protein 46,9-40 g/L, alpha2-globulins level in blood 23,1-27 g/L, serum cholesterol level 8.51-10,5 mMol/L, edema 1.61-2.2 points. 3rd-grade group found to have pronounced increase of HIF-1 α up to 205,1-220 a.u., proteinuria 8,51-14 g/24 h, total blood protein 39,9-32 g/L, alpha2-globulins level in blood 27,1-30 g/L, serum cholesterol level 10.51-13.5 mMol/L, edema 2.21-3 points. Higher HIF-1 α level appears in children with NS and frequent relapses as compared to the group with rare relapses.

Conclusion. Thus, the increase of HIF-1 α to the level of 185-205 a.u., which corresponds to the I-II degree of activity in children with NS can be used as a starting point and therapeutic window for specific anti-hypoxic and antioxidant interventions. Determination of HIF-1 α levels in children with NS can be used as a factor for stratification of the activity grade.

Key words: hypoxia, nephrotic syndrome, clustering of groups, activity grade, therapeutic response.

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

© Burlaka Ie., Mityuryayeva I., Bagdasarova I., 2022.

Correspondence should be addressed to Ievgeniia Burlaka: evgbur1982@gmail.com

Article history:

Received November 30, 2021

Received in revised form
December 10, 2021

Accepted December 10, 2021



© Бурлака Є. А., Мітюряєва-Корнійко І. О., Багдасарова І. В., 2022

УДК: 616.61-008.6-053.2:616.152.21

Бурлака Є.А.¹, Мітюряєва-Корнійко І.О.¹, Багдасарова І.В.²

Хронічна внутрішньоклітинна гіпоксія як фактор стратифікації ступенів активності нефротичного синдрому у дітей

¹Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна
²Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Нефротичний синдром є найбільш поширеним гломерулярним захворюванням нирок у дитячому віці. Відомо, що хронічна гіпоксія є потужним порушенням і фактором пошкодження нирок. Обмежений успіх існуючих терапевтичних стратегій у сповільненні прогресування пошкодження нирок вимагає вивчення нових шляхів оцінки і трактування рівнів хронічної внутрішньоклітинної гіпоксії у відношенні до основних клінічних даних, ступенів активності НС у дітей, характеру терапевтичної відповіді.

Метою дослідження було дослідити стан транскрипційного фактора і маркера внутрішньоклітинної гіпоксії HIF-1 α у дітей з різними ступенями зміни основних клінічних та лабораторних показників у дітей з нефротичним синдромом (НС); оцінити HIF-1 α як можливий фактор стратифікації ступенів активності нефротичного синдрому.

Методи. Дане дослідження дизайну «випадок-контроль» проводилось у період з червня 2018 року по серпень 2020 року. Обстежено 35 дітей з НС, які спостерігались у відділенні дитячої нефрології дитячої клінічної лікарні №7 (Київ, Україна). Зразки плазми використовували для вимірювання маркера внутрішньоклітинної гіпоксії HIF-1 α . ANOVA з подальшим post-hoc тестом Краскала-Уолліса використовувалась для множинних порівнянь та перевірки значущості відмінностей. Використано програмне забезпечення GraphPad Prism 9.0 Software. Двоетапний кластерний аналіз виконано за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0. Значення $P < 0,05$ вважаються статистично значущими.

Результати. Стратифіковано три групи дітей із НС за ступенем активності на основі показників рівнів протеїнурії, загального білка крові, рівня альфа2-глобулінів у крові, рівня холестерину в сироватці крові, набряків.

У групі з I ст активності виявлено незначне підвищення HIF-1 α до 185-195 у.о., протеїнурія на рівні 3,5-5,5 г/24 год, помірна гіпопротеїнемія 47-53 г/л, помірне підвищення рівня альфа2-глобулінів - 20-23 г/л, помірна гіперхолестеринемія - 6-8,5 ммоль/л, показник набряків - 1-1.6 бала.

II ст активності НС характеризується наступними даними: виражене підвищення HIF-1 α до 195,1-205 у.о., протеїнурія 5,51-8,5 г/24 год, виражена гіпопротеїнемія - 46,9-40 г/л, виражена гіпер-альфа2-глобулінемія - 23,1-27 г/л, виражена гіперхолестеринемія - 8.51-10,5 ммоль/л, набряки - 1.61-2.2 бала.

У дітей з III ст активності НС виявлено: високий рівень HIF-1 α - 205,1-220 у.о., значна протеїнурія - 8,51-14 г/24 год, значна гіпопротеїнемія - 39,9-32 г/л, значне підвищення рівня альфа2-глобулінів - 27,1-30 г/л, значна гіперхолестеринемія - 10.51-13.5 ммоль/л, показник набряків - 2.21-3 бала. Вищий рівень HIF-1 α спостерігається у дітей з НС і частими рецидивами порівняно з групою з рідкими рецидивами.

Висновки. Таким чином, підвищення HIF-1 α альфа до рівня 185-205 у.о., що відповідає I-II ст активності у дітей з НС може використовуватися як відправна точка та терапевтичне вікно для специфічних антигіпоксичних та антиоксидантних впливів. Визначення рівня HIF-1 α у дітей з НС може бути використане в якості фактора стратифікації за ступенем активності.

Ключові слова: гіпоксія, нефротичний синдром, кластеризація груп, ступінь активності, терапевтична відповідь.

Introduction. In chronic kidney disease, functional impairment correlates with tubulointerstitial fibrosis characterised by inflammation, accumulation of extracellular matrix, tubular atrophy and peritubular capillaries changes. Loss of the microvasculature implies a hypoxic condition and suggested an important role for hypoxia. Nephrotic syndrome (NS) is the most com-

mon glomerular disease in childhood [1]. The reported incidence in children varies between 1.2 and 3.5 per 100,000 per year in Western Europe, 4.7 per 100,000 per year worldwide [2]. Different factors discussed in terms of NS progression, i.e. pathomorphological type of disease (the most dominant lesion is focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), genetic markers [3], metabolic factors [3, 4].

Recent data provide evidence of decreased renal oxygenation in chronic kidney disease while more direct support for a causal role comes from data in rodent models. Additional postulated roles for hypoxia in chronic kidney disease are the sustaining of the inflam-

Ievgeniia Burlaka

evgbur1982@gmail.com

matory response, the recruitment, retention and differentiation towards a pro-fibrotic phenotype of circulating progenitor cells and the alteration of the function of intrinsic stem cell populations [5]. Renal fibrosis is the hallmark of chronic kidney diseases (CKDs) of diverse etiologies in which accumulation of extracellular matrix (ECM) disrupts normal tissue architecture leading to progressive renal dysfunction and organ failure [6]. Regardless of the initiating insult, CKD presents a common pathology of glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis and it is well established that tubulointerstitial fibrosis provides the best predictive indicator of progression to end-stage disease. Tubulointerstitial fibrosis presents a number of characteristic features [6, 7].

That accumulating data suggests that chronic hypoxia is a final common pathway to end-stage renal disease. The limited success of existing strategies in retarding chronic kidney disease mandates that these new avenues of chronic hypoxia in relation to basic clinical data and kidney function (GFR level) be explored [8].

This study aimed to investigate basic clinical (age, disease duration), basic clinical (serum creatinine, serum cholesterol, complete blood count data, GFR, proteinuria, total blood albumin level, alfa2-globulins, edema), transcriptional factor and marker of intracellular hypoxia HIF-1alfa as possible markets of staging and stratification in children with NS and different severity grade; to evaluate the peculiarities of the mentioned above markers into-relation in clustering groups of children with nephrotic syndrome.

Material and methods. Patients. This case-control study was carried out in the duration from June 2018 to August 2020. The study was conducted on 35 selected patients with NS collected from the nephrology department, Pediatric Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine) which is a clinical base of the Bogomolets National Medical University. Informed written consent was obtained from the parents of all participants. The study was approved by the local ethical committee of Bogomolets National Medical University and the research has complied with Helsinki Declaration.

NS was diagnosed by the triad of heavy proteinuria (>3 gm/day), hypoalbuminemia, and edema. The steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) group included 35 patients who responded to steroid treatment within 8 weeks.

Patients were also subjected to physical examination to document fever, edema, ascites, nutritional status, volume status, and hypertension. The laboratory data including; complete blood count, serum creatinine (Scr), serum urea, serum cholesterol, eGFR using Schwartz formula, 24 h urine protein, urine analysis.

Immunoblotting for detection of HIF-1alfa. Plasma samples were used to measure marker intracellular hypoxia HIF-1alfa. Proteins solubilized in Laemmli sample buffer were resolved in polyacrylamide gels by SDS-PAGE and transferred to a polyvinylidene difluoride membrane. Membranes were then blocked in 5%

non-fat milk in TBS-T (136 mM NaCl, 10 mM Tris, 0.05% Tween 20) and immunoblotted using the HIF-1 α Ab (Cell Signaling Technology, Danvers, MA USA) for 1 hour at room temperature. The actin mouse mAb was used as a loading control. After three washes with TBS-T, the membranes were incubated with secondary anti-rabbit or anti-mouse antibodies labeled with horseradish peroxidase for 1 hour at room temperature. Membranes were washed three times with TBS-T. The protein bands were visualized by chemiluminescent substrate ECL. Quantification of the protein content was done by densitometric analysis.

Statistics. The data expressed as means \pm SEM and as frequencies and percentages when appropriate. ANOVA followed by the post hoc Kruskal-Wallis test for multiple comparisons was used to test the significance of differences. Pearson correlation was run to study the correlation between factors. Data processed using GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA).

Two-step clustering was done using Statistica 10.0 software. An intelligent clustering method in which the optimal clustering number is automatically determined was done. It identifies clusters by two processes: first, clustering, followed by hierarchical clustering. Hierarchical algorithms were used to estimate the optimal clustering number based on the silhouette width, the calculation of the distance using the log-likelihood and clustering following Schwarz's Bayesian criterion. P values <0,05 considered statistically significant.

Results. Patients. The study was carried out over a period of 24 months. 35 patients with steroid-sensitive NS were included in the study. The mean of patients ages 12.25 ± 0.85 years, mean disease duration – 7.65 ± 0.33 years. 55.3% of patients included in the study were males and 44,7% were females. The average BMI value was 21.8 ± 0.73 . All of them have edema, and 17 patients (48.6%) were hypertensive (Table 1).

Table 1

Clinical characteristics of the patients with NS

Characteristics	NS patients (n=35) M \pm SEM or %
Boys	20 (55,3%)
Girls	15 (44,7%)
Age, years	12.25 \pm 0.85
Disease duration, years	7.65 \pm 0.33
BMI	21.8 \pm 0.73
Hypertension	17 (48.6%)
Edema	35 (100%)
WBC count, 10 ⁹ /L	8.1 \pm 0.58
ESR, mm/h	8.67 \pm 0.4

Identification of four clusters by remodeling the cluster analysis based on nine variables. The clustered results were based on nine variables, - HIF-1alfa, dis-

ease course, age, proteinuria level, GFR, S-Cr, serum cholesterol, total blood protein, alfa2-globulins shown as 3 subgroups (Fig. 1).

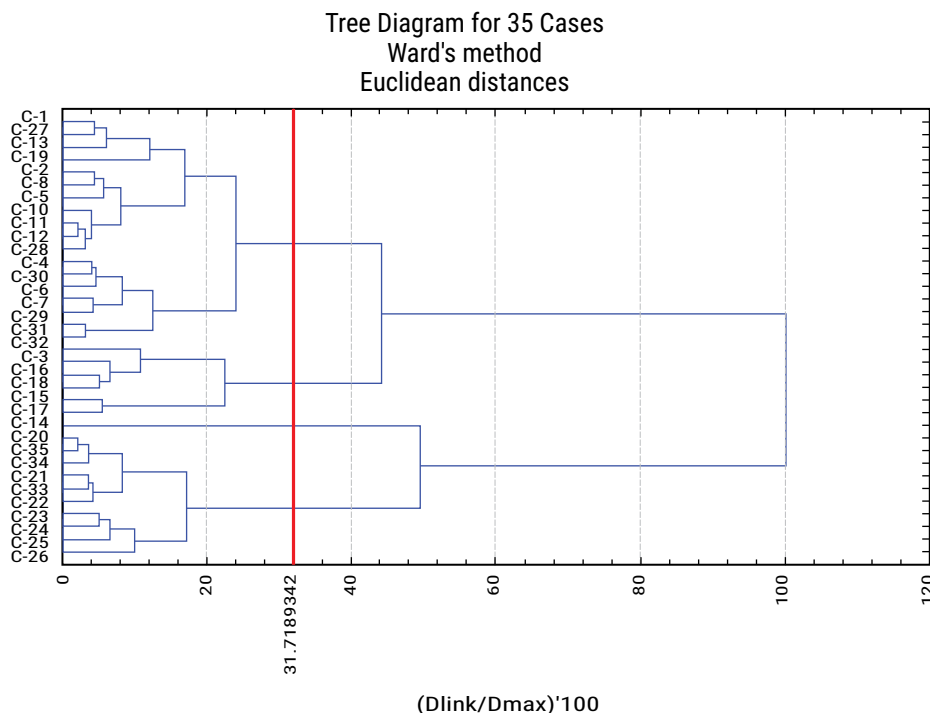


Fig. 1. Identification of four clusters by remodeling the cluster analysis based on nine variables in children with NS.

Cluster groups were named as 1st grade, 2nd grade, 3rd grade. Here we give characteristics of the examined patients. An average age did not show any difference between cluster groups – 11.06±0.55 years, 10.17±1.22 years, 11.1±1.06 years for Group 1,

Group 2, Group 3, respectively (p>0,05). No difference in disease course was found for each of the groups – 7.11±0.32 years, 7.0±0.89 years, 8.0±0.26 years, for Group 1, Group 2, Group 3, respectively (p>0.05) (Fig. 2).

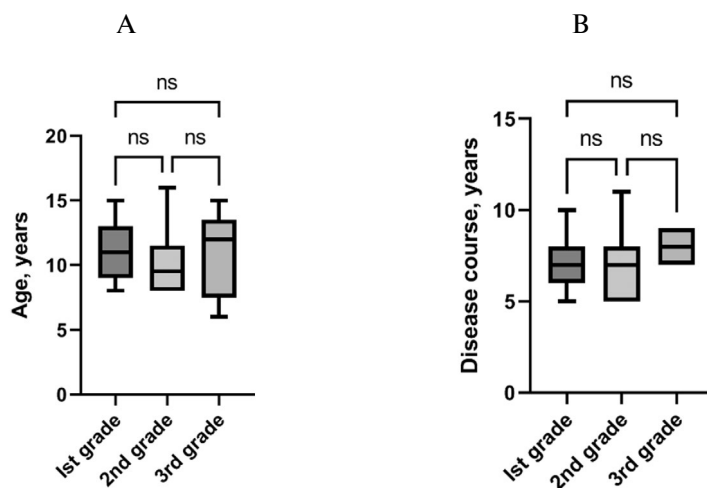


Fig. 2. Age (A) and disease course (B) in clustering groups of children with NS. Ns – not significantly different. Histograms represent means ± SEM. Statistical analysis was performed using the post hoc Kruskal-Wallis test.

Proteinuria level, Glomerular filtration rate (GFR) and S-Cr level were selected as markers of kidney function evaluation. An average proteinuria level in the 1st-grade group was 4.58±0.2 g/24 h, in groups 2nd grade - 7.98±0.27 g/24 h (p<0.01) and 3rd grade – 14.42±0.8

g/24 h (p<0.001 as compared to group 2nd grade and p<0.0001 as compared to group 1st grade) (Fig. 3A).

No difference in GFR level found in all three groups – 112.2±2.02 mL/min/1.73 m², 100.4±4.94 mL/min/1.73 m² and 105.6±1.65 mL/min/1.73 m², re-

spectively ($p > 0,05$). (Fig. 3B). S-Cr level documented at the levels which did not show difference between groups – 69.33 ± 2.26 mcMol/L, 71.83 ± 4.88 mcMol/L and 69.33 ± 2.26 mcMol/L, respectively ($p > 0,05$) (Fig. 3C).

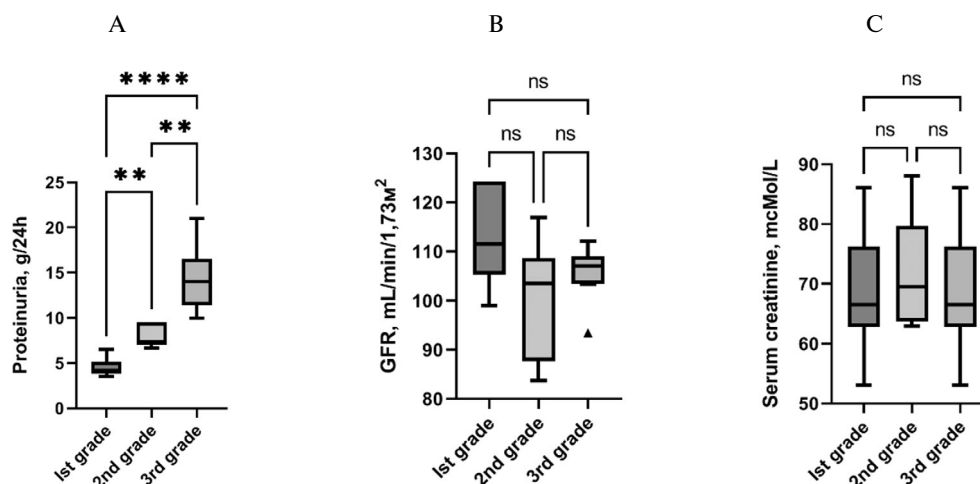


Fig. 3. Proteinuria (A) GFR (B) and S-Cr (C) levels in clustering groups of children with NS. Ns – not significantly different. * - $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$. Histograms represent means \pm SEM. Statistical analysis was performed using the post hoc Kruskal-Wallis test.

Serum cholesterol level as a marker of lipids metabolism disorders and risk factor for the further vascular damages analyzed in all children. Serum cholesterol level was higher in group 3rd grade 13.31 ± 0.36 mMol/L

as compared to group 1st grade 6.12 ± 0.22 mMol/L ($p < 0,0001$) and group 2nd grade 10.74 ± 0.29 mMol/L ($p > 0,05$). Group 1st grade and group 2nd grade values were statistically different ($p < 0,001$) (Fig. 4).

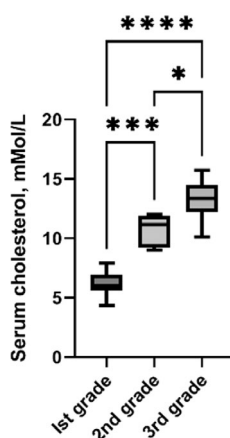


Fig. 4. Serum cholesterol levels in clustering groups of children with NS. Ns – not significantly different. * - $p < 0,05$, **** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. Histograms represent means \pm SEM. Statistical analysis was performed using the post hoc Kruskal-Wallis test.

Total blood protein, alfa2-globulins and edema grade levels were selected as markers of NS severity grade. The average total blood protein level in 1st-grade group was 50.28 ± 0.78 g/L, in groups 2nd grade - 45.44 ± 0.54 g/L ($p < 0,05$) and 3rd grade - 36.39 ± 0.98 g/L ($p < 0,0001$ as compared to group 2nd grade and $p < 0,0001$ as compared to group 1st grade). (Fig. 5A).

The average blood alfa2-globulins level in the 1st-grade group was 21.56 ± 0.32 g/L, in groups 2nd grade - 26.17 ± 0.49 g/L ($p < 0,01$) and 3rd grade - 29.78 ± 0.32 g/L ($p < 0,01$ as compared to group 2nd grade and $p < 0,0001$ as compared to group 1st-grade) (Fig. 5B).

Finally, edema grade was based on the number of points evaluated in all children. 1 point refers to local edema in 1-2 areas. 2 points refer to local edema in 3 and more areas, 3 points – to signs of general edema. An average edema grade did not show any difference between cluster groups 1st grade and 2nd grade - 1.11 ± 0.08 points, 1.5 ± 0.12 points ($p > 0,05$). The highest edema grade appeared in the 3rd-grade group - 2.8 ± 0.1 points ($p < 0,0001$, as compared to group 2nd grade) and ($p < 0,0001$, as compared to group 1st grade) (Fig. 5C).

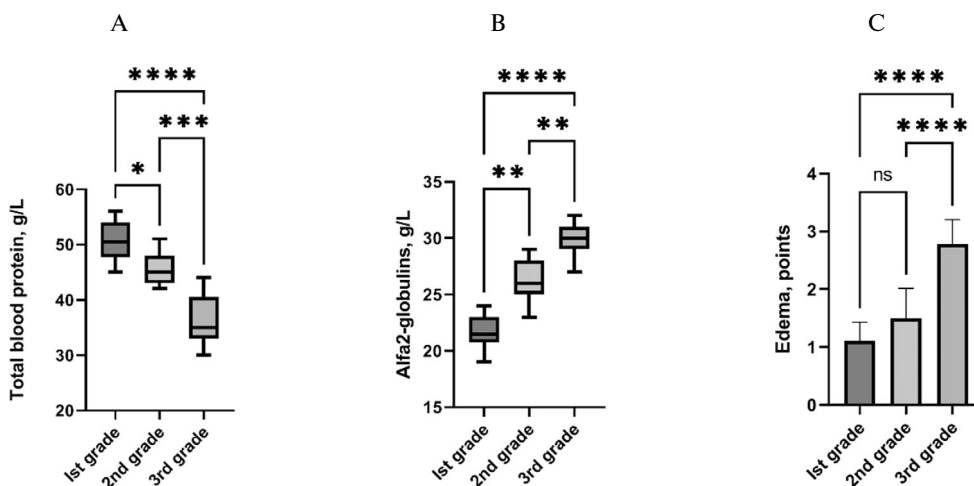


Fig. 5. Total blood albumin (A), alfa2-globulins (B) and edema (C) levels in clustering groups of children with NS. Ns – not significantly different. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Histograms represent means \pm SEM. Statistical analysis was performed using the post hoc Kruskal-Wallis test.

The patients' distribution between the clustering groups was the following – Group 1st grade – 51.4%, Group 2nd grade – 17.1%, Group 3rd grade – 31.5% (Fig. 6).

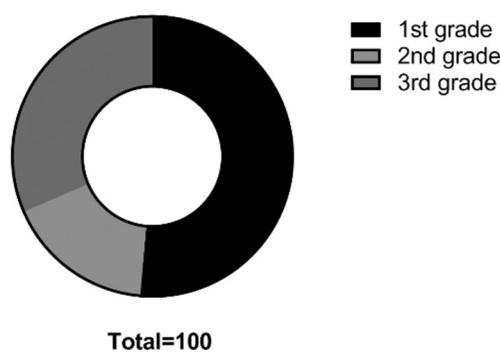
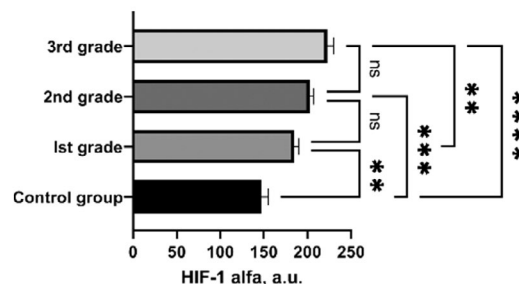


Fig. 6. Patients distribution between clustering groups with different activity grade of NS.

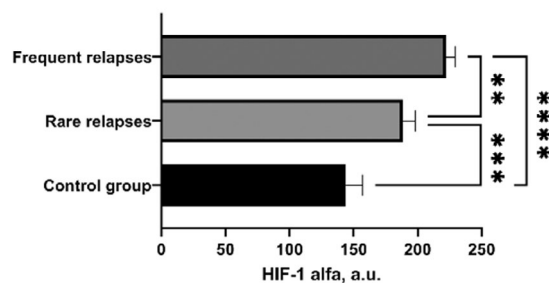
HIF-1alfa in nephrotic children with different activity grades, in groups based on therapeutic response. Obtained results allowed us to verify three groups of NS activity. Based on these stratifications we analyzed levels of HIF-1alfa as a marker of intracellular hypoxia and inflammation. No difference in HIF-1alfa was found between the 3rd-grade group and 2nd-grade group: 222.8 ± 2.22 a.u., 202.4 ± 1.93 a.u., respectively ($p > 0.05$). The lowest level of HIF-1alfa found in the 1st-grade group – 184.4 ± 1.27 a.u. as compared to the 2nd-grade group ($p > 0.05$) 3rd-grade group ($p < 0.01$) and control group ($p < 0.001$). Control group value 144.4 ± 3.64 a.u. significantly lower in comparison to all groups of patients with NS - 1st-grade group ($p < 0.01$), 2nd-grade group ($p < 0.001$), 3rd-grade group ($p < 0.001$) (Fig. 7A).

Finally, we analyzed HIF-1alfa levels in children with NS and different relapses frequency. Nephrotic children with 1-2 relapses/yeas assumed as a group

with rare relapses. Nephrotic children with 3-4 relapses/yeas assumed as a group with frequent relapses. The group with rare relapses showed lower HIF-1alfa levels as compared to the group with frequent relapses – 188.2 ± 2.03 a.u. and 222.1 ± 2.13 a.u., respectively ($p < 0.01$). Both groups' HIF-1alfa values show a statistical difference in comparison to the control group $p < 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively (Fig. 7B).



A



B

Fig. 7. HIF-1alfa in nephrotic children with different activity grades, in groups based on therapeutic response. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Histograms represent means \pm SEM. Statistical analysis was performed using the post hoc Kruskal-Wallis test.

Discussion. The central role of hypoxia in renal fibrosis suggests that therapeutic manipulation of the hypoxic response may be of benefit in preventing or

retarding disease. Approaches to reduce hypoxia-mediated profibrotic changes induced include correction of anemia; normalization of vascular tone and intrarenal microvascular perfusion; preservation, repair, and stabilization of the tubulointerstitial microvasculature; stabilization of HIF in the tubulointerstitium; and, manipulation of hypoxia-induced cell homing [8, 9].

HIF is a major regulator of the adaptive response to hypoxia. HIFs are heterodimeric transcription factors comprising a constitutively expressed β -subunit and an oxygen-regulated α -subunit [10]. In normoxia, stability, and activity of the α -subunit is regulated by oxygen-dependent hydroxylation of proline and asparagine residues by prolyl hydroxylase 2 and factor inhibiting HIF-1, respectively. In hypoxia, HIF α proteins are stabilized, dimerized with HIF β and bind to hypoxia-response elements in the regulatory regions of target genes [10, 11].

In the hypoxic kidney, HIF-1 α accumulates in tubules and papillary interstitial cells whereas HIF-2 α is induced in peritubular endothelial cells and fibroblasts (reviewed in Nangaku and Ekardt. Hypoxia alters PTE matrix metabolism, promoting ECM accumulation with a switch to production of interstitial collagen and suppression of matrix degradation. EMT is increasingly implicated in fibrosis. Exposure of PTE to hypoxia induces a myofibroblastic phenotype whereas more prolonged exposure leads to mitochondrial injury and apoptosis consistent with the loss of tubular cells in vivo [12].

Data from non-renal fibroblasts suggest additional profibrotic effects of hypoxia in renal fibroblasts in suppressing apoptosis, inducing the production of proinflammatory factors and upregulating components of the renin-angiotensin system [13, 14]. However, this issue has not been studied in patients with NS.

This study aimed to investigate basic clinical (age, disease duration), basic clinical (serum creatinine, serum cholesterol, complete blood count data, GFR, proteinuria, total blood albumin level, alfa2-globulins, edema), transcriptional factor and marker of intracellular hypoxia HIF-1 α as possible markers of staging and stratification in children with NS and different severity grade; to evaluate the peculiarities of the mentioned above markers into-relation in clustering groups of children with nephrotic syndrome based on treatment response.

Our results show that all examined children with NS may be divided into three groups based on the severity grade of NS. Stratification based on levels of proteinuria, total blood protein, alfa2-globulins level in blood, serum cholesterol level, edema.

The 1st-grade group was found to have a mild increase of HIF-1 α up to 185-195 a.u. proteinuria 3,5-5,5 g/24 h, total blood protein 47-53 g/L, alfa2-globulins level in blood 20-23 g/L, serum cholesterol level 6-8,5 mMol/L, edema – 1-1.6 points. The 2nd-grade group found to have moderate increase of HIF-1 α up to 195,1-205 a.u., proteinuria 5,51-8,5 g/24

h, total blood protein 46,9-40 g/L, alfa2-globulins level in blood 23,1-27 g/L, serum cholesterol level 8.51-10,5 mMol/L, edema 1.61-2.2 points. The 3rd-grade group found to have pronounced increase of HIF-1 α up to 205,1-220 a.u., proteinuria 8,51-14 g/24 h, total blood protein 39,9-32 g/L, alfa2-globulins level in blood 27,1-30 g/L, serum cholesterol level 10.51-13.5 mMol/L, edema 2.21-3 points.

Our results show a gradual increase of HIF-1 α in children with NS and frequent relapses as compared to the group with rare relapses. Interestingly, the highest level of serum cholesterol was in the 3rd-grade group, the lowest in the 1st- grade group. It is known that NS is accompanied by disordered lipid metabolism. The traditional explanation for hyperlipidemia in NS was the increased synthesis of lipoproteins that accompany increased hepatic albumin synthesis due to hypoalbuminemia. However, serum cholesterol levels have been shown to be independent of albumin synthesis rates. Decreased plasma oncotic pressure may play a role in increased hepatic lipoprotein synthesis. Also contributing to the dyslipidemia of NS are abnormalities in regulatory enzymes, such as lecithin-cholesterol acyltransferase, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer protein. The mechanism for its occurrence is complex and involves a combination of reduced clearance of lipoproteins from the circulations and increased hepatic synthesis of lipoproteins [15, 16].

To summarize, hypoxia provides a homing signal for inflammatory cells that accumulate at sites of injury. It may also activate resident immune cells and as such may be an important inflammatory stimulus in the setting of CKD particularly where, in the absence of vascular regeneration, chronic hypoxia may potentiate an ongoing pro-inflammatory response or impede resolution and stimulate fibrosis. In addition, it has been suggested that some inflammatory cells have the potential to differentiate into fibroblasts and to contribute to pathological ECM accumulation, whether hypoxia can drive this process is an intriguing possibility that remains to be tested. Finally, our results allowed us to determine groups of patients with NS with grades of severity and pattern of the treatment response (Fig. 8).

A substantial body of evidence has accumulated from in vitro studies, in vivo models, and, more recently, from studies in humans to place hypoxia at the center of ideas on mechanisms of progression of CKD. A detailed understanding of the role of hypoxia in fibrosis and the interaction of hypoxia with other factors influencing progression opens the door to a variety of novel therapeutic strategies aimed at preventing or retarding a wide range of intractable kidney diseases.

Conclusions:

- Three groups of children with NS may be stratified based on the severity grade of NS. Stratification based on levels of proteinuria, total blood protein, alfa2-globulins level in blood, serum cholesterol level, edema.

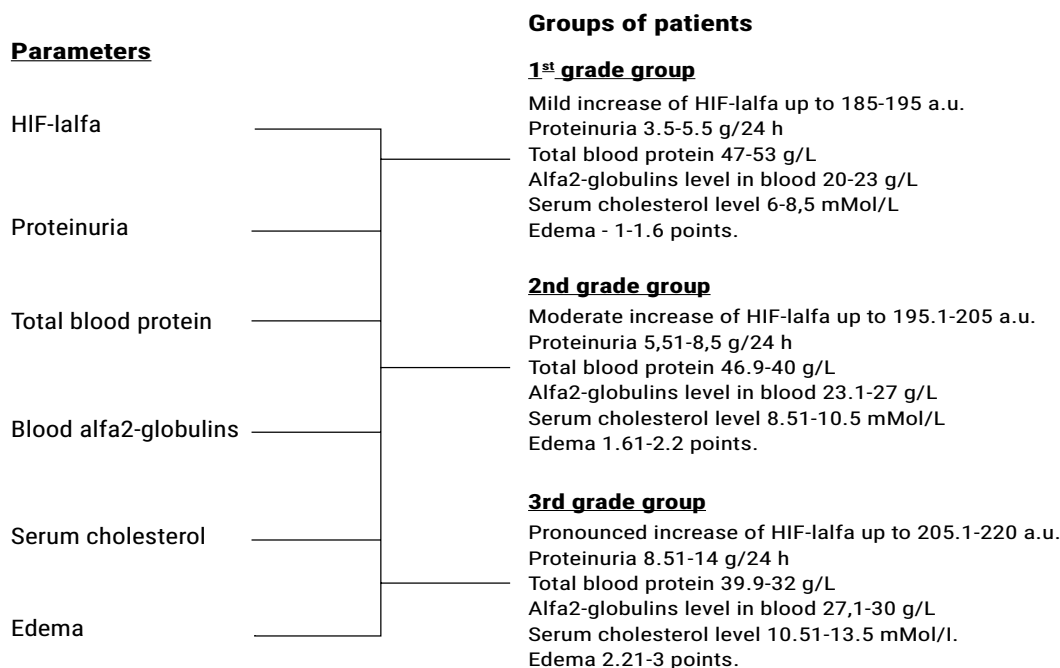


Fig. 8. Groups of patients with NS with different activity grades and patterns of the treatment response.

- 1st-grade group found to have a mild increase of HIF-1alfa up to 185-195 a.u. proteinuria 3,5-5,5 g/24 h, total blood protein 47-53 g/L, alfa2-globulins level in blood 20-23 g/L, serum cholesterol level 6-8,5 mMol/L, edema - 1-1.6 points.
- 2nd grade group found to have moderate increase of HIF-1alfa up to 195,1-205 a.u., proteinuria 5,51-8,5 g/24 h, total blood protein 46,9-40 g/L, alfa2-globulins level in blood 23,1-27 g/L, serum cholesterol level 8.51-10,5 mMol/L, edema 1.61-2.2 points.
- 3rd-grade group found to have pronounced increase of HIF-1alfa up to 205,1-220 a.u., proteinuria 8,51-14 g/24 h, total blood protein 39,9-32 g/L, alfa2-globulins level in blood 27,1-30 g/L, serum cholesterol level 10.51-13.5 mMol/L, edema 2.21-3 points.
- Higher HIF-1alfa level appears in children with NS and frequent relapses as compared to the group with rare relapses.
- Increased level of HIF-1alfa in the range 185-205 a.u. which corresponds to the 1st-2nd grade of NS severity groups can be used as a starting point in the implementation of specific anti-hypoxia and

anti-oxidant therapeutic interventions in children with NS.

- A detailed understanding of the role of hypoxia in fibrosis and other kidney cells and the interaction of hypoxia with other factors influencing progression opens the door to a variety of novel therapeutic strategies aimed at preventing or retarding a wide range of intractable kidney diseases.

Acknowledgment. This work was done with support from laboratories of Pediatric Clinical Hospital 6 and Pediatric Clinical Hospital 7, Bogomolets National Medical University.

Conflict of Interest Statement: None declared.

Authors contribution.

Burlaka Ie.A.: literature search, study design, planning, samples collection, experimental work, data analysis, manuscript writing and submission.

Mityuryayeva I.O.: literature search, study design, planning, data analysis, manuscript writing and submission.

Bagdasarova I.V.: literature search, study design, planning, data analysis, manuscript writing and submission.

References

1. Li S, Wang F, Sun D. The renal microcirculation in chronic kidney disease: novel diagnostic methods and therapeutic perspectives. *Cell Biosci.* 2021; 11, 90. doi: 10.1186/s13578-021-00606-4.
2. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 747–761. doi: 10.1007/s00467-020-04476-9.
3. Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2016; 4:53. doi:10.3389/fped.2016.00053.
4. Burlaka IeA, Bagdasarova IV. Molecular factors predicting steroid resistance in pediatric nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021; 2 (70):32-37. doi:10.31450/ukrjnd.2(70).2021.04.

5. *Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albulescu L, Necula LG, Mambet C, Anton G, Tanase C.* Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *Journal of Immunology.* 2018; 16. doi: 10.1155/2018/2180373.
6. *Eddy AA.* Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005; 12: 353-365. doi: 10.1053/j.ackd.2005.07.011.
7. *Zoja C, Abbate M, Remuzzi G.* Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 706-712. doi: 10.1093/ndt/gfu261.
8. *Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M.* Hypoxia and hypoxia-inducible factors in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2016; 2:25. doi: 10.1186/s41100-016-0038-y.
9. *Ziello JE, Jovin IS, Huang Y.* Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med.* 2007; 80(2):51-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140184/>.
10. *Kling L, Schreiber A, Eckardt K-U, Kettritz R.* Hypoxia-inducible factors not only regulate but also are myeloid-cell treatment targets. *Journal of leukocyte biology.* 2021; 110 (1), 61-75. doi: 10.1002/JLB.4RI0820-535R.
11. *Schofield C, Ratcliffe P.* Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004; 5:343-354. doi: 10.1038/nrm1366.
12. *Haase VH.* Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291(2): 271-281. doi:10.1152/ajprenal.00071.2006.
13. *Adamcova M, Kawano I, Simko F.* The Impact of microRNAs in Renin-Angiotensin-System-Induced Cardiac Remodelling. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4762. doi: 10.3390/ijms22094762.
14. *Liu Y, Su YY, Yang Q, et al.* Stem cells in the treatment of renal fibrosis: a review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12: 333. doi: 10.1186/s13287-021-02391-w.
15. *Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE.* Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(1): 57-70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155.
16. *Tao M, Wang HP, Sun J, Tian J.* Progress of research on dyslipidemia accompanied by nephrotic syndrome. *Chronic Dis Transl Med.* 2020; 6(3): 182-187. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.03.002.



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>

Clinical case reports

O.M. Loboda¹, I.M. Shifris¹, E.K. Krasnyuk², S.L. Dudar³,
V.M. Savchuk^{1,2}, F.O. Prusskiy², V.O. Kulish¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02

Effectiveness of long-term cinacalcet administration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A prospective, historically controlled study

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:

Loboda O, Shifris I, Krasnyuk E, Dudar S, Savchuk V, Prusskiy F, Kulish V. Effectiveness of long-term cinacalcet administration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A prospective, historically controlled study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):12-21. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02.

Abstract. Our study aimed to determine the long-term effects of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

Materials and methods. The study was conducted in 2 phases. At Phase 1, a retrospective analysis of data from 238 outpatient cards of patients treated with hemodialysis on the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis in 2015-2018 was conducted. According to the inclusion and exclusion criteria, data from 93 patients who made up the historical observation group were selected for further analysis. In Phase 2, a prospective cohort study lasting 18 months was conducted. The study included 82 hemodialysis patients treated on the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis in the period from 2019 to 2021. These patients were the main observation group. Patients of the main group were prescribed cinacalcet for the correction of secondary hyperparathyroidism. The primary endpoint of the study was death from any cause, surrogates - deaths from cardiovascular events, fractures, parathyroidectomy.

Results. At the end of the follow-up period, the target PTH level was in 48 (64.9%) of the 74 survived patients (main group). In another 22 (29.7%) patients the PTH level was $\geq 40\%$ lower than the initial level. There were no significant changes in PTH levels in 4 (5.4%) patients. At the end of treatment, the level of PTH in the main group was 398 (385; 521.4) pg/ml ($p < 0.001$). The dose of cinacalcet was 60 (30; 90) mg/day.

At patients of the historical group in 18 months observation, the target PTH level was reached in 8 (10.4%) of the 77 survived patients, in 10 (12.9%) patients the PTH level decreased by more than 40% compared to baseline, and in 59 (76, 7%) of patients, there were no significant changes in PTH levels. At the end of treatment, the level of PTH in the historical group was 859.7 (568; 928.9) pg/ml ($p > 0.05$).

32 (23%) patients reported at least one adverse event (AE) associated with cinacalcet. The stated AEs in most cases were mild and did not require discontinuation of the drug. During the observation period in the historical group, the overall mortality rate was more than 1.7 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 1.76, 95% CI: 0.796 - 3.905). The cardiovascular mortality in the historical group was more than 2.4 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 2.47, 95% CI: 0.929 - 6.558). In the main group, 4 cases of fractures were recorded (4.9%). The frequency of fractures in the historical group was 2.4 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 2.425, 95% CI: 0.803 - 7.32). The difference in the frequency of parathyroidectomies was statistically significant in the historical group and was almost 3.3 times higher than in the main group (RR 3.306, 95% CI: 1.143 - 9.565).

Conclusions. The obtained data showed the high efficiency of cinacalcet in the correction of high PTH levels, as well as a beneficial effect on important clinical consequences.

Key words: secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, calcimimetic, cinacalcet.

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

© Loboda O. M., Shifris I. M., Krasnyuk E. K., Dudar S. L., Savchuk V. M., Prusskiy F. O., Kulish V. O., 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: doctor_yelena@ukr.net

Article history:

Received December 06, 2021

Received in revised form

December 22, 2021

Accepted December 23, 2021



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Красюк Е. К., Дудар С. Л., 2022

УДК: 616.717/.718-001.5-06:616.61-008.64-036.12-78-085.38]-07-085-089-035-036.8

О.М. Лобода¹, І.М. Шіфріс¹, Е.К. Красюк², С.Л. Дудар³, В.М. Савчук^{1,2},
Ф.О. Прусський², В.О. Куліш¹

Ефективність тривалого застосування цинакальцету у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом: Проспективне дослідження з історичним контролем

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 нашої роботи було визначити довгострокові ефекти прийому цинакальцету у гемодіалізних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено в 2 етапи. На 1 етапі проводився ретроспективний аналіз даних 238 амбулаторних карт хворих, які лікувалися гемодіалізом на базі Київського міського центру нефрології та діалізу в 2015–2018 рр. Згідно критеріїв включення виключення було відібрано для подальшого аналізу дані 93 хворих, які склали історичну групу спостереження. На 2 етапі було проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалізних пацієнта, які отримували лікування на базі КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу в період з 2019 по 2021 рр. Ці хворі склали основну групу спостереження. Хворим основної групи для корекції ВГПТ призначали цинакальцет. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурогатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, переломи, паратиреоїдектомії.

Результати. В кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був у 48 (64,9%) з 74 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). Ще у 22 (29,7%) пацієнтів рівень ПТГ був нижчим на $\geq 40\%$ порівняно з початковим рівнем. У 4 (5,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в основній групі становив 398 (385; 521,4) нг/мл ($p < 0,001$). Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

У хворих історичної групи через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 8 (10,4%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими, у 10 (12,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40% порівняно з вихідним рівнем, а у 59 (76,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 859,7 (568; 928,9) нг/мл ($p > 0,05$).

32 (23%) хворих повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом цинакальцету. Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. За період спостереження в історичній групі рівень загальної смертності був більш ніж в 1,7 разів вищим, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 1,76, 95% ДІ: 0,796 – 3,905). При цьому серцево-судинна смертність в історичній групі була більш ніж в 2,4 рази вищою, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,47, 95% ДІ: 0,929 – 6,558). У основній групі зафіксовано 4 випадки переломів (4,9%). При цьому в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,425, 95% ДІ: 0,803 – 7,32). Різниця в частоті паратиреоїдектомій була статистично значущою й в історичній групі вона була майже в 3,3 рази вища, ніж в основній групі (RR 3,306, 95% ДІ: 1,143 – 9,565).

Висновки. Отримані дані показали високу ефективність цинакальцету в корекції високих рівнів ПТГ, а також сприятливий вплив на важливі клінічні наслідки.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, кальциміметик, цинакальцет.

Вступ. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) - хронічне захворювання, яке характеризується надмірною секрецією паратиреоїдного гормону (ПТГ) внаслідок компенсаторної гіперфункції ПЩЗ, що розвивається при тривалій гіпокальціємії, дефіциті

вітаміну D і / або гіперфосфатемії різного генезу. В основному захворювання обумовлено гіперплазією більше однієї ПЩЗ [1]. Всі ці стани мають місце при хронічній хворобі нирок (ХХН), яка є найбільш частою причиною розвитку ВГПТ. У міру прогресування ХХН підвищені концентрації ПТГ в сироватці крові призводять до високообмінних захворювань кісток, до кальцифікації судин в усьому організмі і клапанів серця, переломів кісток і підвищенню ризику загальної і серцево-судинної смертності [2-5]. Оскільки ведення пацієнтів з

Лобода Олена Миколаївна
doctor_yelena@ukr.net

ускладненнями ВГПТ є важким клінічним завданням, рання діагностика і правильне лікування хворих на ранніх стадіях ХХН у багато разів зможуть зменшити ризик ускладнень і відсоток смертності в даній популяції пацієнтів. Після відкриття кальцій-чутливого рецептора (КЧР, CaSR), як первинного регулятора синтезу і секреції ПТГ, стало можливим створення нового класу препаратів для лікування ВГПТ. Відмінною особливістю кальциміметиків від препаратів вітаміну D є їх здатність одночасно знижувати концентрації ПТГ, кальцію і фосфору крові [6, 7]. Першим представником кальциміметиків є цинакальцет - пероральний алостеричний модулятор, який взаємодіє з трансмембранною ділянкою КЧР, підвищує чутливість рецептора до позаклітинного кальцію і посилює сигнальну трансдукцію, тим самим знижує синтез ПТГ [8, 9]. Основним показанням для призначення препарату є ВГПТ у пацієнтів з ХХН-V стадії, які лікуються гемодіалізом (ГД). Численні дослідження продемонстрували, що призначення цинакальцету забезпечує значне поліпшення контролю рівнів ПТГ, фосфору і кальцію, також знижує кількість паратиреоїдектомій [10]. Цинакальцет був першим кальциміметиком, схваленим для клінічного застосування. Понад 15 років після його синтезування було показано, що цинакальцет ефективно знижує рівень ПТГ та покращує біохімічний контроль мінеральних та кісткових порушень у пацієнтів, які лікуються ГД. Три рандомізованих контрольованих дослідження проаналізували вплив лікування цинакальцетом на важкі клінічні результати, такі як кальциноз судин, гістологія кісток, серцево-судинна смертність та захворюваність. Однак остаточний висновок про вплив цинакальцету на важкі наслідки ВГПТ залишається неуточненим [11]. Застосування цинакальцету і можливість адекватного титрування дози препарату обмежені його такими небажаними явищами, як нудота, блювота, діарея [12]. Однією з причин розвитку диспепсичних ускладнень вважають уповільнене спорожнення шлунка на тлі терапії, короткий період напіввиведення цинакальцету і виражені зміни його концентрації між введеннями.

Мета роботи: визначити довгострокові ефекти прийому цинакальцету у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом.

Матеріали та методи: Дослідження було виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Дослідження було проведено в 2 етапи. На 1 етапі проводився ретроспективний аналіз даних 238 амбулаторних карт хворих, які лікувалися гемодіалізом на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу в 2015-2018 рр. Згідно критеріїв включення виключення було відібрано для подальшого аналізу дані 93 хворих,

які склали історичну групу спостереження. Критеріями включення хворих у ретроспективне дослідження були: вік понад 18 років, наявність ВГПТ з сироватковою концентрацією ПТГ понад 500 пг/мл, лікування гемодіалізом > 3-х місяців. Критеріями виключення вважались: незгода пацієнта на участь в дослідженні, вік <18 років, тривалість гемодіалізу ≤ 3 місяців, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), рівень гемоглобіну < 70 г/л, інформація про гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж 3-х місяців до початку аналізу, онкологічні захворювання, трансплантація нирки в анамнезі, гостра та хронічна печінкова недостатність, психічні розлади. Нами було проаналізовано зміни основних параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфор, кальцій, ПТГ) протягом 18 міс. – дані аналізи визначалися кожні 3 міс. Також аналізувалися загальна та серцево-судинна смертність, кількість переломів та паратиреоїдектомій за цей період.

На 2 етапі було проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалітичних пацієнта, які отримували лікування на базі КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», яке є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «ІН НАМН», в період з 2019 по 2021 рр. Усі 82 пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, наявність ВГПТ з сироватковою концентрацією ПТГ понад 500 пг/мл, але не більше ніж 1000 пг/мл, лікування гемодіалізом > 3-х місяців, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критерії виключення були, як і в історичній групі. Ці 82 хворих склали основну групу. Усі 82 пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У всіх хворих основної групи після включення в дослідження проведена оцінка результатів лабораторного обстеження з визначенням сироваткових рівнів кальцію, фосфору та ПТГ. Хворим основної групи для корекції ВГПТ призначали цинакальцет. Початкова доза цинакальцету становила 30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету проводилося кожні 2 тижні. Цільовий рівень ПТГ становив < 400 пг/мл. Титрування проводилося до досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету 180 мг 1 раз на добу. Після досягнення цільового рівня ПТГ лікування продовжувалося в підтримуючій дозі – той, завдяки якій вдалося досягнути цільового рівня ПТГ. До досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету визначення ПТГ сироватки крові

проводилося 1 раз на 4 тижні, кальцію сироватки крові – 1 раз на 2 тижні. Після досягнення цільового рівню ПТГ або максимальної дози цинакальцету визначення ПТГ та кальцію сироватки крові проводилося щонайменше 1 раз на 3 міс. Контроль рівнів сироваткового фосфору проводився 1 раз в 3 міс. За вихідну точку спостереження хворих основної групи було взято дату підписання інформованої згоди. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурагатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, переломів, паратиреоїдектомій.

Було проведено порівняння параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфору, кальцію, паратгормону), показників загальної та серцево-судинної смертності, а також частоти переломів та паратиреоїдектомій в історичній та основній групах.

Хворі обох груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше 3 разів на тиждень. Проводилася корекція анемії (препарати еритропоетинів, заліза, фолієвої кислоти за показами), артеріальної гіпертензії, за показами використовували фосфатзв'язуючі препарати (севеламер або кальціймісткі препарати) та альфакальцидол. Хворі на цукровий діабет для контролю глікемії використовували інсулінотерапію.

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016.

Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник - StatSoft, Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього квантилей (Q1;Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона, з виправленням Йетса на безперервність при числі ступенів свободи, що дорівнює 1. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику, з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Оцінка функції виживання пацієнтів проводилася за методом Каплана-Мейєра.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Результати роботи. В досліджуваних групах не було виявлено статистично значущої різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок (табл. 1)

Таблиця 1

Характеристика хворих на ХХН V Д в групах порівняння

Показник	Основна група (n=82)	Історична група (n=93)	p
Причина ХХН			
Гломерулонефрит n (%)	37 (45,1)	44 (47,3)	>0,05
Цукровий діабет n (%)	30 (36,5)	30 (32,3)	>0,05
Пієлонефрит (в т.ч. на тлі полікістозної хвороби нирок) n (%)	10 (12,2)	15 (16,1)	>0,05
Інші ураження n (%)	5 (6,2)	4 (4,3)	>0,05
Демографічні показники			
Вік, роки	57 (47;65)	57 (46;65)	>0,05
Чоловіків n (%)	45 (54,8)	59 (63,4)	>0,05
Число пацієнтів віком > 60 років n (%)	32 (39)	24 (25,8)	>0,05
Діаліз-асоційовані показники			
Тривалість лікування ГД, міс.	38,5 (23;78)	34 (22;64)	>0,05
Анурія, (n/%)	62 (75,6)	59 (63,4)	>0,05
eKt/V	1,39 (1,32;1,44)	1,38 (1,29;1,42)	>0,05
Число пацієнтів з eKt/V > 1,2 (n/%)	80 (97,6)	90 (96,8)	>0,05

До початку лікування рівень ПТГ в основній групі становив 844,2 (697,9; 909) пг/мл. Через 6 міс. після початку лікування цинакальцетом цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 35 (42,7%) пацієнтів (основна група). Ще у 40 (48,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%. У 7 (8,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

До початку лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 860 (673,6; 923,4) пг/мл. У хворих історичної групи через 6 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 6 (6,5%) пацієнтів, у 10 (10,8%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%, а у 77 (82,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було.

В кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був у 48 (64,9%) з 74 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). Ще у 22 (29,7%) пацієнтів рівень ПТГ був нижчим $\geq 40\%$ порівняно з початко-

вим рівнем. У 4 (5,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в основній групі становив 398 (385; 521,4) пг/мл ($p < 0,001$). Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

У хворих історичної групи через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 8 (10,4%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими, у 10 (12,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40% порівняно з вихідним рівнем, а у 59 (76,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 859,7 (568; 928,9) пг/мл ($p > 0,05$).

Динаміка показників ПТГ в основній та історичній групі подана на рис. 1.

Динаміка показників сироваткових фосфору та кальцію була наступною. В основній групі рівень кальцію сироватки крові знизився з 2,3 (2,2; 2,4) до 2,2 (2,1; 2,3) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 2,4 (2,2; 2,43) до 2,3 (2,2; 2,4) ммоль/л ($p > 0,05$) (рис. 2).

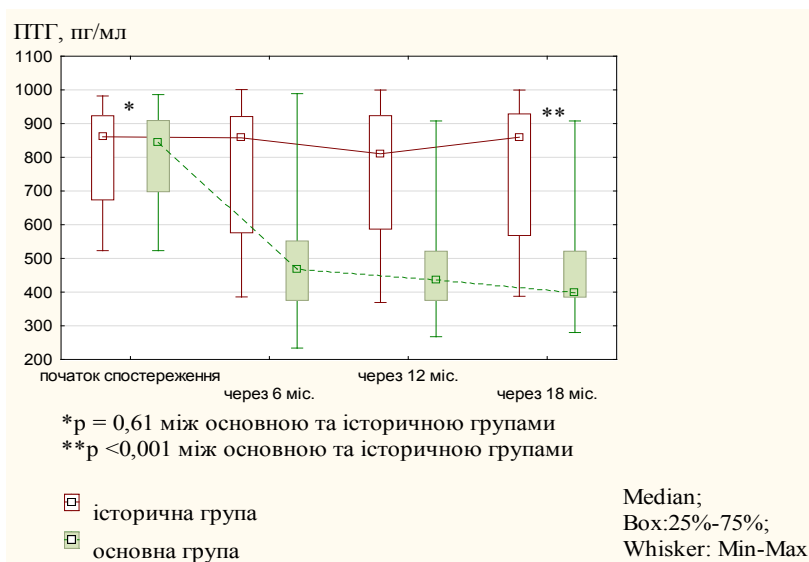


Рис. 1. Динаміка показників ПТГ в основній та історичній групах.

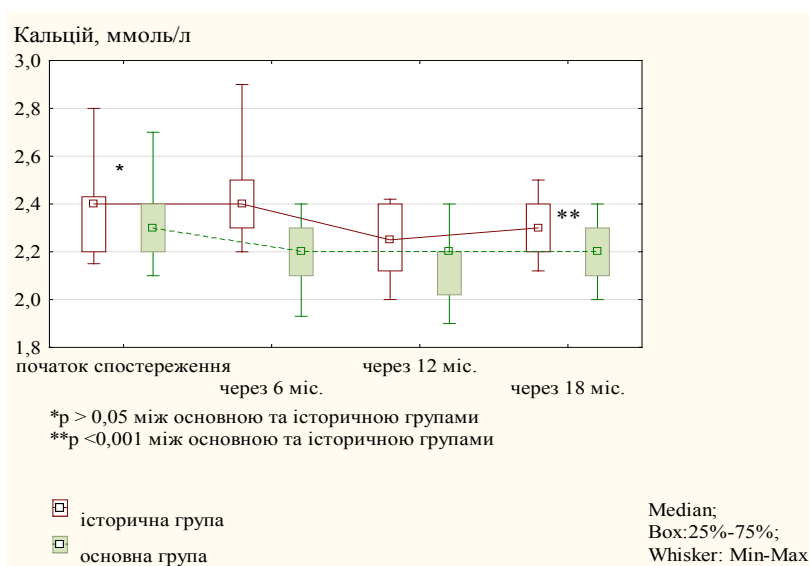


Рис. 2. Динаміка показників кальцію сироватки крові в основній та історичній групах.

В основній групі рівень сироваткового фосфору знизився з 2,15 (1,79; 2,24) до 1,51 (1,35; 1,75) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 1,99 (1,67; 2,24) до 1,78 (1,57; 1,94) ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 3). В

основній групі зниження фосфору було більш вираженим, а різниця між показником сироваткового фосфору в основній та історичній групах є статистично значущою.

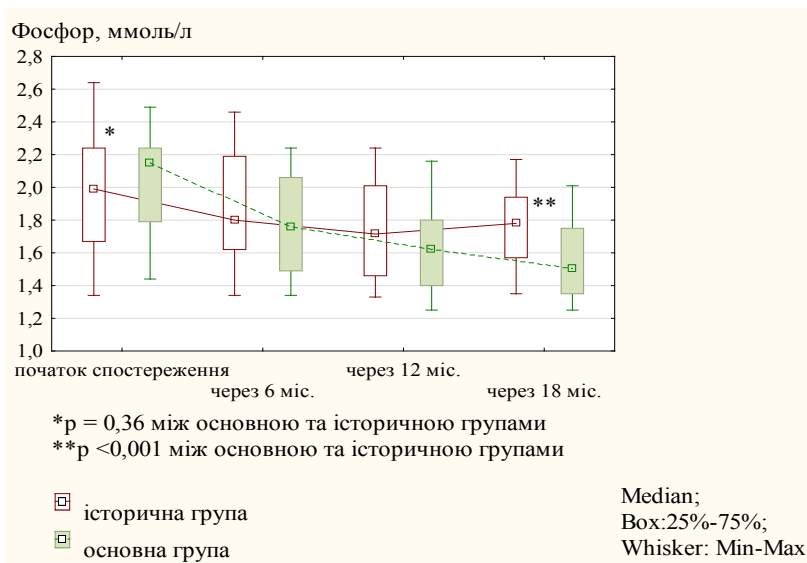


Рис. 3. Динаміка показників фосфору сироватки крові в основній та історичній групах.

32 (23%) хворих повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом цинакальцету. При цьому частота НЯ не залежала від дози препарату. Нудота виникла у 8 хворих (9,7%), блювота – 3 (3,7%), діарея - у 5 (6,1%) хворих. Були поодинокі повідомлення про головний біль, епізоди гіпотензії, м'язові судоми, біль у кінцівках. Безсимптомна гіпокальціємія була зареєстрована у 32 (39%) хворих, симптомна гіпокальці-

ємія – у 4 хворих (4,9%). Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. Симптомну гіпокальціємію лікували препаратами кальцію, альфакальцидолу та тимчасовим зменшенням дози цинакальцету.

Аналіз кінцевих точок дослідження констатував суттєві відмінності в групах порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічні наслідки, що зареєстровані протягом 18-ти місяців у хворих на ХХНВ Д ст. залежно від тактики лікування ВГПТ

Клінічні наслідки	Групи хворих	
	Основна група (n=82)	Історична група (n=93)
	n (%)	n (%)
Випадки смерті	8 (9,8%)	16 (17,2%)
	$\chi^2 = 2,04, p = 0,15$	
СС смерть	5 (6,1%)	14 (15,1%)
	$\chi^2 = 3,61, p = 0,06$	
Переломи кісток	4 (4,9%)	11 (11,8%)
	$\chi^2 = 2,67, p = 0,1$	
Паратиреоїдектомії	4 (4,9%)	15 (16,1%)
	$\chi^2 = 5,7, p = 0,017$	

За період спостереження в історичній групі рівень загальної смертності був більш ніж в 1,7 разів вищим, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 1,76, 95% ДІ: 0,796 – 3,905). При цьому серцево-судинна смертність в історичній групі була більш ніж

в 2,4 рази вищою, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,47, 95% ДІ: 0,929 – 6,558). Аналіз виживання не показав статистично значущої відмінності у хворих основної та історичної груп (рис. 4).

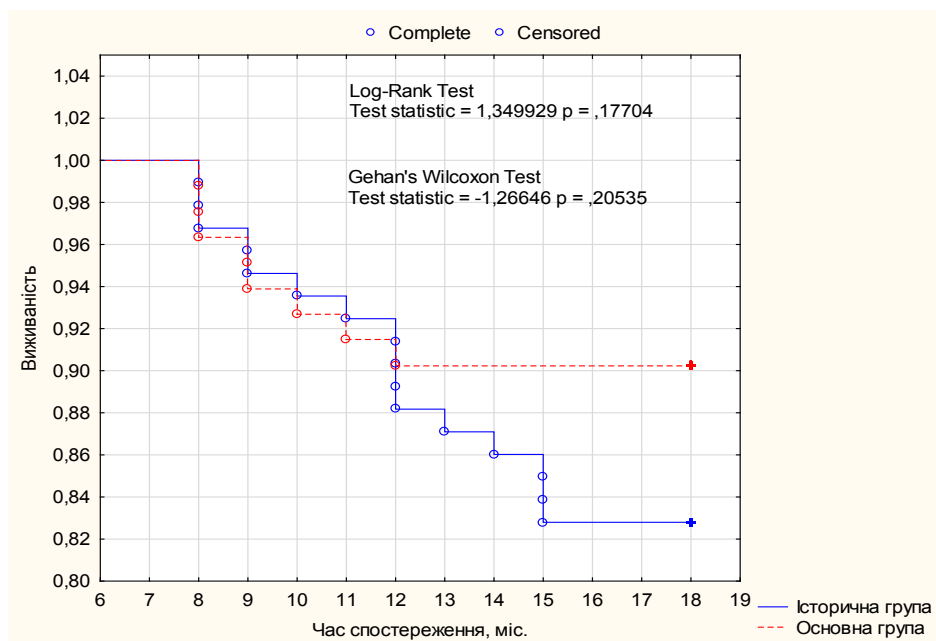


Рис. 4. Вживаність пацієнтів основної та історичної груп за період спостереження 18 міс.

За період спостереження (18 міс.) було у основній групі зафіксовано 4 випадки переломів (4,9%). При цьому в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,425, 95% ДІ: 0,803 – 7,32).

Статистично значущою виявилася різниця в частоті паратироїдектомій: в історичній групі вона була майже в 3,3 рази вища, ніж в основній групі (RR 3,306, 95% ДІ: 1,143 – 9,565) (рис. 5).

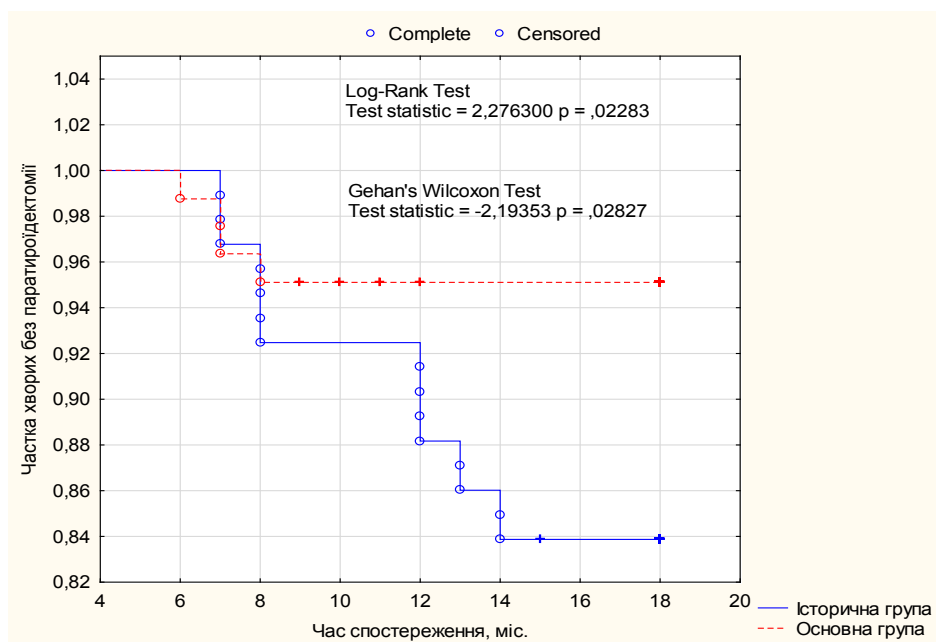


Рис. 5. Частота паратироїдектомій в основній та історичній групах.

Обговорення. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) – часте та серйозне ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН) у діалітичних пацієнтів, яке асоціюється з низкою негативних наслідків: підвищеною частотою переломів, зниженням якості життя, підвищеним ризиком загальної та серцево-судинної смертності [13, 14].

Згідно з клінічними рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) з мінерально-кісткових порушень при ХХН, перебіг ВГПТ у діалітичних пацієнтів з ХХН контролюється дієтичними обмеженнями за вмістом фосфору та фармакотерапією (фосфат-знижувальні препарати, пероральні або парентеральні препарати вітаміну D, кальціміетики) [15].

В нашій роботі ми вперше в Україні проаналізували вплив 18-місячного прийому цинакальцету на перебіг ВГПТ у гемодіалізних хворих.

Слід зазначити, що більшість досліджень, проведених у світі аналізували ефективність цинакальцету гідрохлориду за більш короткі проміжки часу (до 12 міс.). Дані нашого дослідження показали, що в кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий 64,9% пацієнтів основної групи, а в історичній групі через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий лише у 10,4% пацієнтів. Це корелює з даними дослідження Jacques Rottembourg зі співавторами [12]. В цьому дослідженні проводилася ретроспективна оцінка показників мінерального обміну у гемодіалізних хворих з ВГПТ, які лікувалися цинакальцетом. Аналіз охоплював період між 2005 та 2015 роками, вивчалися дані 1268 пацієнтів, які лікувалися у семи французьких центрах гемодіалізу. Тривалість спостереження 21 ± 12 місяців. Дане дослідження показало подібні результати: на кінець дослідження 58,9% хворих мали контрольований середній ПТГ 304 ± 158 пг/мл і 41,1% неконтрольований ВГПТ. Автори звертають увагу, що рівень ПТГ залишався високим та не досягав рекомендованого у хворих з важким ВГПТ та за відсутності дотримання рекомендацій лікаря, низькій комплаєнтності пацієнтів, а також пацієнтів більш молодшого віку. Отримані результати говорять про доцільність більш раннього початку лікування ВГПТ. Ефективність цинакальцету при лікуванні ВГПТ продемонстрована і в інших дослідженнях [16].

Наявність ВГПТ асоціюється з кальцифікацією судин, серцево-судинною захворюваністю та смертністю від усіх причин, з переломами кісток та паратиреоїдектоміями. Після початку лікування гемодіалізом, кальциноз судин прогресує набагато швидше, ніж у загальній популяції. Це призводить до збільшення ризику загальної та серцево-судинної смертності [2]. У проспективному когортному дослідженні Накаяма та інші [17] оцінили вплив цинакальцету на кальцифікацію черевної аорти шляхом обчислення індексу площі кальцифікації аорти (АСАІ) до та після лікування цинакальцетом (-12, 0, 12, 24 та 36 місяців). Середні значення АСАІ не зменшувалися протягом періоду спостереження (21,4% на початку, 23,9% через 12 місяців, 23,7% через 24 місяці та 24,3% через 36 місяців). В той же час, Tsuruta et al. [18] порівнювали кальцифікацію коронарної артерії (САС) у групах цинакальцету ($n = 8$) та контролі ($n = 60$), та визначали зниження (-0,094/рік) показника САС при використанні цинакальцету, тоді як посилення САС спостерігалось у контрольній групі (+ 0,034/рік). Однак результати не були статистично значущими ($P = 0,102$).

Підвищення сироваткових рівнів фосфору, кальцію та ПТГ пов'язане зі смертю та серцево-судинними наслідками [19, 20]. В роботі G.A. Block та співавт. [21] пацієнти, включені в дослідження,

отримували внутрішньовенну (в/в) терапію вітаміном D (сурогат для діагностики ВГПТ). З 19 186 пацієнтів 5976 отримували також цинакальцет, час спостереження був до 26 місяців. Було виявлено, що показники загальної та серцево-судинної смертності були значно нижчими у тих, хто лікувався цинакальцетом, порівняно з тими, хто не отримував кальциміметик. У post hoc аналізі Cunningham et al. [22] були об'єднані дані про клінічні результати чотирьох РКД 3 фази. Було показано, що лікування цинакальцетом призвело до значного зниження ризику серцево-судинної госпіталізації (HR 0,61; 95% ДІ 0,43–0,86) та незначної тенденції до зменшення загальної смертності. Це та інші спостереження, а також проспективне дослідження EVOLVE [23], в якому взяли участь 3883 пацієнти на гемодіалізі з помірним та важким ВГПТ, показали, що цинакальцет знижував ризик смерті та серйозних серцево-судинних подій у літніх, але не молодших, пацієнтів. В той же час Palmer SC та співавт. [24] опублікували мета-аналіз рандомізованих досліджень, які оцінювали вплив терапії кальциміметиками на смертність та побічні ефекти у дорослих із ХХН. Аналізуючи дані 18 досліджень, які включали 7446 пацієнтів, вони виявили, що цинакальцет мало, або взагалі не впливав на смертність від усіх причин (RR 0,97; 95% ДІ 0,89–1,05) та недостовірно впливав на серцево-судинну смертність (RR 0,67; 95% ДІ 0,16 -2,87). Отримані нами результати корелюють з даними Palmer SC зі співвітчужчів [21]: ми не отримали статистично значущої різниці в рівнях загальної та серцево-судинної смертності в групі цинакальцету порівняно з історичною групою, хоча відмічалася тенденція до зменшення цих показників.

Частота переломів в нашому дослідженні була вищою в історичній групі, ніж в основній (11,8% проти 4,9%), однак ця різниця не була статистично значущою. Ми отримали статистично значущу різницю в кількості паратиреоїдектомій: застосування цинакальцету зменшувало кількість паратиреоїдектомій майже у 3,3 рази – 4,9% проти 16,1% в історичній групі. Ці дані частково співпадають з результатами, опублікованими Cunningham J. та співавт. [22]. В цій роботі проводився об'єднаний аналіз даних про безпеку (паратиреоїдектомія, переломи, госпіталізація та смертність) із 4 аналогічних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких брали участь 1184 суб'єкта (697 рандомізовані в групу цинакальцету, 487 – в плацебо групу) із ТХНН та неконтрольованим ВГПТ. Застосування цинакальцету призвело до значного зниження ризику паратиреоїдектомії (RR 0,07, 95% ДІ 0,01-0,55), переломів (RR 0,46, 95% ДІ 0,22-0,95) і серцево-судинної госпіталізації (RR 0,61, 95% ДІ 0,43-0,86) порівняно з плацебо. В той же час у дослідженні EVOLVE [25], некоригований аналіз «намірів лікування» («intention-to-treat») не показав зниження ризику

переломів за умови застосування цинакальцету. З іншого боку, коли проводився аналіз з корекцією на відмінності у вихідних характеристиках, множинні переломи та/або події, що спричинили припинення прийому досліджуваного препарату, застосування цинакальцету знижувало частоту клінічних переломів на 16–29%.

Цей ефект цинакальцету у зменшенні переломів не є несподіваним, враховуючи повідомлення, які показали покращення гістологічної картини кістки при використанні кісткової гістоморфометрії у пацієнтів, які отримували цинакальцет. У дослідженні BONAFIDE [26] застосування цинакальцету загалом покращувало гістологію кісток (підтверджено результатами кісткової біопсії, яка проводилася до призначення цинакальцету, та через 6–12 міс. після лікування).

Наше дослідження має певні обмеження, насамперед пов'язане з використанням у якості порівняння історичну групу. І хоча дані для аналізу ретельно відбиралися згідно критеріям включення та виключення, неможливим є врахування всіх факторів впливу на рівень ПТГ.

Висновки. Отримані дані показали високу ефективність цинакальцету в корекції високих рівнів ПТГ, а також сприятливий вплив на важливі клінічні наслідки. Результати нашого дослідження показали, що застосування цинакальцету протягом 18 міс. дозволило досягнути цільового рівню ПТГ у 64,9% пацієнтів. Частота небажаних явищ становила 23%, але констатовані НЯ в більшості випадків

мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. В порівнянні з історичною групою, застосування цинакальцету зменшило частоту паратироїдектомії майже в 3,3 рази ($p < 0,05$). Загальна та серцево-судинна смертність в історичній групі була в 1,7 та 2,4 рази вищою відповідно, однак ця різниця не була статистично значущою. Так само, в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Внесок кожного автора.

Лобода О.М., Шіфріс І.М., Савчук В.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

Красюк Е.К., Прусський Ф.О., Куліш В.О.: відбір та ведення хворих, забір біологічного матеріалу.

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

Література (References):

1. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74(3):276-288. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>.
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>.
3. Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):221-228. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12030>.
4. Dudar S L. Переломи кісток у хворих на хронічну хворобу нирок. *Український Журнал Нефрології та Діалізу.* 2021; (3(71): 88-96. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10).
5. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166-173. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>.
6. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. <https://doi.org/10.1038/nrm1154>.
7. Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;(95):S33-36. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09505.x>.
8. Dorsch O. Use of cinacalcet in a patient on long-term dialysis with end-stage renal failure and refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):637-640. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl547>.
9. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(2):627-635. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057273>.
10. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):6-11. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12352>.

11. Nakashima D, Takama H, Ogasawara Y, et al. Effect of cinacalcet hydrochloride, a new calcimimetic agent, on the pharmacokinetics of dextromethorphan: in vitro and clinical studies. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(10):1311-1319. <https://doi.org/10.1177/0091270007304103>.
12. Jacques Rottembourg, Pablo Ureña-Torres, Daniel Toledano et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimosa study. *Clinical Kidney Journal.* Volume 12, Issue 6, December 2019:871-879. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz021>.
13. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
14. Yang Xu, Marie Evans, Marco Soro, Peter Barany, Juan Jesus Carrero. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal.* Volume 14, Issue 10, October 2021: 2213-2220. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab006>.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [published correction appears in *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1]. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
16. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2305-2314. doi: 10.2215/CJN.02110310.
17. Nakayama K, Nakao K, Takatori Y, et al. Long-term effect of cinacalcet hydrochloride on abdominal aortic calcification in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013 Dec 18;7:25-33. doi: 10.2147/IJNRD.S54731.
18. Tsuruta Y, Ohbayashi T, Fujii M, et al. Change in coronary artery calcification score due to cinacalcet hydrochloride administration. *Ther Apher Dial.* 2008 Oct;12 Suppl 1:34-7. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00629.x.
19. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2.
20. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219.
21. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010 Sep;78(6):578-89. doi: 10.1038/ki.2010.167.
22. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1793-800. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x.
23. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 May 7;10(5):791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.
24. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436.
25. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun;26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
26. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):846-56. doi: 10.1038/ki.2014.349.



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>

Research Article

N. Stepanova^{1,2}, A. Rysyev³, O. Rusyn⁴, T. Ostapenko⁵,
L. Snisar^{1,2}, O. Kompaniets¹, M. Kolesnyk¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03

High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study

¹State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

²Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Kyiv, Ukraine

³Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital”, Odesa, Ukraine

⁴Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Lviv, Ukraine

⁵Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, Kolesnyk M. High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):22-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.

Abstract. A decline in high-density lipoprotein (HDL) has been observed in the general population of COVID-19 infected patients. However, little research has been devoted to this topic in hemodialysis (HD) patients and there is a general lack of data on the association between the baseline HDL level and COVID-19 outcomes in HD patients. The present study aimed to assess the association between baseline HDL levels and the risk of developing severe outcomes of COVID-19 infection in HD patients.

Methods. A total of 428 HD patients aged 55 (44-64) years and a dialysis vintage of 44 (21-76.6) months were enrolled in this multicenter propensity-score matched case-control study. After propensity-score matching (1:1), 142 COVID-19 infected HD patients were compared with 142 HD patients who had never been infected with COVID-19. Propensity scores were estimated with MedCalc software based on potential confounding variables (age, diabetes, dialysis vintage and cardiovascular events). Baseline HDL levels were obtained from electronic health records of the patients (the last measurements were carried out before the COVID-19 onset). The endpoints of the study were COVID-19-related hospitalization, oxygen maintenance, and death.

The data were presented as the median and the interquartile ranges [Me (Q25-Q75)] and compared using the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests, as appropriate. The Spearman correlation test was used to assess the association between HDL and other markers. The multivariate logistic regression and the receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to evaluate the ability of HDL for predicting the severity of COVID-19 infection. The Cox regression analysis was used to determine the association between HDL and COVID-19-associated mortality.

Results. Among 142 patients infected with COVID-19, 40 patients (28%) patients were hospitalized, 34 patients (24%) needed oxygen supplements and 16 patients (11.3%) died. The baseline HDL level was significantly lower in the COVID-19 patients compared with the non-infected patients (1.22 (0.97-1.59) vs 1.52 (1.08-1.85) mmol/L, $p = 0.011$). Moreover, the baseline HDL level was significantly negatively associated with CT findings of pulmonary involvement ($r = -0.76$, $p < 0.0001$) and had a strong inverse correlation with serum C-reactive protein ($r = -0.42$, $p = 0.0002$) and D-dimer ($r = -0.65$, $p < 0.0001$). The multivariate logistic regression analysis demonstrated that HD patients with HDL concentration < 1.22 mmol/l have 3 times higher risk of COVID-19 infection (OR 2.8; 95% CI 1.2; 6.5, $p = 0.003$). In the Cox regression analysis adjusted for the patients' age, diabetic status, dialysis vintage and cardiovascular events, low HDL level (< 1.22 mmol/L) was found to be associated with COVID-19-related mortality in the HD patients ($\chi^2 = 9.2$, $p = 0.002$).

Conclusions. Baseline low HDL-C level was independently associated with COVID-19 morbidity, severity and mortality in HD patients.

Key words: COVID-19, hemodialysis, high-density lipoprotein, predictors, morbidity, mortality.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest

© Stepanova N., Rysyev A., Rusyn O., Ostapenko T., Snisar L., Kompaniets O., Kolesnyk M., 2022.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net

Article history:

Received November 05, 2021

Received in revised form

November 10, 2021

Accepted November 13, 2021



© Степанова Н., Рисев А., Русин О., Остапенко Т., Снісар Л., Компанієць О., Колесник М., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98:578.834]-036.8

Н. Степанова^{1,2}, А. Рисев³, О. Русин⁴, Т. Остапенко⁵, Л. Снісар^{1,2}, О. Компанієць¹, М. Колесник¹

Ліпопротеїди високої щільності та клінічні наслідки COVID-19 у хворих, які лікуються методом гемодіалізу: багатоцентрове дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

²Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Київ, Україна

³Медичний центр ТОВ «Лінк-Медитал», Одеса Україна

⁴Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Львів, Україна

⁵Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. *Останні клінічні дослідження свідчать про суттєвий взаємозв'язок між концентрацією ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та COVID-19 у загальній популяції хворих. Однак мало що відомо з цієї проблеми у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). Метою нашої роботи було визначити взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ, ризиком інфікування SARS-CoV-2 та розвитком тяжких клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів.*

Методи. *Загалом 428 ГД пацієнтів у віці 55 (44-64) років і тривалістю ГД 44 (21-76,6) місяців були залучені до цього багатоцентрального дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією. Після псевдорандомізації (1:1), демографічні та клінічні дані 142 ГД пацієнтів з COVID-19 порівнювали з даними 142 ГД пацієнтів, які ніколи не були інфіковані COVID-19. Псевдорандомізація проведена за допомогою програмного забезпечення MedCalc на основі потенційних коваріат (вік, цукровий діабет, тривалість діалізу та серцево-судинні події). Базові рівні ЛПВЩ були отримані з електронних медичних карт пацієнтів (останні вимірювання до початку пандемії COVID-19). Кінцевими точками дослідження були госпіталізація через COVID-19, необхідність кисневої підтримки та смерть.*

Дані були представлені як медіана та інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)] та порівняні за допомогою тестів Манна-Уїтні або Краскела-Уолліса, відповідно. Тест кореляції Спірмена використовували для оцінки зв'язку між ЛПВЩ та іншими маркерами. Багатовимірну логістичну регресію та ROC аналіз було проведено для оцінки здатності ЛПВЩ прогнозувати тяжкість перебігу COVID-19. Регресійний аналіз Кокса використовувався для визначення зв'язку між ЛПВЩ і COVID-19-асоційованою смертністю.

Результати. *Серед 142 пацієнтів, інфікованих COVID-19, 40 пацієнтів (28%) були госпіталізовані, 34 пацієнти (24%) потребували кисневої підтримки та 16 пацієнтів (11,3%) померли. Базовий рівень ЛПВЩ був значно нижчим у пацієнтів з COVID-19 порівняно з неінфікованими пацієнтами (1,22 (0,97-1,59) проти 1,52 (1,08-1,85) ммоль/л, $p = 0,011$). Крім того, вихідний рівень ЛПВЩ мав сильний зворотний кореляційний зв'язок з результатами КТ щодо ураження легень ($r = -0,76$, $p < 0,0001$), С-реактивним білком сироватки ($r = -0,42$, $p = 0,0002$) та Д-димером крові ($r = -0,65$, $p < 0,0001$). Багатофакторний логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що ГД пацієнти з концентрацією ЛПВЩ $< 1,22$ ммоль/л мають у 3 рази вищий ризик інфікування COVID-19 (OR 2,8; 95% CI 1,2; 6,5, $p = 0,003$). За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірно вищий ризик смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів з концентрацією ЛПВЩ $< 1,22$ ммоль/л ($2 = 9,2$, $p = 0,002$).*

Висновки. *Вихідний низький рівень ЛПВЩ незалежно асоціюється з захворюваністю, тяжкістю та смертністю хворих на COVID-19.*

Ключові слова: COVID-19, гемодіаліз, ліпопротеїди високої щільності, предиктори, захворюваність, смертність.

Вступ. Коронавірусна хвороба 19 (COVID-19) оголошена глобальною пандемією, яка нараховує понад 5 мільйонів смертельних випадків в усьому світі [1]. Найвищий ризик захворюваності та смерт-

ності, асоційованої з COVID-19, визначається у літніх людей, хворих на цукровий діабет та пацієнтів з імунною дисфункцією, хронічною хворобою нирок (ХХН) та/або серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [2, 3]. Хворі на ХХН ВД ст, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), мають високий ризик розвитку несприятливих наслідків COVID-19 оскільки значна частина з них є людьми похилого віку з високою поширеністю супутніх захворювань [4-8], що не тільки збільшує ризик зараження, але й формування небезпечних для життя ускладнень COVID-19 [3, 9, 10]. Не зважаючи на нещодавно опублікова-

Степанова Наталя Михайлівна

nmstep@ukr.net

ні дані щодо більш низької поширеності основних клінічних проявів COVID-19, таких як лихоманка, пневмонія та сухий кашель, у ГД пацієнтів порівняно з загальною популяцією SARS-CoV-2 інфікованих хворих та безсимптомний перебіг хвороби у понад 25% з них, рівень смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів становить близько 30%, що у 20 разів перевищує такий серед загальної популяції [5, 9, 10]. Зазначені статистичні дані більш тяжких клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів порівняно з загальною популяцією обумовлені, перш за все, взаємодією низки загальних клінічних проявів з коморбідністю, анемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, адекватністю та тривалістю діалізу [5, 11, 12].

Останні клінічні дослідження свідчать про суттєвий взаємозв'язок між концентрацією ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та COVID-19 [13, 14]. Продемонстровано, що рівень ЛПВЩ у сироватці крові SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів був статистично значущо нижчим ніж у здорових осіб [15]. Крім того, концентрація ЛПВЩ впливала на тривалість виділення вірусу, що передбачало ризик COVID-19-асоційованої госпіталізації [16] та була значно нижчою у тяжкохворих і померлих пацієнтів порівняно з легкою формою COVID-19 [17, 18]. Проте, усі опубліковані дослідження базуються на даних, отриманих вже після появи клінічних ознак COVID-19, а середня тривалість спостереження за інфікованими SARS-CoV-2 пацієнтами не перевищувала 90 днів. Тобто, до цього часу залишається невідомим взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ до інфікування, тяжкістю клінічних проявів COVID-19 та ризиком смерті. Слід зазначити, що усі вище викладені дані отримані у дослідженнях загальної популяції SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів, тоді як взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ та наслідками COVID-19 у популяції ГД пацієнтів не вивчався. Більше того, на відміну від загальної популяції, у ГД пацієнтів не продемонстровано вплив референтного значення ЛПВЩ на зниження серцево-судинних подій [19], що може свідчити про порушення функцій ЛПВЩ у зазначеної категорії хворих та відсутність взаємозв'язку з COVID-19.

Метою нашої роботи було визначити взаємозв'язок між концентрацією ЛПВЩ, ризиком інфікування SARS-CoV-2 та розвитком тяжких клінічних наслідків COVID-19 у хворих на ХХН V ГД.

Пацієнти та методи. Нами проведено багаточентрове когортне дослідження випадок-контроль, до якого залучено медичну документацію 428 ГД пацієнтів з різних регіонів України (Київ, Одеса, Львів, Запоріжжя) у період з березня 2020 року по листопад 2021 року. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол No 2 від 6.04.21). Враховуючи ретроспективний дизайн дослідження, інформовані письмові згоди хворих не надавали.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 3-х місяців, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів до початку спостереження та/або інфікування SARS-CoV-2 та наявність повної медичної інформації.

У якості можливого предиктора ризику інфікування SARS-CoV-2 та негативних клінічних наслідків COVID-19 розглядали вихідний рівень ЛПВЩ, який був отриманий з електронних медичних карт ГД пацієнтів (останнє вимірювання до березня 2020 року). Окрім демографічної характеристики пацієнтів та рутинних клініко-лабораторних показників (Kt/V, індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон), до електронної бази даних вносили результати дослідження Д-димеру та комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітини інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів. Для зменшення систематичної похибки під час відбору випадок-контроль, отримані дані COVID-19 позитивних ГД пацієнтів порівнювали з такими COVID-19 негативних пацієнтів використовуючи метод псевдорандомізації (propensity score matching) у співвідношенні 1:1. Коваріати підбору пацієнтів включали вік, стать, тривалість ГД та наявність серцево-судинних захворювань (ССЗ). Період спостереження після інфікування SARS-CoV-2 варіював від 3 до 20 місяців та у середньому склав 7 (4,1-15,4) місяців. STROBE блок-схема дослідження представлена на рис. 1.

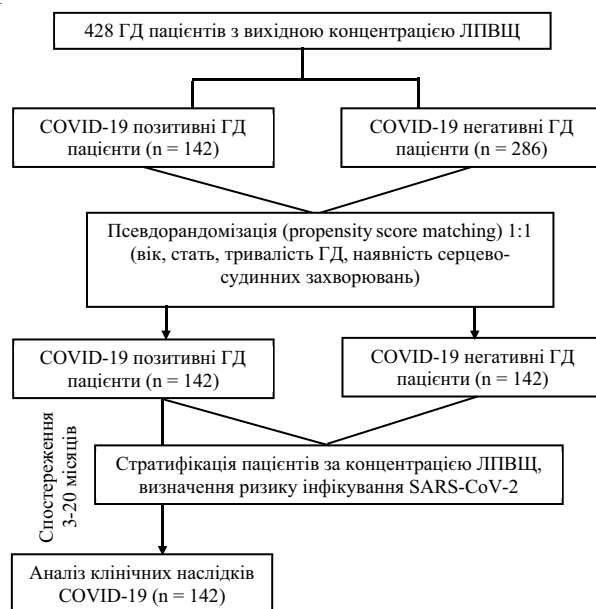


Рис. 1. STROBE діаграма дослідження випадок-контроль з псевдорандомізацією.

Кінцевими точками дослідження були:

- захворюваність на COVID-19;
- госпіталізація з приводу COVID-19 та необхідність кисневої підтримки;
- COVID-19-асоційована смертність.

Розповсюдженість ураження легень у пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією оцінювали на основі даних КТ грудної клітини за загальноновизнаною градацією: 1 означає ураження легень менше 5%, 2 – ураження 5–25% легень, 3 – 26–49% легень, 4 – ураження 50–75% легень та 5 – ураження понад 75% легеневої тканини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Псевдорандомізацію проводили за допомогою інструменту Case-Control Matching, доступного у програмі MedCalc.

Дані представлені як медіана та інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)] та порівняні за допомогою тесту Манна-Уїтні або Краскела-Уолліса. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту.

Для оцінки зв'язку між ЛПВЩ та іншими маркерами використовувався кореляційний тест Спірмена. Прогностичну значущість ЛПВЩ у SARS-CoV-2 інфікуванні та тяжкості перебігу COVID-19 визначали за допомогою багатоваріантної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) і 95% довірчих інтервалів (CI). Порогове значення

ЛПВЩ для прогнозування негативних наслідків COVID-19 визначали за допомогою ROC аналізу.

Взаємозв'язок вихідного рівня ЛПВЩ з COVID-19-асоційованою смертністю оцінювали за допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса.

Результати. Серед включених до аналізу медичних даних 428 ГД пацієнтів, було 142 (33,2%) хворих, інфікованих SARS-CoV-2 та 286 (66,8%) пацієнтів, які мали негативний результат ПЛР-тесту на час завершення дослідження. Порівняно з загальною групою COVID-19 негативних ГД пацієнтів, пацієнти з COVID-19 були старшого віку (56 (45-62) проти 51 (40-57) років, $p = 0,04$), мали більшу кількість хворих на цукровий діабет ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,03$) та статистично значущо довшу тривалість лікування ГД (45 (29-90) проти 36 (19,5-63,5) місяців, $p = 0,002$). Після псевдорандомізації (1:1) з підбором COVID-19 негативних хворих за віком, статтю, тривалістю ГД, та наявністю ССЗ, до дослідження включили 284 пацієнти.

Як продемонстровано у таблиці 1, до інфікування SARS-CoV-2, ГД пацієнти групи COVID-19 мали вищі показники артеріального тиску та концентрації С-реактивного білку (СРБ) крові, нижчі рівні гемоглобіну та адекватності діалізу за показником Kt/V.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів до інфікування SARS-coV-2

Показник	COVID-19 позитивні ГД пацієнти (n = 142)	COVID-19 негативні ГД пацієнти (n = 142)	p значення
Чоловіча стать, n (%)	84 (59,1%)	78 (62,2%)	0,38
Вік, роки	56 (45-62)	54 (44-64)	0,86
Діабет, n (%)	46 (32,4%)	43 (30,3%)	0,81
Тривалість лікування ГД, місяці	45 (29-90)	44 (22-72)	0,41
Kt/V	1,3 (1,3-1,4)	1,4 (1,3-1,5)	0,002
ІМТ, кг/м ²	26,6 (23,0-30,1)	25,0 (22,3-29,4)	0,41
Гемоглобін, г/л	96 (87-106)	98 (89,7-110)	0,003
Систолічний АТ, мм рт ст	146 (125-152)	135 (128-145)	<0,0001
Діастолічний АТ, мм рт ст	85 (80-95)	78 (73-90)	<0,0001
ПТГ, пг/мл	317 (124-628)	313 (160-591)	0,62
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,78 (1,58-2,01)	1,6 (1,34-1,97)	0,06
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,24 (2,1-2,2,34)	2,27 (2,14-2,39)	0,17
СРБ, мг/л	32,2 (17,97-56,1)	3,02 (2,6-5,1)	<0,0001

Примітки: Kt/V – кліренс сечовини, АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, ІМТ – індекс маси тіла, ПТГ – паратгормон, СРБ – С-реактивний білок крові.

Аналіз показників ліпідограми продемонстрував статистично значущо нижчу концентрацію ЛПВЩ

та, відповідно, підвищений індекс атерогенності у хворих, які були інфіковані SARS-CoV-2 (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного профілю ГД пацієнтів до інфікування SARS-CoV-2

Показник	COVID-19 позитивні ГД пацієнти (n = 142)	COVID-19 негативні ГД пацієнти (n = 142)	p значення
Загальний холестерин, ммоль/л	4,68 (3,99-5,43)	4,65 (5,03-515)	0,53
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 (0,97-1,59)	1,50 (1,08-1,85)	0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	2,94 (1,90-3,76)	2,71 (1,80-3,35)	0,51
Тригліцериди, ммоль/л	1,78 (0,91-2,1)	1,3 (1,06-2,0)	0,39
Індекс атерогенності	2,52 (1,95-3,6)	2,11 (1,50-3,1)	0,02

З метою визначення предикторів захворюваності на COVID-19, до багатофакторного логістичного регресійного аналізу були включені усі доступні демографічні та клініко-лабораторні показники пацієнтів. Аналіз продемонстрував, що цукровий діабет (OR 3,4; 95% CI 1,3; 4,9, $p = 0,001$), тривалість лікування ГД (OR 1,2; 95% CI 1,09; 2,7, $p = 0,01$), підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску (OR 1,17; 95% CI 1,03; 3,3, $p = 0,02$), а також зниження ЛПВЩ (OR 2,8; 95% ДІ 1,2; 6,5, $p = 0,003$) є незалежними факторами ризику інфікування SARS-CoV-2 у ГД пацієнтів.

Аналіз ROC кривої продемонстрував, що у разі визначення концентрації ЛПВЩ $\leq 1,22$ ммоль/л можна прогнозувати тяжкий перебіг COVID-19 у ГД пацієнтів (площа під ROC кривою 0,83 (95% ДІ 0,76; 0,89), $p < 0,0001$; чутливість тесту 93,7% і специфічність 63,2%) (рис. 2).

Протягом середнього періоду спостереження 7 (4,1-15,4) місяців, 108 (76%) із 142 інфікованих SARS-CoV-2 ГД хворих не потребували кисневої підтримки, 40 (28%) пацієнтів були госпіталізовані, 34 (24%) пацієнти потребували кисневої підтримки і 16 (11,3%) пацієнтів померли. Розповсюдженість ураження легень за результати КТ грудної клітини майже в усіх ГД пацієнтів (99,3%) складала від 2 до 4 балів (5%-75%) і лише у 2 пацієнтів ураження легень було оцінено у 5 балів (понад 75%).

Базовий (вихідний) рівень ЛПВЩ мав сильний зворотний кореляційний зв'язок з тяжкістю ураження легень (рис. 3) та, відповідно, був статистично значущо нижчим у пацієнтів з необхідністю кисневої підтримки та померлих у порівнянні з легким перебігом COVID-19 (рис. 4).

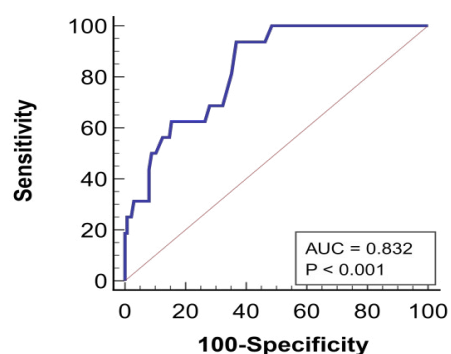


Рис. 2. ROC крива для визначення порогового значення вихідного рівня ЛПВЩ для прогнозування негативних клінічних наслідків COVID-19 у ГД пацієнтів.

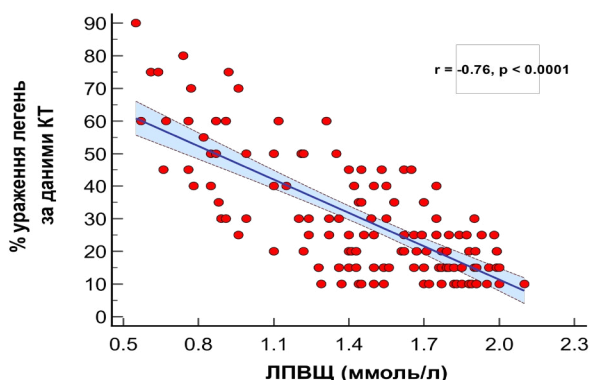


Рис. 3. Взаємозв'язок між % ураження легень за даними КТ та вихідним рівнем ЛПВЩ у ГД пацієнтів.

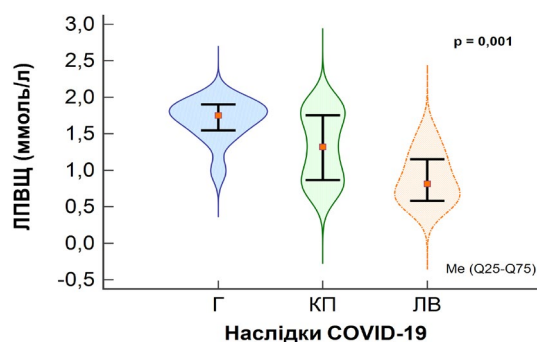


Рис. 4. Вихідна концентрація ЛПВЩ ГД пацієнтів, стратифікованих за клінічними наслідками COVID-19 (Краскел-Уолліс тест).

Примітки: Г – COVID-19-асоційована госпіталізація без необхідності кисневої підтримки, КП – пацієнти з необхідністю кисневої підтримки, ЛВ – летальний випадок.

Крім того, рівень ЛПВЩ негативно корелював із сироватковими концентраціями СРБ ($r = -0,42$, $p = 0,0002$) та D-димеру (рис. 5).

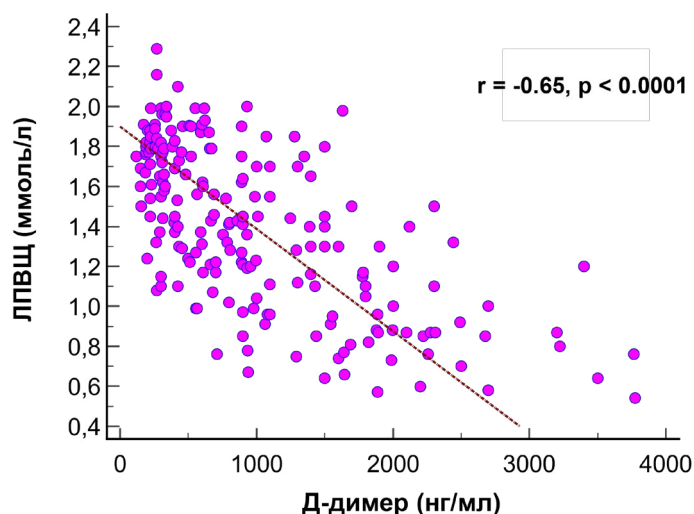


Рис. 5. Взаємозв'язок між концентраціями ЛПВЩ та D-димеру крові ГД пацієнтів інфікованих SARS-CoV-2.

У багатофакторному логістичному регресійному аналізі з поправкою на вік, стать, діабет та тривалість лікування ГД виявлено, що вихідний рівень ЛПВЩ був статистично значущо асоційований з госпіталізацією через COVID-19 (OR 2,4, 95% ДІ 1,19; 4,7, $p = 0,001$) та смертністю (OR 3,1, 95% ДІ 1,28; 5,6, $p = 0,008$) ГД пацієнтів.

Для аналізу виживаності ГД пацієнтів залежно від концентрації ЛПВЩ, ми класифікували вихідний рівень ЛПВЩ відповідно до результатів ROC аналізу: $<1,22$ ммоль/л та $\geq 1,22$ ммоль/л. За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірно вищий ризик смертності від COVID-19 у ГД пацієнтів з концентрацією ЛПВЩ $<1,22$ ммоль/л (рис. 6).

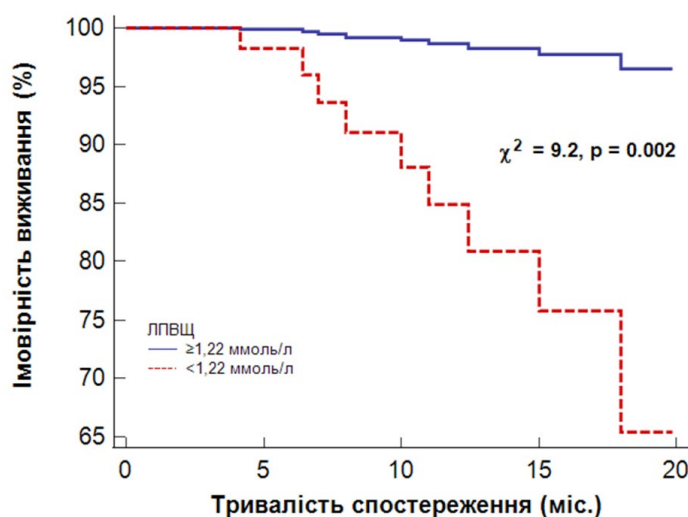


Рис. 6. Виживаність SARS-CoV-2 інфікованих ГД пацієнтів залежно від вихідного рівня ЛПВЩ.

Обговорення. На сьогоднішній день опублікована значна кількість досліджень, які демонструють взаємозв'язок ЛПВЩ з тяжкістю та негативними наслідками COVID-19 у загальній популяції хворих [13, 14, 17, 18, 20, 21]. Проте, наскільки нам відомо, це дослідження є першим за участю когорти ГД пацієнтів, де аналізувався вихідний рівень ЛПВЩ (до інфікування SARS-CoV-2), а не визначений під час госпіталізації з приводу

COVID-19, як у попередніх дослідженнях. Результати нашого дослідження вперше демонструють, що ГД пацієнти з концентрацією ЛПВЩ $<1,22$ ммоль/л мають майже у 3 рази вищий ризик інфікування SARS-CoV-2. Рівень ЛПВЩ до інфікування SARS-CoV-2 статистично значущо відрізняється між госпіталізованими ГД пацієнтами, хворими з необхідністю кисневої підтримки та померлими від COVID-19. Низька концентрація ЛПВЩ у ГД

пацієнтів асоційована з тяжким ураженням легень за даними КТ грудної клітини, підвищенням СРБ та Д-димеру крові. Більше того, зниження ЛПВЩ <1,22 ммоль/л є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 та COVID-19-асоційованої смертності, незалежно від віку, статі, наявності діабету та тривалості лікування ГД.

Відомо, що нормальний рівень ЛПВЩ асоційований із зниженням серцево-судинних подій у загальній популяції хворих [22, 23]. ЛПВЩ мають протиатеросклеротичні властивості, включаючи зворотний транспорт холестерину, інгібування окислення ліпопротеїдів низької щільності, секрецію цитокінів макрофагами, експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах і стимуляцію оксиду азоту для сприяння вазодилатації [23, 24]. Крім того, ЛПВЩ безпосередньо інгібують експресію NF- κ B в макрофагах, знижуючи CD40 [20]. Проте, нещодавні дослідження надали чіткі докази відсутності зв'язку між референтним значенням ЛПВЩ і зниженням серцево-судинних подій у діалізній популяції [19], що свідчить про можливе порушення функції ЛПВЩ у ГД пацієнтів. Саме тому, визначений у загальній популяції взаємозв'язок ЛПВЩ з COVID-19 потребував індивідуалізованого аналізу у когорті ГД пацієнтів.

Відомо, що бактеріальні, грибові та паразитарні інфекції призводять до змін рівня ліпідів у плазмі крові пацієнтів [25]. Слід зазначити, що вірусні інфекції, такі як ВІЛ та Епштейна-Барр вірус, також впливають на рівень ліпідів у плазмі крові знижуючи рівень ЛПВЩ. Продемонстровано, що чим більшим є ступінь тяжкості інфекції, тим більше знижується рівень ЛПВЩ [25, 26]. Нашими попередніми дослідженнями визначено, що зниження ЛПВЩ у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу асоційовано з інтраперитонеальним запаленням та втратою діалізної техніки [27, 28]. Крім того, численні дослідження показали, що ступінь зниження ЛПВЩ асоціюється з рівнем смертності у пацієнтів з тяжкою пневмонією та сепсисом [29, 30]. Аналогічно до вище зазначених даних, зниження рівня загального холестерину та ЛПВЩ з підвищенням тригліцеридів спостерігається і у пацієнтів з COVID-19 [26, 31]. Проте, у нашій когорті інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів концентрація тригліцеридів мала тенденцію до підвищення, але достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

Нещодавно опубліковані дані патологоанатомічних досліджень засвідчили, що ушкодження легень хворих на COVID-19 спричинено піроптозом та апоптозом ендотеліальних клітин [32]. Дисліпідемія є важливим фактором, що призводить до ендотеліальної дисфункції, тоді як зниження рівня холестерину зменшує ступінь ушкодження судин, тим самим захищаючи цілісність ендотеліальних клітин від SARS-CoV-2. Дані Біобанку Великобританії продемонстрували, що кожен 0,26

ммоль/л підвищення рівня ЛПВЩ у сироватці крові відповідало 10% зниження ризику зараження SARS-CoV-2 після коригування з урахуванням віку, статі, ожиріння, гіпертонії, цукрового діабету 2 типу та захворювання коронарних артерій [33]. Більше того, аналогічно з отриманими нами результатами, у загальній популяції хворих з COVID-19, зниження рівня ЛПВЩ асоціювалось зі зниженням шансів інфікування SARS-CoV-2 [33]. Слід зазначити, що у цьому дослідженні COVID-19 позитивні пацієнти мали дуже низькі рівні ЛПВЩ (0,7 ммоль/л) порівняно з групою контролю (1,56 ммоль/л), що узгоджується з результатами нашого дослідження.

Насамкінець, отримані нами результати щодо зворотного взаємозв'язку концентрацій ЛПВЩ з СРБ та Д-димером підтверджуються чисельною кількістю наукових досліджень за участю загальної популяції [14, 18, 20, 26, 31] та вказує на здатність ЛПВЩ перешкоджати запаленню і, таким чином, мати захисний ефект проти COVID-19. В нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні продемонстровано, що інфузія рекомбінантних ЛПВЩ зменшувала запалення і кількість бактерій та покращувала виживаність тварин з сепсисом [34]. Більше того, стаціонарне застосування статинів було пов'язано зі значним зниженням смертності серед пацієнтів з COVID-19, особливо пацієнтів з цукровим діабетом [35]. Ці результати підтверджують необхідність проведення рандомізованих клінічних досліджень і можливість безпечного застосування статинів у хворих на COVID-19 як у загальній, так і ГД популяціях.

Незважаючи на методологічно обґрунтований дизайн, наше дослідження має певні обмеження. По-перше, концентрації ЛПВЩ, визначені до інфікування SARS-CoV-2, були отримані в будь-який момент протягом попереднього року; тому ми не змогли встановити близькість цих даних до клінічної події. По-друге, відносно невеликий об'єм вибірки та відсутність чіткої оцінки коваріат негативних клінічних наслідків COVID-19 обмежують якість отриманих результатів.

Висновки. Аналогічно загальній популяції хворих на COVID-19, низький рівень ЛПВЩ у ГД пацієнтів асоціюється з негативними клінічними наслідками COVID-19:

- ГД хворі з концентрацією ЛПВЩ <1,22 ммоль/л мають майже у 3 рази вищий ризик інфікування SARS-CoV-2;
- рівень ЛПВЩ до інфікування SARS-CoV-2 статистично значущо відрізняється між госпіталізованими ГД пацієнтами, хворими, які потребували кисневої підтримки та померлими від COVID-19;
- низька концентрація ЛПВЩ у ГД пацієнтів асоційована з тяжким ураженням легень за даними КТ грудної клітини, підвищенням СРБ та Д-димеру крові;

- зниження ЛПВЩ <1,22 ммоль/л є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 та COVID-19-асоційованої смертності, незалежно від віку, статі, діабетичного статусу та тривалості лікування ГД.

Подальші рандомізовані дослідження необхідні для визначення ролі ЛПВЩ у клінічних наслідках COVID-19 та можливості безпечного застосування статинів у SARS-CoV-2 інфікованих ГД пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література (References):

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Dec 06]. Available from: <https://covid19.who.int>.
2. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
3. Dudar I, Krasnyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al. COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;2(70):38–47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
4. 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 Dialys*. 2021;4(72):67–77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.
5. Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Yoshihiro O, Hanafusa N, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther*. 2021;7(1):59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.
6. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N, et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1815-1823. doi: 10.1681/ASN.2020040534.
7. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebed L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
8. Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;4(72):36–43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
9. Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebed L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
10. Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2021;43(1):1394-1407. doi: 10.1080/0886022X.2021.1986408.
11. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
12. Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, Mehta K. Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. *Indian J Nephrol*. 2021;31(5):442-448. doi: 10.4103/ijn.IJN_377_20.
13. Agouridis AP, Pagkali A, Zintzaras E, Rizos EC, Ntzani EE. High-density lipoprotein cholesterol: A marker of COVID-19 infection severity? *Atheroscler Plus*. 2021;44:1-9. doi: 10.1016/j.athplu.2021.08.007.
14. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9.
15. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011433. doi: 10.1161/JAHA.118.011433.

Інформація про внесок кожного учасника.

Степанова Н.М.: ідея дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та літературне редагування рукопису;

Рисєв А.В.: курація пацієнтів, аналіз літературних джерел, формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів;

Русин О.І., Остапенко Т.І., Снісар Л.М. та Компанієць О.Л.: курація пацієнтів, формування та робота з базою даних;

Колесник М.О.: керівництво роботою та затвердження фінальної версії рукопису.

16. *Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, Batty GD.* Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 1;117(35):21011-21013. doi: 10.1073/pnas.2011086117.
17. *Wang G, Deng J, Li J, Wu C, Dong H, Wu S, et al.* The Role of High-Density Lipoprotein in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:720283. doi: 10.3389/fphar.2021.720283.
18. *Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al.* Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):519. doi: 10.1186/s12879-020-05242-w.
19. *Silbernagel G, Genser B, Drechsler C, Scharnagl H, Grammer TB, Stojakovic T, et al.* HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):484-92. doi: 10.1681/ASN.2013080816.
20. *Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X.* Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virology.* 2021;18(1):157. doi: 10.1186/s12985-021-01604-1.
21. *Huang S, Zhou C, Yuan Z, Xiao H, Wu X.* The clinical value of high-density lipoprotein in the evaluation of new coronavirus pneumonia. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(2):153-156. doi: 10.17219/acem/130606.
22. *Li X, Guan B, Wang Y, Tse G, Zou F, Khalid BW, et al.* Association between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality in the general population of northern China. *Sci Rep.* 2019 Oct 8;9(1):14426. doi: 10.1038/s41598-019-50924-4.
23. *Holzer M, Schilcher G, Curcic S, Trieb M, Ljubojevic S, Stojakovic T, et al.* Dialysis modalities and HDL composition and function. *JASN.* 2015;26(9) 2267-2276. doi: 10.1681/ASN.2014030309.
24. *Demikhova N, Lidiya C, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O.* The relationship between lipid metabolism and the level of albuminuria with single nucleotide polymorphism - 204a>c [rs 3808607] cyp7a1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 26(3):253-261doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
25. *Feingold KR.* The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. *J Lipid Res.* 2021;62:100067. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100067.
26. *Deniz O, Tozkoparan E, Yaman H, Cakir E, Gumus S, Ozcan O, et al.* Serum HDL-C levels, log (TG/HDL-C) values and serum total cholesterol/HDL-C ratios significantly correlate with radiological extent of disease in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Biochem.* 2006 Mar;39(3):287-92. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.01.015.
27. *Stepanova N, Driianska V, Savchenko S.* Dyslipidemia and Intraperitoneal Inflammation Axis in Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Pilot Study. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6(1):35-42. doi: 10.1159/000503632.
28. *Stepanova N, Burdeyna O.* Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664.
29. *Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, Duranteau J, Montravers P, Schwendeman A, et al.* High-density lipoproteins during sepsis: From bench to bedside. *Crit Care.* 2020;24(1):1-11. doi: 10.1186/s13054-020-02860-3.
30. *Chien YF, Chen CY, Hsu CL, Chen KY, Yu CJ.* Decreased serum level of lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients with severe community-acquired pneumonia that required intensive care unit admission. *J Crit Care.* 2015;30(3):506-10. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.001.31.
31. *Hilser JR, Han Y, Biswas S, Gukasyan J, Cai Z, Zhu R, et al.* Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J Lipid Res.* 2021;62:100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061.
32. *Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, et al.* Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070.
33. *Scalsky RJ, Chen YJ, Desai K, O'Connell JR, Perry JA, Hong CC.* Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 infection in the UK Biobank. *PLOS ONE.* 2021;16(4):e0248602. doi: 10.1371/journal.pone.0248602.
34. *Tanaka S, Gen ve C, Zappella N, Yong-Sang J, Planesse C, Louedec L, et al.* Reconstituted High-density Lipoprotein Therapy Improves Survival in Mouse Models of Sepsis. *Anesthesiology.* 2020;132(4):825-838. doi: 10.1097/ALN.0000000000003155.
35. *Lohia P, Kapur S, Benjaram S, Cantor Z, Mahabadi N, Mir T, et al.* Statins and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with and without Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Cardiovascular Diabetology.* 2021;20(1):1-15. doi: 10.1186/s12933-021-01336-0.



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>

Research Article

Meriç Oruç¹, Ayşe Batirel¹, Sinan Trabulus²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.04

The value of urinalysis in predicting acute kidney injury and mortality in COVID-19 patients

¹University of Health Sciences, Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey

²Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul, Turkey

Citation:

Oruç M, Batirel A, Trabulus S. The value of urinalysis in predicting acute kidney injury and mortality in COVID-19 patients. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73):31-42. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.04.

Abstract. *Kidney involvement is frequent among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, kidney involvement is varied and mild kidney injury can easily go unnoticed. We aimed to investigate the urinalysis data of COVID-19 patients on admission and to explore the value of urinalysis in the prediction of acute kidney injury (AKI) and in-hospital mortality in patients with COVID-19.*

Methods. *The demographic, clinical and laboratory data of patients with confirmed COVID-19 were retrospectively collected from the electronic health records of the hospital. The outcomes were the development of AKI and in-hospital mortality.*

Results. *244 patients were included in the analysis. The mean age was 59.6 ± 13.7 and 65.2% of patients were male. Serum creatinine on admission was 0.86 (0.72-1.05) mg/dL. Glucosuria, proteinuria and hematuria were found in 36.1%, 22.9% and 22.1% of patients, respectively. AKI was detected in 63 patients (25.8%) at any time of hospitalization. According to multivariate analysis, AKI development was associated with higher WBC and decreased eGFR as well as with proteinuria on admission. During median 8 (IQR, 5-12) days of follow-up, 33 patients (13.5%) died. Older age, higher C-reactive protein levels and proteinuria on admission were also independent predictors of in-hospital mortality.*

Conclusion. *Proteinuria on admission was associated with the development of AKI and in-hospital mortality in patients with COVID-19. Urinalysis can be useful for early diagnosis of kidney damage before serum creatinine rise and mortality prediction in COVID-19 patients.*

Key words: *acute kidney injury, COVID-19, proteinuria, urinalysis.*

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

© Oruç M., Batirel A., Trabulus S., 2022.

Correspondence should be addressed to Meriç Oruç: mericozd@yahoo.com

Article history:

Received October 23, 2021

Received in revised form

December 09, 2021

Accepted December 10, 2021



© Оруч М., Батіре́л А., Ерабулу́с С., 2022

УДК: 616.61-008.6-036.11:[616.98:578.834]-036.8-037

Мерік Оруч¹, Айше Батіре́л¹, Сінан Трабулу́с²

Діагностична цінність аналізу сечі для прогнозування гострого пошкодження нирок і смертності у пацієнтів з COVID-19

¹Університет наук про здоров'я, навчальний госпіталь ім. Карталя Лютфі Кірдар, Стамбул, Туреччина

²Стамбульський університет Джеррапаша, Стамбул, Туреччина

Резюме. Ураження нирок часто діагностується у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19). Однак воно може не проявлятися клінічно і легко залишитися непоміченим. Це дослідження мало на меті дослідити дані аналізу сечі пацієнтів з COVID-19 під час надходження до стаціонару та визначити значення аналізу сечі для прогнозування гострого пошкодження нирок (ГПН) та госпітальної смертності у пацієнтів з COVID-19.

Методи. У цьому дослідженні ми ретроспективно аналізували демографічні, клінічні та лабораторні дані пацієнтів з підтвердженим COVID-19, які були отримані з електронних медичних пацієнтів. Наслідками, які підлягали аналізу були розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) та внутрішньолікарняна смертність.

Результати. До аналізу було включено 244 пацієнти, серед яких було 65,2% чоловіків. Середній вік становив $59,6 \pm 13,7$, медіана креатиніну сироватки на момент надходження становила 0,86 (0,72-1,05) мг/дл. Глюкозурія, протеїнурія та гематурія виявлені у 36,1%, 22,9% та 22,1% пацієнтів відповідно. ГПН було діагностовано у 63 пацієнтів (25,8%). За даними багатфакторного аналізу, розвиток ГПН був асоційований з підвищенням лейкоцитів і зниженням ШКФ, а також з рівнем протеїнурії під час госпіталізації. Протягом 8 (5-12) днів спостереження 33 пацієнти (13,5%) померли. Старший вік, більш високий рівень С-реактивного білку та протеїнурія на час госпіталізації були незалежними предикторами внутрішньолікарняної смертності.

Висновок. Протеїнурія була асоційована з розвитком ГПН та внутрішньолікарняною смертністю у пацієнтів з COVID-19. Аналіз сечі може бути корисним для ранньої діагностики ураження нирок до підвищення креатиніну сироватки і прогнозування смертності у пацієнтів з COVID-19.

Ключові слова: гостре ураження нирок, COVID-19, протеїнурія, аналіз сечі.

Introduction. In December 2019, a new strain of coronavirus was identified and officially named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1]. Clinical presentations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) can range from asymptomatic infection, influenza-like symptoms, and acute pneumonia to severe respiratory failure. Besides lungs, kidney involvement is also well defined [2].

Kidney involvement, defined both as urinary abnormalities and changes in kidney function, might be present in up to 75% of cases [3]. Because of the expression of the membrane-bound peptidase angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in tubular epithelia and podocytes and the known property of ACE2 as a facilitator of cell entry for SARS-CoV-2, it has been proposed that direct viral infection into the kidneys may account for some of the acute kidney injury (AKI) pathogenesis for patients with COVID-19 [4]. However, kidney involvement during COVID-19 disease may

have a broad clinical spectrum, and mild kidney injury can easily go unnoticed. Several studies have found a significant association between AKI and death among COVID-19 infected patients. Early detection of AKI would be beneficial to identify the patients to improve the clinical status of COVID-19 patients [4, 5].

Urine analysis may be useful to predict the development of AKI and mortality in COVID-19 patients. Multiple observational studies have reported the presence of proteinuria and hematuria in COVID-19 patients [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. However, at present, there have been relatively few studies focusing on urinalysis parameters except hematuria and proteinuria in COVID-19 patients [6, 9, 11].

In this study, we aimed to investigate the urinalysis data of COVID-19 patients on admission and to explore the value of urinalysis in the prediction of AKI and in-hospital mortality in patients with COVID-19.

Materials And Methods. Patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 between October 2 and December 25, 2020, were enrolled in this retrospective observational study. The diagnosis of COVID-19 was confirmed with at least one positive real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test result in cases admitted with symptoms, signs and findings (laboratory/radiological) suggestive of COVID-19, according to the national guidelines [13]. We excluded

Meric Oruc
mericozd@yahoo.com

the following patients; patients who were on regular hemodialysis, pregnant, who were transferred from the intensive care unit (ICU), who had urinary tract infection, or who had urethral catheters. For patients who had multiple qualifying hospital admissions, we included only the first hospitalization however outcomes were recorded according to the last hospitalization.

The source of medical records was OCTOMED (Kartal Dr.Lutfi Kirdar City Hospital Automation Program) electronic database system. The National Public Health Data Management System database was also used as an external data source, particularly to track the RT-PCR test results and to obtain data on previous creatinine values. We collected data for patient demographics, comorbidities, vital signs and laboratory test results on admission. Laboratory data consisted of measurements of white blood cell (WBC), lymphocyte, hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), serum glucose, urea, creatinine (SCr), albumin, sodium, potassium, chloride, calcium, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), ferritin, fibrinogen, D-dimer and creatinine kinase (CK) levels. The first value of laboratory data within 48 hours of hospital admission was taken. Additionally, peak and discharge creatinine values were also collected. IL-6 was taken once as the highest value during hospitalization. Furthermore, medications used for the treatment of COVID-19 were also recorded.

We additionally collected urinalysis with automated microscopy that was obtained within 48 hours after admission. The urine samples were collected in containers, transported and analyzed within 2 h of collection. The analyses were carried out on H-800 and FUS-200 automatic modular urine analyzers (Dirui Industry, Changchun, China). Further microscopic analysis of sediments was performed, if required.

Outcomes data were retrieved until January 10, 2020. By the time of this analysis, all patients had either died or had been discharged from the hospital. The primary outcome was the development of AKI and the secondary outcome was in-hospital mortality.

Study definitions. The date of hospital admission was accepted as the first day. Patients using antihypertensive drugs were accepted as hypertensive, while those using antidiabetic drugs were accepted as diabetic.

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula [14]. Decreased eGFR was defined as < 60 mL/min/1.73 m².

AKI on admission or during hospital stay was defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria as follows: stage 1, as an increase in SCr level by 0.3 mg/dL within 48 hours or 1.5 to 1.9 times increase in SCr from baseline within 7 days; stage 2, as 2 to 2.9 times increase in SCr within 7 days; stage 3, as 3 or more times increase in SCr within 7 days of initiation of renal replacement therapy (RRT) [15]. Patients were stratified according to the highest

AKI stage attained during their hospital stay. Available baseline value for each patient was taken as the mean outpatient value 7–365 days prior to admission [16]. If the baseline value of SCr was not available, the lowest value during hospitalization was taken [15]. We did not use the urine output criteria to define AKI as the documentation of urine output in the electronic health record was unavailable.

Renal glycosuria was defined in a person if blood glucose level rises higher than 170–200 mg/dL who doesn't have diabetes or if blood glucose level rises higher than 200–250 mg/dL who has type 2 diabetes mellitus and the filtered glucose load exceeds the capacity for tubular glucose reabsorption [17].

Proteinuria was defined as the presence of $\geq 1+$ on dipstick urinalysis. Trace proteinuria was considered negative. Microscopic hematuria was accepted as the presence of three or more erythrocytes per high-power field. Pyuria was also accepted as the presence of five or more leukocytes per high-power field.

The follow-up period started from the date of hospitalization and ended the day of discharge or in-hospital mortality.

Statistical analysis. Continuous data are presented as mean with standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR) in case of non-normal distribution. Categorical data are presented as percentages. For multiple group comparisons of categorical variables, the Chi-square test was used. Continuous variables were first analyzed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test and then were compared using the independent sample t-test or the Mann-Whitney U test, when appropriate. To explore the risk factors associated with AKI we performed logistic regression models, with adjustment for risk factors that differed between subjects who developed AKI and those who did not. Also, multivariate logistic regression analyses were used to estimate the risk factors associated with in-hospital mortality. We did not include associates of decreased eGFR (urea, creatinine, eGFR) and Hburia in our prediction models. Kaplan-Meier survival curve analysis was done to determine the correlation between proteinuria and in-hospital mortality and log-rank test was used for survival analysis. All tests were performed using SPSS for Windows, version 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Ethics. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Kartal Dr. Lutfi Kirdar City Hospital (approval date: 14.10.2020, approval number: 2020/514/187/15) and the Scientific Committee of the Ministry of Health (approval no: 2020-10-08T16_20_20). The study was conducted in accordance with the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2013.

Results. 695 patients have been hospitalized in infectious clinics with COVID-19 diagnosis in study time. Of these 695 patients, 244 patients were included in the analysis. The flow chart of the study is shown in Figure 1.

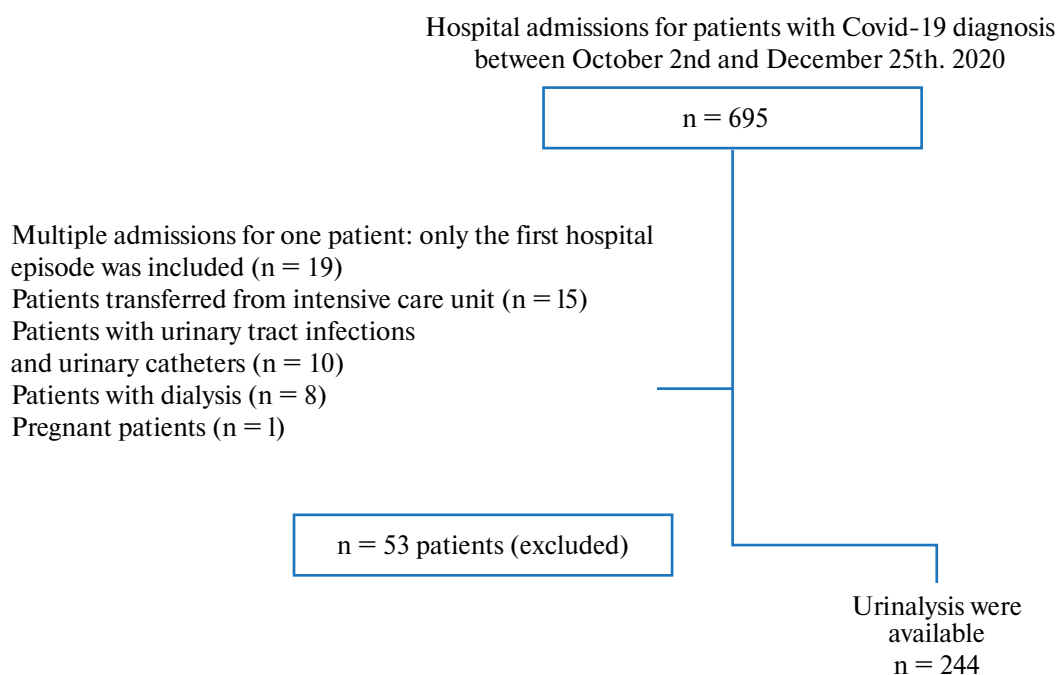


Fig. 1. Flow chart of the study cohort.

The mean age was 59.6 ± 13.7 and 65.2% of patients were male. The median time from diagnosis to hospital admission was 5.5 (IQR, 1-8) days. 130 patients (53.3%) had hypertension and 91 patients (37.3%) had diabetes mellitus. Thirty-seven (15.7%) patients were admitted with fever and 164 (67.2%) patients were admitted with oxygen saturation (SaO_2) $\leq 93\%$ in a resting state.

On admission of the 244 patients, median serum urea and SCr were 34 (IQR, 26.8-48) and 0.86 (0.72-1.05) mg/dL, respectively. $\text{eGFR} < 60$ mL/min per 1.73 m² was reported in 44 (18%) of patients. During hospitalization, the median peak SCr was 0.95 (IQR, 0.80-

1.25) mg/dL. The mean HbA1c of diabetic patients was $7.91 \pm 1.99\%$. Most of the patients (98.8%) had elevated CRP values at admission. IL-6 was available in 96 patients with a median value of 28.3 (IQR, 7.03-113.6) pg/mL.

Thirty-three patients (13.5%) were admitted with AKI. AKI was detected in 63 patients (25.8%) at any time of hospitalization including stage 1 in 41/63 (65.1%) patients, stage 2 in 7/63 (11.1%) patients, and stage 3 in 15/63 (23.8%) patients. Table 1 shows the baseline demographic and clinical characteristics and laboratory values of all patients and a comparison of the patients grouped according to the presence of AKI.

Table 1

The demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients stratified according to the presence of AKI

Variables	All patients (n=244)	No AKI (n=181)	AKI (n=63)	P
Age (years)	59.6 \pm 13.7	57.1 \pm 13.3	66.9 \pm 12.2	0.000
Gender (male,%)	65.2	62.9	71.4	0.276
HT (%)	53.3	53.6	73	0.000
DM (%)	37.3	32.6	50.8	0.010
Time diagnosis to admission (day)	5.5 (1-8)	6 (2-9)	3 (1-7)	0.012
Fever on admission (%)	15.2	14.4	17.5	0.566
sBP (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (110-130)	0.776
dBp (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-80)	70 (70-80)	0.226
SaO ₂ (%)	91 (89-94)	92 (89-94)	91 (88-93)	0.542
WBC (x10 ³ /μL)	6.6 (4.8-9.3)	6.3 (4.7-8.6)	7.4 (5.0-11.6)	0.046

Continuation of Table 1

Variables	All patients (n=244)	No AKI (n=181)	AKI (n=63)	P
Lymphocyte (x10 ³ /μL)	1.0 (0.62-1.3)	1.0 (0.7-1.4)	0.8 (0.6-1.3)	0.472
Hemoglobin (g/dL)	13.1 (12.0-14.1)	13.1 (12.4-14)	12.6(11.4-14.3)	0.089
Platelet (x10 ³ /μL)	207.0 (161.0-278.8)	208 (165-277.5)	200 (150-296)	0.806
Glucose (mg/dL)	133 (110-192.5)	128 (110-184)	136 (115-200)	0.284
Urea (mg/dL)	34 (26.8-48)	31 (25-40)	50 (33-78.5)	0.000
Creatinine (mg/dL)	0.86 (0.72-1.05)	0.8 (0.67-0.95)	1.14 (0.91-1.45)	0.000
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	89.4 (68.7-102.7)	95.6 (82-105.7)	61 (42.7-84.7)	0.000
Decreased eGFR (%)	16.8	7.2	44.4	0.000
Albumin (g/L)	3.5 (3.3-3.7)	3.5 (3.3-3.7)	3.5 (3.1-3.6)	0.260
Sodium (mEq/L)	137 (133-139)	137 (134-139)	135 (132-140)	0.058
Potassium (mEq/L)	4.3 (4-4.6)	4.3 (4-4.63)	4.1 (3.9-4.6)	0.081
Chloride (mEq/L)	98.8 ± 4.9	99.5 ± 4.5	97.5 ± 5.6	0.070
Calcium (mg/dL)	8.97 (8.75-9.27)	8.93 (8.72-9.29)	9.03 (8.81-9.24)	0.320
AST (U/L)	36 (26-55)	36.5 (27-55)	33 (25-59)	0.544
ALT (U/L)	30 (18-47.8)	31 (18-51)	22 (17-44)	0.113
LDH (U/L)	349 (276-448)	352 (277-444)	334.5 (255-463.8)	0.861
CRP (mg/L)	81.8 (44.3-137.6)	73 (39.6-128.6)	104 (60.4-178)	0.002
Ferritin (ng/mL)	493.3 (254.1-817.7)	489.3 (234.4-788.3)	502.1 (320.2-888.8)	0.219
Fibrinogen (mg/dL)	590.8 ± 155.9	580.4 ± 152.7	617.5 ± 162.1	0.302
D-Dimer (μg/L)	825 (537.5-1395)	780 (502.5-1277.5)	935 (637.5-2117.5)	0.023
CK (U/L)	99 (57-201)	94.5 (52.3-199)	108 (61-226)	0.382

Abbreviations. *ALT*: alanine aminotransferase; *AST*: aspartate aminotransferase; *CK*: creatinine kinase; *CRP*: C-reactive protein; *dBp*: diastolic blood pressure; *DM*: diabetes mellitus; *eGFR*: estimated glomerular filtration rate; *HT*: hypertension; *LDH*: lactate dehydrogenase; *SaO₂*: oxygen saturation; *sBP*: systolic blood pressure; *WBC*: white blood cell.

Compared with patients without AKI, patients who developed AKI were significantly older, had more comorbidities; hypertension and diabetes mellitus and were admitted to emergency in a shorter time after COVID-19 diagnosis. Moreover, patients with AKI had higher leukocytes, CRP and D-dimer values

than patients without AKI. The median value of serum urea, SCr, eGFR and percentage of decreased eGFR on admission were significantly higher in patients who developed AKI than patients who did not.

Urinalysis data of study patients are shown in Table 2.

Table 2

Urinalysis data obtained within 48 hours in patients with COVID-19

Variables	All patients n=244	No AKI n=181	AKI n=63	P
pH, median (IQR)	6 (5.5-6)	6 (6-6.5)	5.8 (5.5-6)	0.000
Specific gravity, median (IQR)	1019.5 (1012-1028)	1020 (1011-1028)	1018 (1013-1027)	0.977
Protein, n (%)				
0, negative or trace	188 (77.1)	150 (82.9)	38 (60.3)	0.000
1+	29 (11.9)	16 (8.8)	13 (20.6)	
2+~3+	27 (11)	15 (8.3)	12 (19.1)	
Blood, n (%)				
0, negative or trace	189 (77.5)	153 (84.5)	36 (57.1)	0.000
1+	26 (10.7)	17 (9.4)	9 (14.3)	
2+~3+	29 (11.8)	11 (6.1)	18 (28.6)	

Continuation of Table 2

Variables	All patients n=244	No AKI n=181	AKI n=63	P
Glucosuria, n (%)	88 (36.1)	64 (35.4)	24 (38.1)	0.697
Ketonuria, n (%)	38 (15.6)	28 (15.5)	10 (15.9)	0.939
Urine microscopy automated, n (%)				
White blood cells \geq 5/hpf	22 (9)	12 (6.6)	10 (15.9)	0.027
Red blood cells \geq 3/hpf	54 (22.1)	27 (14.9)	27 (42.9)	0.000
Epithelial cells*	39 (15.9)	31 (17.1)	9 (14.3)	0.600
Yeast cells*	9 (3.7)	8 (4.6)	3 (4.8)	0.783

Abbreviations. AKI: acute kidney injury; hpf: high power field. *if \geq 1 element/hpf is present.

The median pH value was 6 (IQR, 5.5-6) and the median urine-specific gravity was 1019.5 (IQR, 1012-1028). After excluding glycosuric patients, the median urine-specific gravity was 1017 (IQR, 1010-1023) in 156 patients. Glycosuria was found in 88 (36.1%) patients and the median blood glucose level at the time of urinalysis was 268 (IQR, 210.5-321.5) (data regarding blood glucose at the time of urinalysis in glycosuric patients were available in 48 patients). Only six patients of glycosuric patients (6/48, 12.5%) had a blood glucose value under the renal threshold defined. By urine dipstick, 189 patients (77.5%) had no heme and 188 patients (77.1%) had no proteinuria. The percentage of patients with proteinuria, hematuria and pyuria was

significantly higher in patients with AKI. In contrast, urine pH was significantly lower in patients with AKI than in patients without AKI.

Most patients received antiviral therapy (favipiravir, 93.4%; remdesivir, 5.3%), low-molecular-weight heparin (LMWH) (93.4%) and corticosteroid therapy (dexamethasone, 82.4%, pulse methylprednisolone, 33.6%). Patients with AKI received hydroxychloroquine treatment less frequently than those without AKI. However, the patients with AKI received more antibacterial therapies than patients without AKI. The treatments of the study patients; all patients and patients grouped according to the presence of AKI are shown in Table 3.

Table 3

The treatments of the patients stratified according to the presence of AKI

Variables	All patients n=244	No AKI n=181	AKI n=63	P
Treatment				
Antiviral, %	98.4	98.3	98.4	0.998
LMWH, %	93.4	95	88.9	0.091
Corticosteroid, %	91.4	90.6	93.7	0.605
O ₂ , %	74.2	72.9	77.8	0.449
Colchicine, %	34.8	33.7	38.1	0.528
Antibacterial, %	29.1	24.9	41.3	0.014
Hydroxychloroquine, %	27.5	30.9	17.5	0.039

Abbreviations. LMWH: low-molecular-weight heparin.

According to multivariate logistic regression analysis of risk factors on admission associated with the development of AKI in patients with COVID-19 are shown in Table 4.

Table 4

Multivariate logistic regression analysis of risk factors on admission associated with AKI development in patients with COVID-19

Variables	Multivariate		
	OR	95% CI	P
Age, years	1.026	0.995-1.059	0.105
Hypertension	1.562	0.669-3.651	0.303
Diabetes	1.159	0.527-2.546	0.714
Time diagnosis to admission, day	0.958	0.873-1.051	0.367

Continuation of Table 4

Variables	Multivariate		
	OR	95% CI	P
WBC (x103/ μ L)	1.000	1.000-1.000	0.028
Decreased eGFR	4.771	1.969-11.558	0.001
CRP (mg/dL)	1.003	0.999-1.008	0.188
D-Dimer (μ g/L)	1.000	1.000-1.000	0.901
Urine pH	0.468	0.215-1.019	0.056
Proteinuria	2.470	1.104-5.528	0.028
Hematuria	2.001	0.820-4.882	0.127
Pyuria	0.920	0.259-3.264	0.897

Abbreviations. CRP: C-reactive protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; WBC: white blood cell.

AKI development was associated with higher WBC and decreased eGFR as well as with proteinuria on admission.

During median 8 (IQR, 5-12) days of follow-up, thirty-five patients (14.3%) were admitted to the ICU and 33 patients (13.5%) died. Patients with AKI had significantly higher ICU admission and in-hospital

mortality rates than patients without AKI (39.5% vs. 5.5%, $P=0.000$; 38.1% vs. 5%, $P=0.000$). Five patients (7.9% of patients with AKI) required continuous renal replacement therapy (CRRT).

Comparison of the demographic, clinical, and laboratory characteristics on admission between patients who survived and who died were shown in Table 5.

Table 5

Comparison of the demographic, clinical and laboratory characteristics on admission between patients who survived and who died

Variables	Patients who survived (n=211)	Patients who died (n=33)	P
Age (years)	58.2 \pm 13.6	68.5 \pm 10.4	0.000
Gender (male,%)	63	78.8	0.077
HT (%)	51.2	66.7	0.097
DM (%)	35.5	48.5	0.153
sBP (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-130)	0.476
dBP (mmHg)	70 (70-80)	120 (110-130)	0.529
SaO ₂ (%)	92 (89-94)	90 (87-92)	0.006
Lymphocyte (x103/ μ L)	1.0 (0.7-1.4)	0.6 (0.5-1.1)	0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.1 (12.3-14.1)	12.1 (11.1-13.9)	0.065
Platelet (x103/ μ L)	216 (161-278)	191 (144-289)	0.304
Creatinine (mg/dL)	0.83 (0.69-1.0)	1.09 (0.91-1.35)	0.000
eGFR < 60 mL/min/1.73m ²	13.7	36.4	0.001
AKI	11.8	27.3	0.017
Albumin (g/L)	3.5 (3.3-3.7)	3.3 (2.9-3.6)	0.053
Sodium (mEq/L)	137 (134-139)	135 (132-140.5)	0.397
Potassium (mEq/L)	4.3 (3.9-4.6)	4.4 (4-4.7)	0.333
CRP (mg/L)	74.6 (38.8-129)	115 (77.4-204.5)	0.000
Ferritin (ng/mL)	489.3 (256.7-804.6)	520.3 (182.5-878.6)	0.828
D-Dimer (μ g/L)	750 (505-1250)	1410 (845-3250)	0.000
Urine pH	6 (5.5-6)	5.5 (5.5-6)	0.003
Urine specific gravity	1020 (1012-1028)	1018 (1014-1029)	0.858
Proteinuria (%)	18.9	48.5	0.000

Continuation of Table 5

Variables	Patients who survived (n=211)	Patients who died (n=33)	P
Glucosuria (%)	36.9	30.3	0.458
Ketonuria (%)	14.7	21.2	0.337
Urine microscopy automated, n (%)			
White blood cells ≥ 5 /hpf	9.5	6	0.524
Red blood cells ≥ 3 /hpf	18	42.4	0.000

Abbreviations. *AKI*: acute kidney injury; *CRP*: C-reactive protein; *dBp*: diastolic blood pressure; *DM*: diabetes mellitus; *eGFR*: estimated glomerular filtration rate; *HT*: hypertension; *SaO₂*: oxygen saturation; *sBP*: systolic blood pressure.

Compared to the patients who survived, deceased patients were older and they had significantly higher SCr, CRP, ferritin, D-dimer and lower SaO₂, lymphocyte and urine pH levels. Moreover, patients who died had significantly higher percentages of AKI, decreased

eGFR, proteinuria and hematuria than patients who survived. According to multivariate analysis, patients with older age, higher CRP level, and proteinuria were at a higher risk of death than were patients without those findings (Table 6).

Table 6

Risk factors on admission associated with mortality in-hospital of COVID-19 patients

Variables	Multivariate		
	OR	95% CI	P
Age, years	1.049	1.008-1.091	0.017
SaO ₂ (%)	0.943	0.861-1.033	0.205
Lymphocyte (x10 ³ /μL)	0.999	0.998-1.000	0.274
Decreased eGFR	1.322	0.406-4.305	0.643
AKI	1.027	0.297-3.552	0.966
CRP (mg/L)	1.006	1.001-1.011	0.025
D-Dimer (μg/L)	1.000	1.000-1.000	0.272
Urine pH	0.503	0.184-1.377	0.181
Proteinuria	2.709	1.030-7.128	0.043
Hematuria	1.495	0.551-4.058	0.429

Abbreviations. *AKI*: acute kidney injury; *CRP*: C-reactive protein; *eGFR*: estimated glomerular filtration rate; *SaO₂*: oxygen saturation.

Kaplan-Meier analysis revealed a significantly higher in-hospital mortality rate for patients with proteinuria (P=0.013) (Fig. 2).

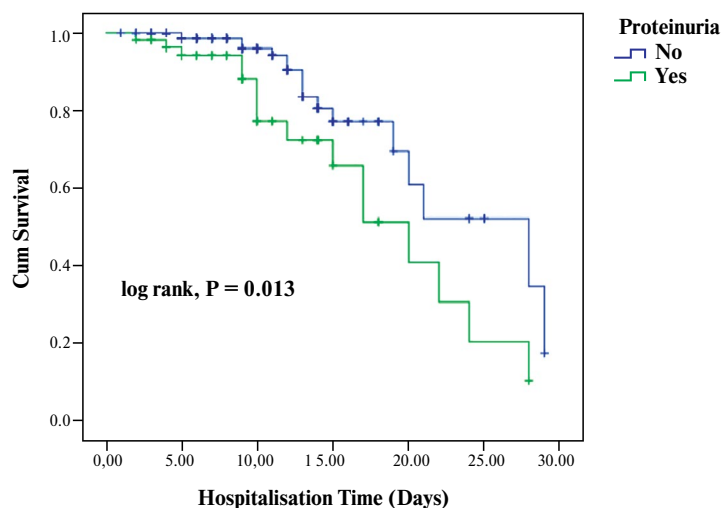


Fig. 2. Kaplan-Meier survival analysis of COVID-19 patients subgrouped by proteinuria.

Discussion. In this retrospective analysis, we investigated the urinalysis data of COVID-19 patients, incidence and risk factors of AKI development, and mortality in-hospital in patients with COVID-19.

The importance of urine to show the severity of COVID-19 was firstly reported by Liu et al. In this study they found significantly higher positive rates of hematuria, and proteinuria and higher urine pH in COVID-19 patients compared to healthy controls [41.2% vs. 22.2%, 28.6% vs. 11.1%, 6.27 ± 0.6 vs. 5.94 ± 0.7 , respectively]. However, in contrast, urine-specific gravity was found significantly lower in COVID-19 patients than healthy controls (1020 ± 0.007 vs. 1023 ± 0.007) [6]. Hirsch et al. found the median value of urine-specific gravity as 1020 (IQR, 1010-1020) [8]. We found urine-specific gravity lower than previous reports especially in patients without glucosuria. Urine pH value was similar to the values reported previously [8, 10].

Notably, glucosuria was found in 36.1% of patients similar to a previous report [12]. In our study most of the patients received corticosteroids. However; in only six patients (12.5%), renal glucosuria was found without serum glucose level not exceeding the renal threshold for glucose similar to a previous report [18]. It may be a result of proximal tubule injury in patients with COVID-19.

The rates of other urine parameters such as ketonuria and pyuria were found in our study as 15.6% and 9%, respectively. These changes had not been focussed in previous reports mostly. We found lower rates of pyuria than other studies [6, 9]. Hirsch et al. had found the frequency of pyuria more than our study in COVID-19 patients with AKI (36.5% vs. 15.9%) [8].

The high frequency of renal abnormalities including proteinuria and hematuria were reported in previous reports ranging between 20.3-89.8% and 6-81%, respectively [3, 6, 7-12, 19]. Our study detected an incidence of proteinuria of 22.9% and hematuria of 22.1% on admission among the hospitalized patients with COVID-19.

The quantification and characterization of proteinuria were begun to be investigated in recent studies. Huart et al. found proteinuria over 500 mg/g in 68 patients (44%) and they also found urine α 1-microglobulin (a marker of tubular injury) concentration higher than 15 mg/g in 89% of patients suggesting tubular proteinuria [20]. In a recent analysis, Karras et al. found urine protein-creatinine ratio at admission ≥ 1 g/g in 84 patients (42%) with a urine albumin-protein ratio $<50\%$ in 92% of patients. They also found urine retinol-binding protein concentrations as ≥ 0.03 mg/mmol in 62% of patients suggesting that COVID-19 associated proteinuria reflected low-molecular-weight proteins, which cannot be reabsorbed by the proximal kidney tubule due to acute tubular damage [21].

Among our study population, we observed an incidence of AKI of 25.8% similar to other reports [11, 22-24]. The reported rates of AKI are extremely variable; however, available evidence suggests that it likely

affects $>20\%$ of hospitalized patients and $>50\%$ of patients in the ICU [25]. In a recent meta-analysis; the incidence of AKI was reported as 13.28% (162/1220) in all included studies [26]. Differences may have resulted from definitions of AKI and the populations studied. The pathogenesis of AKI in patients with COVID-19 is likely multifactorial, involving both the direct effects of the SARS-CoV-2 virus on the kidney such as collapsing glomerulopathy, endothelial damage, coagulopathy, complement activation, and inflammation and the indirect mechanisms resulting from systemic consequences of viral infection or effects of the virus on distant organs including the lung, in addition to mechanisms relating to the management of COVID-19 [27]. Some studies reported the presence of viral particles within both the tubular epithelium and podocytes on electron microscopy, implying the direct infection of the kidney [28, 29], others failed to demonstrate the presence of virus in the kidney [30-32]. In addition to direct pathophysiological mechanisms, renal dysfunction in the context of COVID-19 may also arise through the systemic effects of SARS-CoV-2 infection and critical illness. Volume depletion, exposure to nephrotoxins, increase in renal ven pressure and reduced filtration due to positive end-expiratory pressure (PEEP), the release of cytokines, vasoactive substances and damage-associated molecular patterns (DAMPs) from lung injury are also other mechanisms for kidney injury [27].

Risk factors of AKI in COVID-19 are diverse and multifactorial. A number of previous studies have suggested that the development of AKI in COVID-19 patients may be affected by multiple risk factors, such as older age, male sex, black race, comorbidities, increased CRP, proteinuria at admission, the need for ventilator support, use of vasopressor drug treatment [3, 8, 20, 23, 25]. On the basis of our multivariate logistic regression analysis; higher leukocytes, decreased eGFR and presence of proteinuria were independent predictors of AKI. As reported previously, we observed a high prevalence of hematuria and proteinuria in COVID-19 patients with AKI [3, 12, 19, 21, 22]. However, in a recent study, they found no significant differences in proteinuria, hematuria and leukocyturia among patients with AKI compared with non-AKI patients [24].

Several mortality risk scores have been proposed to predict mortality in COVID-19 patients [33, 34, 35], most of which did not include an evaluation of kidney status. However, kidney indicators seem to be the main predictors of mortality. We found the highest mortality frequencies in patients with AKI compared to patients without AKI (38.1% vs. 5%, $P=0.000$) consistent with previous reports [19, 23, 36]. In a recent meta-analysis, COVID-19 patients with AKI had a significantly increased risk of death compared to patients without AKI (OR 30.46, 95% CI 9.29-15.19) [26]. We also found that proteinuria on admission was independently associated with in-hospital mortality and had a 2.7 times higher risk of death similar to previous reports [11, 12, 37]. Pei et al. showed higher overall mortal-

ity in the patients with renal involvement, including hematuria, proteinuria, and AKI, compared with that of patients without renal involvement (11.2% vs 1.2%, $P=0.006$) [3]. Cheng et al. reported the incidence of mortality in-hospital in the patients with elevated baseline serum creatinine on admission was 33.7%. They also found that proteinuria of any degree, hematuria of any degree, elevated baseline BUN, elevated baseline SCr, peak SCr > 133 mmol/l, and AKI over stage 2 were independently associated with mortality [7]. In another study, Portoles et al. confirmed that elevated baseline SCr, previous chronic kidney disease, hematuria, and in-hospital AKI were independent risk factors for mortality in-hospital after adjusting for age, sex and comorbidity [9]. However; in a recent study, Ouahmi et al. reported that proteinuria was not found as an independent predictor for in-hospital mortality [24].

This study has several limitations. The number of patients included in this study is limited, and there were some missing data. Second, an accurate baseline serum creatinine and urine output was not available, which may have led to an under or overestimation of AKI or erroneous associations. We also were unable to distinguish patients who had preexisting proteinuria and hematuria prior to the presentation from those who had it new-onset on admission due to lack of previous urinalysis in most patients. Third, disease severity was not defined because of missing data. Finally, the quantification of proteinuria could not be investigated.

References:

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu Het, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song Jet, et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN*. 2020; 31(6):1157-1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
4. Mohamed MMB, Velez JCQ. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021; 26;14(Suppl 1):i40-i47. doi: 10.1093/ckj/sfab036.
5. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46(7):1339-48. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
6. Liu R, Ma Q, Han H, Su H, Liu F, Wu K, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1121-1124. doi: 10.1515/cclm-2020-0220.
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
8. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
9. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(8):1353-1361. doi: 10.1093/ndt/gfaa189.
10. Bonetti G, Manelli F, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, Marino A, et al. Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(9):e163-e165. doi: 10.1515/cclm-2020-0576.

In conclusion, proteinuria on admission is associated with the development of AKI and in-hospital mortality in patients with COVID-19. We hence reinforce the suggestion that urinalysis may be useful for the evaluation of COVID-19 progression and early diagnosis of kidney damage before SCr rise. Early detection and effective intervention of kidney involvement may help to reduce the development of AKI and to improve the vital prognosis of COVID-19.

Funding: None.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

Data availability statement. The data that support the findings in this study are available from the corresponding author, [M.O.], upon reasonable request.

Authors contributions.

Meríc Oruc: conception and design, data acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the article, providing intellectual content of critical importance to the work described

Ayse Batirel: conception and design, analysis, providing intellectual content of critical importance to the work described

Sinan Trabulus: conception and design, analysis, drafting the article, providing intellectual content of critical importance to the work described, final approval of the version to be published.

11. Chaudhri I, Moffitt R, Taub E, Annadi RR, Hoai M, Bolotova O, et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(6):1018-1032. doi: 10.1159/000511946.
12. Sundaram S, Soni M, Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(1):187-191. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.021.
13. Republic of Turkey Ministry of Health, Study of Scientific Board. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/goc_sagligi/COVID19/rehber/COVID19_Rehberi20200414_eng_v4_002_14.05.2020.pdf. Published 2020. [Accessed: 14th April 2020].
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009; 150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; Suppl 2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.2.
16. Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2015;131(2): 107-112. doi: 10.1159/000439144.
17. Osaki A, Okada S, Saito T, Yamada E, Ono K, Nijima Y, et al. Renal threshold for glucose reabsorption predicts diabetes improvement by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(5):751-754. doi: 10.1111/jdi.12473.
18. Liu L, He F, Cai SS, Hu KL, Yu C, Huang Y, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease indicate potential proximal tubular dysfunction. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(16):1983-1985. doi: 10.1097/CM9.0000000000000945.
19. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC) AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(1):151-160. doi: 10.1681/ASN.2020050615.
20. Huart J, Bouquegneau A, Lutteri L, Erpicum P, Grosch S, Résimont G, et al. Proteinuria in COVID-19: prevalence, characterization and prognostic role. *J Nephrol.* 2021; 34(2):355-364. doi: 10.1007/s40620-020-00931-w.
21. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot JS, Fayol A, et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16(4):514-521. doi: 10.2215/CJN.09130620.
22. Khalili S, Sabaghian T, Sedaghat M, Soroureddin Z, Askari E, Khalili N. Prevalence, Risk Factors and Outcomes Associated with Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized for COVID-19: A Comparative Study between Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2021; 2021:6666086. doi: 10.1155/2021/6666086.
23. Russo E, Esposito P, Taramasso L, Magnasco L, Saio M, Briano F, et al. GECOVID working group. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *J Nephrol.* 2021; 34(1):173-183. doi: 10.1007/s40620-020-00875-1.
24. Ouahmi H, Courjon J, Morand L, François J, Bruckert V, Lombardi R, et al. Proteinuria as a Biomarker for COVID-19 Severity. *Front Physiol.* 2021; 12:611772. doi: 10.3389/fphys.2021.611772.
25. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021; 3(1):83-98. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008.
26. Wang B, Luo Q, Zhang W, Yu S, Cheng X, Wang L, et al. The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2021; 46(1):17-30. doi: 10.1159/000512211.
27. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12):747-764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.
28. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
29. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(8): 1683-1687. doi: 10.1681/ASN.2020040432.
30. Rossi GM, Delsante M, Pilato FP, Gnetti L, Gabrielli L, Rossini G, et al. Kidney biopsy findings in a critically ill COVID-19 patient with dialysis-dependent acute kidney injury: a case against "SARS-CoV-2 nephropathy". *Kidney Int Rep.* 2020; 5(7):1100-1105. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.005.
31. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020; 323(24):2518-2520. doi: 10.1001/jama.2020.8907.

32. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(9): 2158–2167. doi: 10.1681/ASN.2020050744.
33. Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Graham JM, Li H, Richman PS, et al. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS ONE*. 2020; 15(7):e0236618. doi: 10.1371/journal.pone.0236618.
34. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID19. *EclinicalMedicine*. 2020; 24:100426. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100426.
35. Bartoletti M, Giannella M, Scudeller L, Tedeschi S, Rinaldi M, Bussini L, et al. Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter cohort study (PREDI-CO study). *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(11):1545-1553. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.003.
36. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(9):2145-2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509.
37. Allemailem KS, Almatroudi A, Khan AA, Rahmani AH, Almarshad IS, Alekezem FS, et al. Manifestations of renal system involvement in hospitalized patients with COVID-19 in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2021; 16:e0253036. doi: 10.1371/journal.pone.0253036.



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>

Original Papers

N. Saidakova¹, O. Shulyak¹, A. Klys¹, G. Kononova¹,
V. Hrodzinkiyy²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.05

Acute cystitis in children: age and regional features in Ukraine

¹SI “Academician O.F.Vozianov Institute of Urology” to NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Citation:

Saidakova N, Shulyak O, Klys A., Kononova G, Hrodzinkiyy V. Acute cystitis in children: age and regional features in Ukraine. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73): 43-50. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.05.

Article history:

Received December 09, 2021

Received in revised form
December 25, 2021

Accepted December 27, 2021

Abstract. *The present study aimed to evaluate the dynamics of the incidence of acute cystitis in Ukrainian children in the regional aspect.*

Methods. *The primary documentation is presented by the data of state and branch statistical reports of the institutions of the Ministry of Health of Ukraine for 2013-2017. There are age periods - children under 14 and 15 - 17 years. The indicators were analyzed for Ukraine as a whole, five of its regions, and the regions that make them up.*

Results. *At stabilization of morbidity of children till 14 years which specific weight reaches 70%, annual growth of sick teenagers (on 28,0% from 2013 to 2017) is noted.*

Conclusioni. *Administrative areas have been identified that require increased attention from health authorities and clinicians to develop appropriate measures.*

Keywords: *acute cystitis, pediatric population, regions.*

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

© Saidakova N., Shulyak O., Klys A., Kononova G., Hrodzinkiyy V., 2022.

Correspondence should be addressed to Nataliia Saidakova: urol.epid@gmail.com



© Сайдакова Н. О., Шуляк О. В., Ключ А. Л., Кононова Г.Є., Гродзінський В. І., 2022

УДК 616.62-002.1-053.2/.7(477)

Н.О. Сайдакова¹, О.В. Шуляк¹, А.Л. Ключ¹, Г.Є. Кононова¹, В.І. Гродзінський²

Гострий цистит у дітей: повікові та регіональні особливості в Україні

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

²Івано – Франківська обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

Резюме. Метою роботи було вивчення динаміки захворюваності дитячого населення на гострий цистит в регіональному аспекті.

Методи. Вивчення захворюваності дитячого населення на гострий цистит відбувалося за даними офіційної статистики за п'ять років (2013 – 2017 рр.) в аспекті адміністративних територій України. Розглядалися повікові категорії дітей до 14 та 15 – 17 років.

Результати показали, що при відносній стабілізації зареєстрованих дітей, хворих на гострий цистит, переважна їх більшість представлена віковою групою до 14 років і лише кожний третій випадок приходився на підлітків. При цьому, на відміну, серед останніх характерним було щорічне зростання на більшості територій (на 2,3% до 6619 проти на 0,3% до 14518). В Західному, Центральному, Південно-Східному регіонах зосереджено 94,3% та 93,0% дітей до 14 років та підлітків відповідно. Рівні захворюваності на гострий цистит (в розрахунку на 1 тис. відповідного нас.) дітей до 14 років при незначній тенденції до зменшення коливалися від 2,16 до 2,26 (в середньому становили за 5 років $2,2 \pm 0,01$) і були 2,2 – 3,4 рази менші за показники серед підлітків, які щорічно зростають (на 28,0% з 2013 р. до 2017 р. і становили 6,13; в середньому $5,38 \pm 0,2$).

Висновок. Виявлено 15 областей України, що виділяються поміж інших за високими показниками захворюваності на гострий цистит дітей як до 14 років, так й підлітків, що потребує підвищеної уваги першочергово в з'ясуванні причин та прийняття відповідних заходів (Вінницька, Київська, Волинська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька, Дніпропетровська, Кіровоградська, Харківська, Миколаївська, Одеська).

Ключові слова: гострий цистит, дитяче населення, регіони.

Introduction. The problem of maintaining the health of children against the background of consistently unfavorable indicators, when deviations in their health are becoming more common and pronounced, is becoming a relevant, important task of all government agencies, institutions, public organizations and society as a whole [1-3]. Acute infectious and inflammatory diseases endured in childhood should be considered predictors of a number of other diseases in the later age period at the stages of reproductive and working-age [4-7]. In this aspect, urinary tract infections are of interest as one of the most important problems of modern urology, and, in particular, acute cystitis, which is the most common manifestation [8-10]. In most cases, the infection is of ascending character, mainly affects the kidneys, and in clinical outpatient practice, patients with acute cystitis are not significantly inferior in the frequency of treatment of acute pyelonephritis. Its tendency to recur, as a feature of the clinical course, complicates the situation [11, 12]. The disease takes a chronic form with all its known negative manifestations, complications, consequences [11, 14]. As a result, they

cause frequent visits to doctors, lead to a sharp decrease in physical and psycho-emotional activity, leave their mark on the quality of life. In fact, the above category of patients needs long-term medical and social care [11, 13, 14]. Therefore, detailed information on common diseases with the progressive and disabling course is usually important. Under such conditions, the need for systematic monitoring, assessment of the dynamics of those diseases in childhood, which can predict the prevalence of chronic diseases in the future, and thus timely focus on optimizing prevention, development and implementation of effective health technologies.

This study aimed to evaluate the dynamics of the incidence of acute cystitis in children in the regional aspect.

Materials and Methods. The paper presents an analysis of the incidence of acute cystitis (AC) in children based on a study of official statistics for 2013 – 2017. A feature was the allocation of two age periods – children under 14 and 15 – 17 years. The dynamics of absolute and intensive indicators (per 1000 relevant population) were studied both in Ukraine as a whole and in five regions and oblasts that are part of them (Western, Central, Northeastern, Southeastern, Southern). During processing dynamic series, a standard set of indicators was involved: absolute increase (decrease), growth rate (decrease), coefficient of visibility. For comparative analysis, the mean values with their errors were calculated, and in determining their differences – the Student's test criterion.

Сайдакова Наталія Олександрівна
urol.epid@gmail.com

Results. The dynamics of the total number of children registered in Ukraine with acute cystitis during 2013 - 2017 in the regional aspect are presented in Table 1.

Table 1

Dynamics of the number of children with acute cystitis, taking into account their age

Regions	0 - 17					x T p/z %
	years					
	2013	2014	2015	2016	2017	
Western	9603	9461	9330	9298	9441	-1,7
Central	4599	4605	4564	4232	4460	-3,0
North-East	750	789	676	735	705	-6,0
South-East	3908	3202	3468	3870	4016	+2,8
South	1679	1807	1765	1870	1935	+15,2
Kyiv	383	467	475	496	580	+51,4
Ukraine	20952	20261	20278	20501	21137	+0,9
Regions	0 - 14					x T p/z %
	years					
	2013	2014	2015	2016	2017	
Western	7254	7122	7066	6941	7024	-3,1
Central	3151	3121	3137	2812	2950	-6,4
North-East	530	580	480	483	512	-3,4
South-East	2338	2083	2192	2444	2590	+10,8
South	997	1035	1033	1083	1133	+13,6
Kyiv	210	232	251	262	309	+47,1
Ukraine	14480	14103	14159	14025	14518	+0,3
Regions	15 - 17					x T p/z %
	years					
	2013	2014	2015	2016	2017	
Western	2349	2339	2264	2357	2417	+2,9
Central	1448	1484	1427	1420	1510	+4,3
North-East	220	209	196	252	193	-12,3
South-East	1570	1119	1276	1426	1426	-9,2
South	682	772	732	787	802	+17,6
Kyiv	173	235	224	234	271	+56,6
Ukraine	6472	6158	6119	6476	6619	+2,3

T p/z - growth rate (decrease); in %.

Apparently, it was quite stable among children 0-14 and 15-17 years old. The slight tendency to increase them (by 0.9% to 21137 in 2017), which was observed last year, was more pronounced among adolescents (by 2.3% to 6619 and only by 0.3% to 14518 among children under 14 years). From the given data the advantage (in 2.2 times) of patients at the age of 14 years is traced. It continues in each region and ranges from 1.1 (the capital) to 3 times (Western region). The defined general picture of the whole country consists of features of changes in regions. Thus, the number of registered children (0-17 years) decreased in the Western

(by 1.7%), Central (by 3.0%), North-Eastern (by 6.0%) regions and increased by 2.8% in the South-East, 15.2% in the South and 51.4% in Kyiv. In the structure of the distribution of sick children with acute cystitis, which is presented in Table 2, we find confirmation that the vast majority of them during the study period are concentrated in the Western region (in 2017 - $44.7 \pm 0.2\%$), the second and third places were occupied by Central and Southeastern (22.2 ± 0.3 and $19.0 \pm 0.3\%$, respectively), the rest were successively occupied by the South ($9.1 \pm 0.2\%$), the North-East ($3.3 \pm 0.1\%$) and Kyiv ($2.8 \pm 0.1\%$).

Table 2

Dynamics of the regional distribution structure of children with acute cystitis

Regions	0 - 17				
	%+m	%+m	%+m	%+m	%+m
	2013	2014	2015	2016	2017
Western	45,8±0,1	46,7±0,3	46,0±0,3	45,4±0,3	44,7±0,3
Central	22,0±0,2	22,7±0,3	22,5±0,3	20,6±0,3	22,2±0,3
North-East	3,6±0,1	3,9±0,1	3,3±0,1	3,6±0,1	3,3±0,1
South-East	18,6±0,3	15,8±0,2	17,1±0,3	18,9±0,3	19,0±0,3
South	8,0±0,2	9,0±0,2	8,7±0,2	9,1±0,2	9,1±0,2
Kyiv	1,8±0,09	2,3±0,1	2,3±0,1	2,4±0,1	2,8±0,1
Ukraine	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Regions	0 - 14				
	%	%	%	%	%
	2013	2014	2015	2016	2017
Western	50,1	50,5	50,0	49,5	48,4
Central	21,8	22,1	22,1	20,0	20,3
North-East	3,7	4,1	3,4	3,4	3,5
South-East	16,1	14,8	15,5	17,4	17,8
South	6,7	7,3	7,3	7,7	7,8
Kyiv	1,4	1,6	1,8	1,9	2,1
Ukraine	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Regions	15 - 17				
	%	%	%	%	%
	2013	2014	2015	2016	2017
Western	36,3	38,0	37,0	36,4	36,5
Central	22,4	24,1	23,3	22,0	22,8
North-East	3,4	3,4	3,2	3,9	2,9
South-East	24,3	18,2	20,9	22,0	21,5
South	10,5	12,5	12,0	12,2	12,1
Kyiv	2,7	3,8	3,7	3,6	4,1
Ukraine	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

According to the comparative analysis of the data of the selected two age groups of children, several features are crystallized. Thus, with the similar following sequence of distribution of leading places of registered sick children 0 - 14 and 15 - 17 years, which account for 94.3% and 93.0%, respectively (Western, Central, South-Eastern, Southern), the dynamics of their changes have differences. A more pronounced growth rate (+ 2.3% vs. + 0.3%) of adolescents is due to an increase in cases in four

administrative territories (Western by 2.9%, Central by 4.3%, Southern by 17.6%, Kyiv by 56.6%), while in the other age category in three – Southeast (10.8%), South (13.6%) and the capital (47.1%). In order to reduce the leveling of random deviations in individual years for generalization, to identify the main typical feature, the average values of the number of patients by region were calculated, as they cover the features present in the observation group (Table 3).

Table 3

The average values of the total number of patients with acute cystitis by regions (M ± m); 2013 – 2017

Regions	0 – 17 years	0 – 14 years	15 – 17 years
Western	9426±49,1	7081±44,6	2345±22,2
Central	4492±62,0	3034±60,4	1458±15,6
Northeast	731±16,3	517±16,6	214±7,5
Southeast	3693±140,0	2329±81,5	1363±64,0
Southern	1809±41,0	1086±25,2	755±19,7
Kyiv	480±35,1	253±14,5	227±14,4
Ukraine	20626±162,0	14257±92,0	6369±89,0

The results of Table 3 confirm the above-mentioned similarity or difference of regional processes observed during five years in the context of two age periods of children with acute cystitis. It is only necessary to add that the situation in Ukraine is formed by three regions (Western, Central, South-Eastern), in which the most patients with acute cystitis are concentrated, namely at the age of 0 - 14 years 87.3%, 15 - 17 years – 81.1%.

In this context, data on the oblasts that make up each region are of interest. It was found that the vast majority of them in the West accounted for Lviv, Ternopil, Chernivtsi oblasts (up to 14 years - 73.7%, adolescents

- 61.6%), in Central - Vinnytsia and Kyiv (61.5% and 70.5%, respectively), in the South-East – Dnipropetrovsk, Kharkiv (58.7% and 68.0%), in the South - Odesa, (52.0% and 64.5%, respectively). As a result, in 2017, 11,468 out of 21,137 (54.7%) children with this disease were concentrated in the eight oblasts listed above, including 7,436 (35.2%) and 4,032 (19.5%), respectively, under the age of 14 and 15 - 17 years. The results of studying the dynamics of the incidence of children with acute cystitis in the age aspect by region per 1000 of the relevant population are different, which is obvious from Table 4.

Table 4

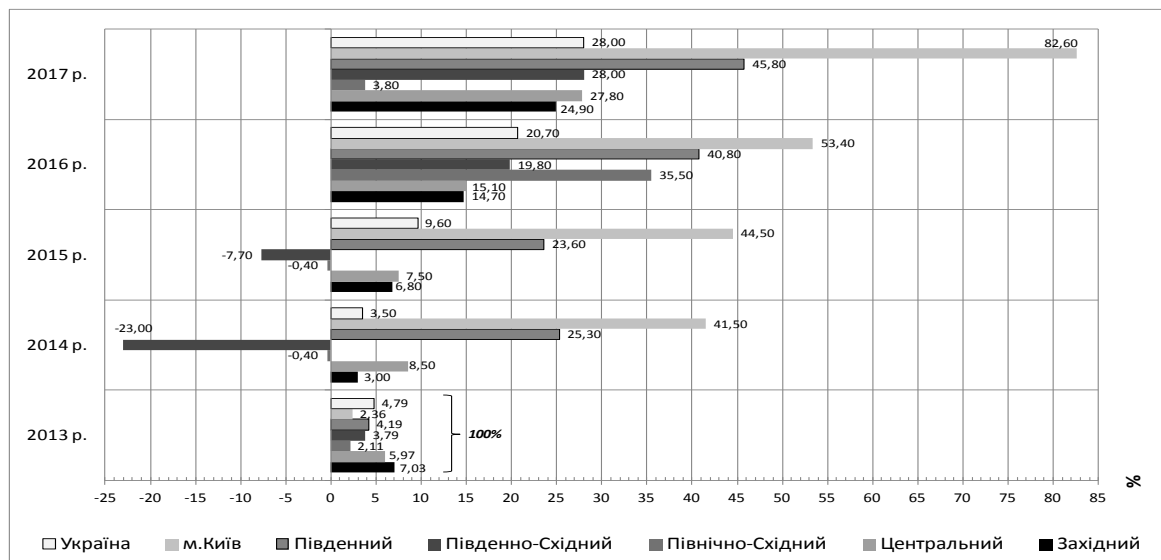
Regional dynamics of the incidence rates of children with acute cystitis (per 1000 corresponding us.); M ± m

Regions	0-14 years					M±m
	2013	2014	2015	2016	2017	
Western	4,58	4,41	4,29	4,21	4,21	4,34±0,05
Central	2,96	2,86	2,84	2,31	2,57	2,71±0,1
Northeast	1,14	1,08	1,03	1,01	1,05	1,06±0,2
South-East	1,20	1,10	1,11	1,37	1,57	1,27±0,08
South	1,45	1,39	1,39	1,47	1,53	1,45±0,02
Kyiv	0,53	0,56	0,58	0,59	0,67	0,59±0,02
Ukraine	2,26	2,22	2,20	2,16	2,23	2,21±0,01
Regions	15 - 17 years					M±m
	2013	2014	2015	2016	2017	
Western	7,03	7,37	7,51	8,06	8,78	7,75±0,3
Central	5,97	6,48	6,42	6,87	7,63	6,67±0,2
Northeast	2,11	2,10	2,10	2,86	2,19	2,27±0,1
South-East	3,79	2,92	3,50	4,54	4,85	3,92±0,3
South	4,19	5,25	5,18	5,90	6,11	5,33±0,3
Kyiv	2,36	3,34	3,41	3,62	4,31	3,41±0,3
Ukraine	4,79	4,96	5,25	5,78	6,13	5,38±0,2

In general, in Ukraine, the indicators among children under 14 years of age, with a slight tendency to decrease, do not differ significantly and are lower by 2.2 - 3.4 times the incidence rate among adolescents at their annual growth rate of 3.5% 9.6%, 20.7%, 28.0% by the coefficient of visibility (providing the value of 2013 for 100%). As it can be seen from Table. 4, the incidence at the age of 0 - 14 years was in the range of 2.16 - 2.26 per 1000 population and averaged 2.2±0.01, although from year to year it decreased by 1.8%, 2.6%, 4.4%, 1.3%, while adolescents in five years increased by 28% and were equal in 2017 to 6.13; and averaged 5.38 ± 0.2. According to the comparative analysis of the dynamics of indicators among children under 14 and 15-17 years in each region and the capital, as well as summarizing their in-

dicators in the form of averages, we can conclude that in both cases the distribution of rankings is almost the same. Thus, the first four of them belong to the Western, Central, Southern and South-Eastern regions; the average levels of morbidity of children under 14 years of age and adolescents, respectively, were in the following areas, respectively: 4.34± 0.05 and 7.75 ± 0.3; 2.71±0.1 and 6.67±0.2; 1.45±0.02 and 5.33±0.3; 1.27±0.08 and 3.92±0.3 (per 1 thousand inhabitants).

In addition, the incidence of adolescents must increase from year to year in all administrative territories, and more intensively in the Southern region and Kyiv, which can be seen in the coefficient of visibility (Fig. 1).



[Ukraine, Kyiv, Southern, South-Eastern, Northeast, Central, Western]

Fig. 1. Coefficient of visibility of the dynamics of the incidence in children aged 0 - 14 years for acute cystitis (per 1.000 people).

In contrast, among children under 14 there is a steady annual decrease in the level in the Western, Central, Northeastern regions, in the rest of the coun-

try (Southeast, Southern regions, the Capital), in recent years there has also been an increase in morbidity (Fig. 2).

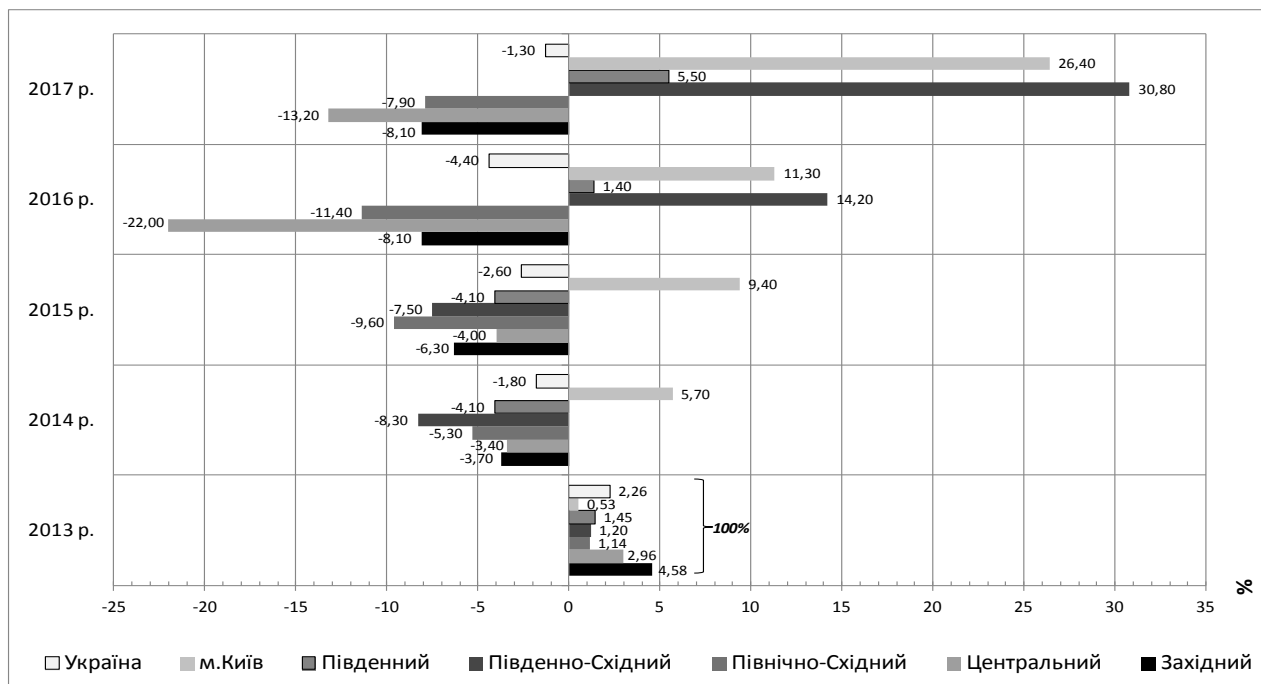


Fig. 2. Coefficient of visibility of the dynamic incidence of acute cystitis in children aged 15-17 years (per 1.000 people).

Discussion. According to the results of analytical-synthetic, comparative analysis of official statistics for 2013-2017 in Ukraine, it was found that adolescents are at risk due to the growth among them of acute cystitis by 28.0% to 6.13 in 2017, the value which was 2.2 - 3.4 times higher than among children under 14 years of age with a tendency to decrease and were in the range of 2.16 - 2.16 per 1,000 population, unfortunately, the specific information presented could not be compared with other authors. Most of them emphasize only the sufficient prevalence of pathology in the pediatric pop-

ulation and refer to the lack of its accuracy [15-17]. In a separate publication by VV Verbytsky and co-author, it is noted that 32% of young children with urinary tract infections have acute cystitis [15]. More often there are references to the frequency of hospitalizations with urinary tract infections, the group of which includes acute cystitis, and, according to Rafalsky et al it is the most common [18]. In particular, in the structure of hospitalized nephrology hospitals, 10.0% account for cystitis and 22.0% in the structure of microbial-inflammatory diseases of the urinary system. Under such conditions,

substantiated, objectively confirmed information on the identification of areas in which during all years their values significantly exceed the values of the average Ukrainian and, thus, actually need a variety of increased attention because they form the overall picture in the country. Such oblasts include: Volyn, Ivano-Frankivsk, Lviv, Rivne, Ternopil, Chernivtsi – all of them, except for Transcarpathia, are part of the Western region; Vinnytsia, Kyiv, - from the Central; Dnipropetrovsk, Kirovohrad, Kharkiv - South-East; Mykolayivska, Odesa – South. That is, 13 regions of Ukraine stand out among others, targeted measures that require assessment of the real situation to identify the root causes, and their broad vector covers not only medical aspects in clinical and organizational terms but also behavioral, social, etc.

The summary of the above data shows the urgency of providing specialized care to children with acute cystitis, and the identified regions and areas that are part of them and have not only high morbidity but also stand out for their growth, dictate the need for a thorough study of the root causes of the situation and development of purposeful clinical-organizational, administrative measures. At the same time, they need to take into account the age characteristics that were discovered during the study.

Conclusions. It was found that, with the relative stabilization of registered children with acute cystitis in Ukraine in 2013-2017, the vast majority of them are under the age of 14 and only one in three cases are adolescents, with, in contrast, among the latter is charac-

terized by annual growth in most areas (by 2.3% to 6619 against 0.3% to 14518). In the structure of the distribution of the total number of children with acute cystitis, regardless of age, the first three places belonged to the Western, Central, South-Eastern regions; they account for 94.3% and 93.0% of children under 14 years and adolescents with this pathology. Eight oblasts (Lviv, Ternopil, Chernivtsi, Vinnytsia, Kyiv, Dnipropetrovsk, Kharkiv, Odesa) were identified, where 11468 out of 21137 (54.2%) children with acute cystitis were concentrated in 2017. Levels of incidence of acute cystitis (per 1.000 corresponding population) of children under 14 years of age with a slight tendency to decrease ranged from 2.16 to 2.26 (average for 5 years was 2.2 ± 0.01) and were 2.2 - 3.4 times less than among adolescents, who grew annually (by 28.0% from 2013 to 2017 and amounted to 6.13; an average of 5.3 ± 0.2).

Conflicts of interest. The authors have no conflict of interest regarding the materials of this article.

Authors' contributions.

N. Saidakova: concept and design of the study, analysis of the obtained data.

O. Shulyak: concept and design of research, formation of conclusions.

A. Klyus: copying indicators, compiling summary tables, statistical data processing.

G. Kononova: design of the text of the work, search for sources of information on the topic.

V. Grodzinskyy: work with primary documentation for 2013-2017, selection of statistical data.

References:

1. *Seimivsky DA, Petersburg VF, Kalischuk OA.* Inflammation of the kidneys and urinary tract in children: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Modern pediatrics.* 2009;2:164-167. Available from: http://old.medexpert.org.ua/modules/myarticles/article_storyid_276.html [In Ukrainian].
2. *Ibrahim OR, Alao MA.* Pediatric chronic kidney disease: Manifestations and evaluation. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;1(69):54-60. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.08.
3. *Fomina S.* Chronic kidney disease in children in Ukraine. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;1(69):16-26. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.03
4. *Ivanov DD.* Urinary tract infections in children. 2011;2 (9):12 - 15. Available from: <https://d-1.com.ua/ua/archive/2011/2%289%29/pages-12-15/infekciyi-sechovoyi-sistemi-u-ditey> [In Ukrainian].
5. *Kotov SV, Perov RA.* Combined prevention of recurrent inflammatory diseases of the lower urinary tract in children and pregnant women. *Urology.* 2020; 2:122-126. doi: 10.18565/urology.2020.2.122-126 [In Russian].
6. *Szymanek-Szwed M, Jurkiewicz B, Samotyjek Jh, Zaleska-Oracka K.* Cystitis cystica – chronic urinary bladder inflammation in children. *Health Problems of Civilization.* 2021;1(15):61-67. doi: 10.5114/hpc.2021.103356.
7. *Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Romanenko O, Mygal L.* Prediction of recurrent pyelonephritis by an index of oxidative stress. *Lik Sprava.* Sep-Oct 2014;(9-10):81-88. [In Ukrainian].
8. *Seimivsky DA.* Cystitis in children: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Clinical immunology. Allergology. Infectology.* 2008;4:37-40. Available from: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2008/4%2815%29/article-203/cistit-u-ditey-patogenez-diagnostika-likuvannya> [In Ukrainian].
9. *Kulchevenya EV, Neimark AI, Tsukanov A.Yu, Yarin GYu.* Modern approaches to the diagnosis of acute cystitis and assessment of the quality of its treatment. *Urology.* 2020;3:22-24. doi: 10.18565/urology.2020.3.22-25 [In Russian].
10. *Kulchevenya EV.* A new approach to understanding the pathogenesis and treatment of infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. *Urology.* 2020;5:99-105. doi: 10.18565/urology.2020.5.99-105 [In Russian].

11. *Stepanova N.* Hyperoxaluria; a risk factor or a consequence of recurrent pyelonephritis? *J Nephropathol.* 2021;10(4), e36. doi:10.34172/jnp.2021.36.
12. *Gaiseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN, Rudenko MIu, Lavrenchuk OV, Stepanova NM, et al.* Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava.* 2013 Sep;(6):32-37. [In Russian].
13. *Driyanska VE, Drannik GN, Stepanova NM, Lebed LO, Kruglikov VT, Driyanska VV, et al.* Positive effects of modern immunocorrection according to the analysis of cytokines and SLPI in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava.* 2014 Dec;(12):45-56. [In Ukrainian].
14. *Korol LV, Mygal LY, Stepanova NM.* Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr Biochem J.* 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
15. *Verbitsky VI, Chugunova OL, Yakovleva SV.* Features of the course, clinical picture, diagnosis and treatment of some diseases of the urinary system in young children. *Pediatrics.* 2002; 2:4-9. [In Russian].
16. *Vozianov AF, Maidanik VG, Vidny VG, Bagdasarova IV.* *Fundamentals of Pediatric Nephrology.* Kiev: Book plus, 2002. 347 p. [In Ukrainian].
17. *Mitrofanov KV.* Cystitis in children. Mother and child in Kuzbass. 2005:3- 9. Available from: <https://ur.booksc.eu/book/50850811/b62d1c> [In Russian].
18. *Rafalsky VV, Moiseeva EM.* Epidemiology of uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation. *Urology Bulletin.* 2018; 6 (2)2:34-37. doi: 10.21886/2308-6424-2018-6-2-30-37 [In Russian].



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>

Research article

Murathan Erkent¹, Emre Karakaya¹, Tevfik Avci²,
Zeynep Ilayda Bagci³, Aydinca Akdur¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.06

Analysis of risk factors of postoperative mortality in peritoneal dialysis patients with developed peritonitis

¹Department of General Surgery, Medical School, Baskent University, Ankara, Turkey

²Department of General Surgery, Baskent University, Adana Training and Research Center, Adana, Turkey

³Medical School, Baskent University, Ankara, Turkey

Citation:

Erkent M, Karakaya E, Avci T, Bagci ZI, Akdur A. Analysis of risk factors of postoperative mortality in peritoneal dialysis patients with developed peritonitis. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73):51-57. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.06.

Abstract. Peritoneal dialysis (PD)-associated peritonitis can lead to dysfunction in PD delivery as a result of thickening of the peritoneal membrane, usually due to recurrent peritonitis, and result in peritonitis with ileus or intestinal perforation. This study sought to investigate the risk factors that lead to mortality in patients receiving PD who underwent surgery for peritonitis.

Methods. The study was designed as a retrospective observational study and included 36 patients who received PD and underwent surgical treatment for peritonitis between 2011 and 2020. Data on patient demographics, comorbid diseases, duration of PD application, number of peritonitis episodes due to PD, surgical procedures performed due to peritonitis, and postsurgical morbidity and mortality rates were collected.

Results. It was found that mortality increased with advancing age in patients with coronary artery disease (CAD) compared to those without CAD, and this increase was statistically significant ($p = 0.002$). In addition, it was determined that the accompanying cirrhosis significantly increased mortality in elderly patients ($p = 0.043$). In considering the surgical procedures performed, it was found that segmental small-bowel resection ($n = 16$) was mostly performed due to ileus or intestinal perforation, and no additional pathological findings other than peritonitis were encountered in 12 patients. Mortality occurred in eight patients in the advanced-age group and one patient in the other group among patients operated on for peritonitis. No difference in mortality rate was found according to the surgical procedure ($p = 0.512$). Binary logistic regression analysis was applied and age, coroner artery diseases (CAD), and dialysis time for risk of mortality. Respectively, age (odds ratio [OR]= 1.09; 95% CI [1.013-1.193]; $p=0.024$), CAD [OR] = 43.7; 95% CI [5.191-368.755]; $p < .001$ and dialysis time [OR] = 1.786; 95% [1.060-3.010]; $p=0.029$ was calculated.

Conclusions. Mortality increased by 1.09 times for each one-year increase in age after 52.5 years of age and also CAD increased the mortality rate by 43.7 times. Prolonged PD duration increased the mortality rate especially after 11.5 months, increased the peritonitis-related mortality rate by 1.7 times. We propose that since surgical interventions may be performed in peritonitis due to PD; and do not increase peritonitis-related mortality, an appropriate surgical procedure can be performed safely in experienced centers before it is too late.

Key words: peritoneal dialysis -associated peritonitis, surgical treatment, risk factors, postoperative mortality.

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

© Erkent M., Karakaya E., Avci T., Bagci Z. I., Akdur A., 2022.

Correspondence should be addressed to Murathan Erkent: murathanerkent@baskent.edu.tr

Article history:

Received August 25, 2021

Received in revised form

October 26, 2021

Accepted October 26, 2021



© Еркент М., Каракая Е., Авчі Е., Багджі З. І., Акдур А., 2022

УДК: 616.61:616.381-089.819]:036.8

Муратан Еркент¹, Емре Каракая¹, Тевфік Авчі², Зейнеп Ілайда Багджі³, Айдінджан Акдур¹

Аналіз факторів ризику післяопераційної смертності у хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу з перитонітом

¹Кафедра загальної хірургії, Медична школа, Баскентський університет, Анкара, Туреччина

²Кафедра загальної хірургії, Баскентський університет, Навчально-дослідний центр Адани, Адана, Туреччина

³Медична школа, Баскентський університет, Анкара, Туреччина

Резюме. Перитоніт, асоційований з перитонеальним діалізом (ПД) може призвести до втрати техніки методу в результаті потовщення перитонеальної мембрани та перитоніту з клубовою непрохідністю або перфорацією кишківника. Це дослідження спрямоване на вивчення факторів ризику смертності ПД пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання з приводу перитоніту.

Методи. Дослідження було розроблено як ретроспективне обсерваційне дослідження та включало 36 пацієнтів, які лікувались методом ПД та перенесли хірургічне лікування перитоніту в період з 2011 по 2020 рр. Дані про демографічні показники пацієнтів, супутні захворювання, тривалість лікування ПД, кількість епізодів перитоніту, хірургічні процедури, а також показники захворюваності та смертності після операції були проаналізовані.

Результати. Встановлено, що смертність ПД пацієнтів збільшувалась з віком у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) порівняно з пацієнтами без ІХС ($p = 0,002$). Крім того, встановлено, що супутній цироз достовірно підвищував смертність у пацієнтів літнього віку ($p = 0,043$). Аналіз проведених хірургічних втручань визначив, що сегментарна резекція тонкої кишки ($n = 16$) здебільшого була виконана через кишкову непрохідність або перфорацію кишки, у 12 пацієнтів не було виявлено додаткових патологічних ознак, крім перитоніту. Летальний випадок констатовано у 8 пацієнтів старшої вікової групи та одного пацієнта середнього віку. За хірургічним втручанням різниці в смертності не виявлено ($p = 0,512$). Бінарний логістичний регресійний аналіз продемонстрував, що вік, ІХС та тривалість діалізу були факторами ризику післяопераційної смертності у ПД пацієнтів: відношення шансів [OR] = 1,09; 95% CI [1,013-1,193]; $p=0,024$, САД [OR] = 43,7; 95% CI [5,191-368,755]; $p < ,001$ та [OR] = 1,786; 95% CI [1,060-3,010]; $p=0,029$, відповідно.

Висновки. За даними нашого дослідження, смертність від ПД-асоційованого перитоніту збільшувалась в 1,09 рази з кожним роком після досягнення пацієнтами віку 52,5 років. Наявність ІХС підвищувала післяопераційну летальність у 43,7 рази. Тривалість ПД збільшувала понад 11,5 місяців підвищувала смертність від перитоніту у 1,7 рази. Оскільки оперативні втручання не збільшують смертність від ПД-асоційованого перитоніту, відповідну хірургічну процедуру можна безпечно виконувати в умовах досвідчених центрів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, перитоніт, хірургічне лікування, фактори ризику, післяопераційна летальність.

Introduction. Although peritoneal dialysis (PD) is a widely used dialysis modality for patients with end-stage renal disease (ESRD) but it can lead to a variety of complications; among those known, peritonitis is one such common and serious example [1]. It has been reported that the rate of peritonitis should be below 0.5 episodes per patient-year in patients undergoing PD, but episodes have been documented to occur at different rates by different centers [2]. PD-associated peritonitis can lead to dysfunction in PD delivery as a result of thickening of the peritoneal membrane, usually due to recurrent peritonitis, and result in perito-

nititis with ileus or intestinal perforation. This explains the polymicrobial pathology that grows in the peritoneal fluid in PD-related peritonitis and the associated mortality rate (> 15%) [3, 4]. The present study aimed to investigate the risk factors that lead to mortality in patients receiving PD who underwent surgery for peritonitis.

Materials and Methods. The study was designed as a retrospective observational study and was approved by the Baskent University Institutional Review Board (project no. KA21/322) and supported by the Baskent University Research Fund. Patients who underwent PD and surgical treatment for peritonitis between 2011 and 2020 were screened retrospectively using the hospital automation system, and data on patient demographics, comorbid diseases, duration of PD application, number of peritonitis episodes due to PD, surgical procedures performed due to peritonitis, and postsurgical morbidity and mortality rates were collected. A total of 36 patients were finally included in this study.

Murathan Erkent

murathanerkent@baskent.edu.tr

erkentmurathan@gmail.com

Patients with information that could not be fully sourced from the hospital automation system, those under the age of 18 years, and those whose postoperative follow-up could not be performed at our center were excluded from this study. Patients mainly included in the study; Patients who apply peritoneal dialysis and apply it alone in their own home, but who have been given the necessary sterile use training and followed up

in our center, are patients who apply peritoneal dialysis and were operated on for peritonitis, and the cause of secondary peritonitis cannot be determined during the operation. Patients who underwent hemodialysis, were diagnosed with secondary peritonitis and were followed up for primary peritonitis but were not operated on were excluded from the study (Fig. 1).

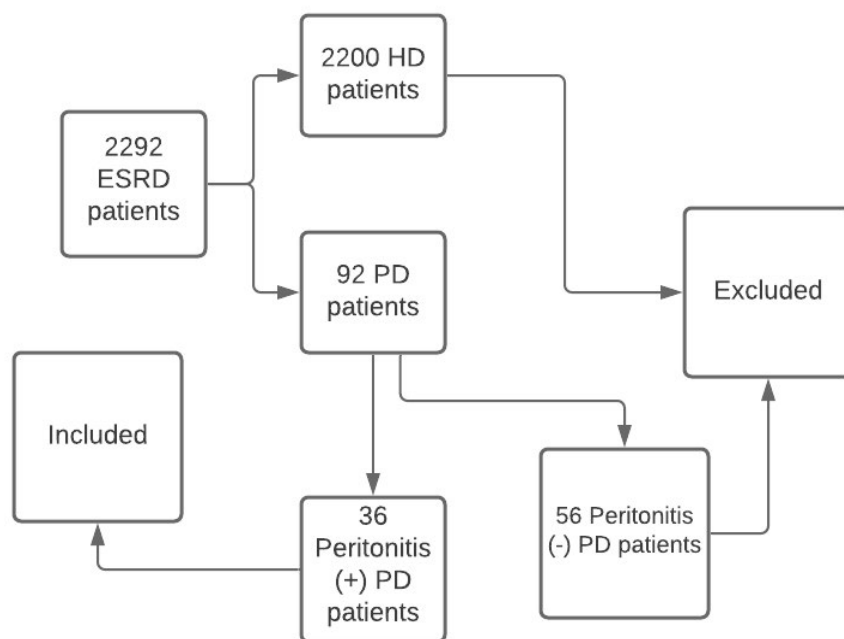


Fig. 1. Flowchart documenting inclusion and exclusion of study participants. (Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis).

As a result, the parameters that we think may have an effect on mortality in patients undergoing PD and having peritonitis attacks due to it were revealed, and we predicted that mortality rates could be reduced by taking necessary precautions in a timely manner in such patients.

Statistical Analysis. The Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 24 software program (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis purposes during the evaluation of the study results.

Descriptive statistics were expressed as numbers and percentages for categorical variables and mean \pm standard deviation values for quantitative variables if the data were suitable for normal distribution or median values if they were not suitable for normal distribution, respectively (age and dialysis time). The normality distribution of the data was evaluated using the Shapiro–Wilk test. In comparing quantitative measurements according to sociodemographic characteristics and study groups, the student's t-test was used for evaluating two independent groups with data suit-

able for normal distribution. The comparison of proportions according to study group and the evaluation of correlations were conducted using the chi-squared test or Fisher's exact test.

Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine cutoff values for age and dialysis time according to mortality. Binary logistic regression analysis was performed to evaluate risk factors that may result in Peritoneal Dialysis-Related peritonitis. During analysis, $P < .05$ was considered to be statistically significant.

Results. The mean age of 36 patients included in the study was calculated as 50.86 ± 12.867 . There was no statistically significant difference between the gender distribution of the patients (47.7% Female / 52.3% Male; $p = 0.101$). ROC analysis was performed for age and duration of dialysis. The cut-off value for age was calculated as 52.5 years, and the cut-off value for dialysis duration was calculated as 11.5 months.

Demographic data and clinical results of the 36 patients included in the study are summarized in Table 1.

Table 1

Demographic data of the study groups

		Age < 52.5 years (n = 20)	Age ≥ 52.5 years (n = 16)	P-value
Sex	F	35% (7)	58.8% (10)	0.101*
	M	65% (13)	31.6% (6)	
Diseases	HT	60% (12)	40% (8)	0.549*
	DM	50% (2)	50% (2)	0.813*
	CAD	22.2% (2)	77.8% (7)	0.002*
	COPD	0	100% (1)	0.257*
	Cirrhosis	0	100% (3)	0.043*
	Other	66.7% (4)	33.3% (2)	0.650*
Surgery	No pathology	35% (7)	31.3% (5)	0.512*
	Primary repair	10% (2)	6.3% (1)	
	Adhesiolysis	20% (4)	6.3% (1)	
	Segmental small bowel resection	35% (7)	56.3% (9)	
Peritoneal dialysis time		9.85 ± 2.183	12.94 ± 1.237	0.001†
Mortality		5% (1)	50% (8)	0.002*

Footnotes: * Chi-squared test; † Student's t-test.

Abbreviations: F: Female, M: Male, HT: Hypertension, DM: Diabetes Mellitus, CAD: Coronary Artery Disease, COPH: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

In considering factors affecting mortality, ROC analysis was performed for age and the duration of dialysis (Fig. 2).

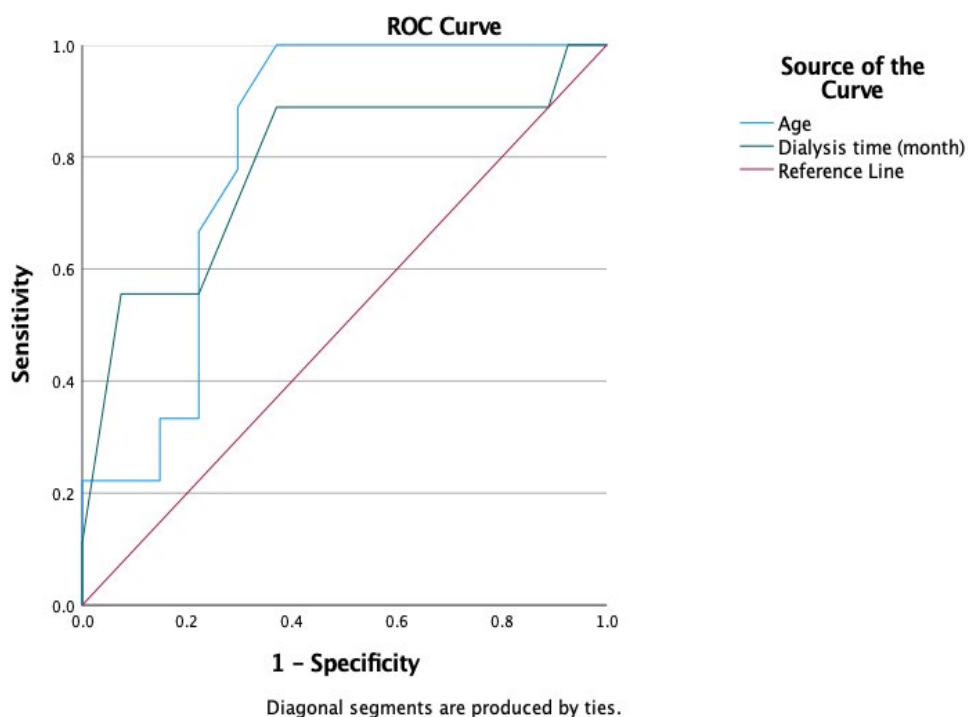


Fig. 2. ROC analysis of age and dialysis duration in PD patients.

As a result of the ROC analysis, the area under the ROC curve (AUC) value for age was found to be 0.811, which indicates a high level of discrimination ($P = 0.006$), with a 95% confidence interval (CI) of 0.671 to 0.950. Accordingly, the cutoff value required to determine the age for mortality was 52.5%, the sensitivity was 88.9%, and the specificity was 59.3%. Patients older this age cutoff were considered to be those of advanced age. It was also found statistically significant that over 52.5 years of age increased mortality after peritonitis in PD patients ($P = 0.02$).

Separately, in the ROC analysis for dialysis time, the AUC value was 0.784, which also indicates a high level of discrimination ($P = 0.012$), and the accompanying 95% CI was 0.588 to 0.980. Accordingly, the cutoff value required to determine the duration of dialysis for mortality was found to be 11.5 months, the sensitivity was 88.9%, and the specificity was 51.9%.

In terms of comorbidities, it was found that mortality increased with advancing age in patients with coronary artery disease (CAD) compared to those with-

out CAD, and this increase was statistically significant ($P = 0.002$). In addition, it was determined that the accompanying cirrhosis significantly increased mortality in elderly patients ($P = 0.043$).

In considering the surgical procedures performed, it was found that segmental small-bowel resection ($n = 16$) was mostly performed due to ileus or intestinal perforation, and no additional pathological findings other than peritonitis were encountered in 12 patients. As a result, mortality occurred in eight patients in the advanced-age group and one patient in the other group among patients operated on for peritonitis. Although this difference was statistically significant according to age group ($P = 0.002$), it was not found to be statistically significant when the distribution of surgical procedures was evaluated ($P = 0.512$) (see Table 1).

In addition, binary logistic regression analysis was applied to investigate the impact of underlying risk factors on mortality rate in patients who developed PD-associated peritonitis (Table 2).

Table 2

Binary logistic regression analysis of age, CAD and dialysis duration for mortality in peritoneal dialysis patients with developed peritonitis

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP (B)	
							Lower	Upper
Age	.094	.042	5.126	1	.024	1.099	1.013	1.193
CAD	3.778	1.088	12.070	1	.001	43.750	5.191	368.755
Dialysis time	.580	.266	4.747	1	.029	1.786	1.060	3.010

Abbreviations: CAD: coronary artery disease.

Age, CAD, and dialysis time were found to be statistically significant among the risk factors evaluated accordingly. Accordingly, respectively; age (odds ratio [OR]= 1.09; 95% CI [1.013-1.193]; $p=.024$), CAD [OR] = 43.7; 95% CI [5.191-368.755]; $p<.001$ and dialysis time [OR] = 1.786; 95% [1.060-3.010]; $p=.029$ was calculated.

Discussion. One of the most common problems that may arise in patients undergoing PD is peritonitis. If necessary precautions are taken, the possibility of peritonitis onset and related mortality can be reduced [5, 6]. Factors that may cause peritonitis have been documented in previous studies; accordingly, some known risk factors can or cannot be changed [2]. In our study, we examined the risk factors that increase the mortality rate after surgery in patients who developed peritonitis due to PD.

Our study offers several important results. Similar to existing studies [6, 7], the mortality rate due to peritonitis rose above 52.5 years (50%). In addition, we found that mortality increased by 1.09 times for each one-year increase in age after 52.5 years of age. However, we found that peritonitis-related mortality was greater in patients with comorbidities. In particu-

lar, we found in our study that accompanying CAD increased the mortality rate by 43.7 times. There are many studies in the literature reporting that CAD itself increases the mortality rate, but we documented an even higher risk in our study compared to previous reports [8-10]. Finally, in our study, we determined that prolonged PD duration increased the mortality rate; specifically, we found that the application of PD every month, especially after 11.5 months, increased the peritonitis-related mortality rate by 1.7 times. In contrast, other authors generally found the cutoff to be two years [1, 7, 11-13]. In addition, operative mortality in patients operated for peritonitis was observed only in those who underwent negative laparotomy and segmental small bowel resection. However, this result did not create a statistically significant difference compared to other surgeries.

It is very difficult to distinguish during peritonitis-related surgery between primary peritonitis, referring to a perforation that developed as a result of peritonitis, and secondary peritonitis, or that which occurs secondary to perforation [14-17]. However, the treatment in both cases can be surgical in nature. Localized pain and tenderness in only one area during

the abdominal examination can be evaluated in favor of secondary peritonitis findings [5]. Causes of secondary peritonitis include acute appendicitis, acute cholecystitis, intestinal perforation that may develop secondary to diverticulitis. However, it was stated that the priority in these cases should be surgical exploration [5, 18].

There are some limitations to our study. This is a retrospective and single-centered investigation. In addition, we considered our patients, whom we treated surgically, all as cases of primary peritonitis since no additional pathology was detected as a surgical finding, and we think that this decision adds some bias to our study. However, considering that it is clinically difficult to make this distinction in most cases, we think that the results of our study remain important.

Conclusions. We recommend that the decision for surgical intervention due to peritonitis be made early, regardless of whether it is primary or second-

ary. In addition, we think that coronary artery disease and advanced age may be risky in terms of mortality.

Acknowledgments. None

Conflicts of interest statement. The authors declared no potential conflicts of interest concerning the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Authors contribution.

Murathan Erkent: study design, data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript preparation, literature search;

Emre Karakaya: data collection, data interpretation, manuscript preparation, literature search;

Tevfik Avci: study design, data collection;

Zeynep İlayda Bağcı: data collection;

Aydınca Akdur: data interpretation, manuscript preparation, literature search.

References

1. *Perez Fontan M, et al.* Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2005; 25(3):274-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981776/>.
2. *Cho Y, Johnson D.W.* Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(2): 278-89. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.025.
3. *Szeto CC, Li PK.* Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(7):1100-1105. doi: 10.2215/CJN.14631218.
4. *Boudville N, et al.* Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol;* 2012. 23(8): 1398-405.
5. *Li PK, et al.* Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30(4):393-423. doi: 10.3747/pdi.2010.00049.
6. *Hsieh YP, et al.* Predictors of peritonitis and the impact of peritonitis on clinical outcomes of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Taiwan – 10 years' experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2014; 34(1):85-94. doi: 10.3747/pdi.2012.00075.
7. *Ye H, et al.* The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):186. doi: 10.1186/s12882-017-0588-4.
8. *Lim WH, et al.* Remote indigenous peritoneal dialysis patients have higher risk of peritonitis, technique failure, all-cause and peritonitis-related mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(10): 3366-72. doi: 10.1093/ndt/gfr070.
9. *Sipahioglu MH, et al.* Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2008; 28(3):238-45. doi:10.1177/089686080802800309.
10. *Pecoits-Filho R, et al.* Peritonitis as a risk factor for long-term cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients: The case of a friendly fire? *Nephrology (Carlton).* 2018; 23(3): 253-258. doi: 10.1111/nep.12986.
11. *Xu R, et al.* The influence of duration of peritoneal dialysis therapy on the outcomes of initial and subsequent peritonitis is different. *Perit Dial Int.* 2012; 32(4):473-6. doi: 10.3747/pdi.2011.00193.
12. *Krishnan M, et al.* Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002; 22(5):573-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12455568/>.
13. *Szeto CC, et al.* Recurrent and relapsing peritonitis: causative organisms and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):702-10. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.032.
14. *Lai KN, et al.* Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):644-52. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70011-4.
15. *Lam MF, et al.* Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nu-

- tritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(5):1445-50. doi: 10.1093/ndt/gfl788. Epub 2007 Feb 3.
16. *Zalunardo NY, et al.* Higher serum C-reactive protein predicts short and long-term outcomes in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Kidney Int.* 2007;71(7): 687-92. doi: 10.1038/sj.ki.5002127.
 17. *van Diepen AT, et al.* The first peritonitis episode alters the natural course of peritoneal membrane characteristics in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2015; 35(3):324-32. doi: 10.3747/pdi.2014.00277.
 18. *Brook NR, et al.* The surgical management of peritoneal dialysis catheters. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004; 86(3):190-5. doi: 10.1308/003588404323043337.



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>

Research article

M. Marushchak, I. Krynytska, A. Lepyavko

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.07

Association of serum uric acid with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and/or essential arterial hypertension

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Citation:

Marushchak M, Krynytska I, Lepyavko A. Association of serum uric acid with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and/or essential arterial hypertension. Ukr J Nephrol Dial. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73):58-69. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.07.

Abstract. *Decompensation of diabetes mellitus type 2 (T2DM), duration of the disease, level of proteinuria, obesity and essential arterial hypertension (AH) play the main role in the development and progress of diabetic nephropathy.*

The present study aimed to analyze the level of serum uric acid in type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH and to find its possible correlations with lipid panel data and urinary albumin excretion.

Methods. 579 medical records of type 2 diabetic patients treated at the Endocrinological department of the municipal non-profit enterprise "Ternopil University Hospital" of Ternopil Regional Council (Ternopil) in 2018–2019 years were analyzed.

Results. The analysis of renal panel data of type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH found out that only serum levels of urea and uric acid were statistically different in the patients with only T2DM and comorbid course of T2DM. Herewith the maximal changes were established for serum uric acid level, which in type 2 diabetic patients with comorbid obesity exceeded by 175.9 % data of only T2DM patients. Moreover, it was established a significant direct relationship between serum uric acid level and BMI and dyslipidemia in both groups of type 2 diabetic patients - with comorbid obesity and with comorbid obesity and AH. At the same time, a significant direct association between serum uric acid level and albuminuria was established only in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH.

Conclusions. Our retrospective study indicates that serum uric acid level is markedly elevated and positively associated with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH and can be used as a biomarker allowing further risk stratification for development and/or progress of diabetic nephropathy in this cohort of the patients.

Key words: *diabetes mellitus type 2, comorbidities, uric acid, albuminuria.*

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

© M. Marushchak, I. Krynytska, A. Lepyavko, 2022.

Correspondence should be addressed to Mariya Marushchak: marushchak@tdmu.edu.ua

Article history:

Received December 24, 2021

Received in revised form

January 15, 2022

Accepted January 17, 2022



© Марущак М.І., Криницька І.Я., Лепявко А.А., 2022

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61

Марущак М.І., Криницька І.Я., Лепявко А.А.

Зв'язок сечової кислоти сироватки крові з дисліпідемією та альбумінурією у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним ожирінням та/або есенціальною артеріальною гіпертензією

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Декомпенсація цукрового діабету (ЦД) 2 типу, тривалість захворювання, рівень протеїнурії, ожиріння та есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) відіграють основну роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нефропатії.

Метою роботи було проаналізувати вміст сечової кислоти в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу з коморбідною надмірною вагою/ожирінням та АГ і встановити можливі кореляції з показниками ліпідного профілю та екскрецією альбуміну з сечею.

Методи. Проаналізовано 579 медичних карт хворих на ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради (м. Тернопіль) у 2018-2019 роках.

Результати. Аналіз ниркового профілю у біохімічному аналізі крові хворих на ЦД 2 типу з коморбідною надмірною масою тіла/ожирінням та АГ виявив, що лише рівні сечовини та сечової кислоти статистично відрізнялися у пацієнтів із ЦД 2 типу без коморбідної патології та ЦД 2 типу з коморбідністю. При цьому максимальні зміни були встановлені для рівня сечової кислоти в сироватці крові, який у хворих на ЦД 2 типу з коморбідним ожирінням на 175,9 % перевищував дані хворих на ЦД 2 типу без коморбідної патології. Крім того, встановлено статистично вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти в сироватці крові та індексом маси тіла та дисліпідемією як у хворих на ЦД 2 типу з коморбідним ожирінням, так і у хворих на ЦД 2 типу з коморбідним ожирінням та АГ. У той же час вірогідна пряма залежність між рівнем сечової кислоти в сироватці крові та альбумінурією була встановлена лише у хворих на ЦД 2 типу з коморбідним ожирінням та АГ.

Висновки. Наше ретроспективне дослідження вказує на те, що вміст сечової кислоти в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2 типу з коморбідним ожирінням та АГ виражено підвищується і прямо корелює з альбумінурією і може використовуватися як біомаркер для стратифікації ризику розвитку та/або прогресування діабетичної нефропатії у цих пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, коморбідність, сечова кислота, альбумінурія.

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is a serious problem of health care and non-infectious epidemics of the XXI century [1-2]. According to International Diabetes Federation, the number of diabetic patients around the world was 463 000 000 in 2019, and 91 % of the patients suffered from diabetes mellitus type 2 (T2DM) [3]. There are more than 1.2 million officially registered patients with DM in Ukraine, and the annual growth in the spreading of DM in Ukraine is about 4.4 % [4]. DM is characterized by early disability and high mortality, mainly due to micro- and macrovascular complications. Besides, DM is determined recently as one of the main burdening factors of the COVID-19 course and mortality [5].

Comorbidity is the presence of several diseases, connected by the joint pathogenetic mechanism, in the same patient is very common in the present clinical

practice [6]. The presence of comorbidities drastically affects DM patient outcomes, treatment and management options, and associated healthcare expenses [7]. While the hallmark of T2DM is insulin resistance (IR), it is associated with other metabolic disorders such as dyslipidemia and obesity [8]. At the same time, the prevalence of essential arterial hypertension (AH) in diabetic patients is higher 2-3 times than in the general population; whilst 70% of patients with T2DM have elevated blood pressure, which significantly increases the risk of cardiovascular complications, that worsen prognosis and quality of the lives of the patients being one of the main causes of mortality [9-11]. It was found that elevation of systolic blood pressure for every 10 mmHg in patients with T2DM increases the risk of development of cardiovascular complications by 20% [12].

Kidneys are the target organs that are affected most often at T2DM. Decompensation of DM, duration of the disease, level of proteinuria, obesity, and AH play the main role in the development and progress of diabetic nephropathy [4, 13]. Besides, it is known that more than 80% of cases with terminal stage of chronic kidney disease (CKD) are caused by DM, AH, or their

Mariya Marushchak
marushchak@tdmu.edu.ua

combination [14]. Timely evaluation of biomarkers of kidneys impairment at a comorbid course of T2DM may improve the stratification of the risk for development or progress of diabetic nephropathy in this cohort of the patients.

Uric acid is the end product of purine metabolism, mainly excreted by the kidneys [15]. There are data that serum uric acid is biologically active and can stimulate oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammation, and vasoconstriction [16]. In addition, hyperuricemia is an established risk predictor for CKD independently of the presence of gout [17]. Furthermore, high levels of serum uric acid, even within the normal range, have been shown to predict the development of albuminuria [18] and both the occurrence and progression of CKD [19]. However, whether it is simply a biomarker of impaired kidney function or has a true pathogenic role in

kidney function remains inconclusive [20]. In addition, what factors may be involved in renal uric acid excretion in case of comorbid course of T2DM are not yet fully understood.

Our research aimed to analyze the level of serum uric acid in type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH and to find its possible correlations with lipid panel data and urinary albumin excretion.

Materials and methods. We analyzed 579 medical records of type 2 diabetic patients treated at Endocrinological department of the municipal non-profit enterprise “Ternopil University Hospital” of Ternopil Regional Council (Ternopil) in 2018-2019 years. All patients were divided into 6 study groups depending on the presence of overweight/obesity and AH. The distribution of the groups is shown in Table 1.

Table 1

Groups of type 2 diabetic patients, including in the study

N	Group	n	%
1	T2DM + normal weight	39	6.74
2	T2DM + overweight	33	5.70
3	T2DM + obesity	22	3.80
4	T2DM + normal weight + AH	59	10.19
5	T2DM + overweight +AH	131	22.63
6	T2DM + obesity +AH	295	50.95

Inclusion criteria. Clinical, laboratory, and instrumental features of T2DM, AH and overweight/obesity.

Exclusion criteria. Signs of the clinically significant disturbances: neurological, psychiatric, nephrological, hepatological, immunological, gastroenterological, urological; injuries of the skeletal system, muscle, skin, organs of sensitivity; endocrine system disorders (except T2DM); the presence of diabetic nephropathy in anamnesis; the presence of gout in anamnesis; non-controlled hematological diseases; acute pancreatitis, nonstable or life-threatening cardiac disease (including patients with AH stage 3, chronic heart failure higher than functional class II (NYHA III-IV)); patients with malignant neoplasms without complete remissions within 5 years, drug and/or alcohol dependence.

Age aspect did not have a significant difference within the study groups of the patients. Analysis of the sexual dimorphism of the patients included in the research revealed that males were prevalent in the 1st, 2nd, 3rd and 4th groups while females prevailed in the 5th and 6th groups. Herewith, among the patients with T2DM with comorbid AH it was revealed the higher percentage of males with normal body weight and females with obesity.

Verification of T2DM was performed according to recommendations of the American diabetic association (2019) [21]. The level of HbA1c was determined using an automatic biochemical analyzer COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Germany) and glucose level was

determined using automatic biochemical analyzer BAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics, Germany) with commercially available kits.

Body mass index (BMI) was calculated using the formula: body weight (kg)/height (m²). Data were interpreted according to the WHO guidelines: normal weight in the range of 20.0-24.9 kg/m²; overweight (pre-obesity), 25.0-29.9 kg/m²; class 1 obesity, 30.0-34.9 kg/m²; class 2 obesity, 35.0-39.9 kg/m² and class 3 obesity, > 40 kg/m².

Essential arterial hypertension (AH) was defined as office systolic blood pressure values \geq 140 mmHg and/or diastolic blood pressure values \geq 90 mmHg at least for three measurements during one month, according to national and European Societies of Hypertension and Cardiology (ESH/ESC, 2018) recommendations requirement [22]. Left ventricular hypertrophy was confirmed by electrocardiography and/or echocardiography.

Renal panel data (urea, creatinine and uric acid) in blood biochemical profiles were determined using automatic biochemical analyzer BAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics, Germany) with commercially available kits.

Total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were determined with commercially available kits on a Cobas 6000 analyzer (Roche Diagnostics, Germany). Friedewald's formula was used to calculate low-density

lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels (if serum TG <4.5 mmol/L) [23]: LDL-C (mmol/L) = TC- HDL-C - (0.45 × TG).

Urinary albumin excretion was measured with the immuno-turbidimetric method in 24-h urine samples.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to compare probability distributions (parametric or non-parametric). Quantitative values, due to their non-parametric distribution, are presented as the median, lower, and upper quartiles – Me (Lq; Uq). Comparative analysis of study groups was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis test. Having obtained

its probable values (p<0.05), further pairwise comparison of groups was performed using the Mann–Whitney U-test, taking into account Bonferroni correction when assessing statistical significance. For frequency values, the percentage ratio and its 95% confidence interval (CI) were calculated, and their comparative analysis was performed using Pearson’s chi-square test and Fisher’s bilateral test. The relationship between the studied indices was established based on the results of the correlation analysis using Spearman’s rank correlation coefficient.

Results. BMI was significantly different in the patients of 2nd, 3rd 5th and 6th groups compared with the patients of 1st and 4th groups (Table 2).

Table 2

BMI of type 2 diabetic patients, including in the study

N	Group	n	BMI
1	T2DM + normal weight	39	21.93±2.16
2	T2DM + overweight	33	27.09±1.69*
3	T2DM + obesity	22	34.95±5.99*
4	T2DM + normal weight + AH	59	22.96±1.39
5	T2DM + overweight +AH	131	27.81±1.31*
6	T2DM + obesity +AH	295	35.27±5.24*

Note. * – statistically significant results (compared to study group 1).

The analysis of renal panel data in blood biochemical profile of type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH found out that only serum

levels of urea and uric acid were statistically different in the patients from the different study groups according to Kruskal-Wallis analysis of variance by ranks (Table 3).

Table 3

Renal panel data in blood biochemical profile of type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and hypertension

Index	T2DM + normal weight	T2DM + over-weight	T2DM + obesity	T2DM + normal weight + AH	T2DM + over-weight + AH	T2DM + obesity + AH	Kruskal-Wallis criterion
Urea, mmol/L	4.5 (3.4; 6.3)	5.2 (4.7; 6.9)	4.9 (3.6; 6.0)	5.1 (4.2; 6.2)	5.5 (4.4; 6.9)	5.6 (4.5; 7.0)	H=16.07; p<0.05*; p1-6<0.05*
Creatinine, μmol/L	66 (56; 75)	68 (58; 81)	77 (55; 87)	71 (55; 85)	70 (61; 85)	72 (61; 85)	H=7.82; p>0.05
Uric acid, mmol/L	158 (141; 175)	258 (206; 343)	436 (343; 515)	240 (179; 410)	273 (220; 349)	305 (247; 401)	H=11.41; p<0,05*; p1-3<0.05* p1-6<0.05*

Note. * – statistically significant results.

Thus, urea level was the highest in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH; it was statistically different for 24.4 % compared to this value in type 2 diabetic patients with normal body weight. It should be noted, that in type 2 diabetic patients with comorbid overweight and AH, urea level was not statistically different from such index in type 2 diabetic patients with normal weight.

As for the level of uric acid, this value revealed the maximal changes in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and it exceeded 175.9 % the results in type 2 diabetic patients with normal weight. Meanwhile, the level of uric acid in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and hypertension was higher compared to such index in type 2 diabetic patients with normal body weight only for 93.0 %.

A direct association between serum uric acid level and BMI in type 2 diabetic patients with comorbid obe-

sity and T2DM patients with comorbid obesity and AH was established (Table 4).

Table 4

Correlative linkages between serum level of uric acid and BMI in type 2 diabetic patients depending on the degree of excessive body weight and presence of arterial hypertension

Index	Groups	BMI
Uric acid, mmol/L	T2DM + normal weight	0.16
	T2DM + overweight	0.35
	T2DM + obesity	0.55*
	T2DM + normal weight + AH	0.11
	T2DM + overweight + AH	0.15
	T2DM + obesity + AH	0.31*

Note. * – the significance of Spearman's correlation coefficient $p < 0.05$.

Analyzing lipid panel data, we found that only serum levels of TC and TG were statistically different in

the patients from the different study groups according to Kruskal-Wallis analysis of variance by ranks (Table 5).

Table 5

Lipid panel data in blood biochemical profile of type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and hypertension

Groups	TC, mmol/L	HDL-C, mmol/L	LDL-C, mmol/L	TG, mmol/L
T2DM + normal weight	4.48 (3.80; 5.31)	0.94 (0.74; 1.13)	2.98 (2.22; 3.37)	1.16 (0.86; 2.29)
T2DM + over-weight	4.97 (4.32; 6.16)	0.92 (0.82; 1.16)	3.19 (2.65; 4.17)	1.78 (1.10; 2.90)
T2DM + obesity	4.97 (4.36; 5.81)	0.85 (0.71; 1.10)	2.92 (2.37; 3.30)	2.66 (1.78; 5.16)
T2DM + normal weight + AH	4.64 (4.23; 5.45)	0.95 (0.77; 1.24)	2.93 (2.51; 3.77)	1.51 (0.95; 2.54)
T2DM + over-weight + AH	5.30 (4.48; 6.15)	1.03 (0.79; 1.24)	3.40 (2.69; 4.10)	1.92 (1.19; 3.32)
T2DM + obesity + AH	5.14 (4.46; 5.94)	0.95 (0.81; 1.18)	3.14 (2.46; 3.92)	2.24 (1.48; 3.22)
Kruskal-Wallis criterion	H=17.07; p=0.004*	H=5.57; p=0.351	H=9.50; p=0.091	H=38.62; p<0.001*

Note. * – statistically significant results

Thus, it was revealed the statistically higher values of serum TC level in patients with T2DM, overweight and obesity (by 18.3 %) and in patients with T2DM, obesity and AH (by 14.7 %) vs. data of type 2 diabetic patients with normal body weight. As for the level of TG, significantly higher values were found in patients with T2DM and obesity (by 129.3 %), in patients with T2DM, overweight and AH (by 17.8 %) and in patients with T2DM, obese and AH (by 93.1 %) vs. data of type 2 diabetic patients with normal body weight. It should be noted, that TG level in T2DM patients with

comorbid obesity was statistically higher for 76.2 % vs. data of T2DM patients with normal body weight and comorbid AH.

In type 2 diabetic patients with comorbid obesity regardless of the presence/absence of comorbid AH statistically significant direct correlations between serum uric acid level and TC and TG levels (Table 6) were established. It should be noted, that in type 2 diabetic patients with excessive body weight such interdependence was not observed.

Table 6

Correlative linkages between serum level of uric acid and TC and TG levels in type 2 diabetic patients depending on the degree of excessive body weight and presence of arterial hypertension

Index	Groups	TC, mmol/L	TG, mmol/L
Uric acid, mmol/L	T2DM + normal weight	0.26	0.18
	T2DM + overweight	0.12	0.25
	T2DM + obesity	0.49*	0.67*
	T2DM + normal weight + AH	0.09	0.12
	T2DM + overweight + AH	0.11	0.14
	T2DM + obesity + AH	0.21*	0.39*

Note. * – the significance of Spearman’s correlation coefficient $p < 0.05$.

The next step was to analyze urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH, because albumin excretion rate ≥ 30 mg/24 hours, is used as a marker of renal damage

and is used to define CKD along with low estimated glomerular filtration rate (GFR) [24]. We found normoalbuminuria in all type 2 diabetic patients including in the study (Table 7).

Table 7

Excretion of albumin with urine in type 2 diabetic patients, including in the study

N	Group	Albuminuria, mg/24 hours	Kruskal-Wallis criterion
1	T2DM + normal weight	0.11 (0.08; 0.12)	H=24.01; $p < 0.05$ $p_{1-3} < 0.05^*$ $p_{1-6} < 0.05^*$
2	T2DM + overweight	0.14 (0.12; 0.19)	
3	T2DM + obesity	0.28 (0.18; 0.35)	
4	T2DM + normal weight + AH	0.21 (0.12; 0.25)	
5	T2DM + overweight + AH	0.17 (0.11; 0.29)	
6	T2DM + obesity + AH	0.29 (0.19; 0.33)	

Note. * – statistically significant results

However, the analysis of Kruskal-Wallis rank variations revealed significant differences in albumin excretion rate of type 2 diabetic patients with normal body weight vs. patients with comorbid obesity (by 2.8 times) and patients

with comorbid obesity and AH (by 2.9 times). Moreover, a direct association between serum uric acid level and albuminuria was established only in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH (Table 8).

Table 8

Correlative linkages between serum level of uric acid and albuminuria in type 2 diabetic patients depending on the degree of excessive body weight and presence of AH

Index	Groups	Albuminuria, mg/24 hours
Uric acid, mmol/L	T2DM + normal weight	0.03
	T2DM + overweight	0.15
	T2DM + obesity	0.24
	T2DM + normal weight + AH	0.11
	T2DM + overweight + AH	0.08
	T2DM + obesity + AH	0.41*

Note. * – the significance of Spearman’s correlation coefficient $p < 0.05$.

Discussion. A high prevalence combined with severe outcomes of CKD determines the interest of the researchers in biomarkers and molecular mechanisms of the kidneys' impairment during T2DM [25]. After analysis of the renal panel data in blood biochemical profile of type 2 diabetic patients with comorbid obesity/overweight and AH, we revealed that only serum levels of uric acid and urea were significantly different in the patients from the investigated study groups according to Kruskal-Wallis analysis of variance using ranks ($p < 0.05$). Herewith, the most prominent changes were observed with the uric acid level, such as in type 2 diabetic patients with comorbid obesity, where serum level of uric acid exceeded the results of type 2 diabetic patients with normal body weight by 175.9 %.

The role of hyperuricemia, which is typically defined as serum uric acid levels above 6.0 mg/dL (360 $\mu\text{mol/L}$) in women, above 7.0 mg/dL (415 $\mu\text{mol/L}$) in men, and above 5.5 mg/dL (330 $\mu\text{mol/L}$) in children and adolescents [26], has been a subject of debate in case of DM pathogenesis. Some researchers reported it to be a resultant effect of DM, while others considered it to be a risk factor for T2DM development [27]. Hyperuricaemia has also been found to be associated with IR and components of the metabolic syndrome [28].

Moreover, hyperuricemia is a well-known independent predictor of CKD development and progression [9]. Thus, the research of Okinawa General Health Maintenance Association, which included 6400 persons with baseline normal renal function, has shown that uricemia at the level of more than 8 mg/dl is associated with increased risk of renal impairment by 2.9 times in males and by 10.0 times in females within two years of observation [29]. It was demonstrated by observational seven-year-long Vienna Health Screening Project, which included 23 475 persons without kidney diseases at the beginning of the project, that increased level of uric acid in serum was associated with a higher risk of CKD independently of age, gender, waist circumference, level of lipids, glucose, glomerular filtration rate, blood pressure and usage of antihypertensive drugs [30].

There are several mechanisms by which high levels of uric acid increases the risk for CKD development and progression [31, 32]: direct toxicity to the kidney; exacerbation of other risk factors for kidney disease, such as hypertension; or by being a marker of the severity of other risk factors, including those attributable to or associated with DM and the metabolic syndrome. In a study in rats, hyperuricemia increased systemic blood pressure, proteinuria, renal dysfunction, progressive renal scarring and induced vascular disease via a cyclooxygenase-2-dependent pathway [33].

Some other experimental studies suggest that hyperuricemia induces renal injury through renal vasoconstriction mediated by endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin system, afferent arteriopathy, and epithelial to mesenchymal transition in renal tubular cells. Additionally, hyperuricemia increases renin activity, leading to the upregulation of

angiotensin II and the proliferation of vascular smooth muscle cells [34]. This results in vascular wall thickening, which leads to lumen obliteration and hypoperfusion of the kidney, with tubulointerstitial inflammation and fibrosis, as well as AH [35]. L.G. Sánchez-Lozada et al. in hyperuricemic rats fed with a low-salt diet demonstrated glomerular hypertension, which appeared to be due to insufficient vasoconstriction of the afferent arteriole [36].

Recent evidence also confirms an important role of uric acid-induced inflammation, both by the more known crystal-dependent mechanisms, but also by the direct effect of soluble urate, through oxidative stress, proinflammatory signaling, autophagy and intracellular immunometabolic sensors [37].

At the same time despite the vast evidence of an association between hyperuricemia and CKD, there are still conflicting results in clinical studies, with several unanswered questions regarding the role of uric acid as a casual, compensatory or coincidental phenomenon in these patients [32].

On the other hand, some researchers did not confirm the association between uric acid and the incidence of CKD and its progression. In particular, Sturm G. et al. in a study with 227 patients followed for 7 years, with CKD of non-diabetic etiology, determined that there was no relationship between serum uric acid levels and kidney disease progression when the analysis was adjusted for baseline kidney function parameters [38]. In another study with 838 patients with CKD stages 3-4 followed for 10 years, the results showed a positive association of hyperuricemia with all-cause and cardiovascular mortality, but not with kidney failure [39].

Even more, questions arise about the association between hyperuricemia and CKD in the comorbid course of diabetes, in particular in obese patients with dyslipidemia and AH. Albuminuria has been classically considered the first diabetic kidney disease clinical indicator, a biomarker for its progression, and a cause of impairment of GFR [40]. In the present study, we found normoalbuminuria in type 2 diabetic patients of all studied groups. However, significant differences have been identified in the albumin excretion rate of type 2 diabetic patients with comorbid obesity and patients with comorbid obesity and AH vs. type 2 diabetic patients with normal body weight without hypertension. Moreover, a direct association between serum uric acid level and albuminuria was established only in one study group – in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH.

Recent studies suggest that elevated urinary albumin excretion, even within the normal range, predicts a faster decline in GFR in diabetic patients [41] and is associated with a greater risk of cardiovascular disease [42]. That is why the presence of albuminuria should be interpreted as an important risk marker that should be evaluated when stratifying the risk of progressive CKD in an individual patient.

Our study supports that hyperuricemia is positively associated with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH, which probably indicates a connection between high serum uric acid and diabetic kidney disease development and/or progress in case of comorbid course of T2DM.

The precise mechanisms by which obesity independently, or in concert with AH contributes to the development and/or progression of CKD are not completely understood. Obesity and hyperglycemia both promote a low-grade inflammatory state and are associated with the infiltration of macrophages into the kidney. The infiltrated macrophages, in turn, become a source of a whole host of proinflammatory mediators such as tumor necrosis factor- α , interleukin-6, C-reactive protein, monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage migration inhibitory factor. In addition, visceral fat releases adipokines such as adiponectin and leptin into the circulation which also play a role in the pathophysiology of renal injury. Elevated systolic blood pressure further exacerbates the disease progression to proteinuria, nodular glomerulosclerosis and tubulointerstitial injury and a decline in glomerular filtration rate [43].

Furthermore, dyslipidemia has been shown to play crucial roles in the development and progression of diabetic kidney disease [44]. Under the diabetic milieu, hormone-sensitive lipase is activated, which results in the release of free fatty acids (FFAs) from the adipose tissue. The flux of FFAs promotes hepatic TG production, leading to excessive apoB and VLDL synthesis. In addition, lipoprotein lipase activity is suppressed under the condition of IR. These changes increase the serum levels of TG and remnant particles. It has been demonstrated that IR is aggravated along with the progression of diabetic nephropathy, even in the early stage of microalbuminuria [45].

In the present study, we found a direct association between serum uric acid level and BMI in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and T2DM patients with comorbid obesity and AH. Moreover, in type 2 diabetic patients with comorbid obesity, regardless of the presence or absence of comorbid AH, statistically significant direct correlations between serum uric acid level and TC and TG levels were established.

H. Wang et al. showed that serum uric acid level was positively correlated with age, blood pressure, BMI, red blood cell count, hemoglobin, white blood cell count, platelet count, serum cholesterol, TG, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ALT, AST, bilirubin, albumin, and creatinine in healthy subjects. Serum uric acid level was significantly elevated in a linear dependency as BMI increased, and serum uric acid level in obese participants was significantly higher than in underweight participants. The prevalence of hyperuricemia remained approximately 2.98 times greater among overweight individuals, and 5.96 times greater among obese participants compared to underweight individuals [46].

Obesity may be linked to serum uric acid levels through the involvement of two factors: overproduction and poor renal excretion [47]. A study conducted among the subjects with visceral fat obesity showed that increased levels of uric acid were strongly influenced by its overproduction with a decrease in urinary urate excretion and clearance [48]. Moreover, visceral fat accumulation causes an elevated influx of plasma-free fatty acids into the liver and hepatic portal vein, which in turn stimulates the synthesis of TG followed by an associated increase in uric acid production through the activation of the corresponding synthesis pathway [49]. Besides, data are showing that obesity promotes IR, which in turn decreases renal urate excretion, causing hyperuricemia [50].

M. Akram et al. evaluated the connection between obesity and the incidence of high uric acid levels in obese individuals. In a population-based cohort, obesity and subsequent weight gain were found to be strongly associated with hyperuricemia [51]. Serum uric acid was also shown to be positively correlated with several indices, such as BMI, waist circumference, and dyslipidemia [52]. The cross-sectional study among Bangladeshi adults, conducted by Ali N. et al., showed that the estimated prevalence of hyperuricemia was 9.3% overall, with 8.4% in male and 10.2% in female participants [47]. As for the BMI grouping categories, the prevalence of hyperuricemia was found to be 1.9% in normal individuals, 1.6% – in overweight, and 5.8% – in the obesity group. The average level of serum uric acid was 275 ± 61 $\mu\text{mol/L}$ (max 416 $\mu\text{mol/L}$) and 460 ± 86 $\mu\text{mol/L}$ (max 826 $\mu\text{mol/L}$) in the non-hyperuricemic and hyperuricemic group, respectively.

A. O. Ogbera and A. O. Azenabor have determined the prevalence of hyperuricemia and evaluated its associations with metabolic syndrome, in people with T2DM [27]. 601 patients with T2DM in the 34 to 91 years-old group were recruited for the study. The prevalence rates of hyperuricemia and metabolic syndrome were 25% and 60%, respectively. The frequency of hyperuricemia occurrence was comparable in both genders (59% vs 41%, $p=0.3$). Although the prevalence of the metabolic syndrome in participants with hyperuricemia and normouricemia was comparable (61 vs 56%, $p=0.1$), a higher proportion of hyperuricemic subjects had three or more components of the metabolic syndrome compared to normouricemic subjects. Possible predictors of hyperuricemia may include obesity, smoking habit, and elevated serum TG.

Although we did not find more profound changes in serum uric acid level in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH vs. type 2 diabetic patients with comorbid obesity only, the relationship between uric acid and blood pressure is certainly important and multiple studies have demonstrated an independent correlation between hyperuricemia and hypertension [53].

On the one hand, uric acid has demonstrated a major role in the pathogenesis of AH [54, 55]. Pos-

sible mechanisms may involve renin-angiotensin-aldosterone system upregulation, kidney afferent arteriopathy, oxidative stress, endothelial dysfunction, and systemic inflammation [53, 56]. Additionally, genetic population-based association studies have shown a significant correlation of xanthine oxidoreductase genetic polymorphisms with hypertension. However, those polymorphisms, which involve major urate transporters genes, have not been demonstrated to relate with hypertension [56].

Some studies have confirmed the prognostic value of uric acid in hypertension prediction, demonstrating that higher blood uric acid levels were significantly associated with an increased relative risk for hypertension [57]. In particular, Y. Taniguchi et al. studied the association of serum uric acid level with the risk of hypertension and T2DM development [58]. A total of 6,356 Japanese men, aged 35 to 60 years with systolic blood pressure < 140 mmHg and diastolic blood pressure < 90 mmHg, and no history of diabetes or hypertension at baseline, were included in the project. During the 61,716 person-years follow-up observation, the researchers confirmed 639 cases of hypertension and 454 cases of T2DM. Serum uric acid level was associated with an increased risk for hypertension, but not for T2DM.

P. C. Grayson et al. published a systematic review and meta-analysis to determine the hyperuricemia association with incident hypertension, particularly in well-defined demographic subgroups [59]. A total of eighteen prospective cohort studies with combined data from 55,607 participants were analyzed. Hyperuricemia was associated with an increased risk for incident hypertension (adjusted risk ratio [RR] 1.41, 95% confidence interval [95% CI] 1.23-1.58). Per each 1 mg/dl increase in uric acid level, the pooled RR for incident hypertension after adjustment for potential confounding increased by 1.13 (95% CI 1.06-1.20). The observed effects were significantly larger in younger study populations and more likely larger among women.

E. Krishnan et al. studied the risk of hypertension development in normotensive men with baseline hyperuricemia (serum uric acid >7.0 mg/dL), without diabetes/glucose intolerance or metabolic syndrome, over 6 years [60]. Researchers used Cox regression models for adjustment for the influence of serum creatinine, body mass index, age, blood pressure, serum cholesterol and triglycerides, proteinuria, alcohol and tobacco use, risk factor interventions, and use of diuretics. In these models, normotensive men with baseline hyperuricemia had an additional 80% risk increase for incident hypertension compared to those who did not have this condition. Each unit increase in blood uric acid was associated with a 9% increase of the risk for incident hypertension.

Moreover, there is evidence that high concentration of uric acid in blood serum is an independent predictor of mortality among the population of patients with very high risk of cardiovascular diseases [54, 55]. The study conducted by Ndrepepa et al. [61] included

5124 patients with acute coronary syndromes (1629 with ST-segment elevation myocardial infarction, 1332 with non-ST-segment elevation myocardial infarction and 2163 with non-stable coronary disease) that were divided into the groups according to the uric acid level in blood serum. Specifically, the 1st group had serum uric acid level between 77 and 315 $\mu\text{mol/L}$; the 2nd – level ranged from 315 to 375 $\mu\text{mol/L}$; the 3rd group – from 375 to 446 $\mu\text{mol/L}$; the 4th group – level ranged from 446 to 1094 $\mu\text{mol/L}$. Within one year, 80 deaths were registered in the 1st group, 77 – in the 2nd, 72 – in the 3rd, and 122 – in the 4th group. Mortality risk, not adjusted, was 3.05 (95% CI 2.54–3.67; $p < 0,001$) for the 4th group compared to the 1st one. It should be noted that the correlation between the concentration of uric acid and mortality remained significant (increase by 12 % of mortality risk per year for each 1 mg/dl (59 $\mu\text{mol/L}$) of uric acid concentration increase).

On the contrary, hypertension is a risk factor for hyperuricemia [54]. As a consequence of increased blood pressure, microcirculation becomes impaired, resulting in systemic ischemia of the tissues, which affects all cells with a massive decomposition of adenosine triphosphate into adenine and xanthine and increased production of xanthine oxidase. Increased concentration of both substrate (xanthine) and enzyme (xanthine oxidase) contributes to the excessive synthesis of uric acid [62].

Study limitations. The study involved a small sample size; because of this, significant relationships between study factors were difficult to prove. The patients included in T2DM + obesity and T2DM + obesity + AH groups were not randomly selected, potentially causing selection bias. While we cannot support the assumption that study participants represent the whole population of type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH in Ternopil region, the obtained results give grounds for further studies with larger sample sizes, reflecting a more inclusive population.

Conclusions. The analysis of renal panel data in blood biochemical profiles of type 2 diabetic patients with comorbid overweight/obesity and AH showed that only serum levels of urea and uric acid were statistically significantly different in the patients with only T2DM and comorbid course of T2DM. Herewith, the maximal changes were observed for serum uric acid level in type 2 diabetic patients with comorbid obesity, where an increase by 175.9 % was noted compared to the data of T2DM patients with normal weight. In addition, a significant direct relationship was established between serum uric acid level and BMI and dyslipidemia in both type 2 diabetic patients' groups – with comorbid obesity and with comorbid obesity and AH. At the same time, a direct association between serum uric acid level and albuminuria was established only in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and AH. Therefore, our retrospective study indicates that serum uric acid level is markedly elevated and positively associated with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid

obesity and AH and can be used as the biomarker allowing further risk stratification for development and/or progress of diabetic nephropathy in this cohort of the patients.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.

Funding Source. No funding to declare.

Authors contribution.

M. Marushchak: provided the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and inter-

pretation of data, drafting the article, revised it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted;

I. Krynytska: supplied the acquisition of data, drafting of the manuscript; supplied the design of study, analysis and interpretation;

A. Lepyavko: provided the critically manuscript revision and gave final approval of the version to be submitted.

References:

1. Topchii I, Semenovych P, Galchiskaya V, Savicheva K. Nephroprotective effect of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus: A potential role of Klotho protein. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021;3(71):11-8. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.02. [In Ukrainian].
2. Posokhova K, Stechyshyn I, Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Klishch I. Comparative study of the effect of various forms of quercetin on experimental diabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2018;25(4):383-8. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0046.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019.* International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
4. Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05. [In Ukrainian].
5. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International Journal of Hypertension.* 2020; Article ID 8019360. doi:10.1155/2020/8019360.
6. Mykhailovska N, Kulynych T, Shershynova O, Bazun Y, Bocharnykova I, Padafa V, et al. Peculiarities of clinical and metabolic profile of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (retrospective analysis). *Pathologia.* 2020;2(49):156-63. [In Ukrainian].
7. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2019;17(1):145. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y.
8. Marushchak M, Krynytska I, Mazur L, Klishch I, Gabor G, Antonyshyn I. The Relationship between Experimental Alimentary Obesity and Hard Tooth Tissues Mineralization. *Jordan Medical Journal.* 2017;51(1):25-33. doi:10.12816/0039753.
9. Virstyuk N, Ikwuka O, Didushko O. Effect of dapagliflozin on the level of uric acid during asymptomatic hyperuricemia in patients with diabetes mellitus type 2 and concomitant arterial hypertension. *Art of medicine.* 2018;1(5):21-6. [In Ukrainian].
10. Chernatska O, Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Medical News.* 2018;11(284):47-51.
11. Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A. *Georgian medical news.* 2017;267:43-8.
12. Bilovol O, Shalimova A, Kochueva M. Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes mellitus is an actual problem of modern medicine. *Ukrainian therapeutical journal.* 2014;1:11-7. [In Ukrainian].
13. Demikhova N, Lidiya C, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O. 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):253-61. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
14. Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Driianska V. Crosstalk between proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021;3(71):19-27. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03.
15. Hou L, Shi Y, Wang S. Associations of serum uric acid level with diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2020;48(12):300060520963980. doi: 10.1177/0300060520963980.
16. Kanbay M, Segal M, Afsar B. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99:759-66. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535.
17. Kanda E, Muneyuki T, Kanno Y, Suwa K, Nakajima K. Uric acid level has a U-shaped association with loss

- of kidney function in healthy people: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118031. doi: 10.1371/journal.pone.0118031.
18. *Mauer M, Doria A*. Uric acid and diabetic nephropathy risk. *Contrib Nephrol*. 2018;192:103–9. doi: 10.1159/000484284.
 19. *Russo E, Viazzi F, Pontremoli R*. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol*. 2021. doi: 10.1007/s40620-021-00985-4.
 20. *Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C*. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393.
 21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34. doi: 10.2337/cd18-0105.
 22. *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 23. *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al*. [2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Kardiol Pol*. 2016;74(9):821-936. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
 24. *Sung KC, Ryu S, Lee JY*. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003245. doi:10.1161/JAHA.116.003245.
 25. *Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al*. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.
 26. *Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J*. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition*. United States of America: McGraw-Hill Education; 2015.
 27. *Ogbera A, Azenabor A*. Research Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:24. doi: 10.1186/1758-5996-2-24.
 28. *Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F*. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:975-80.
 29. *Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S*. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*. 2001;24(6):691-7. doi: 10.1291/hypres.24.691.
 30. *Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R*. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-13. doi: 10.1681/ASN.2008010080.
 31. *Chini LSN, Assis LIS, Lugon JR*. Relationship between uric acid levels and risk of chronic kidney disease in a retrospective cohort of Brazilian workers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017;50(9):e6048, doi: 10.1590/1414-431X20176048.
 32. *Barata R, Cardoso F, Pereira TA*. Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease: a role yet to be explained. *Port J Nephrol Hypert*. 2020;34(1):30-5. doi: 10.32932/pjnh.2020.04.060.
 33. *Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al*. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2888–97. doi: 10.1097/01.ASN.0000034910.58454.FD.
 34. *Uchida S, Kumagai T, Chang WX, Tamura Y, Shibata S*. Time to target uric acid to retard chronic kidney disease progression. *Contrib Nephrol*. 2018;192:56-68. doi: 10.1007/s10157-016-1288-2.
 35. *Jalal DI, Maahs DM, Hovind P, Nakagawa T*. Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):459-65. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.011.
 36. *Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, et al*. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:1105–10. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
 37. *Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ*. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3.
 38. *Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F*. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp Gerontol*. 2008;43(4):347-52. doi: 10.1016/j.exger.2008.01.006.
 39. *Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al*. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):796-803. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
 40. *García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, Sánchez de la Nieta MD, et al*. How to Assess Diabetic Kidney Disease Progression? From Albuminuria to GFR. *J Clin Med*. 2021;10(11):2505. doi: 10.3390/jcm10112505.
 41. *Babazono T, Nyumura I, Toya K*. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range

- predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1518-20. doi: 10.2337/dc08-2151.
42. *Forman JP, Fisher ND, Schopick EL, Curhan GC*: Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1983–8. doi: 10.1681/ASN.2008010038.
 43. *Maric-Bilkan C*. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):59-74. doi:10.1016/j.mcna.2012.10.010.
 44. *Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K*. Dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Ren Replace Ther*. 2016;2:16. doi: 10.1186/s41100-016-0028-0.
 45. *Svensson M, Eriksson JW*. Insulin resistance in diabetic nephropathy—cause or consequence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(5):401–10. doi: 10.1002/dmrr.648.
 46. *Wang H, Wang L, Xie R, Dai W, Gao C, Shen P, et al*. Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China. *Iran J Public Health*. 2014;43(11):1503-9.
 47. *Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al*. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PLoS ONE*. 2018;13(11): e0206850. doi: 10.1371/journal.pone.0206850.
 48. *Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al*. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47:929-33. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90346-8.
 49. *Fabregat I, Revilla E, Machado A*. Short-term control of the pentose phosphate cycle by insulin could be modulated by the NADPH/NADP ratio in rat adipocytes and hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 146:920-5. doi: 10.1016/0006-291x(87)90618-8.
 50. *Evans PL, Prior JA, Belcher J, Mallen CD, Hay CA, Roddy E*. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2018;5;20(1):136. doi: 10.1186/s13075-018-1612-1.
 51. *Akram M, Asif HM, Usmanghani K, Akhtar N, Jabeen Q, Madni A, et al*. Obesity and the risk of hyperuricemia in Gadap Town, Karachi. *African journal of biotechnology*. 2011;10(7):996-8.
 52. *Tanaka K, Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C, Osaka Twin Research Group, et al*. The relationship between body mass index and uric acid: a study on Japanese adult twins. *Environ Health Prev Med*. 2015; 20(5):347-53. doi: 10.1007/s12199-015-0473-3.
 53. *Stewart DJ, Langlois V, Noone D*. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks. *Integr. Blood Press. Control*. 2019;12:43-62. doi: 10.2147/IBPC.S184685.
 54. *Khaniukov O, Yehudina Ye, Kalashnykova O*. Arterial hypertension in patients with hyperuricemia: the basis of pathogenesis, clinical significance, diagnosis, approaches to treatment. *Hypertension*. 2018;3(59):37-49. doi: 10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904. [In Ukrainian].
 55. *Mishchenko L*. Hyperuricemia and Arterial Hypertension — is There a Correlation? *Hypertension*. 2016;5(49):24-9. doi: 10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865. [In Ukrainian].
 56. *Piani F, Cicero AFG, Borghi C*. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med*. 2021;10:448. doi: 10.3390/jcm10030448.
 57. *Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez C, Bjornstad P, et al*. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension from Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2018;71: 78–86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
 58. *Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K*. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001;19(7):1209-15. DOI: 10.1097/00004872-200107000-00005.
 59. *Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK*. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10. DOI: 10.1002/acr.20344.
 60. *Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L*. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298-303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6
 61. *Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, Schulz S, Ranftl S, Hadamitzky M, et al*. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1260-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.018.
 62. *Leyva F, Anker S, Swan JW, Godland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al*. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(5):858-65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.



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>

Research article

O. Burdeyna

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.08

Pleiotropic effects of atorvastatin in peritoneal dialysis patients: A retrospective-prospective observational cohort study

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

Citation:

Burdeyna O. Pleiotropic effects of atorvastatin in peritoneal dialysis patients: A retrospective-prospective observational cohort study. Ukr J Nephrol Dialys. 2022;4(72):70-80. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2021.08.

Abstract. Recent studies demonstrate a large number of non-lipid modifiable effects of statins in various diseases. However, although atherogenic dyslipidemia is a common feature in peritoneal dialysis (PD) patients, statins use is supported by limited data and there is a general lack of research on their pleiotropic effects in this patients' cohort. The present study aimed to evaluate the possible pleiotropic effects of atorvastatin in PD patients.

Methods. A total of 114 PD patients with an average age of 55 (48-65) years and a dialysis vintage of 31 (14-50) months were included in this combined retrospective and prospective multicentre cohort study. PD patients ($n = 54$) who had started receiving atorvastatin before or after dialysis initiation and been treated with atorvastatin no less than 12 months were included in the Atorvastatin Group. PD patients ($n = 60$) who have never taken statins consisted of Atorvastatin-free Group.

In addition to routine clinical and PD adequacy tests, concentrations of interleukins -6, -10, tumor necrosis factor- α , and monocyte chemoattractant protein-1 in PD effluent (PDE) were evaluated in all study participants at the start of the follow-up period. The primary outcomes were the 3-year PD technique survival and the all-cause mortality of PD patients during the follow-up period.

Results. Atorvastatin users had lower serum phosphate and parathyroid hormone concentrations, higher weekly creatinine clearance, peritoneal weekly Kt/V urea, and, accordingly, total weekly Kt/V compared to the Atorvastatin-free Group. PDE cytokines assessment demonstrated significantly lower concentrations of all studied cytokines in the Atorvastatin Group compared with the Atorvastatin-free Group. In the Cox regression models, atorvastatin use was significantly associated with better PD technique survival ($HR = 0.28$ (95% CI 0.15; 0.54), $p = 0.003$) and mortality reduction in the PD patients regardless of their age, diabetes, anuric status, albumin and C-reactive protein levels, and history of PD peritonitis ($HR = 0.24$ (95% CI 0.15; 0.44), $p < 0.0001$).

Conclusions. Atorvastatin treatment was associated with the normalization of phosphate-calcium metabolism, low intraperitoneal inflammation and incidence of PD-associated peritonitis, and better dialysis adequacy in our cohort of PD patients. These pleiotropic effects of atorvastatin may be one of the reasons for the lower all cause mortality in PD patients. Further studies are needed to determine the necessity of statins prescribing in PD patients.

Key words: peritoneal dialysis, dyslipidemia, peritoneal dialysis survival, cardiovascular mortality, cholesterol, triglycerides, statins.

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

Article history:

Received December 22, 2021

Received in revised form

January 21, 2022

Accepted January 22, 2022

© Burdeyna O., 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Burdeyna: ebr211288@gmail.com



© Бурдейна О. В., 2022

УДК: 616.61:616.381-089.819]-07

О.В. Бурдейна

Плейотропні ефекти аторвастатину у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу: комбіноване ретроспективне і проспективне обсерваційне дослідження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Останні дослідження демонструють численну кількість неліпідних ефектів статинів за різних патологічних станів. Проте, незважаючи на значну поширеність дисліпідемії у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД), дослідження щодо безпечності застосування статинів та їх плейотропних ефектів у цій когорті пацієнтів є вкрай обмеженими. Метою цього дослідження було оцінити можливі плейотропні ефекти аторвастатину у ПД пацієнтів.

Методи. До комбінованого ретроспективного та проспективного багатоцентрового когортного дослідження було включено загалом 114 ПД пацієнтів із середнім віком 55 (48-65) років і тривалістю діалізу 31 (14-50) місяців. ПД пацієнти, які розпочали лікування аторвастатином до або після ініціації діалізу та приймали аторвастатин не менше 12 місяців, були включені до групи аторвастатину ($n = 54$). ПД пацієнти, які ніколи не приймали статини, склали групу без аторвастатину ($n = 60$).

На додаток до рутинного клініко-лабораторного обстеження та визначення показників адекватності ПД, в ексфузаті пацієнтів досліджували концентрації інтерлейкінів -6, -10, фактора некрозу пухлини-альфа та моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1. Кінцевими точками дослідження були 3-річне виживання техніки ПД та смертність ПД пацієнтів від усіх причин протягом періоду спостереження.

Результати. ПД пацієнти групи аторвастатину мали нижчі концентрації фосфору та паратгормону сироватки крові, вищий тижневий кліренс креатиніну, перитонеальний тижневий кліренс сечовини та, відповідно, загальний тижневий Kt/V порівняно з групою, яка не отримувала аторвастатин. Дослідження цитокінів ексфузату продемонструвало їх статистично значущо нижчі концентрації у групі аторвастатину порівняно з групою без аторвастатину. За допомогою регресійного аналізу пропорційного ризику Кокса визначено, що застосування аторвастатину було достовірно асоційовано з кращою виживаністю техніки ПД ($VШ = 0,28$ (95% ДІ 0,15; 0,54), $p = 0,003$) та зниженням смертності ПД пацієнтів, незалежно від їхнього віку, наявності діабету чи анурії, рівнів альбуміну та С-реактивного білка, ПД-асоційованих перитонітів в анамнезі ($VШ = 0,24$ (95% ДІ 0,15; 0,44), $p < 0,0001$).

Висновки. Лікування аторвастатином у ПД пацієнтів асоційовано з нормалізацією фосфатно-кальцієвого метаболізму, зниженням інтраперитонеального запалення та частоти ПД-асоційованого перитоніту, кращою адекватністю діалізу. Ці плейотропні ефекти аторвастатину можуть бути однією з причин нижчої смертності від усіх причин у ПД пацієнтів. Для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші проспективні дослідження за участю більшої когорти ПД пацієнтів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, дисліпідемія, виживання на перитонеальному діалізі, серцево-судинна смертність, холестерин, тригліцериди, статини.

Вступ. В Україні, як і в усьому світі, перитонеальному діалізу (ПД) відводиться важлива роль у вирішенні проблеми забезпечення нирковою замісною терапією (НЗТ) хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії [1-3]. Станом на 01.01.2020 року, за даними національного реєстру хворих на ХХН, ПД лікуються 866 хворих, що становить 8,9% у структурі НЗТ в Україні [4].

Основною причиною смертності ПД пацієнтів, як і загальної когорти хворих на ХХН, є серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5-8].

Наявність дисліпідемії вважається фундаментальною передумовою атеросклерозу та класичним фактором ризику серцево-судинних подій як серед загальної так і серед діалізної популяції пацієнтів [9, 10]. Епідеміологічні дослідження демонструють найвищу поширеність дисліпідемії за наявності гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, ожиріння та фізичної інертності, нерационального харчування, паління та вживання алкоголю [11, 12]. Проте, на додаток до вище згаданих факторів ризику ССЗ, хворі, які лікуються НЗТ, мають ХХН-асоційовані фактори ризику, такі як хронічне запалення, кальцифікація судин та модальність НЗТ [13, 14]. Продемонстровано, що у ПД пацієнтів спостерігається більш атерогенний ліпідний профіль, ніж у хворих, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), що, перш за все, асоційовано з метаболічним впливом розчинів для ПД [15-17]. У

Бурдейна Олена Василівна

ebr211288@gmail.com

2004 році Pennell зі співавторами вперше продемонстрували, що переведення пацієнтів з дисліпідемією з ПД на лікування ГД достовірно знижувало рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів [18].

Лікування дисліпідемії є невід'ємною складовою зниження серцево-судинного ризику. Саме тому, настанови провідних кардіологічних асоціацій світу рекомендують помірну та високоінтенсивну терапію статинами для осіб із високим ризиком атеросклеротичних ССЗ, у тому числі і хворих на ХХН [11, 12, 19]. Проте, через недостатність доказів, вони не надають жодних рекомендацій щодо початку лікування статинами у пацієнтів, які лікуються НЗТ [11, 12, 14, 19]. Так, 2 рандомізованих клінічних дослідження, опублікованих понад 10 років тому, щодо застосування статинів у ГД пацієнтів, а саме, AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) та 4D дослідження (German Diabetes and Dialysis Study) не продемонстрували значущих переваг терапії статинами в їх первинних результатах [20, 21]. Тим не менш, дослідження SHARP (Study of Heart and Renal Protection), яке включало понад 9200 пацієнтів з ХХН IV-ВД стадій, продемонструвало ефективність симвастатину у комбінації з езетимібом порівняно з плацебо [22]. Дослідники визначили 17% зниження основних атеросклеротичних подій у пацієнтів групи статинів, що було обумовлено значним зниженням ХС ЛПНЩ та тригліцеридів [22]. Нещодавно опубліковане ретроспективне дослідження за участю 41 549 ГД пацієнтів також ставить під сумнів занепокоєність щодо призначення статинів у ГД популяції, демонструючи зниження ризику смертності від усіх причин [23]. Ці останні дані підкріплюють переконання нефрологів у можливості застосування статинів, як корисного інструменту у лікуванні дисліпідемії і, відповідно, зменшенні серцево-судинного ризику.

Слід зазначити, що подібних досліджень за участю ПД пацієнтів не проводилось, хоча теоретично статини можуть мати більший вплив на клінічні результати ПД пацієнтів порівняно з ГД і не тільки через їх більш атерогенний ліпідний профіль [24]. Нашими попередніми дослідженнями продемонстровано, що дисліпідемія у ПД пацієнтів виходить за рамки серцево-судинного ризику та асоціюється з високою концентрацією про-запальних цитокінів у ексфузаті і є незалежним фактором ризику зниження виживаності методу ПД [16, 25]. У цьому контексті була висунута гіпотеза, що застосування статинів у ПД популяції може знижувати не тільки кардіо-васкулярний ризик, а і зменшувати інтраперитонеальне запалення, подовжити виживаність техніки ПД та ПД пацієнтів.

Метою цього дослідження було оцінити можливі плейотропні ефекти аторвастатину у ПД пацієнтів.

Пацієнти та методи. Дизайн та учасники. Загалом 114 пацієнтів, які лікувались методом постійного амбулаторного ПД (ПАПД) з 2015 по 2021 роки у 3 діалізних центрах України (ДУ «Інститут нефрології НАМН України», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради та КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу») були включені до цього комбінованого ретроспективного/проспективного обсерваційного дослідження. Лікування ПАПД здійснювалось використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Серед 114 включених у дослідження ПД пацієнтів, 73 були ідентифіковані ретроспективно та включені у подальше проспективне спостереження. Усі ретроспективно ідентифіковані пацієнти були попередньо обстежені в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Вивчити нові прогнозонегативні детермінанти виживаності методу перитонеального діалізу та можливості їх фармакологічної корекції» (2017–2019 рр, № державної реєстрації 0117U002122) та «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (2019–2021 рр, № державної реєстрації НДР 0216U000338).

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: вік хворих 18–75 років, тривалість лікування ПД не менше трьох місяців, наявність анамнестичної інформації щодо застосування статинів та, у разі їх призначення, прийом аторвастатину не менше 12 місяців до включення у дослідження, згода пацієнта на участь у дослідженні. Для ретроспективно ідентифікованих пацієнтів додатковим критерієм включення була наявність заморожених зразків крові та ексфузату, які були набрані під час ініціального обстеження і збережені для подальших досліджень. Критеріями виключення були: госпіталізація з будь-якої причини та/або ПД-асоційований перитоніт протягом місяця, що передувало дослідженню, попереднє лікування методом ГД, трансплантація нирки протягом періоду спостереження, наявність новоутворень будь-якої локалізації або інших критичних коморбідних станів, прийом симвастатину або розувастатину чи їх аналогів.

Клініко-лабораторне обстеження. Демографічну характеристику та дані щодо призначення аторвастатину були отримані під час ініціюючого обстеження та проаналізовані разом з іншою інформацією, включаючи супутні захворювання, такі як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та інша кардіоваскулярна патологія. Використання статинів визначалося як прийом принаймні 10 мг аторвастатину протягом 12 місяців, не-

залежно від часу його призначення (до або після ініціації ПД).

Окрім рутинних клініко-лабораторних даних (вміст гемоглобіну (Hb), глюкози, альбуміну, електrolітів сироватки (Ca, K, P), C-реактивного протеїну крові (CRP) та паратгормону), під час ініціюючого візиту в усіх пацієнтів визначали показники ліпідного профілю та адекватності ПАПД, концентрації про- та протизапальних цитокінів у крові та ексфузаті хворих.

Дослідження ліпідного спектру крові включало визначення загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ТГ Х 2,22 / 5) та індекс атерогенності (ІА) (ЗХС-ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ).

Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «FlexoJunior» (Нідерланди). За зазначеними показниками розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), який нормалізували до площі поверхні тіла, перитонеальний (pKt/V), ренальний (rKt/V) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V). Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson. Зазначені дослідження проводили у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Методом твердофазного імуноферментного аналізу у ексфузаті ПД-пацієнтів (після нічної експозиції) досліджували рівні фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-), інтерлейкінів 6 (ІЛ-6) та -10 (ІЛ-10), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1). Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи IBL International (ФРН) і «Вектор Бест» (РФ).

Проспективне спостереження та кінцеві точки дослідження. Після комплексного клініко-лабораторного обстеження, включені у дослідження пацієнти були стратифіковані на 2 групи залежно від застосування аторвастатину та спостерігались протягом наступних 3 років (2018-2021 рр). Датою ініціації дослідження у ПД пацієнтів, ідентифікованих ретроспективно, вважали дату їх комплексного обстеження у рамках вищезазначених НДР (2017-2019 рр).

Первинними клінічними точками дослідження були 3-річна виживаність методу ПД та смертність ПД пацієнтів від усіх причин протягом періоду спостереження.

Статистична обробка отриманих даних. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» версії 20.014 (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) та/або Кедаллом (τ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 .

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейера, для порівняння кривих виживаності застосовували лог-ранговий критерій. Вплив застосування аторвастатину на виживаність техніки ПД та ПД пацієнтів оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу пропорційного ризику Кокса з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати дослідження. Загальна характеристика пацієнтів. Серед включених у дослідження ПД пацієнтів було 54/114 (47,4%) хворих, які коли-небудь приймали аторвастатин та 60/114 (52,6%) співставлених за віком та статтю хворих, яким аторвастатин та/або будь-який інший статин ніколи не призначався. За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 77/114 (67,5%) ПД пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 37/114 (32,5%) пацієнтів мали цукровий діабет I та II типів (n = 18 та n = 19, відповідно). Пацієнти з недіабетичною та діабетичною хворобами нирок не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання (50,6 ± 10,8 vs 47,6 ± 11,3 років; p=0,51 та 29 (15,1-41,3) vs 27,3 (13,7-36,05) місяців; p=0,36, відповідно).

Більшості ПД пацієнтів (39/54, 72,2%) аторвастатин був призначений до ініціації діалізу, 15/54 (27,8%) ПД хворих з цукровим діабетом та/або високим кардіальним ризиком, розпочали прийом аторвастатину після ініціації ПД. Базова характеристика ПД пацієнтів залежно від прийому аторвастатину представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика ПД пацієнтів на час включення у дослідження

Показник	Усі ПД пацієнти (n = 114)	I група (група аторвастатину, n = 54)	II група (група без аторвастатину, n = 60)	P-значення
Демографічні та клінічні дані				
Чоловіча стать, n (%)	75 (65,8%)	34 (62,9%)	41 (68,3%)	0,55
Діабет, n (%)	37 (32,5%)	32 (59,3%)	5 (8,3%)	0,001
Вік, роки	55 (48-65)	56 (48-68)	54 (46-65)	0,62
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 3,8	27,1 ± 3,47	25,4 ± 3,9	0,38
Альбумін сироватки, г/л	38,8 (36,5-42)]	40,7 (37,1-42,3)	38,5 (36,4-41,7)	0,12
СРБ, мг/л	2,9 (1,7-3,3)	4,2 (1,7-4,5)	2,9 (1,1-10,3)	0,34
Систолічний артеріальний тиск, mm Hg	129 ± 14,2	119 ± 10,2	129,3 ± 14,8	0,03
Діастолічний артеріальний тиск, mm Hg	78 ± 12,4	75 ± 11,2	79 ± 13,2	0,38
Нв, г/л	101,6 ± 20,6	109,2 ± 14,7	97,8 ± 17,2	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,07 (4,6-5,4)	5,07 (4,6-6,2)	4,9 (3,9-5,4)	0,24
Кальцій, ммоль/л	2,18 (2,0 - 2,36)	2,21 (2,1102,36)	2,15 (1,94-2,29)	0,04
Фосфор, ммоль/л	1,79 ± 0,42	1,72 ± 0,43	1,99 ± 0,32	0,03
ПТГ, пг/мл	602 (275-718)	327 (224,5-533,5)	620 (430,7-837,7)	0,003
ПД параметри				
Тривалість ПД до включення у дослідження, міс.	31 (14-50)	36 (17-56)	26 (8,2-49,5)	0,01
Діурез, мл/д	350 (50-700)	400 (50-1000)	300 (50-700)	0,74
D/P співвідношення креатиніну	0,74 ± 0,13	0,77 ± 0,15	0,72 ± 0,12	0,14
Ікодекстрин, n (%)	15 (13,2%)	9 (16,6%)	6 (10%)	0,29
rKt/V	0,07 (0,02-0,65)	0,08 (0,05-0,67)	0,04 (0,02-0,79)	0,96
pKt/V	2,09 (1,58-2,64)	2,2 (1,9-3,1)	2,08 (1,4-2,5)	0,05
Kt/V	2,09 (1,74-2,9)	2,4 (1,8-3,2)	1,9 (1,5-2,5)	<0,0001
CrCl, мл/1.73 м ² /тиждень	45,7 (39,0-52,2)	48,5 (41,8-55,5)	43,4 (36,6-50,7)	0,03
Перитонеальна ультрафільтрація, мл/д	600 (400-830)	600 (400-900)	400 (200-650)	0,01
Кількість ПД перионіту, 1/пацієнто-місяців	1/23,9	1/31,04	1/16,8	0,01
Показники ліпідного профілю				
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,3	5,2 ± 1,3	6,28 ± 1,09	<0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	1,58 (1,09-2,21)	1,49 (1,1-2,19)	1,58 (1,09-2,3)	0,97
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,07 (3,19-5,02)	3,49 (3,0-4,2)	4,7 (3,4-5,17)	<0,0001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 (0,43-0,87)	0,62 (0,45-0,93)	0,63 (0,43-0,81)]	0,58
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18 (0,9-1,57)	1,2 (0,9-1,7)	1,14 (0,88-1,57)	0,20
Індекс атерогенності	3,7 (2,4-4,8)	3,06 (2,3-4,8)	3,87 (3,1-5,4)	0,002
Призначені лікарські засоби, n (%)				
iАПФ / Блокатори РААС	93 (81,6%)	45 (83,3%)	48 (80%)	0,93
Засоби заліза	59 (51,7%)	23 (42,6%)	36 (60%)	0,06
Еритропоетини	56 (49,2%)	25 (46,3%)	31 (51,6%)	0,58
Бетаблокатори	46 (40,3%)	21 (38,9%)	25 (41,6%)	0,77
Блокатори кальцієвих каналів	68 (59,6%)	32 (59,3%)	36 (60%)	0,93
Діуретики	35 (30,7%)	17 (31,5%)	18 (30%)	0,86

Примітки: ІМТ, індекс маси тіла; iАПФ, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ПТГ, паратиреоїдний гормон; РААС, ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СРБ, С-реактивний білок; CrCl, тижневий кліренс креатиніну; D/P співвідношення креатиніну, співвідношення креатиніну у діалізаті та плазмі; Нв, гемоглобін; Kt/V, загальний тижневий кліренс сечовини; pKt/V, перитонеальний кліренс сечовини, rKt/V, нирковий кліренс сечовини.

Як продемонстровано у таблиці 1, ПД пацієнти групи аторвастатину мали статистично значущо вищий рівень Hb і Ca сироватки та нижчі концентрації фосфору і паратиреоїдного гормону крові у порівнянні з групою ПД пацієнтів, які ніколи не отримували лікування статинами. Незважаючи на довшу тривалість лікування ПД, у групі аторвастатину констатовано достовірно меншу частоту ПД-асоційованого перитоніту, вищу добову ультрафільтрацію, CrCl, pKt/V та, відповідно, загальне тижневе Kt/V, у порівнянні з групою без аторвастатину. Крім того, попри меншу кількість хворих на цукровий діабет, ПД пацієнти II групи мали більш атерогенний ліпідний профіль ніж ПД пацієнти I групи, що визначалось підвищенням рівня ЗХС

крові, ХС ЛПНЩ та індексу атерогенності. Слід зазначити, що концентрації ХС ЛПВЩ та тригліцеридів не відрізнялись між досліджуваними групами.

Застосування аторвастатину, інтраперитонеальне запалення та адекватність ПД. Враховуючи попередньо визначений вплив дисліпідемії на інтраперитонеальне запалення [25], на першому етапі дослідження була проаналізована концентрація цитокінів ексфузату включених у дослідження ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину. Як продемонстровано у таблиці 2, концентрація усіх цитокінів ексфузату ПД пацієнтів групи аторвастатину була статистично значущо нижчою у порівнянні з групою без аторвастатину.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів ексфузату ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину

Цитокіни	I група (група аторвастатину, n = 54)	II група (група без аторвастатину, n = 60)	p-значення
ІЛ-10, пг/мл	3,2 (3,0-5,2)	8,9 (5,9-15)	< 0,001
ІЛ-6, пг/мл	28,7 (18,2-60,7)	53,9 (26,3-128,5)	< 0,001
ФНП- α , пг/мл	2,5 (0,7-5,0)	5,2 (2,1-8,8)	< 0,001
МХП-1, пг/мл	13,0 (9,0-17,0)	17,1 (10,2-22,7)	0,038

Примітки: ІЛ, інтерлейкін; МХП-1, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1; ФНП- α , фактор некрозу пухлин альфа.

Подальший кореляційний аналіз між концентрацією цитокінів ексфузату та показниками адекватності ПД, засвідчив прямий взаємозв'язок між про-

тизапальним ІЛ-10 та CrCl і зворотний зв'язок між прозапальними цитокінами (ІЛ-6, ФНП- α , МХП-1) та більшістю показників адекватності ПД (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між концентрацією цитокінів ексфузату та показниками адекватності ПД

Параметри адекватності ПД	Вихідна концентрація цитокінів ексфузату (пг/мл)			
	ІЛ-10	ІЛ-6	ФНП- α	МХП-1
Kt/V	r = -0.17 p = 0.18	r = -0.31 p = 0.03	r = -0.27 p = 0.005	r = -0.47 p < 0,0001
pKt/V	r = -0.32 p = 0.004	r = 0.18 p = 0,39	r = -0.26 p = 0.02	r = -0.31 p = 0,009
rKt/V	r = 0.15 p = 0.42	r = -0.55 p = 0.004	r = -0.15 p = 0.66	r = -0.34 p = 0,001
CrCl, л/тиждень/1,73 м ²	r = 0.72 p < 0.0001	r = -0.32 p = 0.05	r = 0.14 p = 0.21	r = -0.23 p = 0.05

Примітки: CrCl, тижневий кліренс креатиніну; Kt/V, загальний тижневий кліренс сечовини; pKt/V, перитонеальний кліренс сечовини, rKt/V, нирковий кліренс сечовини.

Адекватність техніки ПД та смертність ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину. Протягом 3-річного періоду спостереження 38/114 (33,4%) пацієнтів втратили адекватність техніки ПД та 25/114 (21,9%) хворих померли. 34 (89,5%) пацієнти з неадекватним ПД були переведені на лікування методом ГД, тоді як 4 (10,5%) продовжували лікування ПД з різних причин (не-

можливість формування адекватного судинного доступу, відмова пацієнта, декомпенсована серцева недостатність). Основною причиною смерті були серцево-судинні та церебро-васкулярні захворювання (14/25, 56%), 8/25 (32%) ПД пацієнтів померли в результаті інфекційних ускладнень та сепсису, 3 (12%) летальних випадки були асоційовані з COVID-19.

Вживаність техніки ПД була у 3,5 рази вищою у пацієнтів, які отримували аторвастатин порівняно з групою без аторвастатину (лог-ранк критерій 14,7; $p = 0,0001$) (рис. 1).

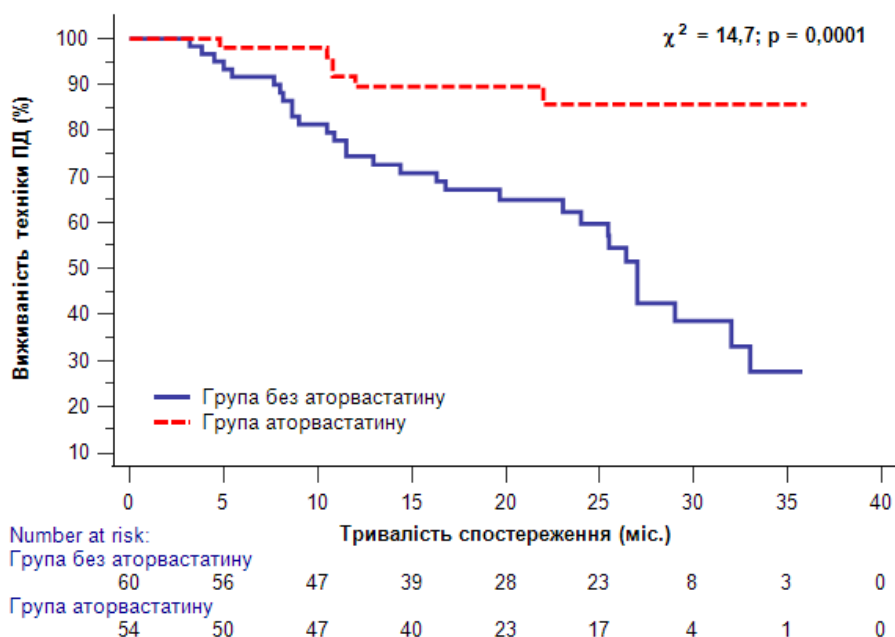


Рис. 1. Криві виживання техніки ПД за методом Каплан-Майєра, стратифіковані за застосуванням аторвастатину.

Ця різниця у виживаності методу ПД залишилась статистично значущою після поправки на вік, стать та наявність цукрового діабету у багатofакторному аналізі пропорційних ризиків Коксу: ВШ = 0,28 (95% ДІ 0,15; 0,54), $p = 0,003$.

Подальший однофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Коксу визначив, що

старший вік (> 65 років), цукровий діабет, дисліпідемія, низький рівень альбуміну (< 34 г/л), СРБ (> 15 мг/л), анурія (< 50 мл/д) та часті перитоніти в анамнезі (> 3) були незалежними факторами ризику смерті ПД пацієнтів від усіх причин (рис. 2).

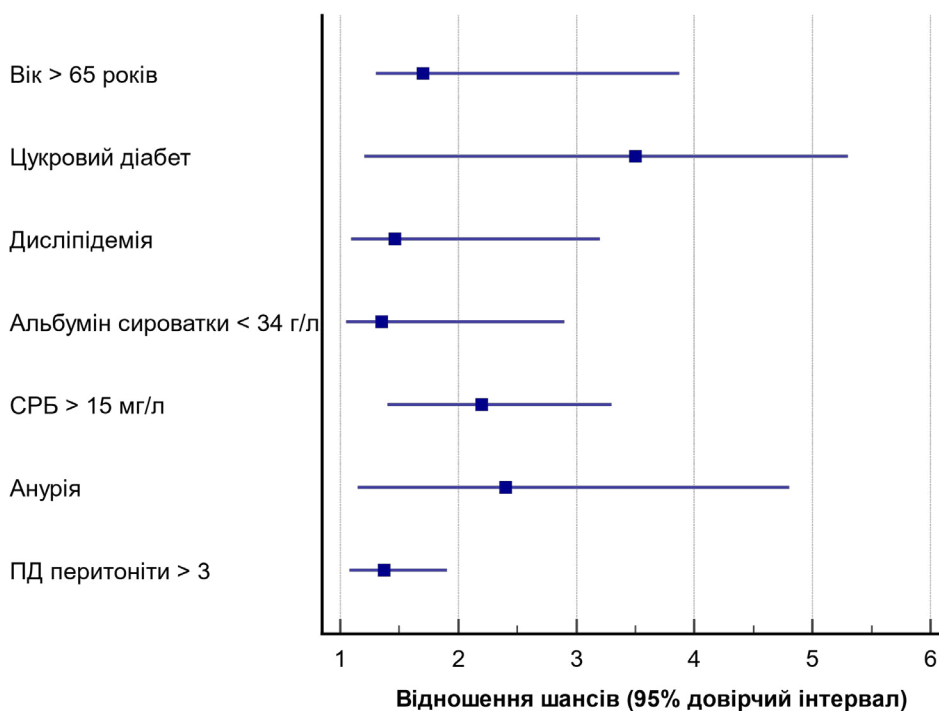


Рис. 2. Фактори ризику смертності від усіх причин у ПД пацієнтів.

Багатофакторна модель регресійного аналізу Коксу, з урахуванням вищезазначених факторів, засвідчила нижчий ризик смертності від усіх при-

чин у ПД пацієнтів, які отримували аторвастатин у порівнянні з пацієнтами без аторвастатину (рис. 3).

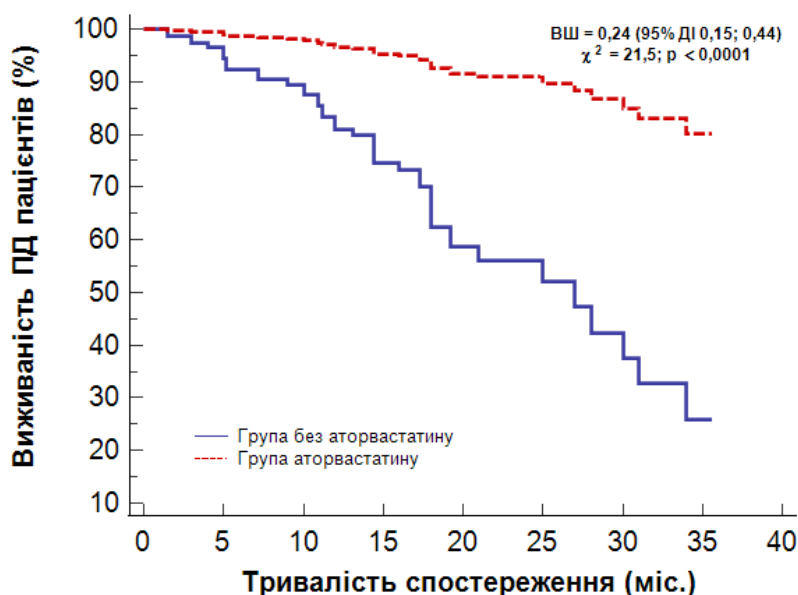


Рис. 3. Кумулятивна виживаність ПД пацієнтів, стратифікованих за призначенням аторвастатину (регресійна модель скоригована з урахуванням визначених факторів ризику смертності).

Обговорення. ХХН є важливим фактором ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ та є обґрунтованим показанням для терапії статинами [11, 12, 14, 19]. Однак попередньо продемонстрована неефективність ліпідзнижувачої терапії у пацієнтів, які лікуються НЗТ, стала важливим застереженням застосування статинів у діалітичній популяції хворих на ХХН [20, 21]. Наскільки мені відомо, це дослідження є першим, яке відповідає на кілька ключових питань щодо застосування аторвастатину у ПД пацієнтів. По-перше, окрім ліпідзнижувачого ефекту, застосування аторвастатину у ПД пацієнтів сприяло нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну, покращувало адекватність ПД та зменшувало частоту ПД-асоційованих перитонітів. По-друге, за використання аторвастатину спостерігалось зниження інтраперитонеальної концентрації ІЛ-6, -10, ФНП- та МХР-1, що найбільш імовірно, зумовлювало кращу виживаність техніки ПД у цій групі пацієнтів. По-третє, зазначені плейотропні ефекти аторвастатину статистично-значущо асоціювались з нижчою смертністю ПД пацієнтів від усіх причин.

Попередніми дослідженнями продемонстровано, що ліпідзнижувача ефективність аторвастатину залежить від його концентрації у плазмі крові та гідроксильованих метаболітів [26-28]. За перорального прийому аторвастатин має низьку біодоступність внаслідок швидкого метаболізму в печінці та нирках, головним чином, ферментами системи цитохрому Р450 (СYP3A11, СYP3A1 і СYP3A4) [28]. Ці ферменти беруть участь в окисленні атор-

вастатину, викликаючи синтез двох активних метаболітів 2-гідроксиаторвастатину та 4-гідроксиаторвастатину [29]. Вітамін D, у свою чергу, індукує Р450, знижуючи концентрацію аторвастатину та його активних метаболітів [30]. Pérez-Castrill та інші співавторами продемонстрували, що дефіцит 25-гідроксиколекальциферолу у хворих з інфарктом міокарда активує як редуктазу, так і фермент СYP51A1, підвищуючи рівень холестерину [26]. Zarei та інші у своєму нещодавно опублікованому дослідженні показали підвищення рівня вітаміну D у пацієнтів, які отримували аторвастатин у ранньому пост-інфарктному періоді [31]. Зазначені дані узгоджуються з результатами цього дослідження та пояснюють достовірно нижчі рівні фосфору та ПТГ у ПД пацієнтів групи аторвастатину порівняно з хворими II групи.

Подібні риси патогенезу атеросклерозу та ХХН, які включають ендотеліальну дисфункцію та хронічне запалення продемонстровані багатьма попередніми дослідженнями [6, 32-35]. Регулювання будь-якого з цих патогенетичних шляхів може пояснити визначене зниження інтраперитонеальної продукції прозапальних цитокінів у ПД пацієнтів, які приймали аторвастатин. На жаль, дослідження впливу статинів на зміни перитонеальної мембрани у ПД пацієнтів не проводились. Проте, експериментально було показано, що внутрішньоочеревинні ін'єкції статинів підвищують експресію tPA mRNA та зменшують післяопераційні спайки [36]. Крім того, статини підвищували фібринолітичну активність мезотеліальних клітин людини [37] та

запобігали епітеліально-мезенхіальній трансформації *in vitro* [38]. Додавання аторвастатину до питної води щурів інгібувало ПД-асоційовані зміни структури та функції очеревини [39, 40], що узгоджується з отриманими результатами кращої виживаності техніки ПД.

Можливість безпечного застосування та ефективності статинів у ГД пацієнтів все ще залишається предметом тривалої дискусії, а у ПД пацієнтів дослідження з цієї проблеми взагалі не проводились. Так, на відміну від 2 знакових вище зазначених рандомізованих клінічних досліджень (AURORA та 4D), які не продемонстрували суттєвого впливу статинів на смертність ГД пацієнтів [20, 21], кілька нещодавно опублікованих робіт, визначили, що продовження застосування статинів і навіть їх ініціація після початку діалізу сприяла зниженню смертності ГД пацієнтів від усіх причин, але не впливала на кардіоваскулярну смертність [23, 41].

Хоча це дослідження вперше демонструє сприятливий ефект аторвастатину на виживання ПД пацієнтів, слід зазначити кілька важливих обмежень. По-перше, досліджувані цитокіни були виміряні лише одноразово, що знижує причинно-наслідковий зв'язок. По-друге, розмір вибірки дослідження був відносно невеликим. Крім того, через обмеження розміру вибірки аналіз виживаності техніки ПД у окремих підгрупах був неможливим і, тому, це не виключає вплив інших потенційних факторів ризику на отримані результати.

Висновки. Представлене дослідження свідчить на користь концепції плейотропії статинів та де-

монструє сприятливі ефекти аторвастатину у лікуванні ПД пацієнтів. Застосування аторвастатину у ПД пацієнтів сприяло нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну, покращувало адекватність ПД та зменшувало частоту ПД-асоційованих перитонітів. Зниження інтраперитонеальної концентрації прозапальних цитокінів та інші зазначені плейотропні ефекти аторвастатину можуть бути однією з причин кращої виживаності техніки ПД та нижчої смертності ПД пацієнтів від усіх причин. Для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші проспективні дослідження за участю більшої когорти ПД пацієнтів.

Подяка. Автор висловлює щирі подяки керівникам та завідувачам відповідних структурних підрозділів КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради та КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» за сприяння у проведенні дослідження. Щира подяка д.мед.н., проф. В.Є. Дріяньській за допомогу у виконанні імунологічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити нові прогнозонегативні детермінанти виживаності методу перитонеального діалізу та можливості їх фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0117U002122) та «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (№ державної реєстрації 0216U000338).

Література (References):

1. Kolesnyk M., Stepanova N., Dudar I., Bagdasarova I., Fomina S. *Nephrology in Ukraine*. In: Moura-Neto J.A., Divino-Filho J.C., Ronco C. (eds) *Nephrology Worldwide*. Springer, Cham; 2021: 675-685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0_50.
2. Zimmerman AM. Peritoneal dialysis: increasing global utilization as an option for renal replacement therapy. *J Glob Health*. 2019;9(2):020316. doi: 10.7189/jogh.09.020316.
3. Stepanova N, Snisar L, Lebid L. Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med*. 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
4. Kolesnyk MO, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy»*. Kyiv; 2020. 179 s. [In Ukrainian].
5. Shifris I.M., Dudar I.O., Krasiuk E.K., Shymova A. Yu. Predictors of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease VD stage treated with hemodialysis. *Medicni perspektivi*. 2021;26(2):59-66. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.234513.
6. Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.
7. Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z. Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;4(72):53-59. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07.
8. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebid L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
9. Hinton W, McGovern A, Coyle R, Han TS, Sharma P, Correa A, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open*. 2018;8(8):e020282. doi:10.1136/bmjopen-2017-020282.

10. *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.
11. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
12. *Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, CerezoOlmos C, Underberg J, Keech A, Tokgozlu L, Bonaca MP.* New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis.* 2021;319:51-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013.
13. *Moradi H, Vaziri ND.* Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:146-161. doi: 10.2741/4585.
14. *Wanner C, Tonelli M;* Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-9. doi: 10.1038/ki.2014.31.
15. *Clementi A, Kim JC, Floris M, Cruz DN, Garzotto F, Zanella M, Nalesso F, Brendolan A, Giavarina D, Soffiati G, Ronco C.* Statin therapy is associated with decreased small, dense low-density lipoprotein levels in patients undergoing peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012;178:111-115. doi: 10.1159/000337829.
16. *Stepanova N, Burdeyna O.* Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jul 25;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664.
17. *Holmes CJ.* Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1472-1480. Published 2009 Nov 1. doi:10.1177/193229680900300629.
18. *Pennell P, Rojas C, Asif A, Rossini E.* Managing metabolic complications of peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2004;62(1):35-43. doi: 10.5414/cnp62035.
19. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al;* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
20. *Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Rose H, Schmieider R, Wilpshaar W, et al;* AURORA Study Group. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(5):314-22. doi: 10.1159/000106803.
21. *Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al;* German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48. doi: 10.1056/NEJMoa043545.
22. *Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al;* SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
23. *Jung J, Bae GH, Kang M, Kim SW, Lee DH.* Statins and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014840. doi: 10.1161/JAHA.119.014840.
24. *Heimbürger O.* Lipid disorders, statins and the peritoneal membrane. *Contrib Nephrol.* 2009;163:177-182. doi: 10.1159/000223797.
25. *Stepanova N, Driianska V, Savchenko S.* Dyslipidemia and Intraperitoneal Inflammation Axis in Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Pilot Study. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6(1):35-42. doi: 10.1159/000503632.
26. *Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, Del Pino Montes J, de Luis D, Duenas Laita A.* Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:320721. doi:10.1155/2010/320721.
27. *Oesterle A, Laufs U, Liao JK.* Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res.* 2018;123(8):e20.
28. *Lennernäs H.* Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141-60. doi: 10.2165/00003088-200342130-00005.
29. *Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al.* Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(11):1369-78.

30. *Schwartz JB*. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):198-203. doi: 10.1038/clpt.2008.165.
31. *Zarei B, Mousavi M, Mehdizadeh S, Mehrad-Majd H, Zarif M, Erfanian Z, et al.* Early Effects of Atorvastatin on Vitamin D and Parathyroid Hormone Serum Levels Following Acute Myocardial Infarction. *J Res Pharm Pract.* 2019;8(1):7-12. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_55.
32. *Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M.* Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
33. *Gister A, Hansson GK.* The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-380. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
34. *Vasylychenko 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: 10.15407/ubj92.05.070.
35. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al.* Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
36. *Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF, et al.* Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg.* 2007;245(2):176-84. doi: 10.1097/01.sla.0000236627.07927.7c.
37. *Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, Kooistra T.* Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor- α -activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2003;63(6):2065-74. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00004.x.
38. *Patel S, Mason RM, Suzuki J, Imaizumi A, Kamimura T, Zhang Z.* Inhibitory effect of statins on renal epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):381-7. doi: 10.1159/000094780.
39. *Duman S, Sen S, Sozmen EY, Oreopoulos DG.* Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic PD solution in rats. *Int J Artif Organs.* 2005;28(2):170-6. doi: 10.1177/039139880502800214.
40. *Sipahi S, Sezak M, Duman S, Ozkan S, Sen S, Ok E.* Atorvastatin ameliorates morphological changes in encapsulated peritoneal sclerosis rat model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(suppl 4):iv501.
41. *Kim JE, Park S, Kim MS, Kang SJ, Lee JW, Kim KS, Kim YC, Kim DK, Joo KW, Kim YS, Park M, Lee H.* Statin initiation and all-cause mortality in incident statin-naïve dialysis patients. *Atherosclerosis.* 2021;337:59-65. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.026.



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>

Research article

N.I. Carvalho¹, G.G. Leite², B.B. Silva³, I.L. Souza², L.D. Souza²,
I.M. De Faria⁴

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.09

The evolution of recommendations for cranberry use in recurrent urinary tract infections: A systematic review

¹Medical student at University José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, Brazil

²Medical students at University of Itaúna, Itaúna, Brazil

³Medical student at Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Betim, Brazil

⁴Chief of Gynecology and Obstetrics Department and Professor at University of Itaúna, Itaúna, Brazil

Citation:

Carvalho NI, Leite GG, Silva BB, Souza IL, Souza LD, De Faria IM. The evolution of recommendations for cranberry use in recurrent urinary tract infections: A systematic review. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73):81-89. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.09.

Article history:

Received September 04, 2021

Received in revised form
October 11, 2021

Accepted October 13, 2021

Abstract. *Urinary tract infections (UTI) constitute a major complaint in medical offices worldwide, especially concerning women. Although the efficacy of cranberry in UTI prevention is still controversial it has long been recommended for use in clinical practice. Based on the recommendation evaluation, the present study aimed to conduct a systematic review to assess the efficacy of cranberry prophylaxis in recurrent UTIs in women. Main changes among reviewed publications revolved around the mechanism by which cranberry produce the results observed and once it was established that it relates to bacterial fimbriae-mediated adhesion, most authors now struggle to establish accurate measures to come up with a protocol for its use. Many studies compared cranberry effects to placebo and traditional antibiotic treatment and showed promising results about effectiveness, as well as economic drawbacks. Altogether, cranberries could help to delay ecological resistance to antibiotics as well as protect patients from infections. Further investigation, mainly regarding dosage, is needed to formulate protocols and safely introduce cranberries to clinical practice*

Key words: *cranberry, prophylaxis, recommendations, urinary tract infection.*

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

© N.I. Carvalho, G.G. Leite, B.B. Silva, I.L. Souza, L.D. Souza, I.M. De Faria, 2022.

Correspondence should be addressed to Nathalia Irfi Carvalho nathaliairffi@gmail.com



© Карвальо Н. І., Лейте Г. Г., Сільва Б. Б., Соуза І. Л., Соуза Л. Д., Де Фаріа І. М., 2022

УДК: 616.61/63-002.3-022.7:[615.89+616-08-039.71]

Н.І. Карвальо¹, Г.Г. Лейте², Б. Б. Сільва³, І.Л. Соуза², Л.Д. Соуза², І. М. Де Фаріа⁴

Еволюція рекомендацій щодо використання журавлини у жінок з рецидивуючою інфекцією сечової системи: систематичний огляд

¹Студент Університету Жозе ду Розаріу Веллано, Белу-Орізонті, Бразилія

²Студент Університету Ітауни, Ітауна, Бразилія

³Студент Католицького університету Мінас-Жерайса, Бетім, Бразилія

⁴Завідувач кафедри гінекології та акушерства Університету Ітауна, Ітауна, Бразилія

Резюме. Інфекції сечової системи (ИСС) є основною скаргою в медичних установах усього світу. Хоча ефективність журавлини для профілактики ИСС все ще викликає суперечки, її вже давно рекомендують для використання в клінічній практиці. На основі оцінки рекомендацій це дослідження було спрямоване на проведення систематичного огляду для визначення ефективності профілактики журавлиною у хворих на рецидивуючі ИСС. Основні зміни серед розглянутих публікацій стосувались механізму, за допомогою якого журавлина дає спостережувані результати, і як тільки було встановлено, що це стосується бактеріальної адгезії, опосередкованої фімбріями, більшість авторів зараз намагаються розробити протокол її використання. Багато досліджень порівнювали ефект журавлини з плацебо та традиційним лікуванням антибіотиками та продемонстрували багатообіцяючі результати щодо ефективності та економічної обґрунтованості. Загалом, журавлина може допомогти відстрочити резистентність до антибіотиків та захистити пацієнтів від інфекцій. Проте, щоб сформулювати протоколи та безпечно запровадити журавлину в клінічну практику, необхідні подальші дослідження, головним чином щодо дозування.

Ключові слова: журавлина, профілактика, рекомендації, інфекція сечової системи.

Introduction. Currently, urinary tract infections (UTI) constitute a major complaint in medical offices all around the world especially concerning women [1], more specifically the elderly, disregarding the presence or absence of structural alterations [2]. It is estimated that 10% of women will have at least one UTI episode per year and around 50-70% have had or will have at least one episode in their lifetime [1, 2] being 20% the chance they will have at least one recurrent episode within a month of the previous [2-4]. Classically, UTIs are differentiated between those acquired in the community and those acquired in hospital facilities (nosocomial), being *Escherichia coli* the most important pathogen, responsible for approximately 85-95% of uncomplicated cystitis cases and more than 90% of uncomplicated pyelonephritis in post-menopause women [5]. It is not only prevalent but also expensive since estimates point out that the spending due to UTIs reached 2.3 billion dollars in the US, making it an important public health issue [2, 3].

A patient is defined as having recurrent UTI when two episodes happen within 6 months, or three episodes happen within a year [6]. Numerous factors are correlated to the recurrence of UTI, the most noticeable being: frequent sexual relations, spermicide use, previous

episodes of UTI when the younger, maternal history of UTI and recent antimicrobial use [2]. Although two episodes in 6 months are enough to establish the recurrent UTI diagnosis, it is usual for these recurrences to happen after two weeks from the first symptom outbreak, being much more common than two chronologically unrelated episodes within 6 months [2, 5, 7]. It is also well-known that a woman who has had at least two UTI episodes within 6 months has as little as a 33% chance of remaining infection-free in the following 6 months [3, 8].

Concerning UTI treatment, antibiotic therapy is traditionally recommended, more specifically nitrofurantoin for 5 days and sulfamethoxazole-trimethoprim for 3 days [9]. Fluoroquinolone for 3 days tends to present more often adverse effects but could be used as an alternative to the mainline drugs [10]. Furthermore, there are other treatment options from the association of drugs to extending the therapy span depending on the patient's condition and medical policy [3]. In recurrent cases, the prescription of other classes of antimicrobial drugs is usual in prolonged use, lifestyle changes, oral and vaginal estrogen reposition for peri-menopause women [11]. Among all these usual alternatives the most efficient is antimicrobial drugs [2]. Despite its efficiency, it is crucial to note possible adverse effects of drug use, such as antibiotic resistance, which seems to raise demand for new preventive solutions [2, 6].

Amidst the main problems associated with the prolonged use of antibiotics, we could enumerate bacterial resistance and native bacterial flora destruction [12, 13]. A key issue with traditional treatment relies on the increased prevalence of isolated antibiotic-resistant *Esch-*

Nathalia Irffi Carvalho
nathaliairffi@gmail.com

erichia coli, the most prevalent uropathogen [12, 14]. Empirically or prophylactically prescribed antibiotics are currently regarded as the economically better means to control these infections, although the prescription without the lab diagnosis confirmation or pathogen culture isolation contributes to the bacterial resistance issue, which is a major problem in primary care [15]. It is shown that the use of antibiotics is directly correlated with uropathogen resistance, which corroborates the importance of new preventive and curative methods in UTI [5].

To minimize long-term antibiotic-related damage to the patients under this regimen, a new prophylactic treatment was created. At first, therapy consisted of 2mg trimethoprim for 12 months, usually associated with 10mg sulfamethoxazole [9]. The problems of long-term antibiotic use - as efficient as it was - outnumbered the benefits [16, 17]. From 1998 on, the first recent studies regarding Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) as a prophylaxis agent for recurrent infections were conducted [18]. Initially, the studies were seen as controversial, but further investigation and new hypotheses were followed by favorable recommendations for its efficiency and use as prophylactic therapy for recurrent UTI [9].

Because of the recent discoveries on the subject and its relevance to medical practice worldwide, we conducted a systematic literature review to analyze the development of understanding and recommendations that followed cranberry's role as recurrent UTI prophylactic agent, from the beginning of cranberry therapy up until the articles that suggested the current recommendation and its theoretical basis.

The following review considered population as women with recurrent UTI episodes, control as usual therapy without cranberry or placebo and the outcome as presence or absence of reinfection. Article research was conducted on PubMed, Scielo, Science Direct and Medline bases. The following keywords were used: "urinary tract infection", "cranberry", "prevention", as well as its equivalents in Portuguese. Boxes "AND" and "OR" were selected when they were present.

Enters and records identified in the electronic data banks were exported to the platform Rayaan, used in selection. Studies were initially filtered by title and abstract independently by two reviewers of our researchers. Those selected on a first filtration were evaluated regarding eligibility and inclusion in this review by full-text analysis.

Articles reviewed by two researchers which presented adult women cases of uncomplicated recurrent UTI and used cranberry as prophylaxis or not were included. Articles of opinion and reviews, observational studies, case reports, complicated UTI studies and isolated episodes were all excluded, as well as those who related the infection with any prosthesis presence. Articles were not excluded based on language, date, or place of conduction.

Eligible studies were again evaluated based on the recurrence of symptoms, prophylactic therapy use with or without cranberry and outcomes with new episodes.

Urinary tract infection and women susceptibility.

Women seem to be more susceptible to urinary tract infection due to a relative shortening of the urethra [3], the proximity of the urethral meatus to the anus and a moist peripheral ambient comparatively to masculine anatomy [4, 5].

Other than female sex as a risk factor for the infection development, there is a higher incidence related to genetic patterns, old age, menopause, urogenital dysfunction and pelvic surgery, which are individually investigated [10].

Children's prevalence rate varies from 2.1% to 8.7%, on account of age, sex and circumcision. Uncircumcised men aged 53 weeks old have an overall higher prevalence of UTI (20.1%) but the prevalence among men rapidly decreases after the first year of life, whereas there is a notably high feminine rate [2, 3]. Excluding the first 8-12 weeks when infections could be secondary to a hematogenic condition, UTI result from ascending infections and are usually mono-microbial, often due to Gram-negatives, such as *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* and *Serratia species*.

Concerning menopause, the feminine genital tract, the urinary tract and perineal support tissue share an embryologic origin and that should explain why those tissues are usually sensitive to steroid sex hormones. Consequent to the estrogen privation, reduced tissue resistance develops atrophy of the urogenital tract during menopause, which results in a predisposition to trauma and infection from previously better-isolated microbes.

The main procedures correlated to urogynecological infections are sling and auto catheterization [6]. Up to 90% of gynecological surgery patients have indwelling catheters during the postoperative period, and up to 20% have postoperative UTI, majorly due to *Escherichia coli* as the main isolated pathogen [7, 8].

Non-antibiotic prophylaxis is even more important in such groups, given the high recurrence rates and to which recurrent antibiotic use tends to develop the adverse effects previously indicated.

Bacteria and UTI. Various virulence factors allow *E. coli* cells to colonize urothelial mucosa selectively, producing inflammatory reactions that could eventually lead to infection spread towards cavities and renal tissue [2]. Among the factors, colonization ones called adhesins are crucial for the infection's success. *E. coli* adhesins are mainly fimbriae-mediated, capable of adhering to allow colony growth of epithelium surface. Practically all uropathogenic *E. coli* (UPEC) are capable of expressing a specific lectin-associated mannose, which is by its turn associated with type 1 fimbriae and constitutes the main mechanism by which bacteria colonize uroepithelial cells [2].

Cranberry mechanism hypothesis and results.

Diet consumption of Cranberries has long been associated with urinary tract health promotion [19]. The first record of a hypothesis as to why those factors are related is commonly attributed to a 1914 study by Dr.

Blatherwick, who stated that cranberries, as well as prunes, are rich in benzoic acid, which is combined with glycine in urine resulting in hippuric acid formation, which acidity could prevent infections [20, 21]. Corroborating Blatherwick's hypothesis, studies published between 1920 to 1970 suggested that urine acidification was the mechanism by which cranberry juice produces bacteriostatic effects *in vitro* [22, 23] while further investigations in 1975 and 1978 showed inconclusive results about urine acidification secondary to cranberry ingestion [24, 25].

The controversy brought up by these studies' results compelled authors to suggest that cranberry products' role was not evidence-based and were obscure in comparison with antibiotics [26]. Even in essays where cranberries lead to lower infection establishment rates than placebos, the concentration, dose, use span and many other intervention parameters were not clear [12].

However, recent studies explored an alternative mechanism by which cranberry could protect the urinary tract from infection focused on bacterial adhesion inhibition on the mucous surface, instead of pH variation [27]. As stated, almost all uropathogenic *E. coli* are capable of expressing a fimbriae-1 lectin-associated mannose, which consists of its main colonizing factor called 'fimbrial adhesins', pili mediated cell-anchoring proteins capable of adhering and growing on the epithelial surface [28, 29].

Zafiri et al. found two components of cranberry juice capable of inhibiting this molecular base for adhesion in *E. coli* cells: fructose and proanthocyanidin [15], which corroborates the Sobota and Schmidt previous study that not only states cranberry juice effectiveness but found that the urine of rats fed with cranberry replenished *E. coli*'s uroepithelium adhesion rates up to 80% [27].

Fructose is a component of many juices that shows type I pili-mediated adhesion inhibition and anti-adherence properties of proanthocyanidin was demonstrated in human erythrocytes and suppression of P-receptor resin granules agglutination when incubated with P-fimbriated *E. coli* [30].

Current prophylaxis. Prophylaxis is currently prescribed to recurrent UTI (rUTI), prevalent in women, as Nitrofurantoin, trimethoprim (or cotrimoxazole) and fosfomicin trometamol as first-line drugs. Oral cephalosporins and quinolones should be restricted to specific indications. Antibiotic prophylaxis reduces the number of uropathogens in the gut and/or vaginal flora and reduces bacterial "fitness". Given the correct indication, the recurrence rate of rUTI can be reduced by about 90% [31].

Cranberry vs. standard drugs. A study published in 2007 conducted a meta-analysis of randomized controlled trials and found that cranberry products importantly reduced the incidence of symptomatic UTI over a year (RR 0.66, 95% CI 0.47-0.92) in comparison with placebo or control, particularly in women with rUTI [32-35].

Other studies concerning cranberry prophylactic effects by Kontiokari [35] showed a 22% reduction of rUTI episodes following cranberry use, while Bailey [36] found no patient presenting UTI after 12 weeks of cranberry prophylactic use. McMurdo [34] also concluded that the hypothesis of cranberry as a symptomatic UTI reduction agent was reasonable in elderly patients. Stapleton [29] showed a 68% reduction in UTI on a case-control study of cranberry vs. placebo. Foxman [16] explored a double-blind placebo with a UTI risk group of patients consisting of women who have had scheduled gynecological procedures with catheter use and found 50% fewer cases on patients who used cranberry capsules. Hess [37] found UTI reduction on another cranberry versus placebo among 47 patients presenting spinal damage and neurogenic bladder after 6 months of therapy with cranberry.

There was also an inconclusive study conducted by Barbosa-Cesnik [16], where 31 out of 155 patients presented UTI even after cranberry use versus 23/164 on the control group, suggesting cranberry wouldn't have such an impact on UTI prevention as previously thought. A methodological limitation found on the majority of the studies we compiled consisted of high remission rates, which were above 50% on some studies [38], mainly on those which lasted between 6 and 12 months. The reason claimed by researchers is that women who had recurrent episodes were less likely to continue their participation. Stothers reported that the concentrated cranberry capsule could present favorable results on patient remission instead of cranberry juice, reaching the same prophylactic effect [32]. In spite of dosage establishment limitations, posological form and case-control grouping methods, it seems reasonable to admit that many studies' results point to a beneficial effect of cranberry as a prophylactic diet supplement in uncomplicated recurrent UTI patients [39].

Cochrane database and SIGN guideline 88 stated that a head-to-head trial of cranberry versus low-dose antibiotic prevention of recurrent UTI was required because the previous placebo-controlled trials had demonstrated effectiveness for both, and the effectiveness of antibiotic therapy being considerably superior [40]. To meet that demand, McMurdo [34] conducted the head-to-head trial with predominantly elderly women and concluded that the chance of UTI recurrence while using cranberry versus low prophylactic trimethoprim doses was around 60%, which is not statistically significant. Antibiotic treatment assured less than 7 days (mean) without UTI manifestation. Recurrence was very similar in incidence with cranberry (16%) and trimethoprim (12%). That study concluded that trimethoprim had a very limited advantage over cranberry extract in the prevention of recurrent UTIs in older women and had more adverse effects, as in the risk of antimicrobial resistance or superinfection with *C. difficile* or fungi.

Beerepoot's [11] study also compared the effect of cranberry as opposed to TMP-SMX as prophylaxis

to UTI, measuring bacteriuria periodically. After one month, 22 of the 83 women in the TMP-SMX group (26.5%) and 32 of the 89 women in the cranberry group (36.0%) had asymptomatic bacteriuria. At 12 months, these percentages were 30.2% (16 of 53) and 37.0% (17 of 46), respectively.

But even more important than the similar results found, high resistance rates were noted as soon as 1 month after TMP-SMX prophylaxis use. In addition to TMP-SMX resistance, there was also an increase in resistance to amoxicillin and quinolone during the use of TMP-SMX prophylaxis. Thus, it seemed reasonable to conclude from the trial group that TMP-SMX (480 mg once daily) is more effective than cranberry capsules (500 mg twice daily) for the prevention of rUTIs. However, this should be weighed against the greater development of antibiotic resistance.

An economic analysis of the issue, also conducted by Stothers [32] showed that the cost of cranberry therapy is extraordinarily high so there is no cost/benefit advantage in comparison with TMP-SMX prophylaxis since cranberry was less effective and more expensive. Cranberry dosage seems to be the most obscure topic concerning the theme. Only Howell's [38] study, a multi-center randomized paper conducted on sexually active women was conclusive on the matter. It points towards ≥ 36 mg daily dose as sufficient to produce an ideal antibacterial effect on urine analysis. One other study compared doses inconclusively [41].

Changes in knowledge and recommendations on the use of cranberry for prophylaxis of repeat UTI among the years are presented in Table 1.

Table 1

Changes in knowledge and recommendations on the use of cranberry for prophylaxis of repeat UTI among the years

Time	Recommendations
1914 - 1978	Empirical knowledge stated that cranberry could act as prophylaxis to recurrent UTI through urine acidification.
1978	First refutation was published to the acidification hypothesis.
1989	Cranberry effect was first described as an inhibitor of bacterial uroepithelium adhesion. From this date, such hypotheses have been considered truthful with further discoveries adding information to why that is, concerning protein receptors and biochemical interaction of bacterial adhesion and cranberry compounds.
2006	Cranberry's adhesion inhibition was tested a few times, mostly in vitro. From this year on, studies began exploring cranberry's effects on human urine after fruit consumption and some hypotheses suggested the result to be dose-dependent. Clinical prophylactic use of cranberry on recurrent UTI patients was not recommended and subject to controversy.
2007	Clinical trials were conducted showing a significant reduction of UTI incidence in women after twelve months of treatment in comparison to placebo (RR 0,61; IC 95%: 0,40–0,91). The study that compiled the clinical findings was the first record of an alternative to fruit consumption, suggesting results could be different using cranberry pills and cranberry juice, but those proved to be insignificant.
2008	New studies' results were similar to the ones from the previous year. Cranberry products reduced significantly symptomatic UTI incidence in twelve months in comparison to placebo or control (RR 0,66, IC 95% 0,47-0,92). A new study brought light upon administration mean comparison, but efficacy was inconclusive due to treatment discontinuity. Regarding treatment adhesion, pills showed better prospects than juice. The minimum dose value for efficiency was still unclear despite prior claims to its importance to protocol establishment. A breakthrough concerning dosage was reached by discovering anti-adhesion activity of cranberry juice ingestion against fimbriated E. coli lasting up to 10 hours, suggesting a reasonable trial should consider juice consumption at least twice a day.
2009	Cranberry was usually tested against control or placebo, but then trials began comparing cranberry to antibiotic therapy with trimethoprim. These studies showed the drug to be more efficient in absolute numbers to cranberry in preventing UTI, although the results were not statistically significant. Drawbacks in long-term drug use were listed extensively, mainly regarding adverse reactions, ecological bacterial resistance and price of treatment.
2010	Studies were published investigating whether other natural substances similar to cranberry substances could have the same effect on UTI prophylaxis. Vitamin C and other oxycoccus were tested, but other fruit showed virtually no effect. One substance was confirmed to be important in cranberry's effect: proanthocyanidin. Cranberry was also associated with many products endeavoring to find synergy, and a relevant finding was published associating oral cranberry with vaginal probiotics, resulting in better efficiency than placebo as well as the two isolated mono-therapies.

Continuation of Table 1

Time	Recommendations
2011	Some studies published in 2011 further investigated whether cranberry or antibiotic had a better prophylactic action regarding many factors. The most prominent studies concluded trimethoprim was more effective, although the difference between them was not expressive, the numbers being 20.2% of women on trimethoprim presenting asymptomatic bacteriuria against 37% of women on cranberry therapy.
2012	Beyond efficacy, studies discussed collateral effects of cranberry treatment, ranging from nausea, reflux, frequent evacuation, cephalgia, bloodstream glucose levels increased and cutaneous reactions. There was also a hypothesis that suggested potential thrombocytopenia and nephrolithiasis due to regular cranberry use.
2013	The year was noticeable due to thorough research of methodological and practical fails that could have led prior publications to error or at least explain data disparity found amidst the articles. An interesting study showed a correlation between result disparity and bacterial species to infect patients and discovered that cranberry did not cause a significant variation on infection rate in different species, those being <i>Enterococcus</i> sp. ($p = 0,315$), <i>Klebsiella</i> sp. ($p = 0,734$), <i>S. Saprophyticus</i> ($p = 0,875$), <i>Lactobacillus</i> sp. ($p = 0,600$), <i>S. aureus</i> e <i>Proteus</i> sp. (no data). <i>E. coli</i> was the only species that showed significant global number reduction throughout the trial. The investigation conducted upon prophylactic result disparity was correlated to age by one study, showing that children, young women, and peri-menopause women presented better responses to treatment than elderly women. Another important analysis was conducted on the different commercial formulas of products used in trials, which resulted in production method diversity increase in the next few years.
2014	Studies were conducted regarding trimethoprim efficacy comparison again. Due to a demand increase, despite new cranberry products released on the market, several trials started to list natural treatment as more expensive than antibiotics even in the long term, contrary to what prior studies stated in 2009.
2015	The scientific community seemed to be concerned in comparing means of administration to their respective effectiveness in preventing recurrent UTI. Although many studies concluded that 500mg cranberry powder containing 2.8mg CAPs per day for six months were effective in reducing UTI incidence, data also suggested that the whole cranberry fruit (seeds included) would have a better protective effect than supplements and other processed products, probably due to synergy of gathered components or even metabolites, instead of only CAPs. Further studies were suggested to confirm such claims.
2016	A relevant study conducted on dogs showed cranberry and its extract ingestion to be an option in preventing UTI on the species (<i>Canis familiaris</i>), data proving the extract efficacy statistically equal to cephalexin, with the bonus of lower chance of producing bacterial resistance or superinfection. Another study conducted on women reported a 39% reduction of clinical UTI presentation and a 37% reduction of pyuria. Despite promising results, no difference was observed among UTI microbiologically positive patients. Many hypotheses were brought up to try and explain why that is, showing the results to be inconclusive. Again studies to scrutiny data disparity were conducted, suggesting diagnosis error, a possible unknown effect that produced asymptomatic infections, and differential diagnosis considering many women had perineal irritation, who could simulate UTI while being something else. Altogether, the new effect seemed reasonable and authors assumed cranberry had the potential of diminishing bacterial propagation subsequently reducing infection hazard, as well as chronic development tendency.
2017	Studies seemed to be past effectiveness and data disparity, endeavoring to investigate bacterial subgroups on which cranberry would be effective. It was also questioned whether or not cranberry could be a good strategy on patients with high risk for UTI, such as urinary tract malformation patients or post invasive procedure patients.
2018	Trials were conducted to measure more accurately synergy phenomena observed with cranberry-associated substances on UTI prevention, the most successful one regarding propolis extract. It was found a great reduction in cystite frequency in the first 3 months of treatment on the propolis + cranberry trial group compared to placebo but the reduction did not last the next 3 months. This reduction corresponded to almost half the frequency of the active period (46.2%) and 0.59 incidence rate, compared to placebo. It was also reported that there was an increase of period between the first cystitis recurrence of almost 4 weeks ($69,9 \pm 45,8$ days on propolis + cranberry group vs. $43,3 \pm 45,9$ days on placebo group; $p = 0,0258$) which represented an infection-less period increase of 61%. Trial success was attributed to the synergy of propolis known bacteriostatic effect and proanthocyanidins anti-adherent effect, and their important urinary tropism. This important study claimed the association to be able to reduce antibiotic consumption on recurrent cystitis women due to reduction of recurrent symptomatic bacteriuria in the long term.

Continuation of Table 1

Time	Recommendations
2019	New in vitro studies was conducted. Now clinical effectiveness was extensively inspected. Promising results followed the trials, though described as improvable. A great number of researches were carried out endeavoring to develop new prophylaxis approaches and microbiome-based treatment. Several trials associated cranberry and probiotics again, though in a much more robust study. For the first time, a study could suggest a positive clinical effect on the association. These studies also claimed that the synergy of cranberries with anti-inflammatory agents should be an interesting trial to take place in the future, such as D-mannose, Boswellia and Curcuma.
2020	No study was found that would suffice inclusion criteria.
2021	No study was found that would suffice inclusion criteria.

Conclusions. Considering all the compiled studies, it is evident that many alterations on Cranberry use as prophylaxis to recurrent UTI were made throughout time since the start of the 20th century. These alterations ranged from new information on cranberry mechanisms to the effectiveness of such treatment.

Current studies on cranberry UTI prophylaxis seem to be promising, although treatment doses are not yet well-established in the literature. It is also known that other natural substances such as propolis, could also potentialize its action. Considering our research, one could infer that new studies are much needed to establish protocols with the clinical application for cranberry prophylactic treatment, considering the possibility of breakthroughs that could again alter the rec-

ommendation on the use or not of a certain substance, drug, and its mechanisms.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contributions. All the authors conceived and designed the review, collected and interpreted the data, and drafted the manuscript. Souza, Silva and Souza were mainly concerned with data extraction and review for inclusion in the manuscript. Leite and Carvalho were responsible for organizing the filtered articles and were assisted by De Faria in planning chapters and writing the final version.

Funding: The authors have not received funding for this work.

References:

1. *Quesada NV, Muñoz LS.* Actividad antimicrobiana del arándano (*Vaccinium macrocarpon*). *Rev médica Costa rica y Centroam.* 2013;70:9-12. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40645>.
2. *Valdevenito JP, Álvarez D.* Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2018;29:222–31. doi:10.1016/j.rmcl.2018.02.010.
3. *Valdevenito S JP.* [Recurrent urinary tract infection in women]. *Rev Chilena Infectol.* 2008;25:268–76. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000400004>.
4. *Dwyer PL, O'Reilly M.* Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:537–43. doi: 10.1097/00001703-200210000-00016.
5. *Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, et al.* Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol.* 2006;24:21-7. doi:10.1007/s00345-005-0045-z.
6. *DE Leo V, Cappelli V, Massaro MG, Tosti C, Morgante G.* [Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women]. *Minerva Ginecol.* 2017;69:336–41. doi:10.23736/S0026-4784.17.04074-6.
7. *Cooper KL, Badalato GM, Rutman MP, Schaeffer AJ, Matulewicz RS, Klumpp DJ.* Infections of the urinary tract. *Campbell-Walsh Urol 12th ed Philadelphia, PA Elsevier.* 2021.
8. *Kraft JK, Stamey TA.* The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:55–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/319320/>.
9. *Burleigh AE, Benck SM, McAchran SE, Reed JD, Krueger CG, Hopkins WJ.* Consumption of sweetened, dried cranberries may reduce urinary tract infection incidence in susceptible women – a modified observational study. *Nutr J.* 2013;12:139. doi:10.1186/1475-2891-12-139.
10. *Letouzey V, Ulrich D, Demattei C, Alonso S, Huberlant S, Lavigne J-P, et al.* Cranberry capsules to prevent nosocomial urinary tract bacteriuria after pelvic surgery: a randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124:912-7. doi:10.1111/1471-0528.14524.

11. *Geerlings SE, Beerepoot MAJ, Prins JM.* Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:135-47. doi:10.1016/j.idc.2013.10.001.
12. *Foxman B.* The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7:653-60. doi:10.1038/nrurol.2010.190.
13. *Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL.* Emergence of High-Level Trimethoprim Resistance in Fecal *Escherichia coli* during Oral Administration of Trimethoprim or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *N Engl J Med.* 1982;306:130-5. doi:10.1056/NEJM198201213060302.
14. *Gupta K.* Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:243-59. doi:10.1016/S0891-5520(03)00006-0.
15. *Asma B, Vicky L, Stephanie D, Yves D, Amy H, Sylvie D.* Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol. *BMC Urol.* 2018;18:29. doi:10.1186/s12894-018-0342-7.
16. *Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J, Foxman B.* Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: Results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011;52:23-30. doi: 10.1093/cid/ciq073.
17. *Hisano M, Bruschini H, Nicodemo A, Srougi M.* Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics.* 2012;67:661-7. doi:10.6061/clinics/2012(06)18.
18. *Wojnicz D, Sycz Z, Walkowski S, Gabrielska J, Aleksandra W, Alicja K, et al.* Study on the influence of cranberry extract Żuravit S·O·S® on the properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains, their ability to form biofilm and its antioxidant properties. *Phytomedicine.* 2012;19:506-14. doi:10.1016/j.phymed.2011.12.013.
19. *Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M.* Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2017;147:2282-8. doi:10.3945/jn.117.254961.
20. *Blatherwick NR, Long ML.* Studies of urinary acidity II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem.* 1923;57:815-8.
21. *Schultz A.* Efficacy of Cranberry Juice and Ascorbic Acid in Acidifying the Urine in Multiple Sclerosis Subjects. *J Community Health Nurs.* 1984;1:159-69. doi:10.1207/s15327655jchn0103_5.
22. *Fellers CR, Redmon BC, Parrott EM.* Effect of cranberries on urinary acidity and blood alkali reserve. *J Nutr.* 1933;6:455-63. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19331403322>.
23. *Kinney AB, Blount M.* Effect of cranberry juice on urinary pH. *Nurs Res.* 1979;28:287-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38439>.
24. *McLeod DC, Nahata MC.* Methenamine therapy and urine acidification with ascorbic acid and cranberry juice. *Am J Hosp Pharm.* 1978;35:654. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096/>.
25. *Nickey KE.* Urinary pH-effect of prescribed regimes of cranberry juice and ascorbic-acid. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* WB Saunders Co Independence Square West Curtis Center, STE 300, Philadelphia; 1975. p. 556.
26. *Jepson RG, Williams G, Craig JC.* Cranberries for preventing urinary tract infections. *Sao Paulo Med J.* 2013;131:363-363. doi:10.1590/1516-3180.20131315T1.
27. *Haverkorn MJ, Mandigers J.* Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *Jama.* 1994;272:590. doi: 10.1001/jama.272.8.590a.
28. *Emody L, Kerenyi M, Nagy G.* Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:29-33. doi: 10.1016/s0924-8579(03)00236-x.
29. *Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE.* Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol.* 2007;177:2357-60. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.114.
30. *Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N.* A-Type Proanthocyanidin Trimers from Cranberry that Inhibit Adherence of Uropathogenic P-Fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod.* 2000;63:1225-8. doi:10.1021/np000128u.
31. *Hassan MHA, Hassan A, Nursing G.* Effect of intervention guidelines on self care practices of pregnant women with urinary tract infection. *Life Sci J.* 2015;12:113-24.
32. *Stothers L.* A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002;9:1558-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12121581/>.
33. *Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ.* Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2004;27:35-40. doi: 10.1080/10790268.2004.11753728.
34. *McMurdo MET, Bissett LY, Price RJG, Phillips G, Crombie IK.* Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing.* 2005;34:256-61. doi: 10.1093/ageing/afi101.

35. *Kontiokari T, et al.* Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571. doi:10.1136/bmj.322.7302.1571.
36. *Bailey DT, Dalton C, Daugherty FJ, Tempesta MS.* Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine.* 2007;14:237-41. doi: 10.1016/j.phymed.2007.01.004.
37. *Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla S V.* Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord.* 2008;46:622-6. doi: 10.1038/sc.2008.25.
38. *Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A-B, Gausa L, Matsumoto T, et al.* Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94. doi: 10.1186/1471-2334-10-94.
39. *Singh I, Gautam LK, Kaur IR.* Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:1379-86. doi: 10.1007/s11255-016-1342-8.
40. *Beckford-Ball J.* Management of suspected bacterial urinary tract infection. *Nurs Times.* 2006;102:25-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16986589/>.
41. *Rosato A, Vitali C, De Laurentis N, Armenise D, Antonietta Milillo M.* Antibacterial effect of some essential oils administered alone or in combination with Norfloxacin. *Phytomedicine.* 2007;14:727-32. doi:10.1016/j.phymed.2007.01.005.



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>

Research article

M. Kolesnyk, N. Stepanova

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.10

Post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N. Post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(73):90-98. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.10.

Article history:

Received December 08, 2021

Received in revised form

January 30, 2022

Accepted January 30, 2022

Abstract. *Patients on maintenance dialysis treatment and kidney transplant recipients who survive coronavirus disease 2019 (COVID-19) are at higher risk of post-COVID syndrome compared to the general population. However, a detailed assessment of the causes, features, and clinical outcomes of the post-COVID syndrome in this patients' cohort does not yet been established. In this review, we summarize published research on this issue to use these available data to predict the development, treatment and prevention of the post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients.*

Key words: *COVID-19, post-COVID syndrome, dialysis, kidney transplant recipients, risk factors, consequences, treatment.*

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

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, 2022.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua



© Колесник М. О., Степанова Н. М., 2022

УДК: 616.98-036:578.834]: 616.61-085.38-073.27: 616.61-089.843

М.О. Колесник, Н.М. Степанова

Постковідний синдром у хворих на хронічну хворобу нирок VД та реципієнтів ниркового трансплантату

Державна установа «Інститут нефрології Національної Академії медичних наук України», Київ, Україна

Резюме. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) VД та реципієнти ниркового трансплантату, які перенесли коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19), мають більш високий ризик розвитку постковідного синдрому (ПКС) порівняно з загальною популяцією. Однак детальної оцінки причин формування, особливостей перебігу та клінічних наслідків ПКС у цієї когорти пацієнтів поки немає. У цьому огляді ми аналізуємо опубліковані дослідження з проблеми ПКС у хворих на ХХН VД та РНТ для прогнозування розвитку ПКС, його лікування та профілактики.

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, хронічна хвороба нирок VД стадії, реципієнти ниркового трансплантату, фактори ризику, наслідки, лікування.

Дефініції постковідного синдрому. Постковідний синдром (ПКС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою науково-практичною проблемою, свідченням чого є велика кількість публікацій у провідних фахових журналах та створені у грудні 2020, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) у партнерстві зі Scottish Intercollegiate Guidelines Network та Royal College of General Practitioners клінічні рекомендації [1].

Під ПКС розуміють клінічні прояви, які виникають у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби і не складаються у жодну із відомих нозологій. Такий стан може тривати від 5 до 12 тижнів або довше, проявляється загальною слабкістю, тривалим кашлем, задишкою, втратою смаку та/або нюху, порушенням сну, тривожністю, депресією, головним болем, суглобовим синдромом, випадінням волосся, розладами функцій ендокринної системи, тощо [1-5]. Систематичний огляд, який включав 18251 публікацій встановив, що у 80% пацієнтів загальної популяції, інфікованих SARS-CoV-2, розвивались один або більше симптомів після одужання [6]. Найчастіше спостерігалось п'ять основних симптомів – втомлюваність (58%), головний біль (44%), розлади концентрації уваги (27%), втрата волосся (25%) або задишка (24%). Патологічні зміни легень за даними рентгенографії грудної порожнини або комп'ютерної томографії спостерігалися у 34% пацієнтів [6]. Тим не менш, наразі не існує вичерпного переліку симптомів характерних для ПКС, а їх спектр постійно оновлюється та доповнюється. Більше того, розмеж-

ування між довготривалим COVID-19 та ПКС на сьогодні базується лише на тривалості вище зазначених симптомів. Так, відповідно до рекомендацій NICE, симптомний COVID-19 з тривалістю клінічних проявів між 4 та 12 тижнями з моменту початку хвороби вважають довготривалим COVID-19, тоді як ПКС – це наявність клінічних проявів, які зберігаються більше 12 тижнів з моменту початку хвороби [1]. Британські дослідження, у свою чергу, свідчать, що ПКС у кожного п'ятого хворого загальної популяції може тривати протягом 5 тижнів, а у кожного десятого – до 12 тижнів після отримання негативного ПЛР тесту на COVID-19 [7].

Рекомендовані дослідження для пацієнтів з ПКС включають загальний аналіз крові з формулою, функціональні ниркові та печінкові тести, С-реактивний білок, тест толерантності до фізичного навантаження (поява задишки, частота серцевих скорочень та сатурація O₂). Крім того, рекомендоване проведення рентгенографії грудної клітки усім пацієнтам через 12 тижнів після перенесеного гострого COVID-19, якщо у них зберігаються респіраторні симптоми [1]. Разом з тим, на сьогодні, опубліковано лише кілька досліджень, які включали оцінку лабораторних даних у пацієнтів з ПКС [8, 9]. Зокрема, Varghese та інші спостерігали лімфопенію у 14% пацієнтів загальної популяції з COVID-19 навіть після 90-денного спостереження [8]. Крім того, автори продемонстрували, що близько 10% пацієнтів мали підвищені значення глюкози, калію, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та кількості тромбоцитів [8]. Mohiuddin Chowdhury зі співавторами, навпаки, визначали лейкоцитоз (16,1%), лімфоцитоз (14,5%) та підвищення протромбінового індексу (25,8%) через 12 тижнів після COVID-19, навіть у відносно молодій когорті пацієнтів [9]. Результати вище наведеного мета-аналізу свідчать, що у 20% хворих загальної популяції ПКС спостерігається підвищений рівень D-димеру, у 11% пацієнтів констатують

Колесник Микола Олексійович

director@inephrology.kiev.ua

підвищення мозкового натрійуретичного пептиду, у 8% – С-реактивного білку та феритину сироватки крові, підвищену концентрацію прокальцитоніну та інтерлейкіну-6 мають 4% та 3% пацієнтів, відповідно [6]. Проте, до цих пір залишається незрозумілим чи слід вважати ПКС зміни лабораторних показників без клінічних проявів і чи мають вони бути включені до дефініції ПКС?

Причини розвитку ПКС. Причини, з яких розвивається ПКС залишаються маловивченими [1-5, 10, 11]. Нещодавно опубліковане багатокомпонентне поздовжнє дослідження 309 пацієнтів з COVID-19 від початкового діагнозу до реконвалесценції (через 2-3 місяці), інтегроване з клінічними даними та симптомами хворих, продемонструвало 4 фактори ризику розвитку ПКС: цукровий діабет 2 типу, РНК-емія SARS-CoV-2, вірусемія Епштейн-Барр вірусу та підвищення специфічних аутоантитіл крові – інтерферонів та 5 антинуклеарних антитіл (Ro/SSA, La/SS-B, U1-snRNP, Jo-1, P1), зазвичай асоційованих з системним червоним вовчаком [10]. Автори аналізували зазначені протеомні та метаболічні біомаркери плазми крові на 3 клінічних етапах COVID-19 (гострому, реконвалесценції та у пацієнтів з ПКС) і виявили скоординовану поляризацію імунітету на чотири ендотипи, які асоційовані з кожним клінічним етапом захворювання. Ці імунологічні зв'язки з часом зменшуються, що призводить до різних імунних станів реконвалесцента. Автори стверджують, що раннє виявлення імунологічних предикторів ПКС під час перших ознак COVID-19 може профілакувати розвиток хронічних станів. Наприклад, визначення Епштейн-Барр вірусемії як предиктора ПКС та призначення противірусних засобів на ранніх стадіях захворювання може бути корисним не тільки для лікування COVID-19 у гострому періоді, але і для зменшення ризику розвитку ПКС. Аналогічно, асоціація дефіциту кортизолу у пацієнтів з респіраторною формою ПКС може запропонувати замісну терапію кортизолом у якості потенційного терапевтичного засобу [10].

В іншому проспективному дослідженні, нещодавно опублікованому у Nature Communications, дослідники виявили характерний для ПКС паттерн імуноглобулінів (Ig) M та G [11]. Сербія зі співавторами вивчали зразки крові когорти з 175 SARS-CoV-2 інфікованих пацієнтів під час зараження, а потім спостерігали за 134 учасниками протягом року, збираючи додаткові зразки крові через 6 та 12 місяців та документуючи їх симптоми. Автори визначили, що пацієнти з ПКС, як правило, мали нижчі рівні IgM на початку захворювання та нижчу концентрацію IgG3 через шість та 12 місяців після інфікування, ніж у пацієнтів з COVID-19, в яких ПКС не розвинувся [11].

Окрім продемонстрованих імунологічних особливостей у пацієнтів з ПКС, у науковій літературі активно обговорюється питання впливу кишкової

мікробіоти на формування ПКС. Так, Liu зі співавторами у проспективному спостереженні продемонстрували, що склад кишкової мікробіоти на різних клінічних етапах COVID-19 (від першого візиту до 6 місяців) має суттєві відмінності [12]. Автори довели, що склад фекальної мікробіоти під час госпіталізації з приводу COVID-19 був асоційований з подальшим розвитком ПКС [12]. Мікробіом кишківника пацієнтів з ПКС характеризувався вищими рівнями *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* та нижчою колонізацією *Faecalibacterium prausnitzii*. Персистуючий респіраторний симптом корелював з умовно-патогенними кишковими патогенами, а нервово-психічні симптоми та втома – з нозокоміальними кишковими патогенами, включаючи *Clostridium innocuum* і *Actinomyces naeslundii*. Найсильніший зв'язок продемонстрований між розвитком ПКС та бактеріями, які продукують бутират, включаючи *Bifidobacterium pseudocatenulatum* і *Faecalibacterium prausnitzii* [12]. Цілком можливо, що інфікування SARS-CoV-2 порушує баланс мікробіому/вірому господаря, сприяючи вірулентності патобіонтів та, як і віруси, бактеріальні, грибові і паразитарні патогени змінюють свою активність, інфікуючи нову тканину та/або центральну нервову систему в умовах імунної дисрегуляції або стресу [13].

Особливості ПКС у хворих на ХХНВ Д та реципієнтів ниркового трансплантату. Хворі на ХХНВ Д та реципієнти ниркового трансплантату (РНТ) належать до групи високого ризику тяжкого перебігу COVID-19 та формування ПКС [1, 3, 5, 14]. Адаже усі вище згадані фактори ризику розвитку ПКС притаманні цій популяції [15-17]. Проте, достеменно невідомо, чи є вплив COVID-19 на хворих цієї когорти унікальним, чи є подібним до сепсису, оскільки деякі дослідження свідчать про подібність симптомів ПКС до наслідків сепсису та гострого дистрес-синдрому [1].

Аналогічно загальній популяції, пацієнти з ХХНВ Д мають варіабельні клінічні прояви ПКС протягом понад 6 місяців після одужання [4, 18]. Och та інші повідомляють про розвиток ПКС у 81% ГД пацієнтів, які мали один або більше COVID-19 асоційованих симптомів через 6 місяців після одужання, а у 53,4% з них були наявні 3 або більше симптомів [18]. Наразі опубліковано лише одне дослідження щодо наслідків COVID-19 у РНТ. У цьому проспективному когортному дослідженні Basic-Jukic зі співавторами визначили, що лише 11,53% із 104 РНТ не мали клінічних симптомів або лабораторних відхилень протягом середнього терміну спостереження 64 днів після одужання [19]. Крім того, через 6 місяців після гострого COVID-19 серйозною проблемою залишалась реактивація вірусів: Епштейна-Барра – у 27% хворих, що вимагало зменшення дози мікофенолату мофетилу у 19% пацієнтів із високим вірусним числом (більше 50,000/мл) та введення вну-

трішньовенного імуноглобуліну (0,5 г/л) у 8,4% пацієнтів із високим вірусним числом поєднаним з гіпогамаглобулінемією [19].

У хворих на ХХН ВД найчастіше повідомляється про когнітивні порушення, порушення сну, персистуючу задишку, кашель, біль у м'язах та втому які тривають до 6 місяців [18, 20-22]. Крім того, пацієнти, які лікуються методами діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) та РНТ часто мають прояви депресії. Попередні дослідження продемонстрували наявність депресії у 70% хворих цієї когорти [20]. У РНТ, частота депресії зростає внаслідок наявності страху перед тяжким та тривалим перебігом захворювання та його наслідками [20-22]. Проте, слід зазначити, що близько 26% пацієнтів з ХХН ВД мають безсимптомний перебіг ПКС [23].

Наші власні спостереження протягом понад 12 місяців показали, що поширеність клінічних симптомів у пацієнтів з ХХН ВД та ПКС була значно нижчою, ніж у загальній популяції, що обумовлено, перш за все, їх наявністю і до інфікування SARS-CoV-2. Проте, майже всі пацієнти (98%) мали певні зміни у рутинних аналізах крові. Окрім класичних біомаркерів COVID-19, таких як лімфопенія та підвищені значення D-димеру, феритину сироватки та С-реактивного білка, ми спостерігали довготривалі порушення коагуляції, гіперглікемію, гіперкаліємію, гіперфосфатемію, різке зниження рівня гемоглобіну, кальцію та ліпопротеїну високої щільності з формуванням атерогенної дисліпідемії навіть у пацієнтів, які мали безсимптомний перебіг COVID-19. Часто такі результати аналізу крові у безсимптомних пацієнтів є єдиною причиною тестування на COVID-19. Цікаво, що ймовірність розвитку цих лабораторних змін не асоціюється з тяжкістю перебігу COVID-19 або наявністю клінічних симптомів після одужання.

Клінічні предиктори ПКС та його наслідки у хворих на ХХН ВД та РНТ. Рівень смертності від COVID-19 у хворих на ХХН ВД та РНТ варіює за різними даними від 20% до 30%, що в 20 разів вище, ніж у загальній популяції [24-26]. Факторами ризику тяжкого перебігу або летального наслідку COVID-19 у цієї когорти пацієнтів є старший вік, чоловіча стать, тривалість діалізу, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ожиріння та хронічне запалення (імунодефіцитний стан) [27, 28]. В англійському дослідженні за участю понад 17 мільйонів осіб, продемонстровано, що РНТ та пацієнти, які лікуються ДНЗТ мали найвищий ризик смерті від COVID-19 [29]. Разом з тим, більшість повідомлень про COVID-19-асоційовану смертність у хворих на ХХН ВД та РНТ обмежується часом первинної госпіталізації або першими 4 тижнями після встановлення діагнозу [24, 30, 31] і лише поодинокі дослідження присвячені аналізу смертності після 4 тижнів інфікування. Так, Basic-Jukic та інші встановили, що наявність цукрового

діабету та зниження функції алотрансплантату до інфікування SARS-CoV-2 незалежно асоціювались з розвитком ПКС у РНТ [19].

Carrizzo зі співавторами аналізували смертність інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та асоційовані з нею фактори ризику протягом 1 року спостереження [32]. Дослідники встановили, що більшість летальних випадків (70%) відбулися після виписки, особливо протягом перших 3 місяців і лише 39% ГД пацієнтів мали IgG проти SARS-CoV-2 через 12 місяців після інфікування. За даними цього спостереження низький вихідний рівень Hb та висока концентрація СРБ до інфікування були асоційовані з вищою 3-місячною та 1-річною смертністю [32].

У іншому спостереженні ГД когорти за участю 248 пацієнтів визначено, що старший вік, супутні коморбідні захворювання та попереднє імуносупресивне лікування були асоційовані зі смертністю протягом перших 30 днів [33]. Довготривале спостереження (медіана 180 днів) 189 пацієнтів, які вижили після гострої фази COVID-19, засвідчило розвиток ПКС у 30 (16%) ГД пацієнтів, включаючи 12 летальних випадків (6%) через у середньому 78 днів після інфікування [33]. Крім того, автори виявили кахексію у 13% інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів та продемонстрували, що гіпоальбумінемія до інфікування була асоційована з розвитком кахексії, яка визначалась втратою понад 10% сухої ваги [33]. Зниження ваги тіла та хронічне переважання рідиною у ГД пацієнтів були визначені незалежними предикторами смертності протягом 6 місяців після інфікування SARS-CoV-2 і польськими дослідниками [18]. Крім того, автори повідомляють, що лише незначна частина пацієнтів відчувала покращення якості їхнього життя через 6 місяців спостереження [18].

Лікування ПКС у хворих на ХХН ВД та РНТ. Для тяжких пацієнтів хворих на ХХН ВД із ПКС можуть застосовуватись три різні види постійного ГД: постійний вено-венозний ГД, постійна вено-венозна гемофільтрація та постійна вено-венозна гемодіалізація, однак перевагу слід надавати постійному вено-венозному ГД та постійній вено-венозній гемодіалізації, оскільки застосування цих методів дає найменшу частоту тромботворення у діалітичному контурі (враховуючи стан гіперкоагуляції у пацієнтів із COVID-19). Загалом принципи постійної ДНЗТ базуються на рекомендаціях KDIGO [16]. У критичних ситуаціях застосовується високопоточна гемодіалізація з метою виведення медіаторів запалення; рекомендована доза > 35 мл/кг/год [27].

Хоча KDIGO [34] підкреслює переваги застосування регіонарної цитратної антикоагуляції перед гепарином (якщо немає протипоказів), цитратна антикоагуляція не рекомендується, якщо цей протокол регулярно не застосовується у медично-

му закладі [35, 36]. Мета-аналіз, в якому порівнювалася ефективність застосування гепаринової та цитратної антикоагуляції у разі постійних методик ДНЗТ у пацієнтів з COVID-19, продемонстрував їх однакову ефективність, але цитратна антикоагуляція асоціювалась з достовірно нижчим ризиком кровотеч, тому її рекомендовано застосовувати у пацієнтів з високим ризиком кровотеч [35].

У разі застосування інфузії нефракціонованого гепарину, цільовий протромбіновий час плазми (ПТЧП) складає звичайно 60–80 с [35, 36]. Пацієнтам із тромбоцитопенією або $MNO > 1,5$ антикоагуляція не рекомендована [35, 36]. У деяких дослідженнях за наявності гепарин-індукованої тромбоцитопенії рекомендують застосовувати аргатробан, прямий інгібітор тромбіну, який продемонстрував свою ефективність та безпечність у ГД пацієнтів [37].

Визначення доз лікарських засобів для лікування COVID-19 у пацієнтів, які лікуються ДНЗТ є складним – слід визначити % видалення лікарського засобу крізь екстракорпоральну мембрану з урахуванням залишкової функції нирок, змін об'єму розподілу та коефіцієнту зв'язування з білками [38]. Виведення лікарських засобів під час постійної ДНЗТ залежить від їх фізикохімічних та фармакокінетичних властивостей (молекулярної маси, об'єму розподілу, коефіцієнта зв'язування білків). Гідрофільні антивірусні лікарські засоби (фавіпіравір та ремдесівір) легко виводяться із циркуляції під час постійної ДНЗТ [38]. Ремдесівір має низьку молекулярну масу і легко виводиться із циркуляції, тому його слід застосовувати у більш високих дозах. Здавалося б, що фавіпіравір, який має низьку молекулярну масу та помірне зв'язування з білком, мав би легко виводитися із циркуляції за допомогою постійної ДНЗТ, але дослідження продемонстрували, що об'єм розподілу фавіпіравіру та швидкість його елімінації у діалізних пацієнтів не відрізняються від здорових, тому корекція дози не потрібна [39]. З іншого боку, допінавір/рітонавір та азитроміцин мають високу здатність зв'язуватися із білками плазми та великий об'єм розподілу, що утруднює їх виведення за допомогою постійної ДНЗТ [39, 40].

Загалом, під час постійної ДНЗТ виводяться майже усі лікарські засоби з низькою молекулярною масою, які не зв'язуються з білками; разом з тим, розрахунковий кліренс для лікарських засобів, які зв'язуються з білками, визначається на основі незв'язаної фракції. Анальгетики, снодійні, вазопресори та інотропи у разі ДНЗТ для пацієнтів з ПКС слід титрувати до досягнення бажаного ефекту [39, 40].

Значна кількість пацієнтів з ПКС потребує довготривалого спостереження, протягом якого ефективна корекція симптомів у свою чергу призводить до суттєвого поліпшення стану та покращення наслідків. Фізична реабілітаційна терапія

також відіграє важливу роль у поліпшенні фізичного здоров'я та зменшенні частоти очікуваних несприятливих наслідків [39, 41, 42]. До таких реабілітаційних заходів відносять кардіореспіраторний фітнес, м'язовоскелетну реабілітацію, фізичну активність протягом доби та когнітивну реабілітаційну терапію [39, 41-43].

Метою реабілітації в контексті кардіопульмональних ускладнень SARS-CoV-2 є посилення системної антиоксидантної відповіді з метою модулювання запалення, викликаного вірусом, та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, що досягається шляхом фізичних вправ, серед яких можуть бути: аеробні, респіраторні, вправи на спротив та інтервальні тренування [41-43].

Пацієнти ХХН ВД та ПКС мають високу частоту м'язоскелетних розладів (саркопенія, дінапенія, білково-енергетична недостатність, кахексія та м'язева слабкість). Кардіопульмональні тренувальні програми, нейром'язева електрична стимуляція можуть потенційно покращити стан м'язів у таких пацієнтів [44, 45]. Вправи слід починати якомога раніше, ще в гострому періоді, реабілітаційні програми мають включати пасивну реабілітацію, мобілізацію у ліжку, ранні підйоми, ізометричні вправи під контролем клінічних параметрів [41, 44, 45]. Такі тренування мають продовжуватись після виписки; телемедицина підвищує ефективність домашньої реабілітації цієї когорти хворих [41].

Взаємозв'язок між психологічним та фізичним здоров'ям вимагає доповнювати заходи з кардіопульмональної та м'язевоскелетної реабілітації заходами з когнітивної реабілітації [46, 47]. Окрім соматичних симптомів SARS-CoV-2, карантин та мінімальний контакт із сім'єю і друзями можуть викликати психосоматичну нестабільність. Це може призвести до когнітивного дефіциту, пов'язаного із порушеннями здатності до прийняття рішень, вирішення проблем, пам'яті, уваги та емоційного контролю. Доказами когнітивних порушень у пацієнтів ХХН ВД і ПКС є результати релевантних психологічних тестів, зокрема Continuous Performance Test [47]. Етіологія нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів з ПКС є комплексною та багатофакторною: прямий вплив інфекції, цереброваскулярні порушення (включаючи гіперкоагуляційні стани), гіпоксія, побічні ефекти лікарських засобів та страхи, пов'язані з вірогідністю розвитку потенційно смертельних ускладнень [6, 46]. У разі наявної когнітивної дисфункції, пацієнтам має призначатись когнітивна реабілітаційна терапія (КРТ), яка включає підходи, здатні відновлювати та покращувати когнітивні здібності (мнемонічні прийоми, записники для пам'яті). Когнітивна реабілітаційна терапія може проводитися за допомогою засобів телемедицини, що є особливо важливим в умовах карантину [47]. У таблиці 1 наведені фізично-реабілітаційні рекомендації для пацієнтів, які лікуються ДНЗТ.

Таблиця 1

Постковідні реабілітаційні рекомендації для пацієнтів з ХХН ВД [41]

	Вправи	Об'єм	Інтенсивність	Частота
Кардіопульмональні	Аеробні вправи (протягом 3 тижнів)	До 150 хв/тиждень	Слабка та/або середня інтенсивність (50–70% ЧСС _{max})	3-тижневі сесії
	Дихальні вправи (протягом 5 тижнів)	3–5 підходів до 10 повторів за добу	30% пікового інспіраторного тиску	5-тижневі сесії
М'язоскелетні	Вправи на опір (протягом 2 тижнів)	8–10 підходів по 12–15 повторів за тиждень	4–7 за OMNI-RES шкалою; 50–70% за 1 повтор	2-тижневі сесії
Когнітивні	Когнітивна реабілітаційна терапія (щоденна КРТ із щотижневою професійною підтримкою за допомогою телемедицини)	15–30 хв	Залежно від когнітивного порушення	Щоденно

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; OMNI-RES – OMNI шкала вправ на опір.

Проте, слід зазначити, що більшість доказів ефективності сучасних реабілітаційних програм із ПКС отримано на основі їх застосування для пацієнтів загальної популяції, оскільки для хворих на ХХН, тим більше для пацієнтів, які лікуються ДНЗТ, даних бракує [6, 41, 42]. Daynes зі співавторами продемонстрували, що 6-тижнева реабілітаційна програма для таких хворих, яка складалась з аеробних, силових вправ, когнітивно-реабілітаційної терапії, зменшувала прояви втомлюваності, задишки, підвищувала здатність виконувати фізичні вправи та сприяла покращенню когнітивних функцій [41]. Liu та інші продемонстрували, що 6-тижнева респіраторна реабілітаційна програма покращувала респіраторну функцію, якість життя та зменшувала прояви стурбованості [48]. Обидва дослідження не виявили побічних ефектів реабілітаційних програм та довели їх безпечність та ефективність для поліпшення фізичного стану пацієнтів [41, 48]. Базуючись на даних загальної популяції, Ribeiro S. зі співавторами вважають, що аналогічний підхід може бути застосований у пацієнтів з ХХН, включаючи тих, які лікуються ДНЗТ, оскільки вони мають значно глибші кардіопульмональні, м'язоскелетні та когнітивні розлади, ніж хворі загальної популяції [41]. Однак у цієї категорії пацієнтів програми реабілітації доцільно здійснювати забезпечивши:

- $Kt/V > 1,2$ для ГД пацієнтів [34];
- збільшення маси тіла у міждіалізний період не більше ніж на 4 кг [42];
- цільовий рівень Hb [34];

- відсутність диселектролітемії (гіпо-/гіперкаліємії, гіпо-/гіперкальціємії, гіпо-/гіпермагніємії, гіпо-/гіперфосфатемії) [42];
- вчасне виявлення плеврального випоту, легеневої гіпертензії, та/або периферичних набряків [42].

Дані щодо медикаментозного супроводу пацієнтів з ХХН ВД та РНТ є поодинокими та базуються, як правило, на ретроспективних спостереженнях гострого періоду COVID-19. На нашу думку, застосування лікарських засобів у пацієнтів з ПКС має бути обґрунтованим конкретною клінічною ситуацією і виходити з результатів регулярного клініко-лабораторного обстеження. Проте, зрозуміло, що найкращий спосіб лікування ПКС є його профілактика. Так, 2 нещодавніх дослідження продемонстрували, що ризик ПКС може бути знижений після вакцинації. Перше дослідження, проведене в Ізраїлі на когорті 3000 осіб загальної популяції визначило статистично значуще зниження ризику розвитку ПКС у повністю вакцинованих пацієнтів до інфікування SARS-CoV-2 [49]. Друге дослідження, проведене Управлінням національної статистики Великої Британії за участю 6000 осіб, показало зниження імовірності ПКС на 41% після вакцинації [50].

Висновки. ПКС є серйозною загрозою для хворих на ХХН ВД та РНТ, що диктує необхідність подальшого глибокого вивчення патогенезу та спектру постковідних наслідків у обох категорій хворих, створення технологій їх лікування та профілактики. Хворі на ХХН ВД та РНТ з ПКС повинні моніторуватись мультидисциплінарною ко-

мандою кардіоіопульмональної, м'язевоскелетної та когнітивної реабілітації, що може зменшити негативні клінічні прояви та наслідки ПКС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література (References):

1. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
3. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Prez-Sez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3140-3148. doi: 10.1111/ajt.16185.
4. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1409-1415. doi: 10.1681/ASN.2020040470.
5. Yende S, Parikh CR. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(12):792-793. doi: 10.1038/s41581-021-00487-3.
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021;2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
7. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.
8. Varghese J, Sandmann S, Ochs K, Schrempf IM, Frimmel C, Dugas M, et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):12775. doi: 10.1038/s41598-021-91270-8.
9. Mohiuddin Chowdhury ATM, Karim MR, Ali MA, Islam J, Li Y, He S. Clinical Characteristics and the Long-Term Post-recovery Manifestations of the COVID-19 Patients-A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:663670. doi: 10.3389/fmed.2021.663670.
10. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. *Cell.* 2022; doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
11. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022;13(1):446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1.
12. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, Zhang F, Li AYL, Lu W, Hui DS, Chan PK, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022;gutjnl-2021-325989. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
13. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
14. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076-1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
15. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebed L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med.* 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
16. Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
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. Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A et al. Persistent post-covid-19 syndrome in hemodialyzed patients—a longitudinal cohort study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
19. Basic-Jukic N, Juric I, Furic-Cunko V, Katalinic L, Radic J, Bosnjak Z, et al. Follow-up of renal transplant recipients after acute COVID-19-A prospective cohort single-center study. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1563-1572. doi: 10.1002/iid.5309.

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М.О.: ідея роботи, аналіз літературних джерел та написання статті;

Степанова Н.М.: аналіз літературних джерел, літературне редагування та оформлення рукопису до друку.

20. Voorend CGN, van Oevelen M, Nieberg M, Meuleman Y, Franssen CFM, Joosten H, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on symptoms of anxiety and depression and health-related quality of life in older patients with chronic kidney disease. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):650. doi: 10.1186/s12877-021-02593-0.
21. Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC, Berger SP, Bakker SJL, van Zuilen AD, et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *Am J Transplant.* 2021;21(12):3936-3945. doi: 10.1111/ajt.16742.
22. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(2):81-82. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4.
23. Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, Mehta K. Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. *Indian J Nephrol.* 2021;31(5):442-448. doi:10.4103/ijn. IJN_377_20.
24. Chen CY, Shao SC, Chen YT, Hsu CK, Hsu HJ, Lee CC, et al. Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients. *Healthcare (Basel).* 2021;9(1):47. doi: 10.3390/healthcare9010047.
25. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
26. Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Yoshihiro O, Hanafusa N, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther.* 2021;7(1):59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.
27. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C, et al; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1003-e1017. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
28. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314.
29. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
30. Turgutalp K, Ozturk S, Arici M, Eren N, Gorgulu N, Islam M, et al. Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):29. doi: 10.1186/s12882-021-02233-0.
31. Smolander J, Bruchfeld A. The COVID-19 Epidemic: Management and Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in Stockholm, Sweden. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(2):250-256. doi: 10.1159/000514268.
32. Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clinical Kidney Journal.* 2021;sfab248, doi: 10.1093/ckj/sfab248
33. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al; HD-CovIDF Study Group. Treatment impact on COVID-19 evolution in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):1053-1054. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.010.
34. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
35. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):810-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030.
36. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, Chenna A, Naramala S, Madhira BR. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J. Clin. Med. Res.* 2020;12(5):276-285. doi: 10.14740/jocmr4160.
37. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2009;37(1):105-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181932394.
38. Chaijamorn W, Rungkitwattanukul D, Nuchtavorn N, Charoensareerat T, Pattharachayakul S, Sirikun W, et al. Antiviral Dosing Modification for Coronavirus Disease 2019-Infected Patients Receiving Extracorporeal Therapy. *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0242. doi: 10.1097/CCE.0000000000000242.
39. Moradian ST, Parandeh A, Khalili R, Karimi L. Delayed Symptoms in Patients Recovered from COVID-19. *Iran J Public Health.* 2020 Nov;49(11):2120-2127. doi: 10.18502/ijph.v49i11.4729.
40. Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, Ge L, Hou L, Wang Q, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep.* 2021;6(1):24-45. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.023.

41. *Ribeiro HS, Rodrigues AE, Cantuária J, Inda-Filho A, Bennett PN.* Post-COVID-19 rehabilitation: a special look at chronic kidney disease patients. *Ren Replace Ther.* 2021;7(1):33. doi: 10.1186/s41100-021-00355-7.
42. *Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ.* Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211015691. doi: 10.1177/14799731211015691.
43. *Moro T, Paoli A.* When COVID-19 affects muscle: effects of quarantine in older adults. *Eur J Transl Myol.* 2020 Jun 17;30(2):9069. doi: 10.4081/ejtm.2019.9069.
44. *Smart NA, Williams AD, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, et al.* Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport.* 2013;16(5):406-11. doi: 10.1016/j.jsams.2013.01.005.
45. *Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR.* Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron.* 1986;42(1):47-51. doi: 10.1159/000183632.
46. *Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al;* Northwell COVID-19 Research Consortium and the Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
47. *Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al.* The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
48. *Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y.* Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
49. *Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Jabal KA, et al.* Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021; preprint: medRxiv 2022.01.05.22268800; doi: 10.1101/2022.01.05.22268800.
50. Office for National Statistics. Self-reported long COVID after two doses of a coronavirus (COVID-19) vaccine in the UK: 26 January 2022. [Internet]. Available at : <https://www.ons.gov.uk/releases/selfreportedlongcovidafterdoublecoronaviruscovid19vaccination>.

Шановні автори журналу!

Починаючи з 1 березня 2022 року, автори беруть на себе відповідальність за часткову оплату публікації в Українському журналі нефрології та діалізу. Часткова оплата за обробку статей для резидентів України становитиме 200₴ за 1 сторінку. Якщо перший або останній автор є членом Національного ниркового фонду України, оплата за сторінку становитиме 100₴. Для нерезидентів України часткова оплата у розмірі 17\$ або 15€ за сторінку буде застосовуватись для рукописів, прийнятих до публікації.

Однією сторінкою вважається, текст (рисунки, таблиці, джерела літератури), набрані 14 шрифтом Times New Roman або Arial з інтервалом 1,5 (див. **Керівництво для авторів** або **зразок статті**).

Плата за публікацію буде знижена на 20% для рукописів, поданих членами редакційної колегії журналу та рецензентами.

Оплата за публікацію сплачується лише у разі прийняття рукопису до друку. Додаткова плата за рисунки та подання рукопису не стягується. Реквізити для оплати будуть надіслані відповідальному автору після акцептування роботи.

Dear authors,

Effective from March 1, 2022, the authors assume responsibility for the partial payment for the publication in the Ukrainian Journal of Nephrology & Dialysis. A partial article-processing charge of 200₴ for residents of Ukraine will be applicable for articles accepted for publication. If the first or last author is a member of the National Kidney Foundation of Ukraine, the per-page charge is ₴100. For non-residents of Ukraine, a partial payment of \$ 17 or € 15 per page will be applied to manuscripts accepted for publication.

One page is considered to be text (figures, tables, references), typed in 14 Times New Roman or Arial font with an interval of 1.5 (see **Author Guidelines** or **Article Sample**).

The publication fee will be discounted by 20% for manuscripts contributed by Editorial Board members and Peer-Reviewers.

The publication fee is payable only if a manuscript is accepted for publication. There is no additional fee for figures and no submission charge. Details for payment will email to the corresponding author after acceptance of the paper.

ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення *.doc, *.docx, *.rtf).

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Формат тексту рукопису. Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

Структура рукопису має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

Автори. Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Авторі, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

Назва статті англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом («**Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження**»). Англійська назва має бути грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

Ключові слова. Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів - це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі "подяка").

Приклад: О.С. Іванов - концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров - аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим абрєвіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

CONGRATULATIONS TO THE RECIPIENTS OF THE 2021 ISN PIONEER AWARDS



Professor Mykola Kolesnyk has been director of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine since 2001 and the chief coordinator of the National CKD Register (URDS) since 2002.

He is president of the Association of Nephrologists of the Newly Independent States (Ukraine, Russia, Moldova, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, Belarus) and the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists.

Dr. Kolesnyk initiated the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, of which he is editor-in-chief. He has published handbooks and guidance materials, authored and co-authored 485 scientific papers and 21 monographs. Many practicing Ukrainian nephrologists are his former students and residents.

Dr. Kolesnyk participated extensively in ISN's work through several ISN committees, most recently on the NIS and Russia Regional Board and CME Committee.

