

## КОМЕНТАР РЕДАКТОРА / EDITORS' COMMENTARY

|   |   |
|---|---|
| СПЕЦІАЛІЗОВАНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ<br>В УМОВАХ ВІЙНИ В УКРАЇНІ<br>М. Колесник, Н. Степанова, Н. Козлюк (Україна) . . . . . | 3 |
|---|---|

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

|  |   |
|--|---|
| ASSOCIATION OF SERUM URIC ACID LEVEL WITH DISEASE SEVERITY<br>AND CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19<br>Meric Oruc, Ayse Batirel (Turkey) . . . . . | 6 |
|--|---|

|  |    |
|--|----|
| PILOT TESTING FOR LONG-TERM IMPACT OF GLYCEROL-INDUCED ACUTE<br>KIDNEY INJURY ON OXALATE HOMEOSTASIS IN RATS<br>N. Stepanova, G. Tolstanova, I. Akulenko, V. Nepomnyashchy, S. Savchenko, A. Zholos, M. Kolesnyk (Ukraine) . . . . . | 15 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| SERUM SOLUBLE FAS-LIGAND LEVELS AND FLOW-MEDIATED VASODILATION<br>IN PATIENTS UNDERGOING PERITONEAL DIALYSIS<br>B. Huddam, A. Azak, V. Karakus, A. Alp, D. G. Genek, M. Gülay Kadioglu Kocak, Y. Dere, D. Ersil Soysal, M. Duranay (Turkey) . . . . . | 25 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| MALABSORPTION SYNDROME AGGRAVATES CALCIUM HOMEOSTASIS IMPAIRMENT<br>IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS<br>L. Zub, A. Shkarutyak, I. Buzdugan, V. Vivsyannik (Ukraine) . . . . . | 33 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| MORPHOLOGICAL PATTERN OF NON-DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 2<br>DIABETES MELLITUS PATIENTS<br>Meral Mese, Serap Yadigar, Ergün Parmaksiz (Turkey) . . . . . | 38 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| FEATURES OF THE PREVALENCE OF CHRONIC CYSTITIS AMONG ADOLESCENTS<br>N. Saidakova, L. Startseva, A. Klys, O. Onyskiv, V. Hrodzinskiy, G. Kononova (Ukraine) . . . . . | 45 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХХН V ГД З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ<br>І.О. Дудар, О.М. Лобода, С.Л. Дудар, В.М. Савчук (Україна) . . . . . | 51 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| НІА ЯК АНТИГЕНИ РИЗИКУ І ПРОТЕКЦІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ<br>М.О. Колесник, С.О. Возіанов, В.Є. Дряньська, О.В. Шуляк, І.І. Горпинченко,<br>Ю.М. Бондаренко, М.Б. Величко, О.П. Петрина, В.В. Черненко, Д.В. Черненко,<br>Т.В. Порошина, К.Р. Нуріманов (Україна) . . . . . | 63 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ<br>НИРОК У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ<br>О. Лавренчук, С. Фоміна, Г. Сулова, І. Багдасарова (Україна) . . . . . | 75 |
|---|----|

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

|   |    |
|---|----|
| COVID-19 AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: PECULIARITIES OF TREATMENT<br>O. Chernatska, A. Grek (Ukraine) . . . . . | 83 |
|---|----|

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ . . . . . | 90 |
|---------------------------------|----|



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

№ 2 (74) 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:**

|                               |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Деміхова Надія Володимирівна  | Мартинюк Лілія Петрівна          |
| Дряньська Вікторія Євгенівна  | Стаховський Едуард Олександрович |
| Дудар Ірина Олексіївна        | Фоміна Світлана Петрівна         |
| 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 № 3 від 27.04.2022 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** 30.05.2022. **Підписано до друку** 03.06.2022  
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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (74) 2022

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

**Editor-in-chief:**

**Mykola Kolesnyk**

**Deputy Editor:**

**Natalia Stepanova**

**Executive secretary:**

**Nadiia Kozliuk**

**Editorial Board :**

Nadiia Demikhova

Lilia Martyniuk

Victoria Driyanska

Svitlana Fomina

Iryna Dudar

Eduard Stakhovsky

Liliia Zub

Manoj Khokhar

Lesya Korol

R.T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

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 № 3 from April 27, 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** May 30, 2022. **Signed to print** June 03, 2022.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 030622

**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>

### Editors' Commentary

M. Kolesnyk, N. Stepanova, N. Kozliuk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.01

### Specialized medical care for chronic kidney disease patients during the war in Ukraine

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

#### Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Kozliuk N. Specialized medical care for chronic kidney disease patients during the war in Ukraine. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;2(74): 3-5. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.01.

Russian invasion is an unprecedented test for the Ukrainian state, Ukrainian society, and the health care system.

According to the Ministry of Health of Ukraine, more than 600 healthcare facilities suffered serious damage (more than 100 hospitals and 450 pharmacies were ruined, and more than 200 emergency medical vehicles were destroyed) [1].

Patients with chronic diseases in the occupied territories and war zones are deprived of medical care and support, which is a direct threat to their lives [2-4].

Chronic kidney disease (CKD) patients are one of the most vulnerable groups [5-7]. Before the war, almost 10,000 patients were treated with dialysis kidney replacement therapy (KRT) and more than 1,500 had a functioning renal graft in Ukraine [7]. The vast majority of patients with end-stage kidney disease receiving dialysis treatment were evacuated to safer regions, and some of them continued the treatment abroad [5-7]. However, the war will significantly increase the number of patients in need of kidney care. In addition to the existing number of CKD patients, there will be a large group of patients with acute kidney injury (AKI) as a result of polytrauma, bleeding, injuries, or long-term compression syndrome. Currently, we cannot predict the incidence of AKI. However, according to the previously published data (18% - 34.6% of war victims) [8], we should expect a significant increase in the population of CKD patients shortly which will require immediate changes in both organization and staffing of nephrology care.

#### Article history:

Received May 12, 2022

Received in revised form  
May 13, 2022

Accepted May 13, 2022

The medical community recognizes the insurmountable difficulties in providing medical support to Ukrainian citizens during the war, in particular patients receiving KRT or kidney recipients. In our opinion, special programs should be created by relevant professional associations together with the institutes of the Ministry of Health of Ukraine and the National Academy of Medical Sciences of Ukraine at both the state and regional levels in all areas.

Therefore, we consider it extremely important to establish a committee for the organization of the healthcare system for CKD patients during wartime. The committee could be created within the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplantation Specialists, for example, as the Renal Disaster Relief Task Force established by the International Association of Nephrologists [9]. The main tasks of the committee are to create a consensus of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplantation Specialists on the management of CKD patients and patients with AKI during the war and the post-war period.

On behalf of the Editorial Board of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, we would like to express our sincere gratitude to all health professionals who, at the risk of their own lives, continue to save patients. All members of the Ukrainian nephrological community are doing everything possible and impossible to ensure the most adequate treatment of kidney patients in wartime. Thank you again.

We pray for our heroic warriors who fearlessly defend us and defend Ukraine's independence!

Slava Ukraini! Heroiam slava!

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

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, N. Kozliuk, 2022.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: [director@inephrology.kiev.ua](mailto:director@inephrology.kiev.ua)



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

УДК: 616.61:614.2]:355.01(477)

**М. Колесник, Н. Степанова, Н. Козлюк**

## **Спеціалізована медична допомога хворим нефрологічного профілю в умовах війни в Україні**

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

Війна, розпочата РФ, – це безпрецедентне випробування для Української держави, українського суспільства, системи охорони здоров'я.

За даними МОЗ України серйозних пошкоджень зазнали понад 600 закладів охорони здоров'я (більше 100 лікарень зруйновані вщент, зруйновано понад 450 аптек, знищено більше 200 автомобілів екстреної медичної допомоги) [1]. За кожною з цих цифр долі та життя медичного персоналу і пацієнтів.

Особливо тяжке становище хворих будь-якого профілю на окупованих територіях та у зонах бойових дій. Вони позбавлені медичної допомоги і медикаментозного забезпечення, що створює прямі загрози їх життю [2-4].

Пацієнти нефрологічного профілю у таких умовах є однією з найбільш уразливою групою хворих [5-7]. До війни майже 10000 пацієнтів лікувались методами діалісної замісної ниркової терапії (ДНЗТ) та понад 1500 мали функціонуючий нирковий трансплантат [7]. Переважна більшість хворих на ХХН, які лікувались методами ДНЗТ були евакуйовані до більш безпечних регіонів, а частина продовжила лікування за кордоном [5-7].

Війна сприятиме суттєвому збільшенню кількості пацієнтів, які потребуватимуть спеціалізованої медичної допомоги, у тому числі й нефрологічної. На додаток до вже існуючої кількості хворих на ХХН з'явиться чисельна група пацієнтів з перенесеним ГПН у результаті політраум, кровотеч, поранень або синдрому тривалого стискування. Спрогнозувати на сьогодні рівень захворюваності на ГПН ми не можемо. Проте, зважаючи на попередні дані (18% – 34,6% постраждалих) [8], найближчим часом нам слід очікувати суттєвого збільшення популяції хворих на ХХН, що вимагатиме невідкладних змін як в організації, так і у штатному наповненні спеціалізованої медичної допомоги хворих нефрологічного профілю.

Медична спільнота усвідомила відсутність системи організації медичної допомоги та медикаментозного забезпечення громадян України в умовах війни. Це стосується усіх категорій хворих, а пацієнтів, що лікуються методами ДНЗТ і трансплантованою ниркою особливо.

Така система має бути створена як на державному, так і на регіональних рівнях за усіма напрямками. Щодо спеціалізованої медичної допомоги, на нашу думку, такі програми повинні створити відповідні фахові асоціації спільно з інститутами МОЗ та НАМН України.

Що стосується спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю, ми вважаємо вкрай важливим у рамках Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки (УАН і ФТН) створити комітет з організації цього напрямку спеціалізованої медичної допомоги на зразок Renal disaster Relief Task Force міжнародної асоціації нефрологів [9].

Основними завданнями комітету є створення консенсусу УАН і ФТН щодо організації спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН I-Уст., VГД, VПД, VТН, гострою хворобою нирок (особливо з гострим пошкодженням нирок). Рекомендації консенсусу повинні стосуватись періоду війни та післявоєнного часу.

Від імені редакції «Українського журналу нефрології і діалізу» ми хочемо висловити щирі слова подяки усім медичним працівникам, які ризикуючи власним життям, продовжують рятувати пацієнтів. Усі члени нефрологічної спільноти України роблять усе можливе і неможливе, щоб забезпечити максимально адекватне лікування хворих нефрологічного профілю в умовах війни – ще раз щиро Вам дякуємо.

Ми молимося за наших воїнів-героїв, які безстрашно нас захищають та боронять незалежність України!

**Слава Україні! Героям Слава!**

**Mykola Kolesnyk**  
**director@inephrology.kiev.ua**

**Література (References):**

1. Ministerstvo okhorony zdorov ia Ukrainy. Vystup ministra okhorony zdorovia Viktora Liashka na specialnii sesii Yevropeiskoho rehionalnoho komitetu VOOZ [cited 2022 April 10]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/vistup-ministra-ohoroni-zdorovja-viktora-ljashka-na-specialnij-sesii-evropejskogo-regionalnogo-komitetu-vooz> [In Ukrainian].
2. Piccoli GB, Brunori G, Gesualdo L, Kalantar-Zadeh K. The impact of the Russian-Ukrainian war for people with chronic diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2022. Online ahead of print. doi: 10.1038/s41581-022-00574-z.
3. Kizub D, Melnitchouk N, Beznosenko A, Shabat G, Semeniv S, Nogueira L, et al. Resilience and perseverance under siege: providing cancer care during the invasion of Ukraine. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):579-583. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00189-9.
4. Zaliska O, Oleshchuk O, Forman R, Mossialos E. Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action. *Lancet.* 2022;399(10334):1450-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00615-8.
5. Stepanova N, Kolesnyk M, Mithani Z, Alkofair B, Shakour R, Petrova A, et al. Life-Saving Care for Patients with End-Stage Kidney Disease during the War in Ukraine 2022. *CJASN.* 2022; CJN.04720422; doi: 10.2215/CJN.04720422.
6. Barbara PG, Gaetano M. The disasters of war. On kidney patients in the Ukrainian-Russian war. *J Nephrol.* 2022;35(2):375-376. doi: 10.1007/s40620-022-01300-5.
7. Stepanova N. War in Ukraine: the price of dialysis patients' survival. *J Nephrol.* 2022;35:717-718. doi: 10.1007/s40620-022-01308-x.
8. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Acute Kidney Injury in Active Wars and Other Man-Made Disasters. *Semin Nephrol.* 2020;40(4):341-353. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.06.001.
9. Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N, Sever MS; International Society of Nephrology/Renal Disaster Relief Task Force. The role of the International Society of Nephrology/Renal Disaster Relief Task Force in the rescue of renal disaster victims. *Contrib Nephrol.* 2007;156:325-32. doi: 10.1159/000102123.



# 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

Meriç Oruç<sup>1</sup>, Ayşe Batirel<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.02

## Association of serum uric acid level with disease severity and clinical outcomes in COVID-19

<sup>1</sup>Department of Nephrology, University of Health Sciences, Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital, Istanbul, Turkey

## Citation:

Oruç M., Batirel A. Association of serum uric acid level with disease severity and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(74):6-14. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.02.

**Abstract.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection is likely to cause uric acid dysregulation, resulting in abnormal serum uric acid concentrations. In this study, we aimed to evaluate the associations between admission serum uric acid levels and demographic, clinical and laboratory features of patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and to explore the effect of admission serum uric acid values on clinical outcomes.

**Methods.** In this retrospective study, the demographic, clinical and laboratory data of patients with confirmed Covid-19 were collected from the electronic health records of the hospital. The study population was stratified according to the quartiles of serum uric acid; Quartile 1:  $\leq 3.5$  mg/dl, Quartile 2: 3.6 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.5 mg/dl to 7 mg/dl for men, Quartile 3:  $\geq 6$  mg/dl for women and  $\geq 7$  mg/dl for men. The outcomes were the development of acute kidney injury (AKI) and in-hospital mortality.

**Results.** 146 patients were included in the analysis. The median age of patients was 57 (IQR, 49-65) years and 70.5% were male. The overall median serum uric acid level on admission was 4.4 (IQR, 3.5-5.9) mg/dl. Participants in the highest serum uric acid quartile were significantly more hypertensive, and diabetics and showed significantly higher estimated glomerular filtration rate (eGFR) and troponin T levels compared to patients in the lowest serum uric acid quartile. On the other hand; patients in the lowest serum uric acid quartile were admitted with more severe disease than patients with Quartile 2. During follow-up, 19 (13.1%) participants experienced AKI and 15 (10.3%) died. There were significantly positive correlations between AKI and age, hypertension, serum creatinine (SCr), hyperuricemia, C-reactive protein (CRP) and Troponin T ( $r=0.263$ ,  $P=0.001$ ;  $r=0.192$ ,  $P=0.02$ ;  $r=0.182$ ,  $P=0.028$ ;  $r=0.235$ ,  $P=0.004$ ;  $r=0.219$ ,  $P=0.008$ ;  $r=0.236$ ,  $P=0.004$ , respectively). A significantly negative correlation was noted between AKI and eGFR ( $r=-0.189$ ,  $P=0.023$ ). According to multivariate logistic regression analysis, AKI development was independently associated with CRP and hyperuricemia (OR, 1.009; 95% CI, 1.0082-1.016,  $P=0.009$  and OR, 4.314; 95% CI, 1.190-15.633,  $P=0.026$ ). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve (AUC) of the concentration of serum admission uric acid was 0.693 (95% CI 0.537-0.849,  $P=0.006$ ) and the cutoff value was 5.45 mg/dl (sensitivity: 68.4%; specificity: 75.6%).

**Conclusions.** Hyperuricemia and increased CRP were independent risk factors for the development of AKI. Although patients with lower uric acid values developed more severe symptoms, mechanical ventilation and mortality rates were not found to be significantly different among patients with Covid-19 grouped based on admission serum uric values. Following the patients admitted with high uric acid levels closely in terms of renal functions would be helpful for early detection of AKI.

**Key words:** Coronavirus disease 2019, uric acid, acute kidney injury, mortality.

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

© Oruç M., Batirel A., 2022.

Correspondence should be addressed to Meriç Oruç: [mericozd@yahoo.com](mailto:mericozd@yahoo.com)

## Article history:

Received January 27, 2022

Received in revised form  
February 09, 2022

Accepted February 12, 2022



© Оруч М., Батіреп А., 2022

УДК: 616.633.857.5:[616.98:578.834]

Мерік Оруч<sup>1</sup>, Айсе Батіреп<sup>2</sup>

## Асоціація рівня сечової кислоти сироватки крові з тяжкістю та клінічними результатами COVID-19

<sup>1</sup>Відділ нефрології Університету наук про здоров'я, міська лікарня Картала д-ра Лютфі Кірдаря, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Кафедра інфекційних захворювань та клінічної мікробіології, Університет медико-санітарних наук, міська лікарня Картала д-ра Лютфі Кірдаря, Стамбул, Туреччина

**Анотація.** У цьому дослідженні ми мали на меті оцінити зв'язок між рівнями сечової кислоти в сироватці крові та демографічними, клінічними й лабораторними особливостями пацієнтів, госпіталізованих з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19), а також дослідити вплив показників сечової кислоти в сироватці під час госпіталізації на клінічні результати лікування.

**Методи.** У цьому ретроспективному дослідженні демографічні, клінічні та лабораторні дані пацієнтів із підтвердженим COVID-19 були зібрані з електронних медичних карт лікарні. Включених у дослідження пацієнтів стратифікували за квантилями сечової кислоти в сироватці крові; Квантиль 1:  $\leq 3,5$  мг/дл, Квантиль 2: від 3,6 мг/дл до 6 мг/дл для жінок і від 3,5 мг/дл до 7 мг/дл для чоловіків, Квантиль 3:  $\geq 6$  мг/дл для жінок і  $\geq 7$  мг/дл для чоловіків. Кінцевими точками дослідження були розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) та госпітальна смертність.

**Результати.** До аналізу було включено 146 пацієнтів. Середній вік пацієнтів становив 57 (49-65) років; 70,5% пацієнтів були чоловіками. Загальний середній рівень сечової кислоти в сироватці крові на момент надходження до стаціонару становив 4,4 (3,5-5,9) мг/дл. Серед пацієнтів з найвищим квантилем сечової кислоти крові було більше діабетиків, вони мали вищий артеріальний тиск, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і рівні тропоніну порівняно з пацієнтами з найнижчим квантилем сечової кислоти в крові. Пацієнти з найнижчим квантилем сечової кислоти були госпіталізовані з більш важким перебігом захворювання, ніж пацієнти з квантилем 2. Під час спостереження у 19 (13,1%) учасників розвинулось ГПН, а 15 (10,3%) померли. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ГПН та віком, гіпертонією, сироватковим креатиніном, гіперурикемією, С-реактивним білком (СРБ) і тропоніном ( $r=0,263$ ,  $P=0,001$ ;  $r=0,192$ ,  $P=0,02$ ;  $r=0,182$ ,  $P=0,028$ ;  $r=0,235$ ,  $P=0,004$ ;  $r=0,219$ ,  $P=0,008$ ;  $r=0,236$ ,  $P=0,004$  відповідно). Була відзначена достовірна негативна кореляція між ГПН та рШКФ ( $r=-0,189$ ,  $P=0,023$ ). За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу, розвиток ГПН був незалежно асоційований з рівнем СРБ та гіперурикемією (OR, 1,009; 95% ДІ, 1,0082-1,016,  $P=0,009$  та OR, 4,314; 95% ДІ, 1,190-15,633). ROC аналіз продемонстрував, що площа під кривою (AUC) концентрації сечової кислоти в сироватці була 0,693 (95% ДІ 0,537-0,849,  $P=0,006$ ), а порогове значення становило 5,45 мг/дл (чутливість тесту: 68,4%; специфічність: 75,6%).

**Висновки.** Гіперурикемія та підвищення СРБ були незалежними факторами ризику розвитку ГПН у хворих на COVID-19. Незважаючи на тяжкий перебіг COVID-19 у пацієнтів з низькою концентрацією сечової кислоти крові, частота застосування ШВЛ та показники смертності не мали суттєвих відмінностей серед пацієнтів із COVID-19, згрупованих на основі показників сечової рідини при вступі.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба 2019, сечова кислота, гостре пошкодження нирок, смертність.

**Introduction.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the novel coronavirus that causes the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical presentations of COVID-19 can range from asymptomatic infection, self-limited influenza-like symptoms, and acute pneumonia to severe respiratory failure [1]. COVID-19 is also characterized by extra-pulmonary manifestations involving the gastrointestinal tract, the neurological and cardiovascular systems, and the kidneys [2]. Early detection of patients who are likely to develop the critical disease is funda-

mental to identifying high-risk patients and allocating limited resources.

Uric acid is generated as a final product of purine degradation through the normal physiological process in hepatocytes and is removed in the kidney and gut through the action of urate anion exchanger 1 (URAT1) and glucose transporter 9 (GLUT9) [3]. Serum uric acid level is a result of a counterbalance between uric acid production and excretion. Uric acid accounts for >50% of total antioxidant activity in the blood, slows cell aging through its antioxidative effect and has a protective effect against some diseases [4]. However, paradoxically, uric acid is involved in pathological inflammatory reactions by activating the renin-angiotensin system, acting as an oxidative stressor, and decreasing the bioavailability of nitrogen oxide [5]. There is a general agreement that hyperuricemia increases the risk of

Merik Oruc  
mericozd@yahoo.com

stroke and death [6], cardiovascular diseases [7], gout, insulin resistance, type 2 diabetes [8, 9], and all-cause mortality [10].

Studies have shown that inflammatory cytokines are significantly higher in COVID-19 patients than in controls [11]. Inflammatory cytokines have a direct catabolic effect on skeletal muscle and cause wasting of muscles and eventually apoptosis [12]. Tissue hypoxia and cell death cause hyperuricemia, which furthers microvascular disease, inflammation, endothelial dysfunction, and kidney disease [13]. However previous studies have shown that serum uric acid concentrations were markedly lower in patients with especially severe COVID-19 disease [14-17]. Moreover, hypouricemia was found to be strongly associated with a poor prognosis in SARS-CoV-2-affected patients [18].

In this study, we aimed to evaluate the associations between admission serum uric acid levels and demographic, clinical and laboratory features of patients hospitalized with COVID-19 and to explore the effect of admission serum uric acid values on clinical outcomes.

**Materials and Methods.** Patients hospitalized in infectious diseases clinics with a diagnosis of COVID-19 between October 2020 and December 2020 were enrolled in this retrospective 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 [19].

The identification and classification of patients with COVID-19 on admission to emergency departments have been based on the adaptation of the Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Guidance. Patients were divided into mild, moderate, severe, and critically severe groups [20]. Critically severe patients followed in intensive care units were excluded from the study. Patients with acute kidney injury (AKI) and/or estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, patients on chronic kidney replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation) and who were transferred from intensive care units were excluded. Patients with incomplete or missing serum uric acid values within 24 hours after admission were also excluded.

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 lymphocyte, serum creatinine (SCr), uric acid, albumin, aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), ferritin, fibrinogen, D-dimer and troponin T levels. The

first value of laboratory data within 24 hours of hospital admission was taken. For patients who had multiple qualifying hospital admissions, we included only the first hospitalization however outcomes were recorded according to the last hospitalization.

To examine the associations between serum uric acid levels and baseline characteristics and outcomes, the study population was stratified according to the quartiles of serum uric acid; Quartile 1:  $\leq 3.5$  mg/dl, Quartile 2: 3.6 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.5 mg/dl to 7 mg/dl for men, Quartile 3:  $\geq 6$  mg/dl for women and  $\geq 7$  mg/dl for men. The lowest level of serum uric acid was also recorded for each patient whom had at least two serum uric acid values during hospitalization.

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

**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 eGFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula [21]. AKI during hospital stay was defined according to Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria [22]. The available baseline value for each patient was taken as the mean outpatient value 7-365 days prior to admission [23]. If the baseline value of SCr was not available, the lowest value during hospitalization was taken [22]. We did not use the urine output criteria to define AKI as the documentation of urine output in the electronic health record was unavailable.

Hypouricemia was defined as a serum uric acid value  $< 2.5$  mg/dl, a cutoff previously used for the study in SARS-CoV-1 [24]. Hyperuricemia (Quartile 3) was defined as a serum uric acid value  $\geq 6$  mg/dl for women and  $\geq 7$  mg/dl for men [25].

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

**Statistical analysis.** Baseline characteristics were reported by serum uric acid quartiles as medians and interquartile ranges (IQRs) for continuous variables, and as counts and percentages for categorical variables. Categorical variables were compared using the chi-square test or fisher tests. The nonparametric Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction was used to compare groups. A Spearman's correlation analysis was used to examine associations between AKI and the study variables. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors. The dependent variable was AKI, and the independent variables were the other study variables. Variables were selected for regression analysis based on Spearman's correlation analysis if  $P < 0.05$ . To determine the discriminative power of admission uric acid for the development of AKI, the

area under the receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated. 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: 29.12.2021,

approval number: 2021/514/216/26) The study was conducted in accordance with the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2013.

**Results.** A total of 146 patients were included in the study. Table 1 shows the demographic, clinical and laboratory characteristics of the study patients on admission based on serum uric acid levels.

Table 1

**The demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients on admission according to serum uric acid levels**

|  | All Cases<br>(n = 146) | Quartile 1<br>(n = 34) | Quartile 2<br>(n = 90) | Quartile 3<br>(n = 22) | P     |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Age (years)                              | 57 (49-65)             | 57 (47-61.3)           | 56.5 (48.8-66.3)       | 58.5 (50.8-67.8)       | 0.494 |
| Gender (male), n (%)                     | 103 (70.5)             | 20 (58.8)              | 69 (76.7)              | 14 (63.6)              | 0.112 |
| HT, n (%)                                | 64 (43.8)              | 10 (29.4)              | 39 (43.3)              | 15 (68.2)*             | 0.017 |
| DM, n (%)                                | 48 (32.9)              | 8 (23.5)               | 26 (28.9)              | 14 (63.6)*             | 0.003 |
| Time diagnosis to admission (day)        | 6 (2-8)                | 6.5 (3.8-10)           | 4 (1-7.5)              | 4.5 (1-6.3)            | 0.022 |
| Fever, n (%)                             | 28 (19.2)              | 8 (14.2)               | 15 (16.7)              | 5 (22.7)               | 0.582 |
| Severe disease, n (%)                    | 99 (67.8)              | 29 (85.3)              | 55 (61.1)*             | 15 (68.2)              | 0.037 |
| sBP (mmHg)                               | 120 (110-130)          | 120 (110-130)          | 120 (110-130)          | 120 (110-130)          | 0.939 |
| dBp (mmHg)                               | 70 (70-80)             | 70 (70-80)             | 70 (70-80)             | 71.5 (70-80)           | 0.508 |
| Lymphocyte ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) | 1.0 (0.6-1.3)          | 0.85 (0.7-1.4)         | 1.0 (0.6-1.3)          | 1.0 (0.6-1.3)          | 0.946 |
| Creatinine (mg/dL)                       | 0.82 (0.69-0.91)       | 0.75 (0.62-0.83)       | 0.83 (0.73-0.92)       | 0.87 (0.73-1.03)       | 0.002 |
| eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )        | 95.4 (83.7-105.6)      | 101.1 (94.3-108.5)     | 93.9 (82.6-105.9)      | 85.9 (69.8-95.9)*      | 0.008 |
| Uric acid (mg/dL)                        | 4.4 (3.5-5.9)          | 3.1 (2.7-3.3)          | 4.7 (4.2-5.4)*         | 7.6 (6.9-8.1)*#        | 0.000 |
| AST (U/L)                                | 36 (27-55.5)           | 33 (26-58.3)           | 37 (30-57)             | 28 (21.5-50)           | 0.071 |
| LDH (U/L)                                | 367.5 (284-473.8)      | 373.5 (304.5-432.8)    | 366 (263-486)          | 356 (301.5-439.5)      | 0.995 |
| CRP (mg/L)                               | 80.7 (45.8-134)        | 113.5 (56.8-151.5)     | 74.9 (38.7-131.5)      | 70.4 (50.8-128.9)      | 0.215 |
| Ferritin (ng/mL)                         | 509.4 (277.1-806.6)    | 577.9 (344.5-818.6)    | 504.3 (261.8-795.1)    | 402.7 (241.2-758.2)    | 0.480 |
| Fibrinogen (mg/dL)                       | 600 (493.5-683.5)      | 659.5 (507-741.5)      | 600 (480-661)          | 591.5 (446.3-667.8)    | 0.190 |
| D-Dimer ( $\mu\text{g/L}$ )              | 810 (540-1330)         | 980 (540-1365)         | 835 (827.5-1365)       | 785 (595-922.5)        | 0.784 |
| Troponin T ( $\mu\text{g/L}$ )           | 0.01 (0.007-0.013)     | 0.009 (0.006-0.011)    | 0.009 (0.007-0.013)    | 0.011 (0.009-0.017)*   | 0.023 |

**Quartile 1:**  $\leq 3.5$  mg/dl, **Quartile 2:** 3.6 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.5 mg/dl to 7 mg/dl for men, **Quartile 3:**  $\geq 6$  mg/dl for women and  $\geq 7$  mg/dl for men. Values are presented as median (interquartile range) or number (percent). Kruskal-Wallis analysis with Bonferroni adjustment was used to compare groups. Compared with Quartile 1: significant P value labeled as\*, Compared with Quartile 2: significant P value labeled as #.

**AST:** aspartate aminotransferase; **CRP:** C-reactive protein; **dBp:** diastolic blood pressure; **DM:** diabetes mellitus; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **HT:** hypertension; **LDH:** lactate dehydrogenase; **sBP:** systolic blood pressure.

The median age of the patients was 57 (IQR, 49-65) years and 70.5% of them were male. Sixty-four (43.8%) patients had a history of hypertension and 48 (32.9%) had diabetes mellitus. 47 (32.2%) patients had a mild to moderate, and 99 (67.8%) had a disease classified as severe. The overall median serum uric acid level on admission was 4.4 (IQR, 3.5-5.9) mg/dl. Participants in the highest serum uric acid quartile were significantly more hypertensive, and diabetics and showed significantly lower eGFR and higher troponin T levels compared to patients in the lowest serum uric acid quartile. On the other hand; patients in the lowest serum uric

acid quartile were admitted with more severe disease than patients in Quartile 2.

Overall, patients were followed for a median of 7 days (IQR, 5-12). During hospitalization, the lowest serum uric acid values were recorded for 93 patients. The lowest serum uric acid value was 3.7 (IQR, 3.2-4.5) mg/dl, and the time from admission to the lowest level of serum uric acid was 4 (IQR, 1-6) days. At the time of the lowest level of uric acid recorded during hospitalization, 74 (78.7%) of patients were classified as severe.

During follow-up, 19 (13.1%) participants experienced AKI and 15 (10.3%) died. Individuals in the

highest quartile of serum uric acid had the highest proportion of patients developing AKI. There were no significant differences in mechanical ventilation and in-hospital mortality rates among the groups (Table 2).

Table 2

### Association between disease outcomes and serum uric acid by categories at admission

|                               | All Cases<br>(n = 146) | Quartile 1<br>(n = 34) | Quartile 2<br>(n = 90) | Quartile 3<br>(n = 22) | P     |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Acute kidney injury, n (%)    | 19 (13.1)              | 4 (11.8)               | 8 (8.9)                | 7 (31.8)*#             | 0.023 |
| Mechanical ventilation, n (%) | 16 (10.9)              | 3 (8.9)                | 9 (10)                 | 4 (18.2)               | 0.441 |
| In-hospital mortality, n (%)  | 15 (10.3)              | 3 (8.9)                | 8 (8.9)                | 4 (18.2)               | 0.449 |

**Quartile 1:**  $\leq 3.5$  mg/dl, **Quartile 2:** 3.6 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.5 mg/dl to 7 mg/dl for men, **Quartile 3:**  $\geq 6$  mg/dl for women and  $\geq 7$  mg/dl for men. Values are presented as median (interquartile range) or number (percent). Kruskal-Wallis analysis with Bonferroni adjustment was used to compare groups.

Compared with Quartile 1: significant P value as\*, Compared with Quartile 2: significant P value labeled as#.

There were significantly positive correlations between AKI and age, hypertension, SCr, hyperuricemia, CRP and Troponin T ( $r=0.263$ ,  $P=0.001$ ;  $r=0.192$ ,  $P=0.02$ ;  $r=0.182$ ,  $P=0.028$ ;  $r=0.235$ ,  $P=0.004$ ;  $r=0.219$ ,  $P=0.008$ ;  $r=0.236$ ,  $P=0.004$ , respectively).

A significantly negative correlation was noted between AKI and eGFR ( $r=-0.189$ ,  $P=0.023$ ). Multivariate logistic regression analysis of risk factors on admission associated with the development of AKI in patients hospitalized with COVID-19 is shown in Table 3.

Table 3

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

| Variables                         | Multivariate |              |       |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------|
|                                   | OR           | 95% CI       | P     |
| Age, years                        | 1.061        | 0.998-1.129  | 0.057 |
| Hypertension                      | 1.742        | 0.534-5.687  | 0.358 |
| eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 1.008        | 0.965-1.054  | 0.707 |
| Hyperuricemia                     | 4.314        | 1.190-15.633 | 0.026 |
| CRP (mg/dL)                       | 1.009        | 1.002-1.016  | 0.009 |
| Troponin T( $\mu$ g/L)            | 0.014        | 0.000-1.693  | 0.781 |

**CRP:** C-reactive protein; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate.

AKI development was independently associated with CRP and hyperuricemia (OR, 1.009; 95% CI, 1.002-1.016,  $P=0.009$  and OR, 4.314; 95% CI, 1.190-15.633,  $P=0.026$ ).

ROC curve analyses were used to compare the predictive value of admission serum uric acid value for development of AKI. The ROC curve showed that area under the curve (AUC) of the concentration of serum admission uric acid was 0.693 (95% CI 0.537–0.849,  $P=0.006$ ) and the cutoff value was 5.45 mg/dl (sensitivity: 68.4%; specificity: 75.6%) (Figure 1).

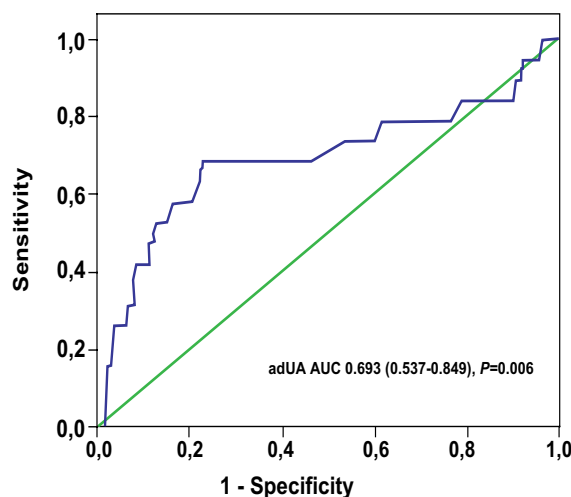


Fig. 1. ROC curve showed the prognostic value of admission uric acid (UA) in predicting AKI.

**Discussion.** Our study showed that patients in the lowest serum uric acid quartile had a higher risk of developing severe symptoms than patients in Quartile 2 (3.5 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.5 mg/dl to 7 mg/dl for men). The percentage of severe disease increased during hospitalization at the time of the lowest value of serum uric acid recorded. Patients with hyperuricemia were more diabetic and hypertensive and we found that higher admission serum uric acid levels were associated with higher troponin levels and increased risk of AKI. Hyperuricemia and increased CRP were independent risk factors for the development of AKI. Although patients with lower uric acid values developed more severe symptoms on admission, mechanical ventilation, and mortality rates were not found to be significantly different among patients with COVID-19 grouped based on admission serum uric values.

Uric acid is generated in the liver from the catabolism of exogenous and endogenous purine mononucleotides into hypoxanthine and guanine [26]. Hypoxanthine is further oxidized by xanthine dehydrogenase/oxidase to form xanthine, which is further oxidized by the same enzyme to form uric acid. This constitutes the end product of purine nucleotide metabolism in higher primates [27]. In other mammals, uric acid is further degraded by uricase, an enzyme that primates lack, to become allantoin, which is more water-soluble than uric acid and can be efficiently excreted in urine [28]. In humans, approximately two-thirds of all uric acid is excreted in the urine, and one-third is excreted in the gastrointestinal tract [29]. Uric acid is filtered by the glomeruli and reabsorbed by the proximal tubule with a normal fractional excretion of 10% [26]. URAT1 reabsorbs glomerular-filtrated uric acid and is localized on the luminal side of proximal tubule cells, while GLUT9 allows intracellular uric acid to exit through the basolateral side of the cells [30]. At high concentrations, uric acid is thought to induce cytokine and chemokine production (ie, Tumour necrosis factor- $\alpha$ , monocyte chemoattractant protein-1), leading to the activation of the inflammatory process in several tissues and causing endothelial dysfunction and fibrosis. Nonetheless, under physiologic concentrations, urate acts as a potent antioxidant being able to sequester superoxide anion and hydroxyl radicals [13, 31].

SARS-CoV-2 infection is likely to cause uric acid dysregulation, resulting in abnormal serum uric acid concentrations. In our clinical observation, patients with COVID-19 infection had lower serum uric acid levels than the normal range. It is consistent with previous research findings [14-17, 32]. The prevalence of hypouricemia is approximately 0.3% in the general ambulatory population and ranges between 1.2% and 2.5% among hospitalized patients [33, 34]. In our study, 9.7% of the patients developed hypouricemia during hospitalization. In a previous study, the prevalence of low serum uric acid levels increased from 6.6 % upon admission to 19.7 % during hospitalization among patients with COVID-19 [35].

Low serum uric acid might be the cause or result of the illness. As a primary antioxidant, serum uric acid could be consumed by oxidizing agents to prevent an inflammatory response therefore, the cytokine storm syndrome initiated by SARS-CoV-2 infection was likely to cause an obvious consumption of uric acid and a significant decrease in its serum levels. Although little is known about the effects of cytokines on uric acid transporting, it is speculated that some cytokines modulate activities of specific channels or transporters by various mechanisms [36-38], and thus may affect functions of urate transporters including URAT1 and GLUT9 [39-40]. In a previous study, it was shown that SARS-CoV-2 infection caused an early and specific dysfunction of the kidney proximal tubule characterized by low molecular weight proteinuria, defective tubular handling of uric acid and phosphate, and neutral aminoaciduria. Inappropriate uricosuria was found to be associated with disease severity and the need for mechanical ventilation in this study [16].

Low serum levels of uric acid were found to be strongly associated with disease severity and with progression to death and respiratory failure requiring mechanical ventilation [35]. Hu et al showed that serum uric acid levels at admission were lower in patients with COVID-19 than in controls and also the serum uric acid level was lower in severe patients than those in moderate patients, particularly in males [32]. Chen et al reported a U-shaped association between higher and lower baseline serum uric acid levels and increased risk of composite outcomes including intensive care unit admission, mechanical ventilation and death [41]. Liu et al. found that low levels of uric acid on admission were associated with 28-day all-cause mortality in 12,413 patients with COVID-19 [18].

Nevertheless, high uric acid concentrations can have direct pathophysiological effects, including increased oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, and insulin resistance [42]. Hyperuricemia has been found to be associated with various diseases, including coronary heart disease [43], hypertension [44], kidney failure [45], and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [46]. While serum uric acid is likely a biomarker of a catabolic state, it may also have a contributory role in the AKI. A marked rise in serum uric acid can result in high urinary uric acid concentrations that can form crystals and cause tubular injury and inflammation and oliguric or non-oliguric AKI. There is also increasing evidence that uric acid may also contribute to AKI in the absence of crystal deposition, possibly by causing low-grade tubular injury and activation of inflammasomes leading to intrarenal inflammation [47]. In non-COVID-19, hyperuricemia has shown to be associated with a higher risk of AKI, progression of chronic kidney disease (CKD), and mortality [48]. A study conducted in Wuhan hospital with 174 COVID-19 patients showed that serum uric acid was an independent predictor of AKI, with moderate

accuracy (AUC 0.71) to predict AKI [49]. Chauhan K et al also showed that hyperuricemia was independently associated with AKI and in-hospital mortality as well as associated with higher procalcitonin and troponin I levels in hospitalized COVID-19 patients [50].

This study has several limitations. First, the number of patients included in this study is limited and also the observation design did not permit us to establish causality between serum uric acid concentrations and outcomes. Second, we could not include patients with critically severe diseases because of the study design. Third, 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. In addition, because of the retrospective nature of the study, information about the use of the following drugs, known to interfere with uric acid metabolism such as (allopurinol, febuxostat, fenofibrate, angiotensin receptor blockers and trimethoprim-sulfamethoxazole) could not be recorded.

The present study demonstrated that the severe disease rate on admission was found to be higher in patients with the lowest serum uric acid values compared

to patients with serum uric acid values; of 3.6 mg/dl to 6 mg/dl for women and 3.6 mg/dl to 7 mg/dl for men. Hyperuricemia and increased CRP were independent predictors of AKI. Following patients admitted with high uric acid levels closely in terms of renal functions would be helpful for early detection of AKI. The relationship between uric acid and COVID-19 is complicated and further studies are needed to clarify this issue.

**Funding:** None

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

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

**Authors's contributions:**

**Merik 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

## References:

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Fox IH. Metabolic basis for disorders of purine nucleotide degradation. *Metabolism*. 1981;30(6):616–34. doi: 10.1016/0026-0495(81)90142-6.
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–51. doi: 10.2174/138161205774913255.
- Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1465–70. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):885–92. doi: 10.1002/art.24612.
- Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther*. 2009;11:240. doi: 10.1186/ar2761.
- Sluijs I, Beulens JW, van der D.L. A, et al. Plasma uric acid is associated with increased risk of type 2 diabetes independent of diet and metabolic risk factors. *J Nutr*. 2013;143:80–5. doi: 10.3945/jn.112.167221.
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30:96–116. doi: 10.1210/er.2008-0033.
- Viridis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased Total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75:302–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643
- Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk IV, Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021;109:55–66. doi: 10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR.
- Zhou J, Liu B, Liang C, Li Y, Song YH. Cytokine signaling in skeletal muscle wasting. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27:335–47. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.002.
- Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol*. 2005;25:43–9. doi: 10.1016/j.seminephrol.2004.10.001.

14. Gao M, Wang Q, Wei J, Zhu Z and Li H. Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia Patients Showed Signs of Aggravated Renal Impairment. *J Clin Lab.* 2020;34:e23535. doi: 10.1002/jcla.23535.
15. He B, Wang J, Wang Y, Zhao J, Huang J, Tian Y, et al. The Metabolic Changes and Immune Profiles in Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Aug 28;11:2075. doi: 10.3389/fimmu.2020.02075.
16. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-Cov-2 Causes a Specific Dysfunction of the Kidney Proximal Tubule. *Kidney Int.* 2020;98:1296-1307. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.019.
17. Jing LJ, Liu J, Chen Y, Ye B, Li N, Wang X, et al. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 167:108351. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108351.
18. Liu YM, Xie J, Chen MM, Zhang X, Cheng X, Li H, et al. Kidney Function Indicators Predict Adverse Outcomes of COVID-19. *Med (N Y).* 2021;2(1):38-48.e2. doi: 10.1016/j.medj.2020.09.001.
19. Republic of Turkey Ministry of Health, Study of Scientific Board. Published 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/COVID-19-rehberi.html>. [Accessed: 14th April 2020].
20. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1087-1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.
21. 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;150:604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
22. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789.
23. Siew ED, Matheny ME. Choice of Reference Serum Creatinine in Defining Acute Kidney Injury. *Nephron* 2015; 131: 107-12. doi: 10.1159/000439144.
24. Wu VC, Huang JW, Hsueh PR, Yang YF, Tsai HB, Kan WC, et al. Renal hypouricemia is an ominous sign in patients with severe acute respiratory syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:88–95. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.031.
25. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27:1045-50.
26. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2014;29:999-1008. doi: 10.1007/s00467-013-2549-x.
27. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
28. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-306.
29. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:358-371. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.
30. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda).* 2005 Apr;20:125-33. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.
31. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, van der Meer JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood.* 1997;89:577-82.
32. Hu F, Guo Y, Lin J, Zeng Y, Wang J, Li M, Cong L. Association of serum uric acid levels with COVID-19 severity. *BMC Endocr Disord.* 2021 May 8;21:97. doi: 10.1186/s12902-021-00745-2.
33. Bairaktari ET, Kakafka AI, Pritsivelis N, Hatzidimou KG, Tsianos EV, Seferiadis KI, et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1225–32. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00355-x.
34. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol.* 2015;41(2):138–46. doi: 10.1159/000381106.
35. Dufour I, Werion A, Belkhir L, Wisniewska A, Perrot M, De Greef J, et al; CUSL COVID-19 Research Group. Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19. *Crit Care.* 2021 Jun 14;25(1):212. doi: 10.1186/s13054-021-03616-3.
36. Viviani B, Gardoni F and Marinovich M. Cytokines and Neuronal Ion Channels in Health and Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:247–63. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82013-7.
37. Hamacher J, Hadizamani Y, Borgmann M, Mohaupt M, Männel DN, Moehrlen U, et al. Cytokine-Ion Channel Interactions in Pulmonary Inflammation. *Front Immunol.* 2018;8:1644. doi: 10.3389/fimmu.2017.01644.
38. Maldonado-Cervantes MI, Galicia OG, Moreno-Jaime B, Zapata-Morales JR, Montoya-Contreras A, Bautista-Perez R, et al. Autocrine Modulation of Glucose Transporter SGLT2 by IL-6 and TNF- $\alpha$  in LLC-PK(1) Cells. *J Physiol Biochem.* 2012;68:411–20. doi: 10.1007/s13105-012-0153-3.
39. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 Inhibition and Renal Urate Excretion: Role of Luminal Glucose,

- GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316:F173-185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
40. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma Urate Level is Directly Regulated by a Voltage-Driven Urate Efflux Transporter URATv1 (SLC2A9) in Humans. *J Biol Chem.* 2008;283:26834–8. doi: 10.1074/jbc.C800156200.
41. Chen B, Lu C, Gu HQ, Li Y, Zhang G, Lio J, et al. Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:633767. doi: 10.3389/fendo.2021.633767.
42. Joosten LAB, Crisan TO, Bjornstad P and Johnson RJ. Asymptomatic Hyperuricaemia: A Silent Activator of the Innate Immune System. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:75–86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3.
43. White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, et al. Plasma Urate Concentration and Risk of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomisation Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:327–36. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1.
44. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CS and Bjornstad P. 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.
45. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T and Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:362–70. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
46. Kahnert K, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, et al. Uric Acid, Lung Function, Physical Capacity and Exacerbation Frequency in Patients With COPD: A Multi-Dimensional Approach. *Respir Res.* 2018;19:110. doi: 10.1186/s12931-018-0815-y.
47. Hahn K, Kanbay M, Lanaspá MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):529-536. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.006.
48. Xu X, Hu J, Song N, Chen R, Zhang T, Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2017;18:27. doi: 10.1186/s12882-016-0433-1.
49. He L, Zhang Q, Li Z, Shen L, Zhang J, Wang P, Wu S, Zhou T, Xu Q, Chen X, Fan X, Fan Y, Wang N. Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients. *Kidney Dis (Basel).* 2021 Mar;7(2):120-130. doi: 10.1159/000511403.
50. Chauhan K, Pattharanitima P, Piani F, Johnson RJ, Uribarri J, Chan L, et al. Prevalence and Outcomes Associated with Hyperuricemia in Hospitalized Patients with COVID-19. *Am J Nephrol.* 2021;9:1-9. doi: 10.1159/000520355.



# 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

**Natalia Stepanova<sup>1,2</sup>, Ganna Tolstanova<sup>2</sup>, Iryna Akulenko<sup>2</sup>,  
Valentyn Nepomnyashchyi<sup>1</sup>, Svitlana Savchenko<sup>1</sup>, Alexander Zholos<sup>2</sup>,  
Mykola Kolesnyk<sup>1</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.03

## Pilot testing for long-term impact of glycerol-induced acute kidney injury on oxalate homeostasis in rats

<sup>1</sup>State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences”, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

## Citation:

Stepanova N, Tolstanova G, Akulenko I, Nepomnyashchyi V, Savchenko S, Zholos A, Kolesnyk M. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 15-24. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.03.

**Abstract.** *There is a general lack of research on the long-term effects of acute kidney injury (AKI) on oxalate-degrading bacteria (ODB) and their total oxalate-degrading activity (ODA) in fecal microbiota. In the present pilot study, we separately evaluated the changes in the ODB number and their total ODA in fecal microbiota at 3-time points after glycerol-induced AKI. In addition, we assessed the interactions between AKI-induced renal histopathological changes and ODB, total fecal ODA, and plasma and urine oxalate concentrations in rats.*

**Methods.** *The male Wistar rats (200-300 g, n = 20) on oxalate-free diet were randomly divided into 2 groups. After 24-h of water deprivation, experimental group 1 (n = 10) received an intramuscular injection of 50% glycerol (10 ml/kg of body weight), and group 2 (n = 10) served as a control. The numbers of ODB (incubated in a highly selective Oxalate Medium and determined using the culture method), total fecal ODA and urinary oxalate (UOx) excretion were measured after injection on days 8, 22 and 70. The method of redoximetric titration with a KMnO<sub>4</sub> solution was adopted to evaluate total ODA in fecal microbiota. Renal injury was assessed by histopathology examination, serum creatinine plasma oxalic acid (POx) concentration and daily proteinuria levels after removing the animals from the experiment on day 70.*

**Results.** *After glycerol injection on days 8 and 22, no differences were found in the numbers of ODB, their total fecal ODA, and UOx excretion level between the experimental and control groups. However, after AKI initiation on day 70, the numbers of ODB, total fecal ODA, and daily UOx excretion were significantly lower in the experimental group as compared with the control group. In addition, in 10 weeks following AKI, the number of ODB had a direct correlation with UOx excretion and an inverse correlation with POx and serum creatinine concentrations and daily proteinuria. Total ODA in fecal microbiota was directly associated with the percentage of renal interstitial fibrosis and the average glomerular volumes in the experimental rats.*

**Conclusions:** *AKI had long-term negative effects on the quantitative and qualitative characteristics of ODB in fecal microbiota in rats. Moreover, the results of our study confirmed an increasing trend in total fecal ODA according to the aggravation of renal interstitial fibrosis and glomerular volume in rats' kidneys. Further studies are warranted to gain more insight into the mechanism of oxalate homeostasis impairment in AKI.*

**Key words:** acute kidney injury, oxalate, gut microbiota, rats.

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

© N. Stepanova, G. Tolstanova, I. Akulenko, V. Nepomnyashchyi, S. Savchenko, A. Zholos, M. Kolesnyk, 2022.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: [nmste@ukr.net](mailto:nmste@ukr.net)

## Article history:

Received April 01, 2022

Received in revised form

April 11, 2022

Accepted April 15, 2022



© Степанова Н., Толстанова Г., Акуленко І., Непомнящий В., Савченко С., Жолос О., Колесник М., 2022

УДК: 616.61-008.6-036.11:616.633.461.2

Н. Степанова<sup>1,2</sup>, Г. Толстанова<sup>2</sup>, І. Акуленко<sup>2</sup>,  
В. Непомнящий<sup>1</sup>, С. Савченко<sup>1</sup>, О. Жолос<sup>2</sup>, М. Колесник<sup>1</sup>

## Пілотне дослідження довгострокового впливу гліцерин-індукованого гострого пошкодження нирок на гомеостаз оксалатів у щурів

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

**Резюме.** У цьому пілотному дослідженні ми оцінили динаміку кількості оксалатдеградувальних бактерій (ОДБ) та їх загальної оксалатдеградувальної активності (ОДА) у фекальній мікробіоті щурів на 8, 22 та 70 дні після гліцерин-індукованого гострого пошкодження нирок (ГПН). Крім того, ми проаналізували взаємозв'язок між гістопатологічними змінами нирок, ОДБ, загальною фекальною ОДА, концентраціями оксалатів у плазмі та сечі щурів.

**Методи.** Самці щурів лінії Вістар (200-300 г, n = 20) випадковим чином були розподілені на 2 групи. Після 24-годинної водної депривації, експериментальній групі щурів (n = 10) внутрішньом'язово введено 50 % гліцерин (10 мл/кг маси тіла), 2 група тварин (n = 10) була збережена у якості контролю. Кількість ОДБ (інкубованих у високоселективному оксалатному середовищі та визначених культуральним методом), загальну ОДА та екскрецію оксалату з сечею досліджували на 8, 22 та 70 дні після ін'єкції гліцерину. Метод редоксиметричного титрування з КМпО4 було адаптовано для оцінки загальної ОДА в мікробіоті фекалій. Ураження нирок оцінювали за допомогою гістопатологічного дослідження; концентрації сироваткового креатиніну, оксалової кислоти плазми та добової протеїнурії досліджували після вилучення тварин з експерименту на 70-й день.

**Результати.** Після ін'єкції гліцерину на 8 і 22 дні, нами не визначено відмінностей у кількості ОДБ, їх загальної ОДА у фекальній мікробіоті та екскреції оксалату між дослідною та контрольною групами. Однак через 10 тижнів після ініціації ГПН, кількість ОДБ, їх загальна ОДА та добова екскреція оксалатів була значно нижчою в експериментальній групі порівняно з контролем. Крім того, через 10 тижнів після ініціації ГПН кількість ОДБ мала прямий кореляційний зв'язок з оксалурією та зворотній зв'язок з концентраціями оксалової кислоти та креатиніну крові, добовою протеїнурією. Загальна ОДА в мікробіоті фекалій була прямо асоційована з відсотком ниркового інтерстиціального фіброзу та середнім гломерулярним об'ємом експериментальних щурів.

**Висновки.** ГПН мало довготривалий негативний вплив на кількісні та якісні характеристики ОДБ у фекальній мікробіоті щурів. Більше того, результати нашого дослідження продемонстрували зростання загальної фекальної ОДА відповідно до збільшення інтерстиціального фіброзу та середнього гломерулярного об'єму у нирках щурів. Для кращого розуміння механізму порушення гомеостазу оксалату за ГПН необхідні подальші дослідження.

**Ключові слова:** гостре ураження нирок, оксалат, мікробіота кишечника, щури.

**Introduction.** Cross-talk between gut microbiota and oxalate homeostasis is currently being actively discussed in scientific literature and has become the basis of global efforts to reduce the formation and progression of oxalate kidney stones [1-4]. Emerging evidence suggests that many gut bacteria (*Oxalobacter formigenes*, *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacillus* spp) have the oxalate-degrading ability and points to their crucial role in oxalate homeostasis [1, 5-7]. It has been demonstrated that intestinal oxalate-degrading bacteria (ODB) could provide a complementary route of oxalate excretion that becomes more evident when kidney function declines [3-5, 8-10]. In

chronic kidney disease (CKD) patients, dietary restriction, uremia, and metabolic acidosis are the main factors affecting quantitative and qualitative characteristics of gut microbiota composition that contribute to impaired oxalate homeostasis and, as a consequence, hyperoxaluria and hyperoxalemia conditions [2, 5, 11-14]. However, although CKD-associated gut microbiota alterations are highlighted in multiple recent publications [15-17], there is little evidence of the impact of CKD on the number and functional capacity of ODB. In our previous reports, we have demonstrated that oxalate homeostasis in CKD patients was influenced not so much by the quantity of ODB in the intestinal microbiota but by the total ability of different strains of ODB to metabolize oxalate [7, 18-20].

Furthermore, in a rat model of antibiotic-induced gut dysbiosis, we have observed a significant growth in the ODB number on the 1-st day following the treatment withdrawal, and despite the increase in the ODB quantity, a substantial reduction in total fecal oxalate-degrading activity (ODA) compared to control groups

Natalia Stepanova  
nmstep@ukr.net

was noted [20]. Bacterial ODA in fecal microbiota rather than their quantity was associated with urinary oxalate (UOx) excretion and plasma oxalate (POx) concentration. These data provided preliminary evidence on the crucial role of ODA rather than ODB number in oxalate homeostasis in both CKD-related and antibiotic-induced dysbiotic conditions. However, to the best of our knowledge, there is a general lack of studies on the impact of acute kidney injury (AKI) on the ODB number and the total ODA in fecal microbiota.

Oxalate nephropathy due to increased dietary oxalate intake or enteric hyperoxaluria is a well-known cause of AKI [21-23]. Oxalate crystal deposition in kidney tubules and/or the interstitium leads to acute tubular injury and interstitial infiltration resulting in AKI and interstitial fibrosis [21-23]. However, whether AKI per se can trigger intestinal oxalate handling and disrupt oxalate homeostasis remains unknown.

Therefore, in the present pilot study, we separately evaluated the changes in the ODB number and their total ODA in fecal microbiota at 3-time points after glycerol-induced AKI. In addition, we assessed the interactions between AKI-induced renal histopathological changes and ODB, total fecal ODA, and plasma and urine oxalate concentrations in rats.

**Materials and Methods.** Animal Care and Use. The male Wistar rats (200-300 g, n = 20) were bred and housed in the conventional animal facility of the ESC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine) under standard environmental conditions. All the rats were kept in a standard cage and had free access to a standard stock diet and tap water provided ad libitum. To ensure standardized gut microbiota, rats from all groups were kept in the same room and maintained by the same person. The "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (National Research Council 2011) was followed. The procedures used and the care of animals were approved by the animal committee of the ESC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv (Protocol # 18/01/2020).

**Experiment design and outline.** Animals were numbered and randomly divided into 2 groups. After 24-h of water deprivation, the rats of Group 1 (n = 10) received an intramuscular injection of 50% glycerol (10 ml/kg of body weight), and Group 2 (n = 10) served as a control group.

On day 8 (in a week) after glycerol injection, the amount of ODB and their total ODA in fecal microbiota, as well as daily urinary oxalate (UOx) excretion and proteinuria levels were measured in each group of rats. Then we repeated the same tests on day 22 (in 3 weeks) after AKI initiation. On day 70 (in 10 weeks) of the experimental period, all rats were anesthetized with urethane (1.1 g/kg, i.p. Sigma-Aldrich, Germany). Blood samples were collected by cardiac puncture immediately after death, and in addition to the aforementioned markers in the rats' feces and urine, plasma oxalic acid

(POx) and serum creatinine were determined. Finally, after removing the animals from the experiment on day 70, both kidneys were fixed in 10% neutral buffered formalin (Thermo Fisher Scientific, USA) for histological studies.

**ODB and total ODA analysis in the rats' fecal samples.** Rats' fecal samples (1g) were collected and immediately dispersed in 9 ml highly selective media Oxalate Medium as described previously [7, 20]. In brief, for the determination of ODB number, serial dilutions (10-3, 10-5, 10-7) of each dispersed sample were prepared. One aliquot of 0.1 ml of each dilution was seeded by a pure plate technique and cultured anaerobically (BD BBL™ CO2 gas generators, BioMerieux, France) at 37°C for 5 days on a solid sterile Oxalate Medium. Finally, we determined the quantitative composition of microorganisms, which grew as single colonies. The number of fecal ODB was calculated as lg of colony-forming unit per 1 g of feces (lg CFU/g).

For the determination of the ODA in feces, we transferred 5 ml of dispersed feces samples to 45 ml Oxalate Medium and kept it under anaerobic conditions for 48 hours at 37°C in tightly closed 50 ml bickers (test solution). The method of redoximetric titration with a KMnO4 solution was adopted to evaluate total ODA in fecal microbiota [7, 20]. The results were expressed in % degradation of sodium oxalate per 0.01 g of feces for rat fecal specimens.

**Blood and urine measurements.** After sample collection, the blood tubes were delivered to the Laboratory and centrifugated at 2000 X g for 15 minutes at room temperature. After centrifugation, the plasma was separated into 1.5 ml Eppendorf tubes labeled with the animals' numbers and analyzed immediately. POx concentration was measured spectrophotometrically using a commercially available kit (MAK315, Sigma, Barcelona, Spain) according to the manufacturer's protocols. Rats' 24-h urine samples were collected in individual metabolic cages and delivered to the Laboratory immediately. Daily UOx excretion was determined using an oxalate oxidase/peroxidase reagent (BioSystems, Barcelona, Spain). Serum creatinine and urinary protein levels were additionally measured using Flexor Junior Analyzer.

**Histological examination.** The kidneys were fixed in 10% buffered formalin solution, dehydrated, cleared and embedded in paraffin (Histowax, Leica, Germany). Blocks were cut into 4-µm-thick paraffin sections stained with hematoxylin and eosin (Biognost, Croatia), periodic acid-Schiff (PAS, Richard-Allan Scientific, USA), and picro sirius red (Sigma-Aldrich, USA). The obtained histological sections were examined and photomicrographed using an image analysis system based on the Olympus BX51 microscope with Olympus DP-Soft 3.2 software (Japan). Measurements were performed on digital micrographs obtained at a magnification of x200.

The histological examination included the kidneys of rats of both the experimental and control

groups obtained at the 1st (designated as experimental model control) and the 10th week after AKI. Signs of acute and chronic damage to the glomerular, tubular, interstitial, and vascular compartments of the kidney were evaluated. Glomerular volume was determined using the stereometric method [24]. Cortical interstitial fibrosis was measured by computerized image analysis on sections stained with picrosirius red [25, 26].

**Statistical analysis.** Data analysis and all graphs were performed using the MedCalc Statistica Software version 20.011 (Ostend, Belgium). The average means (M) and the standard deviations (SD) or the median (Me) and the interquartile ranges (Q25-Q75) were calculated according to a distribution. For the statistical analysis, we used the Student's t-test and the non-

parametric (U-test) Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests with the Conover test for post-hoc comparisons, respectively. The Spearman's test was used for the correlation analysis. Two-factor analysis with repeated measures ANOVA was performed followed by Turkey post-hoc test for multiple comparisons.

**Results.** Long-term effects of glycerol-induced AKI on intestinal ODB and oxalate homeostasis in rats. After glycerol injection on days 8 and 22, no differences were found in the numbers of ODB, their total fecal ODA, and UOx excretion level between the experimental and control groups. However, after AKI initiation on day 70, the numbers of ODB, total fecal ODA, and daily UOx excretion were significantly lower in the experimental group as compared with the control group (Fig. 1).

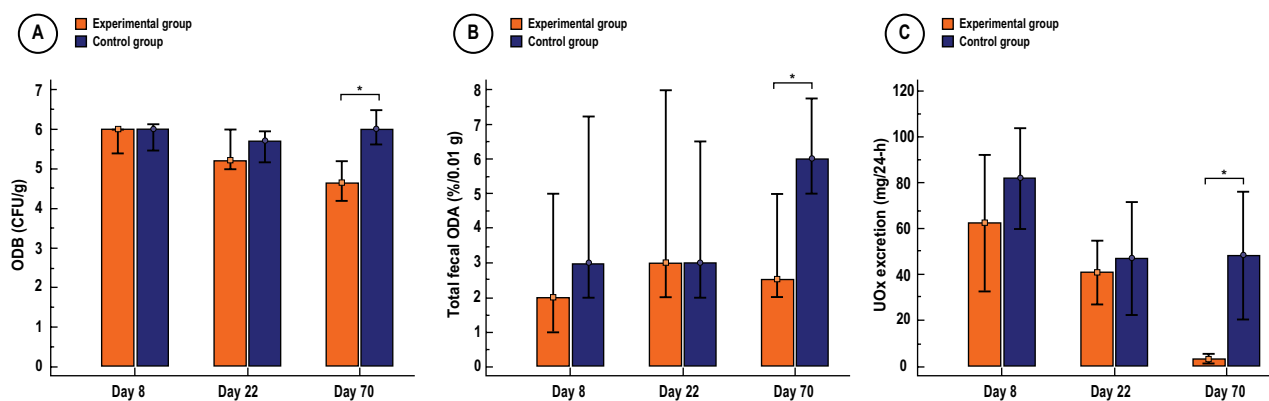


Fig. 1. Glycerol-induced AKI triggered changes in the ODB number and their ODA in rats' feces and UOx excretion.

The data are presented as Me (Q25-Q75) and compared using the two-factor repeated ANOVA analysis.

(A): Changes in ODB number in the rats' fecal microbiota during the experimental period; (\*):  $P < 0.001$ .

(B): Changes in total fecal ODA in rats during the experimental period.

(C): Changes in UOx excretion during the experimental period; (\*):  $P < 0.001$ .

Abbreviations: ODA, oxalate-degrading activity; ODB, oxalate-degrading bacteria; UOx, urinary oxalate.

Interestingly, we observed a gradually decreasing trend in the ODB number and UOx excretion level in the rats of the experimental group according to the weeks of the study period (Fig. 2).

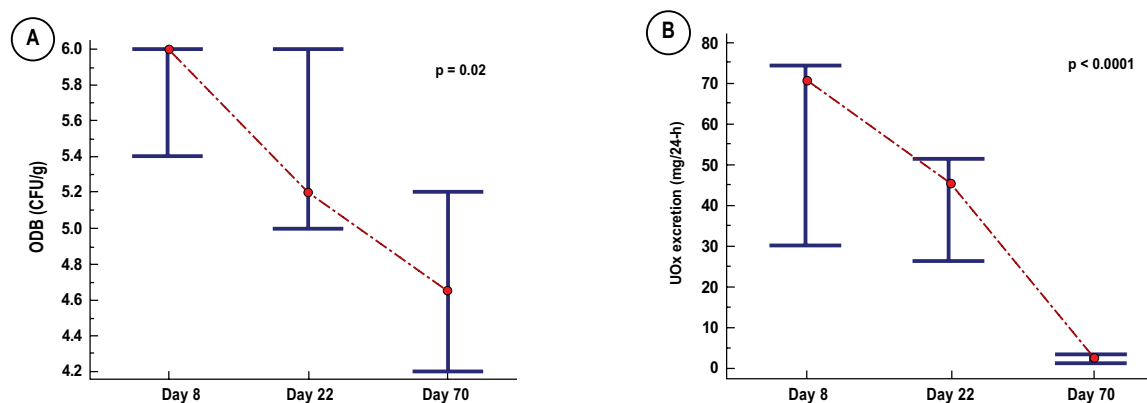


Fig. 2. A decreasing trend in the ODB number (A) and UOx excretion level (B) in the rats of the experimental group according to the weeks of the study period.

The data are presented as Me (Q25-Q75) and compared using the two-factor repeated ANOVA analysis. Abbreviations: ODA, oxalate-degrading activity; ODB, oxalate-degrading bacteria; UOx, urinary oxalate.

Conversely, both serum creatinine and POx concentrations measured on day 70 were significantly higher in the rats of the experimental group compared to the

control group (Fig. 3). The higher serum creatinine was the higher POx concentration occurred ( $r = 0.72$ ,  $p = 0.0007$ ).

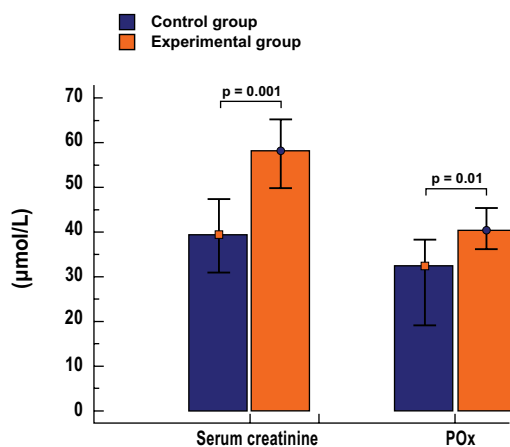


Fig. 3. Serum creatinine and POx concentrations on day 70 in the experimental rats compared to the control group. The data are presented as Me (Q25-Q75) and compared using the Kruskal-Wallis test. Abbreviation: POx, plasma oxalate.

We did not find any association between the number of ODB and their ODA at any examined time-points. Moreover, ODA in the rats' fecal microbiota was not associated either with plasma and urine oxalate or other determined markers. In contrast to ODA, the

number of ODB on day 70 had a direct correlation with UOx excretion and an inverse correlation with POx and serum creatinine concentrations, and daily proteinuria (Fig. 4).

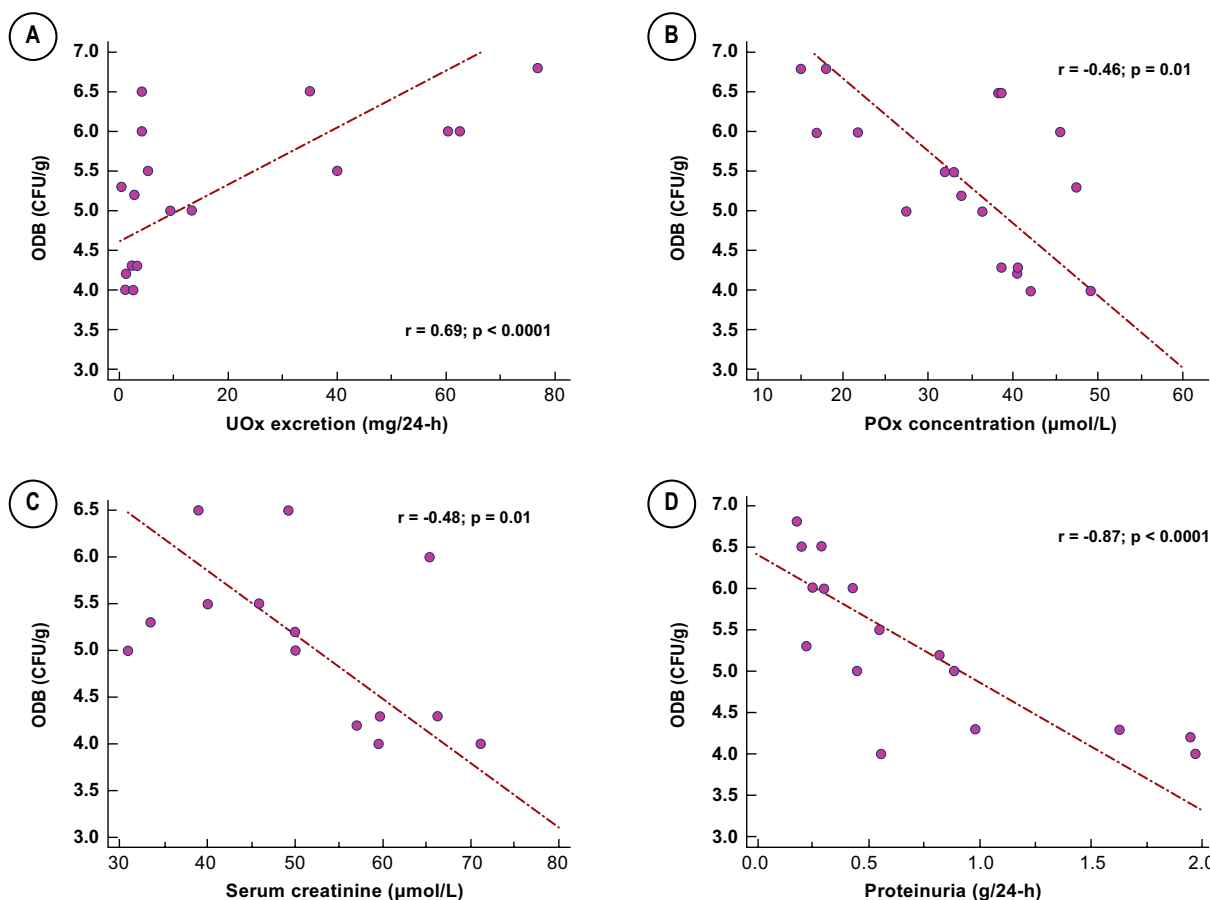


Fig. 4. The association between the number of ODB in the rats' fecal microbiota and UOx excretion (A), POx concentration (B), serum creatinine (C), and proteinuria (D) level. Abbreviation: ODA, oxalate-degrading activity; ODB, oxalate-degrading bacteria; POx, plasma oxalate; UOx, urinary oxalate.

**Association between kidney histopathological changes and oxalate homeostasis in rats with glycerol-induced AKI.** On day 8 after glycerol injection, histopathological changes in the rats' kidneys were characterized by acute tubular necrosis with moderate inflammatory response, the presence of pigment

casts, and early ischemic changes (Fig. 5A). The histopathological changes on day 70, were characterized by a small increase in glomerular size, slight chronic tubulointerstitial changes, and predominant recovery of renal cytoarchitectonics after acute tubular injury (Fig. 5B, C).

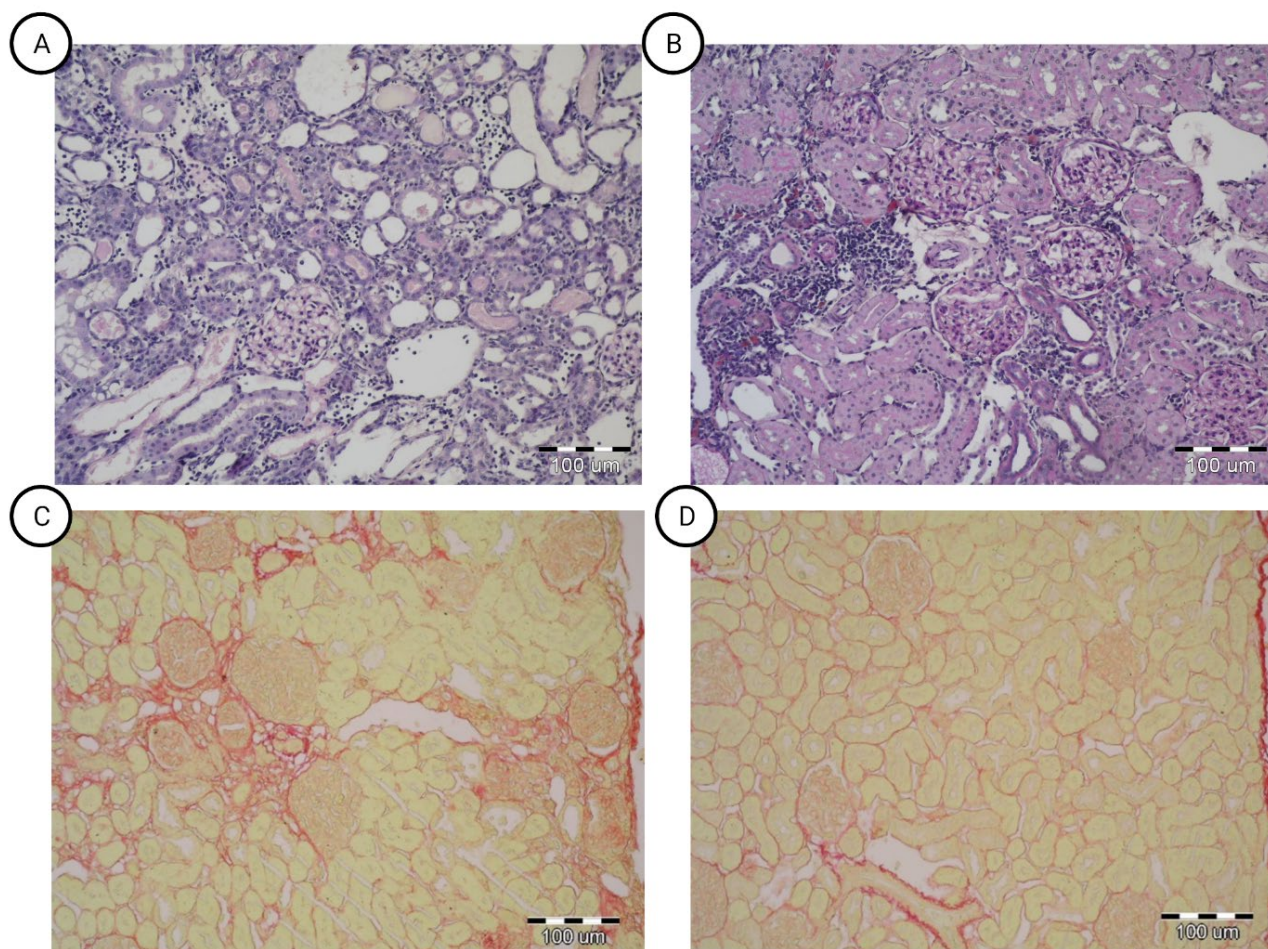


Fig. 5. Histopathological changes in the rats' kidneys on days 8 (A) and 70 (B, C after glycerol-induced AKI), and control (D).

(A) Cortical labyrinth of a rat's kidney on day 8. Tubular luminal dilatation and simplification of the lining epithelium and loss of the brush border in the proximal convoluted tubules and amorphous luminal debris in the distal tubules, and severe peritubular capillaritis.

(B) Cortical labyrinth of a rat's kidney day 70. Single glomeruli with a thickening of the Bowman capsule. Among the cellular infiltrate there are groups of cells that contain brown pigment. Foci of tubular atrophy associated with mononuclear infiltration. PAS.

(C) Cortical labyrinth of a rat's kidney day 70 and (D) control. Single glomeruli with markedly enlarged. Small subcapsular and radial scars with atrophy of some tubules. Picro Sirius red.

All digital images  $\times 200$

Average glomerular volume on day 8 after glycerol-induced AKI in the experimental group was 34% lower than in the control rats ( $3.84 \pm 0.42 \times 10^5 \mu\text{m}^3$  vs  $5.83 \pm 0.34 \times 10^5 \mu\text{m}^3$ , respectively,  $p = 0.036$ ). In contrast, the average glomerular volume in the experimental group on day 70 showed a 15% increase compared to the control group ( $6.71 \pm 0.95 \times 10^5 \mu\text{m}^3$ ,

$p = 0.043$ ) (Fig. 6A). The fraction of cortical Sirius-positive staining in the experimental group on day 8 after glycerol-induced AKI did not differ from the control ( $12.8 \pm 0.8\%$  vs  $12.6 \pm 0.6\%$ , respectively,  $p = 0.76$ ). However, on day 70, a 24% increase in interstitial fibrosis ( $15.6 \pm 0.6\%$ ) was observed compared to the control rats (Fig. 6B).

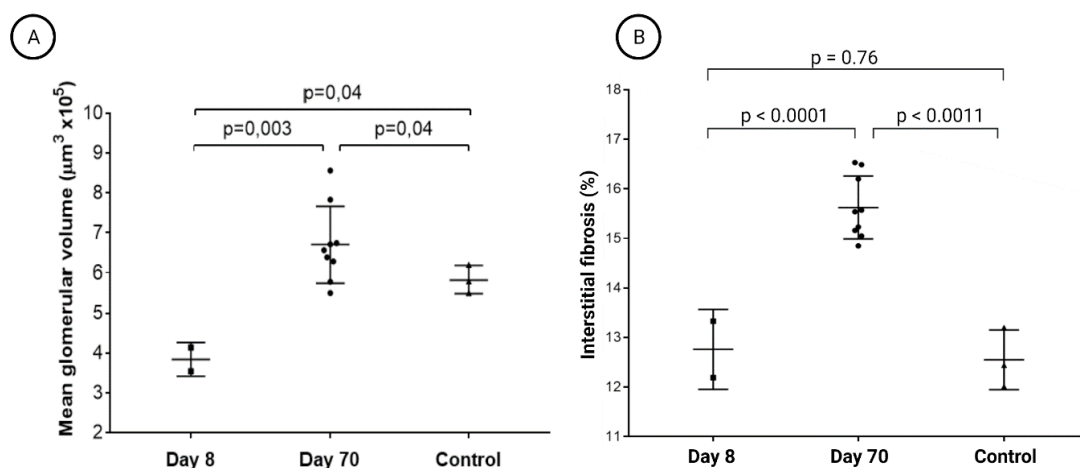


Fig. 6. The average glomerular volume (A) and interstitial fibrosis level (B) in the experimental group compared to the control group on day 70. The data are presented as M ± SD and compared using the Student's t-test.

Correlation analysis demonstrated a direct association of total fecal ODA with the percentage of renal interstitial fibrosis and the average glomerular volumes in

a rat of the experimental group on day 70 (Fig. 7). The higher the average glomerular volume was, the higher the POx concentration was observed (r = 0.63, p = 0.04).

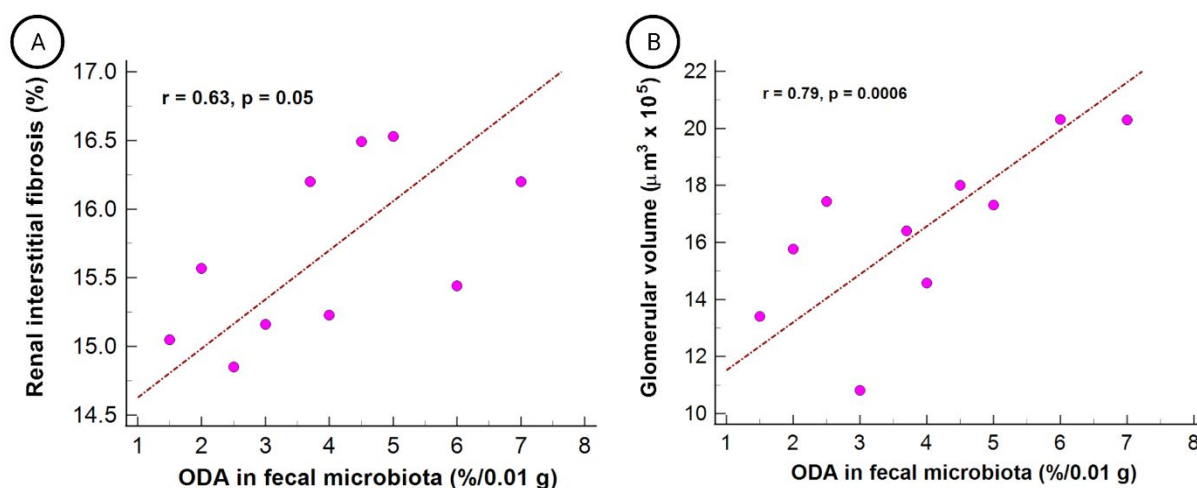


Fig. 7. Association of total fecal ODA with the percentage of renal interstitial fibrosis (A) and the average glomerular volumes (B) in the rats with glycerol-induced AKI.

**Discussion.** Since similar microbiota patterns contribute to oxalate degradation and AKI severity [3, 27-30], we speculate that AKI could violate oxalate homeostasis by decreasing ODB number and their ODA in intestinal microbiota. Therefore, in the present study, we tested the hypothesis that similar to the CKD-related pathway, glycerol-induced AKI provokes oxalate homeostasis impairment and might be influenced not so much by the quantity of ODB in the intestine microbiota as by the total ability of ODB to degrade oxalate. To this end, we separately evaluated the changes in the ODB number and their total ODA in fecal microbiota at 3-time points after glycerol injection. In addition, we assessed the interaction between kidney histopathological changes, ODB, total fecal ODA, and plasma and urine oxalate concentrations in rats.

There are some new findings in the present study. First, glycerol-induced AKI resulted in a significant decrease in UOx excretion, ODB number and total ODA in the rats' fecal microbiota after 10 weeks. Notably, the ODB number and UOx excretion level had a gradually decreasing tendency according to the weeks of the study period. Second, in 10 weeks following AKI, the number of ODB had a direct correlation with UOx excretion and an inverse correlation with POx and serum creatinine concentrations and daily proteinuria. Third, total ODA in fecal microbiota was directly associated with the percentage of renal interstitial fibrosis and the average glomerular volumes in the experimental rats.

Current studies highlight the gut-kidney cross-talk in AKI and indicate a bidirectional interaction between gut microbiota and acute kidney function de-

cline [27-29]. A great example of this interaction has been recently shown in a mouse model of kidney ischemia/reperfusion injury (IRI) by Yang et al [29]. The authors have identified a relative increase of *Escherichia*, *Enterobacter*, and a decrease of *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium*, and *Lachnospiraceae* within the first 24 hours and only partial restoration of the species richness in 7 days following kidney injury [29]. These changes in the microbial community were associated with decreased levels of short-chain fatty acids, intestinal inflammation and leaky gut resulting in enhanced kidney dysfunction. Moreover, the authors have demonstrated that dysbiotic microbiota transferred to germ-free mice aggravated kidney injury while the antibiotic-induced depletion of gut microbiota before kidney injury had a significant renoprotective effect against IRI [29]. In a more recent study, Yang et al. have revealed that pretreatment with *Bifidobacterium bifidum* BGN4 for 2 weeks before IRI significantly decreased AKI-induced dysbiosis and the severity of kidney damage through immunomodulation effects of the probiotic [31]. It should be emphasized that all aforementioned studies were limited to a short-term period of observation and there is a general lack of research on the long-term effects of AKI on intestinal microbiota composition. Unfortunately, the design of the present study did not include the determination of ODB and their ODA on the first day after AKI initiation. However, in agreement with the above studies, we found no difference in the number of ODB following a week and 3 weeks of the experimental period which can be explained by partial restoration of the bacteria richness in 7 days following kidney injury [29].

According to our previous reports, ODA in fecal microbiota plays a more obvious role than the ODB number per se in oxalate homeostasis in both CKD-related and antibiotic-induced dysbiotic conditions [7, 20]. In line with the aforementioned studies, total fecal ODA but not ODB number was associated with the percentage of interstitial fibrosis and glomerular volume in the rats' kidneys. Glomerular volume is a well-known parameter of kidney structure that determines the filtration surface area and correlates with the glomerular filtration rate [32, 33]. It has been shown that a decrease in glomerular volume is a sign of ischemic kidney damage while glomerular hypertrophy is a strong predictor of glomerulosclerosis [32, 33]. The glomerular volume results obtained here were consistent with the experimental period and indicated partial glomerulosclerosis in the rats' kidneys 10 weeks after glycerol-induced AKI. In our opinion, AKI to chronic kidney disease transition is the main cause that triggers alternative pathways for oxalate processing and, consequently, increased ODA in fecal microbiota.

The present study has several limitations. First of all, glycerol-induced AKI is the most frequently applied model for studying AKI which induces rhabdomyolysis. However, between 15% and 30% of all AKI cases can be attributed to rhabdomyolysis [34]. Thus, we cannot thoroughly conclude that the obtained results may reflect changes in oxalate balance in AKI of another genesis. Second, ODB and ODA testing on day 1 following glycerol-induced injury could have strengthened our claims of oxalate homeostasis in AKI. However, despite these limitations, our study is the first to demonstrate a direct link between AKI and the long-term impairment of oxalate homeostasis in rats.

**Conclusions.** AKI has long-term negative effects on the quantitative and qualitative characteristics of ODB in fecal microbiota disrupting oxalate homeostasis in rats. Moreover, the results of our study confirmed an increasing trend in total fecal ODA according to the aggravation of renal interstitial fibrosis in rats. Further studies are warranted to gain more insight into the mechanism of oxalate homeostasis impairment in AKI.

**Funding sources.** The study was carried out within the framework of the Taras Shevchenko National University of Kyiv project № 22БФ036-01 "Transport of oxalate ions as key factors for CKD and associated pathologies" and the project of the State Institution "Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences": "Effect of oxalate and urate metabolism on the evolution of kidney disease" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04399915, Domestic Trial Registration Number: 0117U002122).

**Ethical Considerations.** The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by a local Ethics Committee.

**Conflict of interest statement.** The authors have no competing interests to declare.

#### Author Contributions:

**Natalia Stepanova:** conceived the presented concept, designed the study, analyzed and interpreted the data, and was a major contributor to writing the manuscript;

**Ganna Tolstanova:** conceived the presented concept, designed the study, and edited the final manuscript;

**Iryna Akulenko:** experiment and methodology;

**Valentyn Nepomnyashchii:** histopathological evaluation and data interpretation;

**Svitlana Savchenko:** laboratory measurement;

**Alexander Zholos and Mykola Kolesnyk:** final manuscript editing and research management. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

## References:

1. *Tavasoli S, Alebouyeh M, Naji M, Shakibamajd G, Shabani Nashtaei M, Broumandnia N, Basiri A.* Association of intestinal oxalate-degrading bacteria with recurrent calcium kidney stone formation and hyperoxaluria: a case-control study. *BJU Int.* 2020;125:133–143. doi: 10.1111/BJU.14840.
2. *Alshaikh AE, Hassan HA.* Gut-kidney axis in oxalate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30:264–274. doi: 10.1097/MNH.0000000000000690.
3. *Sadaf H, Raza SI, Hassan SW.* Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microbial Pathogenesis.* 2017;109:287–291. doi: 10.1016/J.MICPATH.2017.06.009.
4. *Ticinesi A, Nouvenne A, Chiussi G, Castaldo G, Guerra A, Meschi T.* Calcium Oxalate Nephrolithiasis and Gut Microbiota: Not just a Gut-Kidney Axis. A Nutritional Perspective. *Nutrients.* 2020;12(2):548. doi: 10.3390/nu12020548.
5. *Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, Ibrahim R, Lambert K.* The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):215. doi:10.1186/s12882-020-01805-w.
6. *Magwira CA, Kullin B, Lewandowski S, Rodgers A, Reid SJ, Abratt VR.* Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol.* 2012;113(2):418–28. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05346.x.
7. *Stepanova N, Tolstanova G, Korol L, Akulenko I, Savchenko O, Kolesnyk M.* A potential role of fecal oxalate-degrading activity in oxalate homeostasis in end-stage renal disease patients; a descriptive pilot study. *J Renal Inj Prev.* 2021;10(3):e19. doi: 10.34172/jrip.2021.19.
8. *Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, Huang R, Huang H, Liu G, Zhang Y, et al.* The Handling of Oxalate in the Body and the Origin of Oxalate in Calcium Oxalate Stones. *Urol Int.* 2020;104(3-4):167–176. doi: 10.1159/000504417.
9. *Hatch M.* Gut microbiota and oxalate homeostasis. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):36. doi:10.21037/atm.2016.12.70.
10. *Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al.* Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1014–1019. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017.
11. *Whittamore JM, Hatch M.* Chronic metabolic acidosis reduces urinary oxalate excretion and promotes intestinal oxalate secretion in the rat. *Urolithiasis.* 2015;43(6):489–99. doi: 10.1007/s00240-015-0801-5.
12. *Stepanova N, Korol L, Lebid L, Snisar L, Savchenko S.* Oxalate Balance in Peritoneal Dialysis Patients: A Potential Role of Dialysis-related Peritonitis. *In Vivo.* 2022;36(2):925–933. doi: 10.21873/invivo.12782.
13. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, Demikhov A.* 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.
14. *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.
15. *Kim MG, Yang J, Jo SK.* Intestinal microbiota and kidney diseases. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(3):335–343. doi: 10.23876/j.krcp.21.053.
16. *Rysz J, Franczyk B, Lawiński J, Olszewski R, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A.* The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252.
17. *Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, Singh M, Zybailov BL, Arthur JM.* Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(6):F1211–F1217. doi: 10.1152/ajprenal.00298.2018.
18. *Stepanova N, Tolstanova G, Akulenko I, Korol L, Savchenko O, Snisar L, et al.* Regulation of oxalate homeostasis by oxalate-degrading activity in fecal microbiota in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; gfaa142.P0176. doi: 10.1093/NDT/GFAA142.P0176.
19. *Stepanova N, Tolstanova G, Akulenko I, Korol L, Driianska V, Savchenko O.* Altered total fecal oxalate-degrading activity is associated with atherosclerosis and systemic inflammation in end-stage renal disease patients. *Atherosclerosis.* 2021;331:e73–e74. doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2021.06.214.
20. *Stepanova N, Akulenko I, Serhiichuk T, Dovbynychuk T, Savchenko S, Tolstanova G.* Synbiotic supplementation and oxalate homeostasis in rats: focus on microbiota oxalate-degrading activity. *Urolithiasis.* 2022. doi: 10.1007/s00240-022-01312-7.
21. *Buysschaert B, Aydin S, Morelle J, Gillion V, Jadoul M, Demoulin N.* Etiologies, Clinical Features, and Outcome of Oxalate Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1503–1509. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.021.

22. *Rosenstock JL, Joab TMJ, DeVita MV, Yang Y, Sharma PD, Bijol V.* Oxalate nephropathy: a review. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):194-204. doi: 10.1093/kj/sfab145.
23. *Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P.* Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1363-1372. doi:10.1016/j.ekir.2018.07.020.
24. *Weibel ER, Kistler GS, Scherle WF.* Practical stereological methods for morphometric cytology. *J Cell Biol.* 1966 Jul;30(1):23-38. doi: 10.1083/jcb.30.1.23.
25. *Nikolaienko O, Nepomnyashchy V.* Automated quantification of renal fibrosis with sirius red: is a routine method of the kidney biopsy evaluation? *Ukr J Nephrol Dialysis.* 2016;4(52):42-46. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(52).2016.02.
26. *Farris AB, Adams CD, Broussides N, Della Pelle PA, Collins AB, et al.* Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):176-86. doi: 10.1681/ASN.2009091005.
27. *Rabb H, Pluznick J, Noel S.* The Microbiome and Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2018;140(2):120-123. doi: 10.1159/000490392.
28. *Emal D, Rampanelli E, Stroo I, Butter LM, Teske GJ, Claessen N, et al.* Depletion of Gut Microbiota Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1450-1461. doi: 10.1681/ASN.2016030255.
29. *Yang J, Kim CJ, Go YS, Lee HY, Kim MG, Oh SW, et al.* Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney Int.* 2020;98:932-946. doi: 10.1016/J.KINT.2020.04.048.
30. *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.
31. *Yang J, Ji GE, Park MS, Seong YJ, Go YS, Lee HY, et al.* Probiotics partially attenuate the severity of acute kidney injury through an immunomodulatory effect. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(4):620-633. doi: 10.23876/j.krcp.20.265.
32. *Najafian B, Basgen JM, Mauer M.* Estimating mean glomerular volume using two arbitrary parallel sections. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(11):2697-705. doi: 10.1097/01.asn.0000033381.53882.25.
33. *Hann BD, Baldelomar EJ, Charlton JR, Bennett KM.* Measuring the intrarenal distribution of glomerular volumes from histological sections. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(11):F1328-36. doi: 10.1152/ajprenal.00382.2015.
34. *Petejova N, Martinek A.* Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014;18(3):224. doi: 10.1186/cc13897.



# 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

**Bülent Huddam<sup>1</sup>, Alper Azak<sup>2</sup>, Volkan Karakus<sup>3</sup>, Alper Alp<sup>1</sup>, Dilek Gibyeli Genek<sup>1</sup>, Meral Gülay Kadioglu Kocak<sup>4</sup>, Yelda Dere<sup>1</sup>, Dilek Ersil Soysal<sup>5</sup>, Murat Duranay<sup>6</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.04

## Serum soluble Fas-ligand levels and flow-mediated vasodilation in patients undergoing peritoneal dialysis

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey

<sup>2</sup>Balikesir State Hospital, Ministry of Health, Nephrology, Balikesir, Turkey

<sup>3</sup>Alanya Alaaddin Keykubat University, Alanya Training and Research Hospital, Alanya, Turkey

<sup>4</sup>Okmeydani Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Izmir University of Economics, Izmir, Turkey

<sup>6</sup>Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

## Citation:

Huddam B, Azak A, Karakus V, Alp A, Genek DG, Kocak MGK, et al. Serum soluble Fas-ligand levels and flow-mediated vasodilation in patients undergoing peritoneal dialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 25-32. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.04.

**Abstract.** Flow-mediated vasodilation (FMD) has been demonstrated to be a useful, non-invasive tool for the detection of endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular disease, the leading cause of mortality in end-stage kidney disease. The Fas/Fas ligand system of apoptosis resulting from activation of the caspase cascade contributes to the pathophysiology of atherosclerosis. This 'apoptotic' system plays a central role in immune homeostasis. Vascular endothelial cells and inflammatory cells are the main resources of the Fas ligand. In this study, we aimed to investigate the role of soluble Fas ligand (sFasL) as a marker of FMD in peritoneal dialysis (PD) patients.

**Methods.** A total of 43 patients undergoing maintenance PD and 40 healthy donors were enrolled in this cross-sectional observational study. Demographics, anthropometric measurements and clinical examinations were obtained. Endothelial function was evaluated by FMD of the brachial artery with high-resolution ultrasonography. Serum sFasL concentrations were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay kit.

**Results.** The enrolled participants were divided on 2 groups: PD patients who had been treated at least 12 weeks (group 1; mean age  $41 \pm 14$  years, M/F: 22/21) and gender matched 40 healthy controls (group 2; mean age  $50 \pm 12$  years, M/F: 19/20). The forearm FMD and serum sFasL levels were significantly lower in PD patients ( $3.95 \pm 2.01$  vs  $8.83 \pm 6.17$ ;  $p < 0.001$  and  $54 \pm 24$  vs  $73 \pm 30$ ;  $p = 0.001$ ). Forearm FMD was correlated with sFasL ( $r = 0.289$ ;  $p = 0.008$ ), age, BMI and uric acid ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.003$ , respectively), hemoglobin ( $r = 0.293$ ;  $p = 0.007$ ), calcium ( $r = 0.26$ ;  $p = 0.016$ ), phosphate ( $r = -0.250$ ;  $p = 0.023$ ), magnesium ( $r = 0.255$ ;  $p = 0.020$ ), 24 h SBP ( $r = -0.257$ ;  $p = 0.019$ ), creatinine and iPTH ( $r = -0.50$  and  $r = -0.45$ ;  $p < 0.001$ , respectively). After adjustment for age, the stepwise multivariate analysis showed sFasL was independently associated to FMD ( $\beta: 0.180$ ;  $p = 0.03$ , CI: 0.078-0.314). vs  $73 \pm 30$ ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** sFasL may be used as a simple screening marker for endothelial dysfunction in PD patients.

**Key words:** peritoneal dialysis, flow-mediated vasodilation, soluble Fas-ligand, endothelial dysfunction.

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

© B. Huddam, A. Azak, V. Karakus, A. Alp, D. G. Genek, M. G. K. Kocak, Y. Dere, D. E. Soysal, M. Duranay, 2022.

Correspondence should be addressed to Alper Alp: [alperalp20@hotmail.com](mailto:alperalp20@hotmail.com)

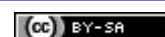
## Article history:

Received January 11, 2022

Received in revised form

February 24, 2022

Accepted February 30, 2022



© Худдам Б., Азак А., Каракус В., Альп А., Генек Д. Г., Коджак М. Г. К., Дерек С.,  
Сойсал Д. Е., Дуранай М., 2022.

УДК 616.61:616.381-089.819]:616.15-07

Бюлент Худдам<sup>1</sup>, Альпер Азак<sup>2</sup>, Волкан Каракус<sup>3</sup>, Альпер Альп<sup>1</sup>, Ділек Гібелі Генек<sup>1</sup>,  
Мерал Гюлай Кадіоглу Коджак<sup>4</sup>, Єлда Дерек<sup>1</sup>, Ділек Ерсіль Сойсал<sup>5</sup>, Мурат Дуранай<sup>6</sup>

## Концентрація розчинного Fas-ліганду в сироватці та потоко- опосередкована вазодилатація у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу

<sup>1</sup>Університет Мугла Сітки Кочмана, Мугла, Туреччина

<sup>2</sup>Баликесірський державний госпіталь Міністерства охорони здоров'я Туреччини, Баликесір, Туреччина

<sup>3</sup>Університет Аланії імені Алааддіна Кейкубата, Навчально-дослідницька лікарня Аланії, Аланья,  
Туреччина

<sup>4</sup>Навчально-дослідницький госпіталь Окмейдані, Стамбул, Туреччина

<sup>5</sup>Економічний університет Ізміра, Ізмір, Туреччина

<sup>6</sup>Освітньо-науковий госпіталь Анкари, Анкара, Туреччина

**Резюме.** *Потоко-опосередкована вазодилатація (ПОВ) є корисним, неінвазивним інструментом для виявлення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, які є основною причиною смертності хворих на хронічну хворобу нирок. Лігандна система Fas/Fas апоптозу, яка виникає в результаті активації каспазного каскаду, сприяє патофізіології атеросклерозу. Ця «апоптотична» система відіграє центральну роль в імунному гомеостазі. Ендотеліальні клітини судин і прозапальні клітини є основними ресурсами Fas-ліганду. У цьому дослідженні ми мали на меті дослідити роль розчинного ліганду Fas (sFasL) як маркера ПОВ у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД).*

**Методи.** *До цього перехресного обсерваційного дослідження було включено 43 ПД пацієнти 40 умовно-здорових донорів. Досліджувались демографічні дані, антропометричні вимірювання та клінічні обстеження. Функцію ендотелію оцінювали за допомогою ПОВ плечової артерії та УЗД високої роздільної здатності. Концентрації sFasL у сироватці крові вимірювали за допомогою набору для імуноферментного аналізу.*

**Результати.** *Включені до дослідження учасники були розділені на 2 групи: ПД пацієнти, які лікувались ПД щонайменше 12 тижнів (група 1; середній вік  $41 \pm 14$  років, М/Ж: 22/21) та 40 здорових осіб контролю (група 2; середній вік)  $50 \pm 12$  років, М/Ж: 19/20). Рівні ПОВ передпліччя та концентрації sFasL у сироватці крові були значно нижчими у ПД пацієнтів порівняно з контролем ( $3,95 \pm 2,01$  проти  $8,83 \pm 6,17$ ;  $p < 0,001$  та  $54 \pm 24$  проти  $73 \pm 30$ ;  $p = 0,001$ ). ПОВ передпліччя корелював з sFasL ( $r = 0,289$ ;  $p = 0,008$ ), віком, індексом маси тіла та сечовою кислотою ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,003$  відповідно), гемоглобіном ( $r = 0,293$ ;  $p = 0,007$ ), кальцієм ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,016$ ) та фосфором крові ( $r = -0,250$ ;  $p = 0,023$ ), магнієм сироватки ( $r = 0,255$ ;  $p = 0,020$ ), систолічним артеріальним тиском ( $r = -0,257$ ;  $p = 0,019$ ), креатиніном та паратиреоїдним гормоном крові ( $r = -0,50$  і  $r = -0,45$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Після коригування на вік поетапний багатфакторний аналіз показав, що концентрація sFasL сироватки незалежно асоціювалась з ПОВ ( $r = 0,180$ ;  $p = 0,03$ , CI:  $0,078-0,314$  проти  $73 \pm 30$ ;  $p = 0,001$ ).*

**Висновки.** *sFasL можна використовувати як простий скринінговий маркер ендотеліальної дисфункції у ПД пацієнтів.*

**Ключові слова:** *перитонеальний діаліз, опосередкована потоком вазодилатація, розчинний Fas-ліганд, ендотеліальна дисфункція.*

**Introduction.** Endothelium-dependent vasodilation is a parameter that can be used to assess endothelial function in atherosclerotic cardiovascular disease, as well as in end-stage renal disease (ESRD) patients in whom cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality [1-4]. Vascular inflammation and endothelial injury play a role in the accelerated

development of atherogenesis in uremia [1, 5]. Proteins such as Fas and Fas ligand (FasL) are expressed in atherosclerotic lesions indicating the signs of apoptosis and inflammation present in atherosclerotic plaques and are also found in the circulation in small amounts [5-7]. Membrane-bound Fas (mFas), a cell-surface receptor, transduces apoptosis after interaction with membrane-bound or soluble Fas ligand (sFasL), whereas FasL is a cytokine expressed on activated T cells, natural killer cells and vascular endothelial cells. Fas ligand is cleaved from the cell membrane by metalloproteinase enzyme to form sFasL [5-8]. Studies have reported that serum sFasL might be used as an independent novel marker of vascular injury related to endothelial function [5-7, 9]. To examine the endothelial function, high-resolution

Alper Alp  
alperalp20@hotmail.com

vascular ultrasound has been used to demonstrate the endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMD), which depends largely on nitric oxide (NO) synthesis [10, 11].

**The present study aimed** to evaluate the forearm FMD and serum sFasL, a component of the apoptosis cascade, in patients undergoing peritoneal dialysis (PD), and compare the results with healthy control subjects.

**Methods.** Forty-three consecutive patients referred to our hospital undergoing maintenance PD for at least 12 weeks were enrolled in this cross-sectional observational study. The study was approved by the local ethics committee (Ankara Training and Research Hospital on 28.12.2011 with protocol no: 0446/3721). Written informed consent was obtained from the patients and control subjects enrolled in the study. Patients with a history of ischemic heart disease, overt heart failure with an ejection fraction below 45%, severe hypertension with average systolic blood pressure (SBP)  $\geq 160$  mm Hg or average diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 100$  mm Hg, diabetes mellitus, obesity with a BMI above 30 kg/m<sup>2</sup>, chronic or acute inflammatory diseases, chronic or acute infectious diseases, and malignancy were excluded. Among the patients and control subjects, current smokers and those who quit within the past six months were also excluded. Data on demographics were recorded; anthropometric measurements and clinical examinations including rest electrocardiogram and 24 hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were obtained. Ischemic conditions, such as angina pectoris, peripheral vascular disease, myocardial infarction, percutaneous coronary angiography/artery bypass grafting, and stroke were analyzed. Body Mass Index (BMI) was calculated, [(weight in kg) / (height in m<sup>2</sup>)], according to WHO recommendations [12]. Diabetes was defined according to the American Diabetes Association recommendations [13]. We used ABPM-Oscar-2 24-Hr ABP (Sun Tech Medical, Glenwood Avenue Raleigh, NC 27617 USA)-instead of of ce blood pressure measurement [14]. Fifteen patients

revealed average blood pressures of systolic and diastolic  $\geq 140/90$  mm Hg. These patients were classified to be in stage 2 of hypertension. Eight control subjects revealed average blood pressures of systolic and diastolic between 120/80 mm Hg and 134/86 mm Hg, and they were classified as being in stage 1 [14, 15].

Endothelial function was evaluated by FMD of the brachial artery with high-resolution ultrasonography [6, 10, 11, 16]. ATL 5000 ultrasound system (Advanced Technology Laboratories Inc., Bothell, WA) with a 12-MHz probe was used to take single two-dimensional frames of brachial artery end-diastolic diameter, and the ultrasound images were recorded on a S-VHS videotape. After three consecutive measurements, the average value was calculated to find the baseline diameter of the vessel. Then, FMD was calculated by the formulae:  $100 \times (\text{maximum diameter during blood flow in hyperemia} - \text{baseline diameter}) / (\text{baseline diameter})$ . ELISA kit (Human soluble FasL/Bender MedSystems, BMS260 GmbH, Vienna, Austria) was used to measure serum sFasL concentrations.

**Statistical analysis.** All calculations were carried out using SPSS, version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) for Windows. The normally distributed data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Data without normal distribution were expressed as median (range). The Mann-Whitney test or Student's t-test were used to compare differences in numeric data. The  $\chi^2$  test was used to compare differences in categorical data. Correlations between normally distributed variables were determined by Pearson's linear regression analysis. Correlations between variables without normal distribution were determined by Spearman's rank correlation analysis. A stepwise multiple regression analysis with a forward elimination procedure was performed to assess the influence of variables on endothelial function. Results were expressed with a regression coefficient of beta ( $\beta$ ) in 95% confidence intervals (CI). A two-tailed p-value  $< 0.05$  was considered to be statistically significant.

**Results.** The patients' baseline characteristics are shown in Table 1.

Table 1

Baseline characteristics of the study population

|                          | Patient Group<br>(n=43) | Control Group<br>(n=40) | p       |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Age (years, mean)        | 41 $\pm$ 14             | 50 $\pm$ 12             | <0.01   |
| Gender (M, %)            | 52                      | 48                      | 0.21    |
| FMD (%)                  | 3.95 $\pm$ 2.01         | 8.83 $\pm$ 6.17         | < 0.001 |
| sFasL (pg/ml)            | 54 $\pm$ 24             | 73 $\pm$ 30             | 0.001   |
| CRP (mg/l)               | 2.67 (0.08-8.17)        | 0.50 (0.12-1.34)        | 0.003   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.5 $\pm$ 4.33         | 28.8 $\pm$ 2.73         | < 0.001 |
| Hemoglobin (g/dl)        | 11.6 $\pm$ 1.9          | 14.0 $\pm$ 1.5          | < 0.001 |
| Creatinine (mg/dl)       | 9.19 $\pm$ 3.4          | 1.11 $\pm$ 0.2          | < 0.001 |
| Uric acid (mg/dl)        | 5.54 $\pm$ 1.07         | 6.64 $\pm$ 1.6          | < 0.001 |
| Sodium (mmol/L)          | 135.15 $\pm$ 21.07      | 139.93 $\pm$ 2.99       | 0.159   |
| Potassium (mmol/L)       | 4.42 $\pm$ 0.72         | 4.48 $\pm$ 0.35         | 0.595   |

| <i>Continuation of Table 1</i> |                                 |                                 |          |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
|                                | <b>Patient Group<br/>(n=43)</b> | <b>Control Group<br/>(n=40)</b> | <b>p</b> |
| Calcium (mg/dl)                | 10.43 ± 1.15                    | 9.77 ± 0.42                     | 0.721    |
| Phosphate (mg/dl)              | 4.75 ± 1.61                     | 3.35 ± 0.63                     | < 0.001  |
| Magnesium (mmol/L)             | 0.97 ± 0.25                     | 0.84 ± 0.07                     | 0.03     |
| iPTH (pg/ml)                   | 466 (36-891)                    | 68 (24-92)                      | < 0.001  |
| Albumin (g/dl)                 | 3.63 ± 0.44                     | 4.18 ± 0.39                     | < 0.001  |
| Total cholesterol (mg/dl)      | 190.1 ± 60.5                    | 199.3 ± 37                      | 0.413    |
| LDL-cholesterol (mg/dl)        | 117.6 ± 47.6                    | 116 ± 32.1                      | 0.861    |
| HDL-cholesterol (mg/dl)        | 38.8 ± 11.2                     | 47.2 ± 11.4                     | < 0.01   |
| Triglycerides (mg/dl)          | 192 (44-300)                    | 172 (54-290)                    | 0.376    |
| Glucose (mg/dl)                | 87.5 ± 9.4                      | 91.4 ± 7.5                      | 0.042    |
| 24h systolic BP (mmHg)         | 129 ± 9.8                       | 120 ± 12.0                      | < 0.01   |
| 24h diastolic BP (mmHg)        | 78 ± 8.1                        | 76 ± 8.4                        | 0.423    |

Data are shown as mean±SD or median (range) depending on their distribution.

p value < 0.05 indicates statistical significance.

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; FMD, flow-mediated vasodilation; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; sFasL, soluble Fas ligand.

Patients undergoing PD showed markedly lower forearm FMD and serum sFasL levels, whereas hsCRP showed markedly higher levels. The patient group had significantly lower means of BMI, uric acid, HDL cholesterol, and albumin than the control group. Both the calcium and phosphate were high with very high iPTH levels in the patient group. In each group, the 24hr consecutive readings of systolic and diastolic blood pressures were recorded. There was a clear difference for systolic blood pressure, but none for diastolic blood pressure. The forearm FMD, sFasL, hsCRP, iPTH and triglyceride values revealed nonuniform distribution in the patient group. The nonparametric Spearman's rank correlation analysis was used to assess the relationship

between FMD, sFasL, hsCRP, iPTH, triglycerides and other variables.

Forearm FMD revealed direct, moderate and significant correlations with sFasL ( $r=0.289$ ;  $p=0.008$ ), age ( $r=0.32$ ;  $p=0.003$ ), BMI ( $r=0.32$ ;  $p=0.003$ ), Hb ( $r=0.293$ ;  $p=0.007$ ), uric acid ( $r=0.32$ ;  $p=0.003$ ), calcium ( $r=0.26$ ;  $p=0.016$ ) and magnesium ( $r=0.255$ ;  $p=0.020$ ). The inverse and strong correlations with creatinine ( $r=-0.50$ ;  $p<0.001$ ) and iPTH ( $r=-0.45$ ;  $p<0.001$ ) and inverse, moderate correlations with phosphate ( $r=-0.250$ ;  $p=0.023$ ), albumin ( $r=-0.251$ ;  $p=0.022$ ), 24 h SBP ( $r=-0.257$ ;  $p=0.019$ ) were remarkable (Table 2).

Table 2

#### Relationships between variables in the patient group of ESRD under PD treatment

|                          | <b>sFasL (pg/ml)<br/>r</b> | <b>FMD (%)<br/>r</b> |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|
| FMD (%)                  | 0,289**                    | 1                    |
| sFasL (pg/ml)            | 1                          | 0,289**              |
| hsCRP (mg/dl)            | -0,010                     | -0,139               |
| Age (years)              | 0,132                      | 0,317**              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,156                      | 0,322**              |
| Hemoglobin (g/dl)        | 0,252*                     | 0,293**              |
| Creatinine (mg/dl)       | -0,342**                   | -0,501**             |
| Uric acid (mg/dl)        | 0,144                      | 0,318**              |
| Sodium (mmol/l)          | -0,032                     | 0,034                |
| Potassium (mmol/l)       | -0,081                     | 0,121                |
| Calcium (mg/dl)          | 0,177                      | 0,264*               |
| Phosphate (mg/dl)        | -0,188                     | -0,250*              |
| Magnesium (mmol/l)       | -0,222*                    | 0,255*               |
| iPTH (pg/ml)             | -0,326**                   | -0,452**             |
| Albumin (g/dl)           | 0,154                      | -0,251*              |

| <i>Continuation of Table 2</i> |                                  |                            |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                                | <b>sFasL (pg/ml)</b><br><b>r</b> | <b>FMD (%)</b><br><b>r</b> |
| Total cholesterol (mg/dl)      | -0,041                           | -0,152                     |
| LDL-cholesterol (mg/dl)        | -0,023                           | 0,12                       |
| HDL-cholesterol (mg/dl)        | 0,092                            | 0,146                      |
| Triglycerides (mg/dl)          | -0,067                           | -0,073                     |
| Glucose (mg/dl)                | 0,089                            | 0,054                      |
| 24h systolic BP (mmHg)         | -0,145                           | -0,257*                    |
| 24h diastolic BP (mmHg)        | -0,094                           | -0,136                     |

Results written in bold indicate statistical significance \* $p < 0.05$ , and \*\*  $p < 0.01$ . 'r' represents the coefficient of correlation.

Abbreviations: BMI, body mass index; FMD, flow-mediated vasodilation; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; iPTH; intact parathyroid hormone; sFasL, soluble Fas Ligand.

Serum sFasL was inversely and moderately correlated with creatinine ( $r = 0,34$ ;  $p = 0.002$ ), iPTH ( $r = 0,33$ ;  $p = 0.003$ ), hemoglobin ( $r = -0,25$ ;  $p = 0.021$ ) and magnesium ( $r = 0,22$ ;  $p = 0.043$ ) (see Table 2). However, no correlation was observed between sFasL level and other variables. hsCRP did not correlate with sFasL or the forearm FMD ( $p = 0,926$  and  $p = 0,211$  respectively). Multiple regression analysis with a forward

elimination procedure was used to assess the combined influence of variables on patients' endothelial function through forearm FMD. After adjustment for age, no association was observed between forearm blood flow and hsCRP, BMI, hemoglobin, creatinine, uric acid, phosphate, magnesium, iPTH and 24hr SBP. We observed that only sFasL was independently and associated to FMD ( $\beta = 0.18$ ;  $p = 0.03$ , CI:0.078-0.314) (Table 3).

Table 3

### Evaluation of the variables predicting plasma endothelial function through forearm FMD in PD patients

|                          | <b>Control</b> | <b>p value</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|
| sFasL                    | 0,347          | 0,03*          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,278          | 0,285          |
| Glucose (mg/dl)          | 0,456          | 0,729          |
| Creatinine (mg/dl)       | 0,447          | 0,713          |
| Uric acid (mg/dl)        | 0,974          | 0,421          |
| Phosphate (mg/dl)        | 0,833          | 0,562          |
| Magnesium (mmol/l)       | 0,431          | 0,699          |
| iPTH (pg/ml)             | 0,774          | 0,723          |
| 24hr SBP (mmHg)          | 0,763          | 0,755          |

\* $p < 0.05$  represents statistical significance.

Abbreviations: BMI, body mass index; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; iPTH; intact parathyroid hormone, sFasL, soluble Fas Ligand; SBP, systolic blood pressure.

**Discussion.** In this study, we aimed to evaluate the relationship between FMD-which can be used to predict endothelial dysfunction-and classical risk factors/clinical parameters and serum FasL levels in chronic renal failure patients under peritoneal dialysis. Inflammation, protein-calorie malnutrition, high levels of uremic solutes and cardiovascular risk factors contribute to cardiovascular mortality in uremic patients. Data suggest that the burden of cardiovascular disease has already accompanied to the loss of renal function before patients start dialysis [1]. Endothelial function is accepted as a potential indicator of vascular risk factors [2]. A change in endothelial function from regulation by nitric oxide to the regulation by reactive oxygen species-dominated in ammatory environment leads to endothelial

dysfunction. In endothelial dysfunction, the balance is changed from vessel relaxation to vessel contraction [2, 17, 18]. In ESRD patients, endothelium dysfunction might be associated with abnormal responses to shear stress changes [18]. Strong relationships were detected between mechanistically diverse risk factors and endothelial dysfunction [2]. Endothelial dysfunction is an early sign of atherosclerosis and reveals the increased cardiovascular mortality in patients with CKD 5D [1].

We examined endothelial function from the forearm conduit arteries of the peripheral circulation by high-resolution vascular ultrasound, which provided us with non-invasive, repeatable, and cheap measures. The inflation and subsequent deflation of a sphygmomanometer cuff on the distal forearm caused a physi-

ological stimulus on the brachial artery diameter by an increase in blood flow, which we assessed by percent change in FMD [17]. We observed that the response of forearm blood flow to reactive hyperemia (RH) was impaired in the PD patients compared to the response in the control subjects. We found that the FMD of the patients on PD was markedly lower than the FMD of the control subjects. We think the underlying reason for this is the alterations in endothelial function in patients with ESRD on dialysis. In these patients, the endothelium participates in inflammation and the alterations in the endothelial function cause morphological changes through the vessels, which later contribute to the development and progression of atherosclerosis [17].

Apoptosis is not only a physiologic process but also involved in pathologic conditions, as in the case of atherosclerotic lesions with a large number of apoptotic cells and apoptosis-related proteins [9]. Apoptosis is induced by a variety of extrinsic and intrinsic pathways by different molecules, which might have interconnections between them. The extrinsic is known as the death-receptor-initiated pathway of apoptosis with the engagement of plasma membrane death receptors on a variety of cells [19, 20]. One of the death receptors is the type I TNF receptor and a related protein called Fas (Apo-1 or CD95), which is expressed in many cell types. Fas has a specific ligand called the FasL, which is expressed on T cells, some cytotoxic lymphocytes, natural killer cells and vascular endothelial cells. The Fas, upon ligation by FasL (CD178), rapidly induces the apoptosis cascade [6-9, 19, 20]. The Fas and FasL act as pro-inflammatory proteins and are related to inflammation as well as apoptotic responses in atherosclerotic plaques [5, 7]. Both Fas and FasL have soluble forms. The soluble Fas (sFas) is generated by the alternative splicing of a single gene. The soluble Fas ligand (sFasL) is generated by a metalloproteinase-like enzyme, which cleaves the Fas ligand from the cell surface [5-8, 19-21]. Soluble FasL can mediate non-apoptotic functions, including migration of inflammatory cells and cytokine responses, whereas its excessive amounts were detected to stimulate autoimmunity and tumorigenesis through sFasL-induced non-apoptotic activities. This has been explained by NF- $\kappa$ B mediated stimulation of cell proliferation, survival and inflammation within an elevated cytokine milieu [20, 22]. It has been emphasized that sFasL-Fas play an important role in apoptosis in patients with ESRD. Recently, sFas has been reported to associate with coronary and peripheral atherosclerosis in patients with ESRD, whereas sFasL has been reported as a novel marker of endothelial dysfunction and vascular disease in atherosclerosis [5, 7-9, 21]. Reports of a population study detected that subjects at higher cardiovascular risk had markedly lower sFasL levels than the healthy subjects [5].

In ESRD, it was shown that the prevalence of inflammation was quite high in patients both prior to initiation of dialysis and in dialysis, and therefore inflammation might be a potential risk factor for cardiovascu-

lar morbidity and mortality [20]. In ESRD patients, the inflammatory marker of hsCRP may provide information about the impaired endothelial function, but it may not be exactly accepted as a marker of systemic inflammation affecting the vascular network [2].

In our study, we identified patients had some traditional and non-traditional risk factors. These factors were high blood pressure (15 of our patients had untreated essential hypertension), low serum HDL cholesterol and high triglyceride levels, male gender, anemia, high serum levels of calcium, phosphate, iPTH, and hsCRP. Among these risk factors, considerable differences between patients and control subjects were observed in 24 hr systolic blood pressure, serum hsCRP, hemoglobin, HDL cholesterol, phosphate, and iPTH levels (Table 1), such that, the patients had the less favorable results.

The patients undergoing maintenance peritoneal dialysis had lower forearm FMD and serum sFasL values than the forearm FMD and serum sFasL values of control subjects. This finding was following the observation that the endothelial function is impaired in the brachial circulation in the presence of traditional and novel risk factors [2]. In ESRD, the uremic serum has been claimed to be apoptogenic as a result of retained uremic toxins, which might cause accelerated apoptosis with overexpression of Fas-Fas ligand present on the cell surface, and require serum sFasL to catalyze this expression [8]. The sFasL, by binding to Fas and specifically blocking the apoptotic activity of membrane-bound FasL may explain the low levels of serum sFasL levels in our patients. In the correlation analysis, we observed some cardiovascular and uremic risk factors were correlated with sFasL and FMD in the patient group, and also a direct, moderate correlation was observed between forearm FMD and sFasL.

The association between endothelial dysfunction and apoptosis was evaluated by comparing the FMD with sFasL level. Troyanov et al reported positive predictive results in terms of serum sFas levels and cardiovascular disease in ESRD patients [5, 7]. Hebert et al reported in 107 chronic hemodialysis patients that markedly higher plasma sFas but similar plasma sFasL levels were obtained in the patients with evidence of CAD compared to those without, and the sFas was obtained to be a novel marker of CAD by its independent association with CAD [23]. Supporting results of the above studies were obtained from patients in a wide spectrum, undergoing maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis. These patients demonstrated significantly higher serum sFas levels without any difference in serum sFasL levels in comparison with the healthy control subjects [8].

Age, serum sFasL, uric acid, calcium and magnesium values, hemoglobin and the body mass index were directly and moderately correlated with the forearm FMD. It was remarkable that serum creatinine and iPTH levels showed strong, inverse correlations with FMD, whereas serum phosphate and albumin levels

and 24h SBP showed inverse and moderate correlations with forearm FMD. Serum creatinine, iPTH and magnesium levels and hemoglobin were inversely and moderately correlated with the serum levels sFasL.

The present study has several limitations. Residual kidney function is an important contributor to the advance of arteriosclerosis. However, we did not give any data about some important variables such as Kt/V, residual renal function, or creatinine clearance. Also, the detailed method of PD (APD or CAPD) and PD duration were missing. The small sample size can also be discussed. In this study, we only compared our PD patients with healthy controls. Including hemodialysis patients and CKD patients on pre-dialysis stages could also increase the scientific quality of the study.

**Conclusion.** In this observational cross-sectional study, despite the moderate and strong correlations between risk factors and FMD, only serum sFasL level showed an independent association with the forearm FMD. It can be reassessed, but the sFasL per se was significantly better than the classic risk factors at identifying endothelial dysfunction in PD patients. Our result suggests that sFasL may represent a novel and independent marker of endothelial dysfunction in PD

patients. Although this situation suggests that apoptosis might pose a risk for cardiovascular diseases by acting on endothelial function in PD patients, this in itself is no proof of a causal relationship, as there may be a common third cause, such as having at least one or more of the risk factors which can impact endothelial dysfunction.

**Conflict of interest.** All the authors declared that they have no conflicts of interest.

**Funding.** None

**Authors contributions:**

**Bülent Huddam:** the idea for the research and article/hypothesis generation, reagents, space and supervision;

**Alper Azak, Volkan Karakus:** planning the methods;

**Alper Alp, Dilek Gibiyeli Genek:** supervision and responsibility for the project organization and the manuscript preparation;

**Meral Gülay Kadioglu Kocak, Yelda Dere, Murat Duranay:** supplying financial resources, equipment, reagents, space, and personnel vital to the project;

**Dilek Ersil Soysal:** English translation.

## References :

1. *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(5):1524–1538. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x.
2. *Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA.* The clinical implications of endothelial dysfunction. *JACC.* 2003;42(7):1149–1160. doi:10.1016/s0735-1097(03)00994-x.
3. *Menon V, Gul A, Sarnak MJ.* Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(4):1413–1418. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x.
4. *Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC.* Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011;216(2):446–451. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017.
5. *Ristić T, Djordjević VB, Deljanin-Ilić M, Ćosić V, Kundalić S.* Serum Fas/FasL levels in dependence on clinical presentations of coronary disease and their relationship with risk factors. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(7):537–542. doi:10.2298/vsp1007537r.
6. *Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Tuñón J, García-Camarero T, Berrazueta JR, Egido J.* Soluble Fas ligand plasma levels are associated with forearm reactive hyperemia in subjects with coronary artery disease: a novel biomarker of endothelial function? *Atherosclerosis.* 2008;201(2):407–412. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.005.
7. *Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini GF, et al.* Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):168–174. doi:10.1161/01.ATV.0000250616.26308.d7.
8. *Perianayagam MC, Murray SL, Balakrishnan VS, Guo D, King AJ, Pereira BJ, et al.* Serum soluble Fas (CD95) and Fas ligand profiles in chronic kidney failure. *J Lab Clin Med.* 2000 Oct;136(4):320–7. doi: 10.1067/mlc.2000.109318.
9. *van der Meer IM, Oei HHS, Hofman A, Pols HAP, de Jong FH, Witteman JCM.* Soluble Fas, a mediator of apoptosis, C-reactive protein, and coronary and extracoronary atherosclerosis. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Atherosclerosis.* 2006;189(2):464–469. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.004.
10. *Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al.* A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1887–1894. doi:10.2215/CJN.11451210.
11. *Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T.* A noninvasive measurement

- of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans. *Am J Cardiol.* 2001;87(1):121-A9. doi:10.1016/s0002-9149(00)01288-1.
12. *Chan RSM, Woo J.* Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(3):765-783. doi:10.3390/ijerph7030765.
  13. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005.
  14. *Bakris GL, Ritz E;* World Kidney Day Steering Committee. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease—a marriage that should be prevented. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(1):96-99. doi:10.1007/s10157-008-0128-4.
  15. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
  16. *Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-1115. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
  17. *Charakida M, Masi S, Lischer TF, Kastelein JJ, Deanfield JE.* Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2854-2861. doi:10.1093/eurheartj/ehq340.
  18. *Verbeke FH, Pannier B, Guérin AP, Boutouyrie P, Laurent S, London GM.* Flow-mediated vasodilation in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):2009-2015. doi:10.2215/CJN.01260211.
  19. *Kumar V, Abbas AK, Aster JC.* Cellular response to stress and toxic insults: Adaptation, injury, and death. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.52-58.
  20. *Aleksander Szymanowski.* Detection of apoptosis in patients with coronary artery disease: Assessment of temporal patterns and potential sources. Linköping University Medical Dissertations No. 1467. Linköping, Sweden 2015 ISBN 978-91-7519-029-7 ISSN 0345-0082. doi:10.3384/diss.diva-121122.
  21. *Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al.* Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(6):677-688. doi:10.1016/s1885-5857(09)72232-7.
  22. *O' Reilly LA, Tai L, Lee L, Kruse EA, Grabow S, Fairlie WD et al.* Membrane-bound Fas ligand only is essential for Fas-induced apoptosis. *Nature.* 2009;461(7264):659-663. doi:10.1038/nature08402.
  23. *Hébert MJ, Masse M, Vigneault N, Sirois I, Troyanov S, Madore F.* Soluble Fas is a marker of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1271-1276. doi:10.1053/ajkd.2001.29224.



## 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

L. Zub, A. Shkarutyak, I. Buzdugan, V. Vivsyannik

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05

### Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients

Bukovinian State Medical University, Ukraine

#### Citation:

Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 33-37. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05.

**Abstract.** Recent data on the role of digestive pathology in the progression of chronic kidney disease (CKD) remain scarce. Calcium homeostasis plays an important role in the progression of renal pathology, especially in patients with malabsorption syndrome (MAS).

The research aimed to evaluate calcium homeostasis in CKD patients with MAS.

**Methods.** In this cross-sectional observational study, 99 CKD patients with MAS were enrolled. The patients were divided into 4 groups according to the CKD stage and the presence of MAS. Group I included 25 patients with CKD stages 1 and 2 without MAS; Group II consisted of 26 patients with CKD stages 1 and 2, and MAS; Group III ( $n = 23$ ) and Group IV ( $n = 25$ ) included patients with CKD stage 3 without and with MAS, respectively. According to the morphological study of *in vivo* biopsies of the small intestinal mucosa, mild and moderate morphological changes were observed among all patients. The levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, osteocalcin, and calcitonin in the blood, as well as urinary calcium levels, were detected.

**Results.** Pathological changes in calcium metabolism were observed among CKD patients with MAS. The severity of calcium homeostasis disorders was more evident among patients with CKD stage 3 compared with stages 1 and 2. Urinary calcium levels were reduced in the patients of Groups III and IV. No changes were detected in phosphorus levels. Changes in parathyroid hormone and osteocalcin are caused primarily by combined renal pathology with impaired renal calcium absorption.

**Conclusion.** MAS in CKD patients leads to deep violations of calcium homeostasis resulting in rapid CKD progression and bone tissue violation.

**Key words:** malabsorption syndrome, chronic kidney disease, calcium.

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

© L. Zub, A. Shkarutyak, I. Buzdugan, V. Vivsyannik, 2022.

Correspondence should be addressed to Liliia Zub: [zubliliya7@gmail.com](mailto:zubliliya7@gmail.com)

#### Article history:

Received April 09, 2022

Received in revised form

April 21, 2022

Accepted April 25, 2022



© Зуб Л.О., А.Є. Шкарутяк, І.О. Буздуган, В.В. Вівсянник., 2022

УДК: 616.341-008.1-06:616.61-036.12]-008.9

Л.О. Зуб, А.Є. Шкарутяк, І.О. Буздуган, В.В. Вівсянник

## Синдром мальабсорбції як тригер фактор порушення гомеостазу кальцію у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

Буковинський державний медичний університет

**Резюме.** На сьогодні дані про роль факторів немікробної етіології, що формують поєднану патологію нирок та шлунково-кишкового тракту, залишаються малочисельними. Кальцієвий гомеостаз відіграє значну роль у прогресуванні ниркової патології, особливо у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та синдромом мальабсорбції (СМА).

*Метою дослідження було вивчення кальцієвого гомеостазу у хворих на ХХН з СМА.*

*Методи.* До цього перехресного обсерваційного дослідження було залучено 99 пацієнтів з ХХН та СМА. Залежно від стадії ХХН та наявності СМА, пацієнтів було розподілено на 4 групи: I група (n = 25) – ХХН-I-II ст. без СМА; II група (n = 26) ХХН-I-II ст. з СМА; III група (n = 23) – ХХН III ст. без СМА; IV група (n = 25) – ХХН III ст. з СМА. За даними морфологічного дослідження прижиттєвих біоптатів слизової оболонки тонкої кишки у всіх хворих спостерігалися морфологічні зміни легкого та середнього ступеня вираженості. У крові включених до дослідження пацієнтів визначали рівень кальцію, фосфору, паратгормону, остеокальцину та кальцитоніну. Рівень кальційурії досліджували у добовому аналізі сечі.

*Результати.* Патологоанатомічні зміни кальцієвого обміну спостерігалися у пацієнтів з СМА. Тяжкість порушень гомеостазу кальцію була більш вираженою у хворих на ХХН III стадії порівняно з I та II стадіями. Рівень добової кальційурії був статистично значущо знижений у III та IV групах. Змін рівня фосфору не виявлено. Зміни паратгормону та остеокальцину викликані, в першу чергу, поєднаною нирковою патологією з порушенням всмоктування кальцію нирками.

*Висновок.* МАС у хворих на ХХН призводить до глибоких порушень гомеостазу кальцію, що сприяє швидкому прогресуванню ХХН та порушенню кісткової тканини.

**Ключові слова:** синдром мальабсорбції, хронічна хвороба нирок, кальцій.

**Introduction.** Nowadays, the great importance of metabolic disorders and chronic intestinal diseases in the formation of combined pathology of the kidneys and digestive organs has been proven [1-4]. However, there are no data on the role of factors of non-microbial etiology that form the combined pathology of the kidneys and digestive organs.

Malabsorption syndrome (MAS) combines all types of pathology caused by indigestion or absorption. Among the huge range of diseases with impaired intestinal absorption syndrome, the most common in therapeutic practice is lactase deficiency, exudative enteropathy, food allergy, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, and helminthic invasion, chronic pancreatitis [5, 6]. So far, there are little data on the role of factors of non-microbial etiology, that form a combined pathology of the kidneys and gastrointestinal tract. There is no well-developed program for early diagnosis, prevention of development and progression of this pathology [7-9].

Calcium homeostasis plays a crucial role in the progression of chronic kidney disease (CKD) [10-13], especially in patients with MAS [14-17].

**This study aimed** to examine the calcium homeostasis in patients with CKD and MAS.

**Patients and methods.** A total of 99 CKD patients with MAS were included in this cross-sectional observational study. All patients were treated in the Department of Nephrology of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital. There were 88 women and 11 men aged  $52.5 \pm 8.5$  years. Also, 20 healthy individuals of the appropriate age were examined. In most of the examined patients, the cause of malabsorption syndrome was chronic pancreatitis [2]; 2 patients had nonspecific ulcerative colitis; 1 patient had Crohn's disease. The CKD causes included tubulointerstitial nephritis and dysmetabolic nephropathy. The patients were divided into 4 groups according to the CKD stage and the presence of MAS. Group I included 25 patients with CKD stages 1 and 2 without MAS; Group II consisted of 26 patients with CKD stages 1 and 2, and MAS; Group III (n = 23) and Group IV (n = 25) included patients with CKD stage 3 without and with MAS, respectively.

The ієвн was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki revised in 2008. All patients provided an informed written concept to participate in the study. The study protocol was

Liliia Zub

zubliliya7@gmail.com

approved by the Local Ethics Commission of Bukovinian State Medical University.

Inclusion criteria were: patients with CKD and MAS, age of patients from 18 to 65 years, glomerular filtration rate (GFR) > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Exclusion criteria were: chronic glomerulonephritis or other immune-mediated kidney diseases, systemic connective tissue disease, neoplasm, tuberculosis, and refusal to participate in the study.

In addition to routine clinical and laboratory data (hemoglobin (Hb), glucose, albumin, urine tests, GFR, ultrasound), blood calcium and phosphorus levels were determined using standard kits in a certified laboratory of the regional clinical hospital. Moreover, the levels of parathyroid hormone and calcitonin were studied by enzyme-linked immunosorbent assay using standard kits from «CIS Bio International» (France). The level of non-collagenous osteocalcin protein, which is a marker of osteoporosis and plays an important role in the formation of the organic matrix of bone tissue was determined to evaluate the activity of osteoporosis and bone loss. Enzyme-linked immunosorbent assay using the standard kit from Roche Diagnostics (Switzerland) was applied to study the level of osteocalcin in the serum.

The diagnosis of MAS was confirmed by in vivo biopsies of the small intestinal mucosa; mild and moderate morphological changes were observed among the enrolled patients. Crypt deepening, decreased small intestinal villus height, (without atrophy), the change in the length of villi and crypt depth correlation, the increase in the number of lymphohistiocytic and plasma cells in the plate, and change in enterocytes were typical morphological signs of the moderate severity of the process.

Statistical analysis was done with NCSS 2007 package program. The data was presented as mean (M) and standard deviation (SD); the Student t-test was used to compare the differences between the groups. The results were considered significant if the p-value < 0.05.

**Results.** The study showed that calcium and parathormone levels in CKD patients with MAS had significantly severe disorders compared with those without MAS (Table 1). Urinary calcium levels were significantly reduced among patients of Groups III and IV (p < 0.05), which was associated with decreasing in GFR. Phosphate, osteocalcin and calcitonin levels did not differ between the studied groups.

Table 1

**Calcium, phosphate and osteoporosis-related hormones in CKD patients according to the presence of MAS**

| Indexes                     | The patients' groups |                  |                   |                    |                   |
|-----------------------------|----------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                             | Healthy (n = 20)     | Group I (n = 25) | Group II (n = 26) | Group III (n = 23) | Group IV (n = 25) |
| Blood calcium (mmol/l)      | 2.20 ± 0.6           | 2.25 ± 0.05      | 1.85 ± 0.02*#     | 1.82 ± 0.01*       | 1.80 ± 0.03*      |
| Urine calcium (mmol/day)    | 4.25 ± 2.34          | 3.95 ± 1.37      | 4.01 ± 1.98       | 1.04 ± 0.9*        | 0.97 ± 0.88*      |
| Phosphorus (mmol/l)         | 0.81 ± 0.99          | 0.81 ± 0.04      | 0.82 ± 0.33       | 0.88 ± 0.21        | 0.93 ± 0.11       |
| Osteocalcin (ng/l)          | 25.4 ± 61.98         | 72.23 ± 4.28     | 73.03 ± 1.11      | 78.87 ± 1.16       | 98.23 ± 0.14*#    |
| Parathyroid hormone (pg/ml) | 9.85 ± 6.94          | 45.38 ± 10.11    | 59.52 ± 9.23      | 51.99 ± 8.65       | 91.56 ± 9.11*#    |
| Calcitonin (pg/ml)          | 7.22 ± 11.91         | 8.68 ± 2.12      | 8.02 ± 2.34       | 7.99 ± 3.02        | 8.71 ± 2.86       |

Notes: \* - p-values < 0.05 in comparison with the healthy control;  
# - p-values < 0.05 in comparison between the studied groups.

It should also be noted that patients with morphologically severe changes in the intestinal mucosa had lower calcium levels (Table 2).

Table 2

**Comparative characteristics of calcium and phosphate indicators depending on the severity of morphological lesions**

| Indicators          | The severity of morphological lesion complexity |             |
|---------------------|---|-------------|
|                     | Mild  | Moderate    |
| Calcium (mmol/l)    | 2.22 ± 0.05                                     | 2.16 ± 0.04 |
| Phosphorus (mmol/l) | 1.45 ± 0.05                                     | 1.20 ± 0.04 |

**Discussion.** The previous studies have reported an important role of calcium homeostasis in CKD progression [1-4] and pointed out its significant disorders in patients with digestive disorders [12-14]. The present study aimed to investigate blood calcium and phosphorus levels, concentrations of calcium-regulating hormones, and urinary calcium in patients with early-stage CKD depending on the presence of MAS.

Our results showed that the CKD patients with MAS had significant changes in calcium metabolism compared with the patients without MAS. The severity of these disorders was higher among the patients with CKD stage 3 compared with those with CKD stages 1-2. No changes in serum phosphate levels were found in any of the patient groups. Changes in parathyroid hormone and osteocalcin with some manifestations of osteoporosis, which were confirmed radiologically, in our opinion, are primarily due to combined renal pathology with impaired renal calcium absorption. The obtained results have been demonstrated by other authors in patients with pancreatitis and other gastrointestinal disorders [10, 11, 14, 15]. Calcium levels in daily urine were reduced among Groups III and IV patients, while blood concentrations of calcitonin and phosphorus did not change in all examined CKD patients, which contradicts some published studies [15-17]. In our opinion, it could be associated with calcium and active vitamin D prescription in patients with CKD stage 3.

Moreover, in the present study, we demonstrated a significant decrease in serum calcium levels in CKD patients with severe morphological changes in the intestinal mucosa. It should be noted, that there was no overt morphological lesion of the intestine since MAS

was the result of chronic pancreatitis in almost all examined patients [7-9].

The present study has several limitations. First, the cross-sectional observational design of the study and a relatively small sample size limits the causal relationship between the results. Second, we were not able to analyze the prescribing medicaments that might clarify the lack of difference in the studied indicators.

**Conclusions.** Pathological changes in calcium metabolism were observed in patients with CKD and MAS. The severity of these disorders was higher in patients with CKD stage 3. Changes in parathyroid hormone and osteocalcin with some manifestations of osteoporosis, in our opinion, are primarily associated with combined renal pathology with impaired absorption of calcium by the kidneys. MAS in CKD patients is serious comorbidity that requires further large-scale studies.

**Funding sources.** No funding to declare.

**Declarations of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Author Contributions:

**L. Zub:** provided the conception and design of the study;

**A. Shkarutyak:** provided acquisition of data, analysis, and interpretation of the data, drafted the article, revised and final approval to be submitted;

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

**V. Vivsyanik:** provided the critically manuscript revision and gave final approval of the manuscript final version.

#### References:

1. *Dudka RV.* Digestive status in patients with complicated forms of chronic pancreatitis. Medical perspectives. 2004;1:57-60. [In Ukrainian].
2. *Misselwitz B, Pohl D, Frhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M.* Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J. 2013;1(3):151-159. doi: 10.1177/2050640613484463.
3. *Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R.* Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016.18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
4. *Neiko EM,* editor. Internal Medicine. Maldigestion and malabsorption syndrome. Kyiv; 2009. [In Ukrainian].
5. *Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, et al.* Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronicdiarrhea-definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(1):6-25. doi: 10.1111/jgh.12392.
6. *Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH.* Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol and Hepatol. 2017;15(2):182-193. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.028.
7. *Klyaritskaya IL, Rabotjagova YS.* New risk factors developing chronic pancreatitis. Crimean Therapeutic Journal. 2012;2:1-7. [In Russian].
8. *Anokhina GA, Lopukh IYa, Korulya IA.* Chronic pancreatitis, comorbid with diseases of the small intestine. Which enzyme preparation to choose? Health of Ukraine of the 21st century. [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 15];22:36-37. Available from: [http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU\\_22\\_2021/ZU\\_22\\_2021\\_st36-37.pdf](http://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_22_2021/ZU_22_2021_st36-37.pdf) [In Ukrainian].
9. *Babinets LS, Nazarchuk NV.* Pancreas, chronic pancreatitis and trophological insufficiency: etiological, pathogenetic and clinical aspects. Health of Ukraine. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 15];5. Available from: <https://health-ua.com/>

- article/4510-pdshlunkova-zaloza-hronchnij-pankreatit--trofologchna-nedostatnst-etologchn [In Ukrainian].
10. *Golovach IYu.* Disorders of Bone Mineral Density and Secondary Osteoporosis in Pathology of Hepatobiliary System and Gastrointestinal Tract: at the Crossing of Problems. *Pain. Joints. Spine.* 2012;3:49-53. doi: 10.22141/2224-1507.3.07.2012.82648. [In Russian].
  11. *Pasiyeshvili LM.* Role of chronic pancreatitis in impairment of bone metabolism and development of osteoporosis. *Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Dental Academy.* 2016;4:167-170. [In Russian]
  12. *Ivanov DD.* Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Kidneys.* 2012;2:58-65. doi: 10.22141/2307-1257.0.2.2012.176615. [In Russian].
  13. *Ivanov DD.* Lectures on Nephrology. Donetsk; 2010. 200 p. [In Russian]
  14. *Jama S, Spiegel DM.* Bone-Intestinal-Vascular-Renal Axis: Modeling and Managing Calcium & Phosphorus Disturbances in Chronic Kidney Disease. *CME/CE.* [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 19]. Available from: [https://www.medscape.org/viewarticle/770042?src=0\\_mp\\_cmenl\\_0](https://www.medscape.org/viewarticle/770042?src=0_mp_cmenl_0)
  15. *Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolo P, Malmusi G, Santoro A.* Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):883–891. doi: 10.2215/CJN.07810910.
  16. *Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, He J. et al.* Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011;305(23):2432–2439. doi: 10.1001/jama.2011.826.
  17. *Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ, et al.* Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension.* 2011;58(6):1021–1028. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179135.



## 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

Meral Mese, Serap Yadigar, Ergün Parmaksız

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.06

### Morphological pattern of non-diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients

University of Health Sciences, Kartal Dr Lütfi Kırdar Training Hospital, Istanbul, Turkey

### Citation:

Mese M, Yadigar S, Parmaksız E. Causes of non-diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 38-44. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.06.

**Abstract.** *The aim of this study was to evaluate the contribution of kidney biopsy performed with an appropriate indication to diagnosis and treatment in diabetic patients with nephropathy.*

*Methods:* In this retrospective study 32 type 2 diabetes patients who underwent kidney biopsy in a single center between 2012-2019 were included. Kidney biopsy indications were determined as patients with diabetes without diabetic retinopathy and with proteinuria above 1 g/day.

*Results:* Diabetic (DN) and non-diabetic (NDN) nephropathies were diagnosed with renal biopsy. In 14 (43.7%) of 32 patients, NDN was reported in histopathological evaluation. Membranous nephropathy was detected in 4 of these patients, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in the other 4 patients, light chain disease in 2 patients, IgA nephropathy in 2 of the patients, minimal change nephropathy in another patient, and finally AA amyloid in one patient. NDRD seen superimposed on DN (DN + interstitial nephritis and DN + FSGS) was observed in 2 patients. DN was detected in 16 (50%) of 32 type 2 diabetic patients.

*Conclusion:* Kidney biopsy in patients with type 2 diabetes is an important tool for diagnosing NDN, choosing the right treatment tactics and determining kidney prognosis.

**Keywords:** *diabetic nephropathy, non-diabetic nephropathy, kidney biopsy, glomerulonephritis, proteinuria.*

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

© Mese M., Yadigar S., Parmaksız E., 2022.

Correspondence should be addressed to Serap Yadigar: [serapsert2000@yahoo.com](mailto:serapsert2000@yahoo.com)



### Article history:

Received December 06, 2021

Received in revised form  
December 17, 2021

Accepted January 03, 2022

© Меше М., Ядігар С., Пармаксиз Е., 2022

УДК 616.61-008.6:616.379-008.64]-085-037

Мерал Месе, Серап Ядігар, Ергун Пармаксиз

## Морфологічний патерн недиабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу

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

**Резюме.** Метою цього дослідження було оцінити внесок біопсії нирки у діагностику та лікування хворих на цукровий діабет з нефропатією.

**Методи.** У це ретроспективне дослідження було включено 32 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу, яким була проведена біопсія нирки в одному центрі в період з 2012 по 2019 роки. Показаннями до біопсії нирки були цукровий діабет без діабетичної ретинопатії та протеїнурія понад 1 г/добу.

**Результати:** Діабетична (ДН) та недиабетична (НДН) нефропатії були діагностовані за допомогою біопсії нирки. У 14 (43,7%) із 32 пацієнтів під час гістопатологічного дослідження виявлено NDN. Мембранозна нефропатія була діагностованою у 4 пацієнтів, фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) - у 4 пацієнтів, хвороба легких ланцюгів у 2 пацієнтів, IgA нефропатія у 2 пацієнтів, нефропатія мінімальних змін у 1 пацієнта та AA амліїдоз у 1 пацієнта. Подвійний патерн НДН та ДН (ДН + інтерстиційний нефрит та ДН + ФСГС) спостерігався у 2 пацієнтів. ДН виявлено у 16 (50%) із 32 хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Висновки.** Біопсія нирки у хворих на цукровий діабет 2 типу є важливим інструментом діагностики НДН, вибору правильної тактики лікування та визначення прогнозу.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, недиабетична нефропатія, біопсія нирки, гломерулонефрит, протеїнурія.

**Introduction.** Diabetes is a global epidemic disease and the number of patients worldwide is growing rapidly. Currently, there are about 500 million people affected by diabetes mellitus worldwide. It is expected that by the year 2045, this number will have increased to about 693 million. Diabetic nephropathy (DN) is one of the major complications of diabetes [1]. In addition, diabetic nephropathy is the most common cause of chronic kidney failure and end-stage kidney disease in the world. Despite improvements in the follow-up of diabetic patients, the frequency of DN has not decreased in the last 30 years [2].

Early developing proteinuria (<5 years), rapid impairment of kidney function, impaired kidney function without distinct proteinuria, and detection of active urine sediment incompatible with the nature of DN should suggest the presence of non-diabetic nephropathy (NDN). In addition, age, absence of retinopathy, microhematuria and subnephrotic proteinuria and short-term history of diabetes suggest the possibility of NDN in type II diabetics, but their effects have varied in various studies [3, 4]. Although kidney biopsy is a gold standard for diagnosis, the biopsy is not performed in most patients since the diagnosis is based on clinical, end-organ damage (retinopathy, neuropathy, pro-

teinuria) and laboratory findings with an ongoing traditional approach. However, although this approach is adequate for type I diabetes, it is not clear for type II. Diabetic kidney disease is known to be clinically and pathologically heterogeneous in these patients. The nature and prevalence of NDN differ in studies. On the other hand, while changes in diabetic nephropathy are irreversible; some non-diabetic nephropathies, such as interstitial nephritis, membranous nephropathy, or minimal change disease, can often be treated. Therefore, it is essential to detect NDN in diabetic patients [5, 6].

Classical diabetic glomerulopathy is characterized by, glomerular basement membrane thickening, endothelial damage, mesangial enlargement and the presence of mesangial nodules and loss of podocytes. However, besides classical glomerulopathy, glomerular lesions and tubulointerstitial disease can also be detected in diabetes. In type 1 diabetes with albuminuria for five years or more, the cause of diabetic kidney disease is most likely diabetic nephropathy while the variety is higher in type 2 diabetics due to the possibility of superimposed or de novo nondiabetic kidney disease. A definitive diagnosis can only be made by kidney biopsy. As a result of many studies, it has been determined that non-diabetic kidney disease is seen between 27- 79% of diabetic patients [7-10].

In general, in the presence of long-standing diabetes, especially if there is retinopathy, it is assumed that the cause of chronic kidney failure is diabetic nephropathy [11]. While the absence of retinopathy in kidney biopsy studies supports possible non-diabetic nephropathy, especially the presence of severe pro-

Serap Yadigar  
serapsert2000@yahoo.com

liferative diabetic retinopathy supports diabetic nephropathy [12–15]. However, there were still many conditions in that DN was not associated with diabetic retinopathy (DR), and the incidence of fundus lesions was inconsistent in different studies [16, 17]. Although the purpose of kidney biopsy is diagnostic, prognostic information could be obtained through the evaluation of the class of glomerular disease and the degree of interstitial fibrosis. In a large study results showed that most of the patients had significant renal dysfunction, with median creatinine of 2.5 mg/dl (IQR, 1.6–4.4) and eGFR 29.1 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> (IQR, 14.5–54.5) at time of biopsy; just over half of the patients had eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. Moreover, the median proteinuria for the entire cohort was in the nephrotic range. NDN was identified in >60% of biopsies: 220 patients with NDN alone and 164 patients with NDN and superimposed renal disease [18].

This study aims to determine the prevalence and independent determinants of NDN in follow-up type II diabetic patients in our center and to determine the effect on prognosis in patients with type 2 diabetes.

**Materials and Methods.** The study was a retrospective case-controlled study of type 2 diabetic patients treated at Kartal Dr. Lutfi Kirdar City Hospital. The study protocol was approved by Kartal Dr L tfi K rdar City Hospital's Ethical Committee (approval no: 2020.514.172.1 approval date: 26.02.2020).

Thirty-two type 2 diabetic patients who underwent kidney biopsy in our hospital between 2012–2019 were included in the study. Type 2 diabetic patients who have proteinuria of 1gr> day without any diabetic retinopathy were included in the study. Exclusion criteria were as follow: insufficient medical data, unqualified biopsy material, presence of diabetic retinopathy without any signs of superimposed glomerular disease (rapidly increase in creatinine level, ANCA seropositivity and persistent hematuria), stage 4 or 5 kidney failure, and patients with a kidney transplant.

Demographic data of patients, clinical information (duration of diabetes, accompanying diseases, e.g. hypertension, coronary artery disease, type of antidiabetic medication), laboratory test results (level of proteinuria in 24 hrs urine, presence of hematuria in urine, blood urea, creatinine, albumin, hemoglobin A1c levels) were gathered. Diabetic retinopathy was assessed by a specialist ophthalmologist.

All renal biopsy samples were evaluated by a nephropathologist with standard light microscopy and

immunofluorescence. Electron microscopy (EM) is not routine in our center, thus it is not used for diagnosis. The pathological diagnostic criteria of diabetic nephropathy were thickening of the glomerular basement membrane (> 395nm in women and > 430nm in men) and mesangial enlargement with or without nodular glomerulosclerosis.

**Statistical Analysis.** Groups' gender, application complaint, age of diabetes, insulin requirement, additional diseases, amount of proteinuria, presence of hematuria, urea creatinine, albumin, hemoglobin A1c values are presented as numerical data mean ± standard deviation, median (minimum-maximum) and categorical data number (frequency percentage). Patients were divided into two groups: non-diabetic nephropathy (group1) and diabetic nephropathy (group2) according to kidney biopsy results. The distribution of each group was checked with the Kolmogorov-Smirnov test and histogram. Normally distributed numerical data were compared with the Student t-test and non-normally distributed data were compared with the Mann Whitney U test. Categorical data compared with Pearson Chi-square and Fisher Exact test. P <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were made using the Jamovi program (Version 1.2) [19].

**Results.** In the present study, the number of men and women was equal. The mean age of the patients was 52 years (range, 41–67 years), the duration of diabetes was 10 years (range, 3–16 years), and the mean creatinine values were 1.6 mg/dl (range, 0.64–3.4 mg/dl). In the groups 81% (n = 26) of our patients were using insulin and 34.4% (n = 11) had accompanying coronary artery disease.

In 14 of 32 patients, NDN was reported in histopathological evaluation. Membranous nephropathy was detected in 4 of these patients, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in the other 4 patients, IgA nephropathy in 2 of the patients, and light chain disease in 2 patients, minimal change nephropathy in another patient, and finally AA amyloid in one patient. NDRD seen superimposed on DN (DN + interstitial nephritis and DN + FSGS) was observed in two patients. These 2 patients were included in the NDN group during statistical analysis. In our study totally 16 of 32 patients were shown to have NDN (NDN Group). The rest of the 16 patients were named as DN Group.

Demographic and clinical and laboratory features according to the groups are given in Table 1.

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of nephrotic and non nephrotic groups

|               | Nondiabetic nephropathy |                     | Diabetic nephropathy |                     | P     |
|---------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------|
|               | Nephrotic (n=9)         | Non-nephrotic (n=7) | Nephrotic (n=11)     | Non nephrotic (n=5) |       |
| Age           | 52.33 (49-67)           | 53.57(41-62)        | 50.63 (42-63)        | 48.2(44-53)         | 0.589 |
| Diabetes year | 7.2 (5-15)              | 7.71(4-15)          | 13.18 (8-16)         | 12.4 (10-15)        | 0.003 |

Continuation of Table 1

|                  | Nondiabetic nephropathy |                     | Diabetic nephropathy |                     | P     |
|------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------|
|                  | Nephrotic (n=9)         | Non-nephrotic (n=7) | Nephrotic (n=11)     | Non nephrotic (n=5) |       |
| HbA1c            | 7.07 (5.9-9.5)          | 7.9 (7.9-10)        | 7.8 (5.7-8.8)        | 8.6 (6.6-11)        | 0.133 |
| Creatinin(mg/dl) | 1.32 (0.6-2.6)          | 1.72 (0.8-1.2)      | 1.9 (0.9-3.1)        | 1.78 (0.7-2.4)      | 0.246 |
| Albumin(gr/L)    | 3.81 (3.1-4.4)          | 3.91 (3.5-4.6)      | 3.51(3.2-3.8)        | 3.76(3.4-4.1)       | 0.089 |

Student t-test and Mann Whitney U test were used to compare the groups.

Among the parameters evaluated HbA1c levels ( $p < 0.015$ ) and the duration of diabetes ( $p < 0.01$ ) were higher in the DN group. Also, the mean serum albumin level was lower in the DN group ( $p = 0.027$ ). There was

no statistically significant difference between the groups according to the other data ( $p > 0.05$ )

Both groups were subgrouped as nephrotic and non-nephrotic proteinuria and evaluated separately (Table 2).

Table 2

### Clinical and laboratory characteristics of diabetic and nondiabetic nephropathy groups

|                                   | Total        | Diabetic     | Nondiabetic | p      |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------|
| Age                               | 51.375±6.676 | 50.294±5.966 | 52.60±7.613 | 0.345  |
| Gender(male), n (%)               | 16 (50)      | 10 (62.5)    | 6 (37.5)    | 0.157  |
| Diabetes time, (year)             | 10.19±4.295  | 13.5 (8-16)  | 6 (3-15)    | <0.001 |
| nsulin use, n (%)                 | 17 (53.1)    | 10 (62.5)    | 7 (43.8)    | 0.288  |
| Oral antidiabetic drug use, n (%) | 15 (46.9)    | 7 (41.2)     | 8 (53.3)    | 0.78   |
| HbA1c (%)                         | 7.775±1.284  | 8.282±1.195  | 7.2±1.172   | 0.015  |
| Coronary a. disease n (%)         | 11 (34.4)    | 7 (43.8)     | 4 (25)      | 0.264  |
| Thyroid dysfunction n(%)          | 11 (34.4)    | 7 (43.8)     | 4 (25)      | 0.264  |
| Dialysis need, n (%)              | 7 (21.9)     | 5 (31.3)     | 2 (12.5)    | 0.394  |
| Proteinuria (g/24h)               | 4.334±1.883  | 4.500±2.193  | 4.186±1.615 | 0.645  |
| Hematuria n (%)                   | 26 (81.3)    | 12 (75)      | 14 (87.5)   | 0.654  |
| Creatinin (mg/dl)                 | 1.682±0.734  | 1.800±0.730  | 1.549±0.739 | 0.343  |
| Total protein (g/l)               | 6.834±0.335  | 6.859±0.264  | 6.807±0.409 | 0.668  |
| Albumin (g/l)                     | 3.725±0.377  | 3.588±0.254  | 3.880±0.439 | 0.027  |

Kruskal Wallis test was used to calculate p-values.

The longest diabetes duration and the highest creatinine values were found in the nephrotic DN group. Contrary to this, the mean HbA1c level was higher in the non-nephrotic DN group. The lowest duration of diabetes, the lowest mean HbA1c values and the lowest mean creatinine values were found to be in the nephrotic NDN group.

While patients in the isolated DN group received conservative treatment, patients in the NDN group were treated according to the underlying disease. During the follow-up period, 5 patients in the DN group and 2 patients in the NDN group needed dialysis. Two patients in the NDN group and 1 patient in the DN group passed away. The follow-up of other patients continues in the nephrology outpatient clinic.

**Discussion.** Information on NDN development mechanisms is inadequate and speculative. Recent pieces of information suggest that hyperglycemia, glycolysis end products, immune complexes, and biochemical changes in diabetes activate kidney cells by causing increased cell adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines through protein kinase [20]. Some proteins that have been altered in diabetes have the potential to trigger inflammation such as oxidized LDL. Immune complexes and glomerular IgG deposits (especially proinflammatory IgG1 and IgG3) were detected in experimental models of diabetes. Exposure to antigenic compounds and glomerular changes may cause an immune reaction in the subepithelial are [21]. However, some authors found no difference in the fre-

quency of NDN in patients with and without diabetes, and argued that glomerulonephritis detected in the diabetic kidney is only a coincidence [22].

It is often made a clinical diagnosis of diabetic nephropathy when diabetic patients have retinopathy and proteinuria. Therefore diabetic patients did not receive renal biopsy until they are suspected to have NDN. Unfortunately, there is no available guideline on which diabetic patient should receive a kidney biopsy. Although DN is generally considered to exist during the development of microalbuminuria in patients with type I diabetes, the probability of having NDN or mixed glomerulopathy should be considered in patients with type II diabetes. Many studies have found a strong relationship between diabetic retinopathy and nephropathy [23]. The presence of diabetic nephropathy in 44-70% of diabetic patients without retinopathy indicates that the likelihood of DN should not be ignored in the absence of retinopathy, but the absence of retinopathy may be a strong indicator of NDN [24]. In our study, patients without diabetic retinopathy were selected and it was noteworthy that the kidney biopsy results in the group with a long duration of diabetes was related to diabetic nephropathy.

In most regression studies, nondiabetic nephropathy was found to be associated with an absence of retinopathy and a short duration of diabetes. Therefore, it will be appropriate to perform a kidney biopsy in this group of patients in order not to skip an underlying non-diabetic glomerular disease. In our study, the detection of 43.75% NDN and 6.25% mixed nephropathy in the biopsy results of type II diabetic patients without diabetic retinopathy supports the importance of biopsy in this group of patients.

The specificity of microscopic hematuria and active urinary sediment for the diagnosis of NDN in the diabetic patient group is 93.1% to 100% and the positive predictive value is 81% to 100%. Some studies have suggested that in typical diabetic glomerulopathy, hematuria can be detected at a rate of 35-78%, so it is not useful for the diagnosis of NDN (26). Dismorphic RBCs in the urine sediment may be more useful than microhematuria for indicating NDRD [25]. In our study, hematuria was found in 12 (75%) of 16 patients in the group with diabetic nephropathy and 14 (87.5%) patients in the NDN group. In addition, the duration and severity of hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertension and proteinuria are also known risk factors for diabetic nephropathy. In a single-center study a diag-

nostic model which may be valuable to physicians- was developed based on logistic regression featuring six variables (ie, anemia, eGFR levels, DR, proteinuria, hypertension, and DM) which can effectively discriminate between DN and NDRD with 93.2% sensitivity and 82.6% specificity [26].

After all, with the latest evidence, the traditional clinical course of diabetes is changing. Studies show that the development of proteinuria and the reduction in eGFR may have independent pathogenesis rather than a consequence. This phenomenon may be caused by the widespread use of drugs that block the renin-angiotensin systems and develop glycemic control [27]. As the traditional clinical course of diabetes continues to change, the prevalence of isolated DN patients with severe proteinuria will decrease, while those with NDN will increase proportionally. As a result, renal biopsy will be considered more intensively in this group. The prognosis of diabetic patients with non-diabetic nephropathy is significantly better than that of patients with diabetes-proven diabetic nephropathy. In patients with isolated DN, the risk of progression to ESRD is between 30 and 60% within 3 years of pathological diagnosis. The risk is less than 10% in NDN cases, whereas it is similar to DN in mixed cases [7]. Since there are no globally accepted diagnostic guidelines, the most accurate approach in this patient group would be to perform intermittent re-evaluation and renal biopsy when necessary [24-28].

The present study has several limitations. Patients with advanced-stage kidney failure without diabetic retinopathy were not included in this study. This group of patients is perhaps the most unlucky group who lost the chance of treatment due to the possibility that the diagnosis of non-diabetic nephropathy was missed. Therefore, a biopsy could be re-evaluated either periodically or when clinical condition changes (e.g; increasing urinary RBC count). Another limitation of our study is the low number of patients. Studies with a broader and larger number of patients may change the traditional approach to diabetic kidney patients in the future.

**Conclusion.** The present study showed that NDN (alone or superimposed with DN) was detected in 50% of 32 diabetic patients without diabetic retinopathy. The nephrologist should consider if NDN is potentially present in diabetic patients and the risk/benefit ratio of biopsy. Kidney biopsy in patients with type 2 diabetes is an important tool for diagnosing NDN, choosing the right treatment tactics and determining kidney prognosis.

## References:

1. International Diabetes Federation (IDF). Eighth Edition 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. 150 s. Available from:
2. [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf).
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. JAMA. 2016;316:602–10. doi: 10.1001/jama.2016.10924.
4. Lin YL, Peng SJ, Ferng SH, Tzen CY, Yang CS. Clinical indicators which necessitate renal biopsy in type 2 diabetes mellitus patients with renal disease. Int J Clin Pract. 2009;63:1167-76. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01753.x.

5. *Kritmetapak K, et al.* Clinical and pathological characteristics of non-diabetic renal disease in type 2 diabetes patients. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):342-347. doi: 10.1093/ckj/sfx111.
6. *Yang Z, Feng L, Huang Y, Xia N.* A Differential Diagnosis Model For Diabetic Nephropathy And Non-Diabetic Renal Disease In Patients With Type 2 Diabetes Complicated With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Sep 30;12:1963-1972. doi: 10.2147/DMSO.S223144.
7. *Grujicic M, Salapura A, Basta-Jovanovic G, Figurek A, Micic-Zrnica D, Grbic A.* Non-Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—11-Year Experience from a Single Center. *Med Arch.* 2019 Apr;73(2):87-91. doi: 10.5455/medarh.2019.73.87-91.
8. *Byun JM, Lee CH, Lee SR, et al.* Renal outcomes and clinical course of nondiabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med.* 2013;28:565-72. doi: 10.3904/kjim.2013.28.5.565.
9. *Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, et al.* Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome. *Ren Fail.* 2015;37:572-5. doi: 10.3109/0886022X.2015.1007804.
10. *Wilfred DC, Mysorekar VV, Venkataramana RS, et al.* Nondiabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a clinicopathological study. *J Lab Physicians.* 2013;5:94-9. doi: 10.4103/0974-2727.119850.
11. *Zhou J, Chen X, Xie Y, et al.* A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1940-5. doi: 10.1093/ndt/gfm897.
12. **KDOQI.** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:S12. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005.
13. *Dong Z, Wang Y, Qiu Q, et al.* Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 121:112-118. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.005.
14. *Li L, Zhang X, Li Z, et al.* Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *J Diabetes Complications.* 2017; 31:114-121. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.024.
15. *Tan J, Zwi LJ, Collins JF, et al.* Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5:e000412. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000412.
16. *Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al.* Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32:97-110. doi: 10.1093/ndt/gfw070.
17. *Kotlarsky P, Bolotin A, Dorfman K.* Link between retinopathy and nephropathy caused by complications of diabetes mellitus type 2. *Int Ophthalmol.* 2015;35:59-66. doi: 10.1007/s10792-014-0018-6.
18. *Umanath K, Lewis JB.* Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:884-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
19. *Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD.* The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1718-1724. doi: 10.2215/CJN.02510213.
20. The jamovi Project (2020).jamovi (version 1.2) (computer software). Available from: <https://www.jamovi.org>.
21. *Lim AK, Tesch GH.* Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm.* 2012: Article ID 146154. doi: 10.1155/2012/146154.
22. *Ghani AA, Al Waheeb S, Al Sahow A, Hussain N.* Renal biopsy in patients with type 2 DM: Indications and nature of the lesions. *Ann Saudi Med.* 2009;29:450-3. doi: 10.4103/0256-4947.57167.
23. *Wilfred DC, Mysorekar VV, Venkataramana RS, Eshwarappa M, Subramanyan R.* Nondiabetic Renal Disease in type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Clinicopathological Study. *J Lab Physicians.* 2013 Jul;5(2):94-9. doi: 10.4103/0974-2727.119850.
24. *Mou S, Wang Q, Liu J, et al.* Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(3):354-359. doi: 10.1016/j.diabres.2009.11.012.
25. *Hsieh JT, Chang FP, Yang AH, Tarng DC, Yang CY.* Timing of kidney biopsy in type 2 diabetic patients: a stepwise approach. *BMC Nephrol.* 2020 Apr 15;21(1):131. doi: 10.1186/s12882-020-01794-w.
26. *Jiang S, Wang Y, Zhang Z, Dai P, Yang Y, Li W.* Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:288-300. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.027.
27. *Yang Z, Feng L, Huang Y, Xia N.* A Differential Diagnosis Model For Diabetic Nephropathy And Non-Diabetic Renal Disease In Patients With Type 2 Diabetes Complicated With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Sep 30;12:1963-1972. doi: 10.2147/DMSO.S223144.

28. *Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, Gesualdo L, De Nicola L.* Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». *J Nephrol.* 2020 Feb;33(1):9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x.
29. *Liu D, Huang T, Chen N, Xu G, Zhang P, Luo Y, et al.* The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients – a retrospective descriptive study. *Peer J.* 2018;6:e4522. doi: 10.7717/peerj.4522.



# 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. Saidakova<sup>1</sup>, L. Startseva<sup>1</sup>, A. Klys<sup>1</sup>, O. Onyskiv<sup>2</sup>,  
V. Hrodzinkiyy<sup>3</sup>, G. Kononova<sup>1</sup>

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

## Features of the prevalence of chronic cystitis among adolescents

<sup>1</sup>State Institution “Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>CNCE Ternopil Communal Hospital N2, Ternopil, Ukraine

<sup>3</sup>Ivano – Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivan – Frankivsk, Ukraine

## Citation:

Saidakova N, Startseva L, Klys A, Onyskiv O, Hrodzinkiyy V, Kononova G. Features of the prevalence of chronic cystitis among adolescents. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 45-50. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.07.

**Abstract.** *The present study aimed to assess the dynamics of the incidence, and prevalence of chronic cystitis in adolescents of both sexes in a comparative regional aspect in Ukraine.*

**Methods.** *Data from official statistics for 2013-2017 were used. Incidence and prevalence indicators are presented in a comparative aspect by sex and administrative categories of Ukraine.*

**Results.** *It was found that with higher rates among girls, the growth rate of morbidity and prevalence among boys is much higher.*

**Conclusions.** *Territorial features have been identified and those that require the primary attention of specialists to make appropriate decisions.*

**Keywords:** *chronic cystitis, prevalence, morbidity, adolescents, boys, girls.*

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

© N. Saidakova, L. Startseva, A. Klys, O. Onyskiv, V. Hrodzinkiyy, G. Kononova, 2022.

Correspondence should be addressed to Nataliia Saidakova: [urol.epid@gmail.com](mailto:urol.epid@gmail.com)



## Article history:

Received November 30, 2021

Received in revised form  
December 5, 2021

Accepted December 7, 2021

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

УДК 616.62-002.2-053.7

Н.О. Сайдакова<sup>1</sup>, Л.М. Старцева<sup>1</sup>, А.Л. Ключ<sup>1</sup>, О.О. Ониськів<sup>2</sup>,  
В.І. Гродзінський<sup>3</sup>, Г.Є. Кононова<sup>1</sup>

## Особливості розповсюдженості хронічного циститу серед підлітків

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП Тернопільська комунальна лікарня №2, м. Тернопіль, Україна

<sup>3</sup>Івано – Франківська обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

**Резюме.** Виходячи із мети роботи - оцінити динаміку захворюваності, поширеності хронічного циститу у підлітків обох статей в порівняльному регіональному аспекті до загальноукраїнських. Відповідно був використаний первинний матеріал.

**Методи.** В роботі представлений порівняльний аналіз (за 2013 – 2017 рр.) захворюваності та поширеності хронічного циститу серед підлітків обох статей в Україні на підставі даних офіційної звітності. Вивчалися інтенсивні коефіцієнти в розрахунку на 10 тис. відповідного населення та абсолютні величини в розрізі п'яти регіонів країни, областей, що входять до їх складу, та м. Києва.

**Результати.** Виявлено зростання захворюваності та поширеності патології серед юнаків та дівчат при більшому темпі приросту першої (на 30% проти 8,1% до 1,3 та 4,0 на 10 тис. у 2017 р.), на тлі інтенсивного процесу серед юнаків (на 42,0% та 22,2% проти 20,0% та 6,1% відповідно) та вищих величин серед дівчат (до 2,2 та 6,9 проти 0,4 та 1,2 серед юнаків відповідно). У 2017 р. на обліку перебувало 432 підлітків з хронічним циститом, що на 7,5% менше, ніж у 2013 р., 30% з них припадало на випадки з вперше встановленим діагнозом; доля дівчат становила 84 – 86%.

**Висновок.** Доведено зростання поширеності патології в усіх регіонах, за винятком Південного та м. Києва, захворюваності – в Західному, Центральному, Південно-Східному. Виявлені області, що формують ситуацію за високими показниками та мають тенденцією до зростання, як серед юнаків так й дівчат.

**Ключові слова:** хронічний цистит, поширеність, захворюваність, підлітки, юнаки, дівчата.

**Introduction.** Urinary tract infections are considered to be the most common bacterial infection worldwide [1-3]. Among the urinary system diseases in children, urinary tract infections appear most often [2, 4]. Their spread is of interest in connection with frequent recurrences and the development of complications in a form of pyelonephritis [5, 6]. As a result, this group of diseases is in the first place in the structure of nephropathy in children and is 77 – 80% of all cases of hospitalizations [2, 4]. A precondition for the development of the situation should be cystitis which takes the chronic form without proper treatment and become its starting moment [7]. That is why just chronic cystitis in children acquires medical and social significance. Its peculiarity increases in adolescents because, according to the literature,  $\frac{3}{4}$  children of the older group are diagnosed with structural changes in the urinary tract on the background of aggressive course in children of early age groups that accompany common somatic diseases [2, 7]. The relevance of studying the dynamics of the epidemiological process of chronic cystitis increases if we add to the above data the fact that the birth rate in Ukraine, according to

official statistics, 2013 to 2017 decreased by 15.3% (from 11.1 to 9.4 by 100 thousand people), but children aged 15 – 17 years at the same time decreased by 21.1% (from 1.3697 to 1.080.070, respectively). Information on individual administrative territories in terms of all-Ukrainian trends is important in terms of making targeted effective medical and social decisions.

In this regard, **this study aimed** of the work is to assess the dynamics of the incidence, and prevalence of chronic cystitis in adolescents of both sexes in a comparative regional aspect to the all-Ukrainian.

**Materials and Methods.** There was collected and summarized in a comparative aspect the information on the incidence and prevalence of chronic cystitis in adolescents of both sexes in Ukraine from 2013 to 2017 based on data from the State Statistics Service and official reports of medical institutions of the Ministry of Health. The maximum and minimum indicators of frequency of the specified processes on 10 thousand of the corresponding population, and also absolute values as a whole on Ukraine and its separate territories (regions, areas) were defined. In case of the need to compare the data in their context for the study period, the average values with the standard error were calculated. In the analysis of indicators, the classical approach of estimating variation series was used. The student's criterion was used to determine the difference between the two statistical populations.

Наталія Сайдакова  
urol.epid@gmail.com

**Results.** The study of the data of the five-year analysis of intensive coefficients per 10 thousand of the relevant population (hereinafter, for convenience, their specific values are given) the prevalence and incidence of chronic cystitis (CC) in adolescents in Ukraine showed their growth, both among young people and girls. In particular, the growth rate is 3.7 times higher in the case of morbidity (30% vs. 8.1% in prevalence); in 2017, their levels were 1.3 and 4.0 against 1.0 and 3.7 for five consecutive years. This feature is inherent in persons of both sexes. Namely: the rate of increase in the incidence rate of boys twice and girls was 3.6 times higher than the prevalence (42.8% vs. 20.0% and 22.2% vs. 6.1%, respectively). As a result, in 2017 the incidence rates were 0.4 and 2.2 among boys and girls, respectively, against 0.28 and 1.8 in 2013; prevalence was 1.2 and 6.9 against 1.0 and 6.5, respectively.

In addition, it is obvious that in both cases among girls the levels are significantly higher. Thus, in the case of morbidity of 5.5 times (2.2 vs. 0.4 among young men), a prevalence of 5.7 times (6.9 vs. 1.2), i.e. in the first and second cases, the overall picture in the country is formed on their scores. In addition, the data on the predominance of the rate of increase in morbidity put before the health authorities an urgent need to prevent the development of lower urinary tract infections. Although this applies more to girls, the more intensive increase in the disease among boys (by 42.8% against 22.2% of girls) also attracts attention.

To objectify the assessment of the dynamics of these processes by region, taking into account the relatively wide variability of time series, in the regions that are part of them, the average values for each with a standard error were determined (Table 1 and Table 2).

Table 1

**Dynamics of levels of prevalence of chronic cystitis among adolescents, taking into account gender (10 thousand people); M ± SD**

| Regions   | Teens   |          | Boys     |           | Girls   |           |
|-----------|---------|----------|----------|-----------|---------|-----------|
|           | 2013    | 2017     | 2013     | 2017      | 2013    | 2017      |
| Western   | 2,7±0,7 | 4,4±1,4  | 0,72±0,2 | 1,2±0,2*  | 4,6±1,0 | 7,8±8,9   |
| Central   | 3,8±0,9 | 5,2±0,6* | 0,9±0,2  | 1,76±0,2* | 7,5±1,9 | 10,0±1,4* |
| Northeast | 4,1±0,7 | 4,8±1,1  | 1,1±0,3  | 1,1±0,5   | 6,2±1,2 | 6,8±0,5   |
| Southeast | 3,0±0,3 | 3,5±1,1  | 1,5±0,4  | 1,2±0,2   | 5,0±0,5 | 6,0±1,9   |
| Southern  | 3,4±1,1 | 3,0±0,7  | 1,4±0,6  | 0,9±0,2   | 2,5±1,8 | 5,0±1,5   |
| Kyiv      | 10,4    | 8,6      | 1,89     | 2,5       | 19,0    | 15,1      |
| Ukraine   | 3,7     | 4,0      | 1,0      | 1,2       | 6,5     | 6,9       |

\*The difference between the indicators is significant between the years;  $p < 0.05$ .

Table 2

**Dynamics of chronic cystitis incidence rates among adolescents based on gender (10 thousand people); M ± SD**

| Regions   | Teens    |           | Boys     |           | Girls   |          |
|-----------|----------|-----------|----------|-----------|---------|----------|
|           | 2013     | 2017      | 2013     | 2017      | 2013    | 2017     |
| Western   | 0,5±0,2  | 2,0±0,8*  | 0,1±0,08 | 0,5±0,08* | 0,8±0,4 | 3,4±1,5* |
| Central   | 1,6±0,7  | 2,0±0,5   | 0,4±0,09 | 0,8±0,2*  | 1,3±0,3 | 2,0±0,5  |
| Northeast | 0,9±0,04 | 0,7±0,05  | 0,4±0,03 | 0,3±0,02* | 1,4±0,5 | 1,2±0,1  |
| Southeast | 0,8±0,2  | 1,2±0,5*  | 0,4±0,2  | 0,6±0,1   | 1,2±0,1 | 1,9±0,8  |
| Southern  | 0,6±0,1  | 0,2±0,07* |          |           | 1,2±0,3 | 0,3±0,1* |
| Kyiv      | 3,8      | 1,3       | 0,81     |           | 6,9     | 2,6      |
| Ukraine   | 1,0      | 1,3       | 0,28     | 0,4       | 1,8     | 2,2      |

\* The difference between the indicators is significant between the years;  $p < 0.05$ .

As can be seen from Table 1, an increase in prevalence was observed, except for the South, in four regions of Ukraine and the city of Kyiv, but only in the Central was it significant. Higher indicators than the average Ukrainian were in the Central ( $5.2 \pm 0.6$ ), North-Eastern ( $4.8 \pm 1.1$ ), Western ( $4.4 \pm 1.4$ ) regions and the capital 8.6. The revealed peculiarity of the sex

was not only in the generally higher rates among girls, but also in their growth in all regions except the capital. Among young people, this process was probable only in the Western, and Central regions and the capital during stabilization in the North-East and had the opposite character in the South-East and South. When analyzing the magnitude of the prevalence and dynamics of

changes in the oblasts of the regions, attention is drawn to the Western – Lviv (in 2017 7.2 against 3.3 in 2013), Chernivtsi (12.9 vs. 6.3); in Central – Vinnytsia (7.3 vs. 3.1), Kyiv (5.5 vs. 3.5), Cherkasy (4.9 vs. 2.8); in the North-East – Chernihiv (7.6 vs. 5.2), Sumy (3.7 vs. 2.4); in the South-East – Dnipropetrovsk (3.8 vs. 3.5), Luhansk (9.4 vs. 3.4); Kherson (4.6 vs. 5.8) and Kyiv (8.6 vs. 10.4, respectively) stand out for their high performance. In some cases, these areas coincide in the similarity of changes among boys and girls. That is, 10 regions of Ukraine and the capital need heightened attention for the adoption and implementation of appropriate clinical and organizational measures.

Analysis of the dynamics of registered, including newly detected cases of chronic cystitis in Ukraine in adolescents based on gender is of interest, as noted, in terms of assessing the quality of diagnosis and treatment of its acute form, which in terms of individual areas during decentralization is of particular importance for making managerial and clinical and organizational decisions. The pathology also attracts attention as a

separate independent disease, the recurrent nature of which, with the frequency of serious complications in the form of, for example, most often pyelonephritis, is an important medical and social problem. Its actualization is determined by the age period of the contingent. Over the last five years of official statistical reporting (2013-2017), the number of registered adolescents with CC has decreased by 7.5% to 432 people. While maintaining the predominance of girls among them, which accounted for 84 – 86%, it was they who decreased by 9% with the growth (1.5%) of sick boys; in 2017, there were 363 and 69, respectively. Every third of them (30 – 31.5%) was diagnosed for the first time. In total, such cases were practically unchanged – 136 patients, most of whom were girls – 117 and 114 in 2013 and 2017 ( $86.0 \pm 2.9$  and  $83.8 \pm 3.1\%$ ,  $p < 0.05$ ). A significant decrease was observed against the background of the tendency to increase the number of young people (by 15.8%) from 19 to 22 patients. The presented data together with other important information are illustrated in Table 3 and Table 4.

Table 3

#### Dynamics of the number of patients with chronic cystitis in adolescents, taking into account gender

| Regions   | Teens |       |      |       | T<br>п/з<br>% | Boys |       |      |       | T<br>п/з<br>% | Girls |       |      |       | T<br>п/з<br>% |
|-----------|-------|-------|------|-------|---------------|------|-------|------|-------|---------------|-------|-------|------|-------|---------------|
|           | 2013  |       | 2017 |       |               | 2013 |       | 2017 |       |               | 2013  |       | 2017 |       |               |
|           | абс.  | %     | абс. | %     |               | абс. | %     | абс. | %     |               | абс.  | %     | абс. | %     |               |
| Western   | 91    | 19,5  | 128  | 29,9  | +40,7         | 13   | 19,1  | 17   | 24,6  | +30,8         | 78    | 19,5  | 111  | 30,6  | +42,3         |
| Central   | 87    | 18,6  | 99   | 23,0  | +13,8         | 10   | 14,7  | 17   | 24,6  | +70,0         | 77    | 19,3  | 82   | 22,6  | +6,5          |
| Northeast | 45    | 9,6   | 40   | 9,2   | -11,1         | 6    | 8,8   | 5    | 7,2   | -16,7         | 39    | 9,8   | 35   | 9,6   | -10,2         |
| Southeast | 128   | 27,4  | 81   | 18,7  | -36,7         | 23   | 33,8  | 17   | 24,6  | -26,1         | 105   | 26,3  | 64   | 17,6  | -39,0         |
| Southern  | 40    | 8,5   | 30   | 7,0   | -25,0         | 9    | 13,2  | 5    | 7,2   | -44,4         | 31    | 7,8   | 25   | 6,9   | -19,4         |
| Kyiv      | 76    | 16,3  | 54   | 12,5  | -29,0         | 7    | 10,3  | 8    | 11,6  | +14,3         | 69    | 17,3  | 46   | 12,7  | -33,3         |
| Ukraine   | 467   | 100,0 | 432  | 100,0 | -7,5          | 68   | 100,0 | 69   | 100,0 | +1,5          | 399   | 100,0 | 363  | 100,0 | -9,0          |

Table 4

#### Dynamics of the number of newly diagnosed patients with chronic cystitis among adolescents, taking into account gender

| Regions   | Teens |       |      |       | T<br>п/з<br>% | Boys |       |      |       | T<br>п/з<br>% | Girls |       |      |       | T<br>п/з<br>% |
|-----------|-------|-------|------|-------|---------------|------|-------|------|-------|---------------|-------|-------|------|-------|---------------|
|           | 2013  |       | 2017 |       |               | 2013 |       | 2017 |       |               | 2013  |       | 2017 |       |               |
|           | абс.  | %     | абс. | %     |               | абс. | %     | абс. | %     |               | абс.  | %     | абс. | %     |               |
| Western   | 25    | 17,0  | 55   | 40,4  | +120          | 4    | 21,0  | 7    | 31,8  | +75           | 19    | 16,2  | 48   | 42,1  | +152,6        |
| Central   | 35    | 25,7  | 38   | 28,0  | +8,6          | 2    | 10,5  | 8    | 36,4  | +300          | 33    | 28,2  | 30   | 26,3  | -9,0          |
| Northeast | 10    | 7,4   | 6    | 4,4   | -40,0         | 2    | 10,5  | 1    | 4,5   | -50,0         | 8     | 6,8   | 5    | 4,4   | -37,5         |
| Southeast | 33    | 24,3  | 27   | 19,8  | -18,2         | 8    | 42,1  | 6    | 27,3  | -25,0         | 25    | 21,4  | 21   | 18,4  | -16,0         |
| Southern  | 7     | 5,1   | 2    | 1,5   | -71,4         | -    | -     | -    | -     | -             | 7     | 6,0   | 2    | 1,7   | -71,4         |
| Kyiv      | 28    | 20,6  | 8    | 5,9   | -71,4         | 3    | 15,8  | -    | -     | -             | 25    | 21,4  | 8    | 7,0   | -68,0         |
| Ukraine   | 136   | 100,0 | 136  | 100,0 | -             | 19   | 100,0 | 22   | 100,0 | +15,8         | 117   | 100,0 | 114  | 100,0 | -2,6          |

The results of the comparative analysis of the tables reveal the general situation in the country. As can be seen, in three of its regions (Northeast, Southeast, South) and the capital, there was a decrease in adolescents with CC, both among all registered and with a new

diagnosis. Its pace, except for the South-Eastern region, is higher than the first. In the Western and Central regions there was an increase in these and other cases, and in the West, with three times more intensity, falling ill for the first time (120% vs. 40.7% of all). This nature

of the dynamics of indicators in the regional aspect is similar for patients of both sexes. Some differences are in the pace of their change. A significant increase in sick adolescents in the Western and Central regions, an uneven decrease in the indices of the other three and the capital affected the structure of their territorial distribution. Thus, if in 2013 most patients were registered in the South-Eastern region (27.4%), then in the Western (19.5%) and Central (18.6%), in 2017 their sequence changed in the following order: Western (29.3%), Central (23.0%) and South-Eastern (18.7%). As before, the other three places in the corresponding sequence were occupied by the capital (12.5%), Northeast (9.2%) and Southern (7.0%) regions. As for the distribution of newly detected cases, in 2013 the first three belonged to the Central (25.7%), South-Eastern (24.3%) regions and Kyiv (20.6%), while in 2017 respectively Western (40.4%), Central (28.0%) and South-Eastern (19.8%). There were 3.5 times fewer of them in Kyiv, which lost its third place and moved to fourth. It should be noted that the above structure with the dynamics of its changes completely coincides with that among girls, which is quite logical taking into account their superiority.

**Discussion.** Analysis of the five-year study of the official statistic reports testified to the growth of readings on morbidity and prevalence of chronic cystitis (CC) among the teenagers in Ukraine by 30.0% and 8.1%; in 2017 they were 1.3 and 4.0 per 10 thousand, respectively. The process was more intensive in youths (by 42.8% and 20.0% against 22.2% and 6.1% in girls, respectively), but the levels of morbidity and prevalence were less (0.4 and 1.2 against 2.2 and 6.9 per 10 thousand of the respective population). That is, the girls are ill 3 times oftener, this coordinates with the data of the majority of authors [7, 8]. The data on the growth of infection of the urinary system (IUS), in the structure of which CC is one of the leading places, prevail among teenagers [2]. Other authors share the opinion of the dominative place of this pathology among IUS, indicating that its part reaches 60% and in 25% of children with chronic failure of urination is diagnosed CC, 19-20% of them are hospitalized [7, 8]. The study of the informative sources did not show exact data for performing comparative analysis. The presence of information concerning IUS in some works cannot be correct with this aim. With this, we find a reference on the available prevalence of cystitis in the child population, including chronic forms, as the most dangerous from the point of its course and complications [9, 10]. We agree with the authors, that the actuality of chronic inflammation of the urinary bladder takes an important place in the structure of urologic diseases in children, and the problem of diagnostics and treatment, as usual, is rather actual; we think it important to pay attention again to the data of statistic reports used as a source of information that discovers an important aspect of a problem. It is the active dynamic observation the role which is very important nowadays. Along with this, the percentage of teenagers with cystitis under observation was 2.6% in

201, and it was less than in 2016 when it was 4.1%. The situation demands the actualization of family doctors to keep time the control examination of the contingent, to perform prophylactic measures, and, if necessary, following the results of analysis, to employ nephrologists and urologists for consultation with further tactics of treatment. In each region some oblasts actually shape the situation; they focus on more adolescents with CC and newly diagnosed cases. Thus, in the Western region, such are Ivano-Frankivsk, Lviv, and Chernivtsi, wherein in 2017 sick adolescents accounted for 78.1% of all registered; in Central Vinnytsia, Kyiv, Khmelnytsky (73.0%); in the North-East Dnipropetrovsk, Kharkiv (58.0%); in the South - Kherson (43.3%).

Thus, the above data refer to important from the point of view of their value to make the corresponding clinical-organizing, administrative measures, involving local government bodies, and systems of public health, the role of which in the solution of problems on improving the health of the population and, in the first turn, of children, is one of the leading tasks, especially under circumstances of decentralization which gains its prevalence and extends the possibilities of their implementation into clinical practice.

**Conclusions.** It was established that in Ukraine the incidence and prevalence of chronic cystitis among adolescents of both sexes have increased by 30% and 8.1%, respectively, to 1.3 and 4.0 per 10 thousand from 2013 to 2017. The increase in morbidity and prevalence was more intense in boys to 0.4 and 1.2 against 0.28 and 1.0 (by 42.8% and 20.0%), in girls by 22.2% and 6.1% to 2.2 and 6.9 per 10 thousand. The growth rate of the incidence is 3.6 times higher than in girls and twice as high in boys. There were identified regions with high and increasing levels of incidence and prevalence of chronic cystitis among adolescents of both sexes (Western, Central, Northeastern), as well as 9 areas that stand out among others and affect the situation in Ukraine as a whole (Lviv, Chernivtsi, Vinnytsia, Cherkasy, Chernihiv, Sumy, Dnipropetrovsk, Kherson) and Kyiv. Among the total number of adolescents with chronic cystitis, which in 2017 was 432 people, which is 7.5% less than five years in a row, 30% were cases with a first diagnosis, and the percentage of girls was 84 – 86%.

**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.

**L. Startseva:** concept and design of research, formation of conclusions.

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

**O. Onyskiv:** obtaining and analyzing data on the Western region.

**V. Hrodzinskiyy:** work with primary documentation (2013-2017), selection of statistical data.

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

**References:**

1. *Stepanova N.* How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol.* 2022;13:780122. doi: 10.3389/fphar.2022.780122.
2. *Tullus K, Shaikh N.* Urinary tract infections in children. *Lancet.* 2020;395(10237):1659-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30676-0.
3. *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.
4. *Foxman B.* Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9.
5. *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].
6. *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].
7. *Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL.* Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
8. *Saidakova N, Shulyak O, Klys A., Kononova G, Hrodzinskiy 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.
9. *Medvedovskaya NV.* The current state of health of adolescents in Ukraine. *Modern pediatrics.* 2010;6:14 - 16. [In Ukrainian].
10. *Antipkin YG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vygovskaya OV et al.* The health of children is the future of the country. *Child health.* 2018;1(13):11-21. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059. [In Ukrainian].



# 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

I.O. Dudar<sup>1</sup>, O.M. Loboda<sup>1</sup>, S.L. Dudar<sup>3</sup>, V.M. Savchuk<sup>1,2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08

## Chronic inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Citation:

Dudar I, Loboda O, Dudar S, Savchuk V. Chronic inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 51-62. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.08.

**Abstract.** *Our study aimed to establish a possible correlation between parathyroid hormone (PTH) levels and biomarkers of inflammation in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Methods. This observational cross-sectional study involved 108 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. The levels of serum cytokines interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) were determined in all patients. The correlations between the levels of inflammatory mediators on the one hand and the level of PTH on the other were studied. The effects of diabetes, heart failure (HF), fractures, and smoking on the inflammatory status and PTH levels were assessed.*

*Results. The level of IL-1 in patients with diabetes was more than 2 times higher than in patients without diabetes ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in patients with diabetes was more than 3 times higher than in patients without diabetes ( $p < 0.05$ ). The level of TNF-alpha in patients with diabetes was more than 1.5 times higher than in patients without diabetes ( $p < 0.05$ ). The level of PTH was more than 2.4 times higher in patients with diabetes compared with patients without diabetes ( $p < 0.05$ ). The level of IL-1 in patients with HF was 1.7 times higher than that in patients without HF ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in patients with HF was more than 3 times higher than in patients without HF ( $p < 0.05$ ). The level of TNF-alpha did not differ significantly in patients with and without HF. The level of PTH was more than 2.3 times higher in patients with HF compared with patients without HF ( $p < 0.05$ ). The level of IL-1 in patients with fractures was more than 2.8 times higher than in patients without fractures ( $p < 0.05$ ). The level of IL-6 in patients with fractures was more than 3.6 times higher than in patients without fractures ( $p < 0.05$ ). The level of TNF-alpha in patients with fractures was more than 1.5 times higher than in patients without fractures ( $p < 0.05$ ). The level of PTH was more than 2.4 times higher in patients with fractures compared to patients without fractures ( $p < 0.05$ ). Smoking status in our study did not affect the levels of both PTH and inflammatory mediators. A positive correlation between the concentration of IL-6 and serum PTH was found ( $r = 0.7$ ;  $p < 0.001$ ).*

*Conclusions. The presence of chronic inflammation is characteristic of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Proinflammatory cytokine levels are significantly higher in patients with diabetes, HF, and a history of fractures. A positive correlation between the level of IL-6 and PTH may indicate a relationship between the development of secondary hyperparathyroidism and chronic inflammation.*

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, chronic inflammation, interleukin.

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

© I.O. Dudar, O.M. Loboda, S.L. Dudar, V.M. Savchuk, 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: [doctor\\_yelena@ukr.net](mailto:doctor_yelena@ukr.net)

## Article history:

Received April 16, 2022

Received in revised form

April 30, 2022

Accepted April 30, 2022



© Дудар І. О., Лобода О. М., Дудар С. Л., Савчук В. М., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.44]-085

І.О. Дудар, О.М. Лобода, С.Л. Дудар, В.М. Савчук

## Хронічне запалення у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика

**Резюме.** Метою нашої роботи було встановити можливу кореляцію між рівнями паратгормону (ПТГ) і біомаркерами запалення у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ).

**Методи.** Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. До дослідження були залучені 108 гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом. У всіх хворих визначали рівні сироваткових цитокінів інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин альфа (ТНФ-альфа). Проведений аналіз кореляційних зв'язків між рівнями запальних медіаторів з одного боку, та рівнем ПТГ, з іншого. Було оцінено вплив наявності діабету (ЦД), серцевої недостатності (СН), переломів та статусу паління на запальний статус та рівень ПТГ.

**Результати.** Рівні прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$  були підвищеними у досліджуваних хворих. Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 2 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ( $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з ЦД більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету ( $p < 0,05$ ). Рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з ЦД порівняно з таким у пацієнтів без діабету ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з СН в 1,7 разів перевищував такий у пацієнтів без СН ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з СН більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без СН ( $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа достовірно не відрізнявся у пацієнтів з та без СН. Рівень ПТГ був більш ніж в 2,3 рази вищий у пацієнтів з СН порівняно з таким у пацієнтів без СН ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами більш ніж в 2,8 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів ( $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж в 3,6 разів перевищував такий у пацієнтів без переломів ( $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів ( $p < 0,05$ ). Статус паління в нашому дослідженні не впливав на рівень як ПТГ, так і медіаторів запалення. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Для гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ характерним є наявність хронічного запалення. Рівні прозапальних цитокінів достовірно вищі у пацієнтів з ЦД, СН та переломами в анамнезі. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та ПТГ може свідчити про взаємозв'язок розвитку ВГПТ та процесів хронічного запалення.

**Ключові слова:** вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, хронічне запалення, інтерлейкіни.

**Вступ.** У пацієнтів, які лікуються гемодіалізом системне запалення характеризується вираженим запальним статусом та відіграє ключову роль у підвищеній захворюваності та смертності. Багато факторів можуть сприяти активації запалення у даної когорти хворих. Окрім традиційних запальних біомаркерів слід визнати роль оксидативного стресу в підтриманні хронічного запалення у діалітичних хворих. Насправді нирки є одним з найбільш метаболічно активних органів, що робить їх особливо вразливими до окислювальних пошкоджень [1].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з порушенням гомеостазу (втратою) кісткової тканини, що супроводжується розвитком ниркової остеодистрофії, а також судинної та ектопічної кальцифікації та біохімічними порушеннями кальцій-фосфорного метаболізму, та ідентифікується як мінеральні та кісткові порушення при ХХН (ХХН-МКП) [2-4].

Запальний стан, який характерний для ХХН, може бути пов'язаний з рівнем паратгормону (ПТГ). Деякі дослідження показали, що запалення може викликати необоротне окислення залишків метіонін-сульфону в структурі ПТГ. Ці зміни в тривимірній структурі змінюють взаємодію між ПТГ і його рецептором. Однак доступні комерційні набори не здатні розрізняти окислений ПТГ. Таким чином, за наявності хронічного запалення інтерпретація значень сироваткового ПТГ та оцінка тяжкості кісткової та судинної патології може бути ускладнена [5].

Олена Лобода  
doctor\_yelena@ukr.net

З іншого боку, показано, що ПТГ стимулює вироблення інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) остеобластами і клітинами печінки [6, 7]. У свою чергу, ІЛ-6 може модулювати синтез гострофазових білків в печінці [8]. Ці дані дозволили запропонувати призначення вітаміну Д літнім людям для зниження рівнів ІЛ-6 та С-реактивного білка (СРП) у сироватці крові та, можливо, для зниження ризику кісткової патології, зокрема числа переломів, та тромбоемболічних судинних подій [9]. Таким чином, пацієнти з гіперпаратиреозом теоретично можуть мати більш високий рівень ІЛ-6, СРП або фактору некрозу пухлин альфа (ТНФ- $\alpha$ ). Однак попередні дослідження дали суперечливі результати. В деяких дослідженнях виявляли підвищені рівні цих маркерів запалення при гіперпаратиреозі та показали їх кореляцію з маркерами резорбції кісток [10-13], тоді як в інших показана відсутність достовірної різниці в рівнях СРП, ІЛ-6 та лейкоцитів з контрольною групою [14, 15]. Крім того, результати щодо впливу паратиреоїдектомії на субклінічне запалення також були суперечливими. Дослідження показали як зниження [10], так й підвищення [15-17], або відсутність змін [12, 18] рівнів маркерів запалення після паратиреоїдектомії. Таким чином, взаємозв'язок стану хронічного запалення та вторинного гіперпаратиреозу в тому числі і патології кісток є не до кінця ясним та потребує вивчення.

Тому **метою** нашої роботи було встановити можливу кореляцію між рівнями ПТГ і біомаркерами запалення у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ).

**Матеріали та методи:** Це обсерваційне поперечне (одномоментне) дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

До дослідження залучені 108 пацієнтів, які лікувались в КНП «КМЦНтаД», який є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування НЗТ (нирково-замісною терапією) більше 3-х місяців, наявність постійного судинного доступу,  $Kt/V > 1,2$ ; лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год, інформована згода хворого прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вважались: попередня паратиреоїдектомія та стани, які характеризуються високим рівнем запалення, а саме: гемодіаліз із тимчасовим центральним венозним катетером, новоутворення, активна інфекція, яка спричинила госпіталізацію за 15 днів до забору крові, гепатит В або С; відмова пацієнта.

Кожному діалітичному хворому в КНП «КМЦНтаД» щомісяця визначається стандартний біохімічний профіль, який включає сечовину, креатинін сироватки крові; сироваткові рівні загаль-

ного білку, альбуміну, калію, кальцію, фосфату, гемоглобіну, білірубіну, АЛТ, АСТ. Кожні 3 міс. визначався паратгормон, феритин та % насичення трансферину (НСТ).

Додаткового до стандартних методів дослідження у всіх хворих визначали рівні сироваткових цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-альфа.

Вміст в сироватці крові цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-альфа визначали у 108 гемодіалітичних пацієнтів. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору «LabLine-090», використовували тест-системи «NovaTec (Elisa)», «Accu-Bind (Elisa Microwells)», «ELISA (orgentec)». Межі нормальних значень (референтний діапазон) задані виробником тест-систем. Референтні значення ІЛ-1: 0-1 пг/мл, ІЛ-6: 0-0,5 пг/мл, ТНФ-альфа: 0-1 пг/мл.

**Матеріали дослідження** статистично проаналізовані. Використані методи 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. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою кореляційного аналізу і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості  $p < 0,05$ .

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

**Результати.** Загальна характеристика включених у дослідження пацієнтів подана у таблиці 1.

Таблиця 1

## Загальна характеристика хворих

| Показник                            | Значення             |
|-------------------------------------|----------------------|
| Стать (чоловіки, п/%)               | 68/63                |
| Вік, роки                           | 54 [43; 67]          |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 23,5 [22,3; 25,8]    |
| Тривалість НЗТ, міс.                | 36 [22; 65]          |
| Залишковий діурез, мл/добу          | 300 [200; 690]       |
| Коморбідні стани (п/%)              |                      |
| Діабет                              | 27/25                |
| Гіпертензія                         | 104/96               |
| Серцева недостатність               | 35/32                |
| Анемія                              | 101/94               |
| Паління<br>Переломи кісток (стегна) | 32/30<br>20/18       |
| Лабораторні тести                   |                      |
| Гемоглобін, г/л                     | 96 [88; 109]         |
| Загальний білок, г/л                | 66,8 [63,9; 72]      |
| Сироватковий альбумін, г/л          | 38,9 [37,5; 40,8]    |
| Сечовина, ммоль/л                   | 17,8 [16,1; 22,7]    |
| Креатинін, мкмоль/л                 | 734 [638; 849]       |
| Кальцій, ммоль/л                    | 2,3 [2,2; 2,4]       |
| Фосфор, ммоль/л                     | 1,71 [1,44; 2,1]     |
| Паратгормон, пг/мл                  | 479,5 [256,9; 878,6] |
| Ферритин, мкг/л                     | 128 [108; 252]       |
| %НСТ                                | 29 [19; 41]          |
| Калій, ммоль/л                      | 5,1 [5,1; 5,9]       |

Аналіз концентрації прозапальних цитокінів визначив, що вміст ІЛ-1 в сироватці крові був підвищеним у 84 (78%) хворих, тоді як у 24 (22%)

не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-1 було від 0 пг/мл до 13,2 пг/мл (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники рівнів запальних маркерів у діалітичних пацієнтів з ВГПТ

| Показник         | Значення         |
|------------------|------------------|
| ІЛ-1, пг/мл      | 2,95 [1,1; 4,75] |
| ІЛ-6, пг/мл      | 7,3 [4,15; 15]   |
| ТНФ-альфа, пг/мл | 5,6 [4,0; 7,1]   |

Рівень ІЛ-6 в сироватці крові був підвищеним у 101 (94 %) хворих та у 7 (6%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання вмісту ІЛ-6 було від 0 пг/мл до 78,5 пг/мл.

Вміст ТНФ-альфа в сироватці крові був підвищеним у 108 (100 %) хворих. Коливання

вмісту ТНФ-альфа було від 1,9 пг/мл до 12 пг/мл.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ( $r=0,7$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 1).

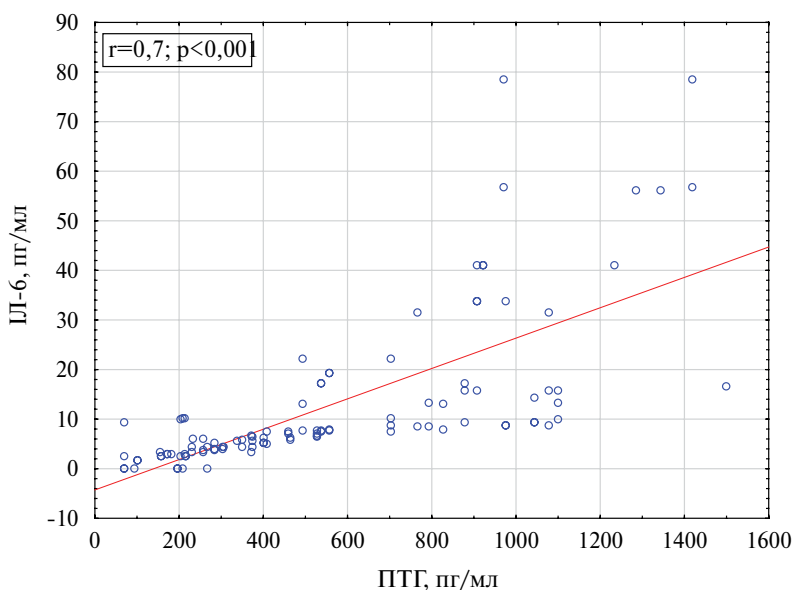


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові у гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ.

Статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 та ТНФ- $\alpha$  з одного боку та рівнем ПТГ з іншого не виявлено ( $r=0,17$ ,  $p=0,07$  та  $r=0,16$ ,  $p=0,09$  відповідно).

Також було вивчено стан хронічного запалення та рівня сироваткового ПТГ залежно від наявності ЦД, СН, наявності переломів кісток та статусу паління. Результати представлені відповідно в таблицях 3-6.

Таблиця 3

**Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності діабету**

| Показник         | ЦД (n=27)           | Недіабетичне ураження нирок (n=81) |
|------------------|---------------------|------------------------------------|
| ПТГ, пг/мл       | 909 [557,2; 1078,9] | 375,5 [217,1; 702,7]*              |
| ІЛ-1, пг/мл      | 4,9 [1,6; 8,8]      | 2,4 [0,9; 4,4]*                    |
| ІЛ-6, пг/мл      | 19,3 [9,3; 33,8]    | 6,0 [3,3; 8,7]*                    |
| ТНФ-альфа, пг/мл | 7,9 [4,8; 10,0]     | 5,0 [3,9; 6,3]*                    |

Примітка. \* $p<0,05$  – достовірно значуща відмінність.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як

у пацієнтів з ЦД ( $r=0,7$ ;  $p<0,001$ ), так й у пацієнтів без ЦД ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 2).

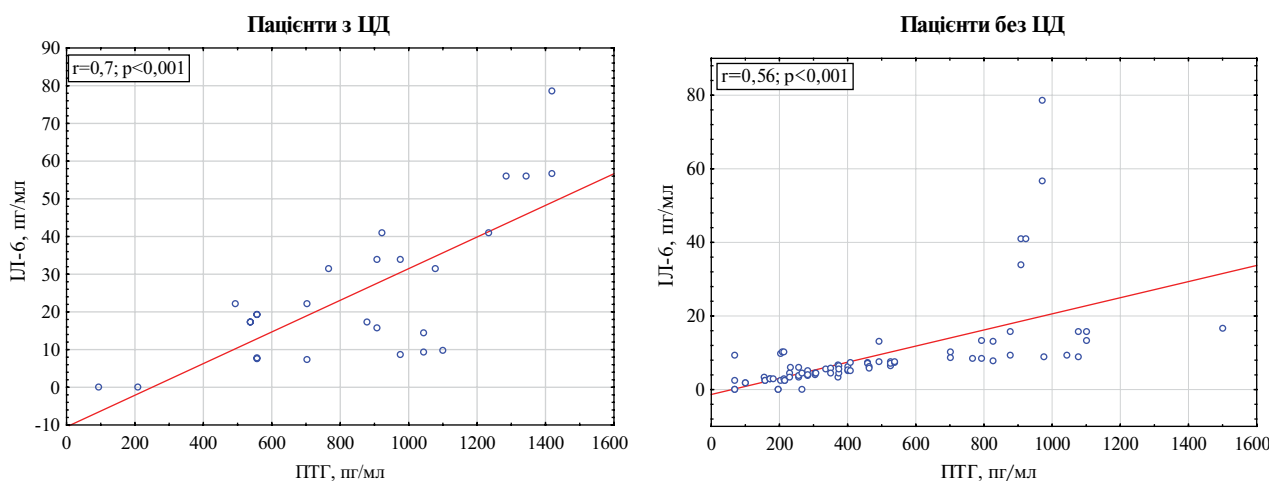


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ залежно від наявності ЦД.

Визначено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з ЦД ( $r=0,61$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3).

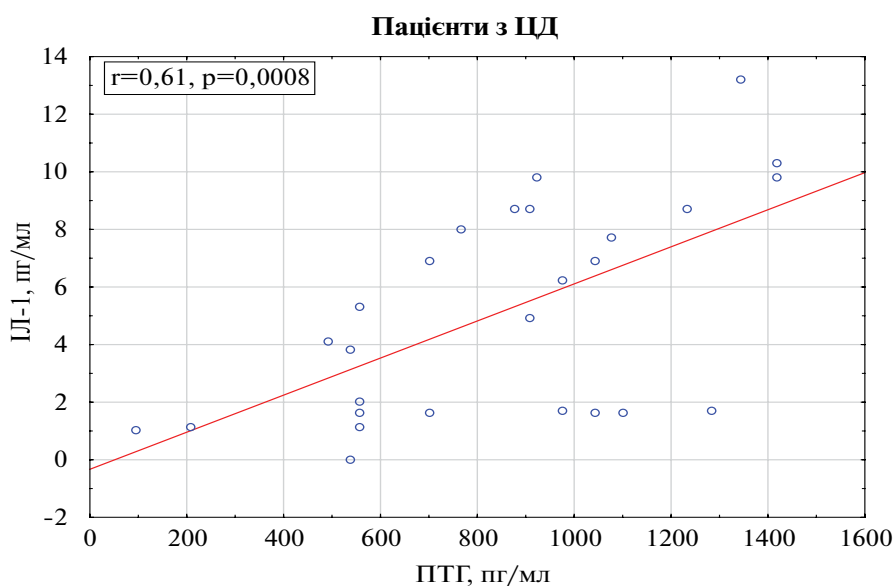


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові у пацієнтів з ЦД.

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без ЦД ( $r=-0,18$ ;  $p=0,08$ ). Крім того, нами не визначено статистично значущого кореляційного зв'язку між

рівнем ТНФ- $\alpha$  та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з ЦД ( $r=0,002$ ;  $p=0,9$ ), так й в групі пацієнтів без ЦД ( $r=-0,02$ ;  $p=0,8$ ).

Аналіз концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від наявності СН представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності серцевої недостатності

| Показник         | Хворі з СН (n=35)     | Хворі без СН (n=73)   |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| ПТГ, пг/мл       | 878,6 [557,2; 1078,9] | 371,9 [217,1; 527,7]* |
| ІЛ-1, пг/мл      | 3,8 [2,0; 7,7]        | 2,2 [1,0; 4,6]*       |
| ІЛ-6, пг/мл      | 17,2 [13,2; 33,8]     | 5,2 [2,9; 7,3]*       |
| ТНФ-альфа, пг/мл | 6,1 [3,9; 9,0]        | 5,5 [4,1; 6,4]        |

Примітка. \* $p<0,05$  – достовірно значуща відмінність.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки

крові як у пацієнтів з СН ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ), так й у пацієнтів без СН ( $r=0,59$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 4).

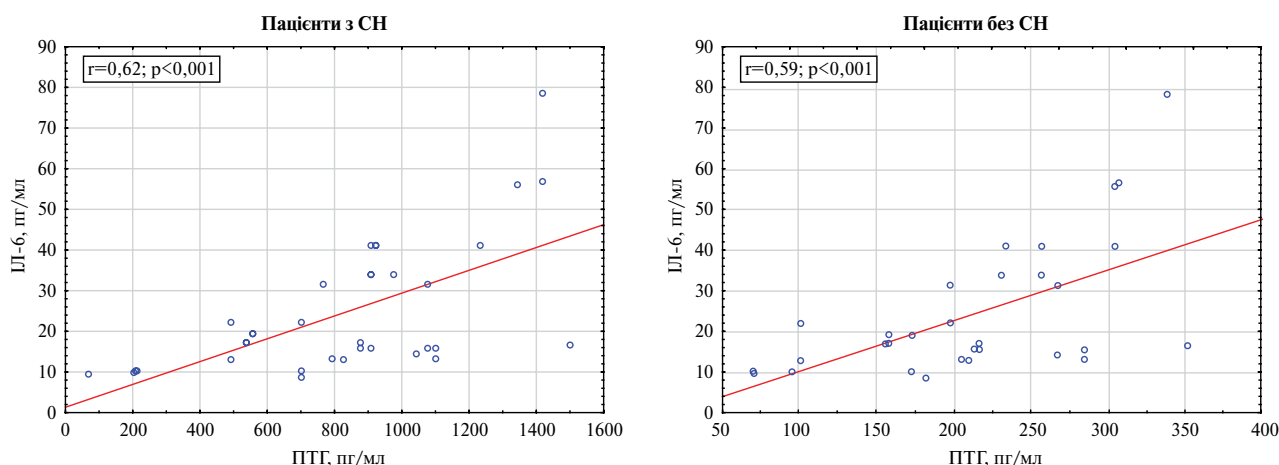


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові залежно від наявності СН.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок крові в групі пацієнтів з СН ( $r=0,45$ ;  $p=0,007$ ) між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки (рис. 5).

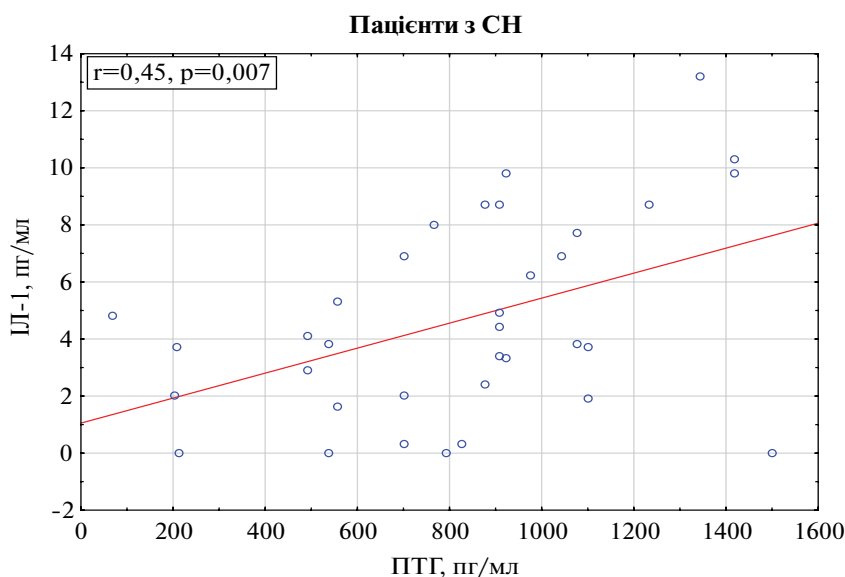


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові у пацієнтів з СН.

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без СН ( $r=-0,19$ ;  $p=0,09$ ). Не визначено також статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- $\alpha$  та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з

СН ( $r=0,16$ ;  $p=0,4$ ), так й в групі пацієнтів без СН ( $r=-0,06$ ;  $p=0,6$ ).

Аналіз концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від статусу паління представлено у табл. 5.

Таблиця 5

**Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від статусу паління**

| Показник         | Хворі, які палять (n=32) | Хворі, які не палять (n=76) |
|------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ПТГ, пг/мл       | 547,6 [244,2; 916,2]     | 463 [256,9; 828,7]          |
| ІЛ-1, пг/мл      | 2,7 [1,65; 5,6]          | 2,95 [0,95; 4,7]            |
| ІЛ-6, пг/мл      | 8,9 [4,4; 25,4]          | 7,2 [3,9; 10,1]             |
| ТНФ-альфа, пг/мл | 4,9 [3,8; 6,2]           | 5,7 [4,5; 7,3]              |

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$  з одного боку та рівнем ПТГ сироватки крові незалежно від статусу паління.

Концентрації ПТГ та прозапальних цитокінів залежно від наявності наявності/відсутності переломів стегнової кістки представлено у табл. 6.

Таблиця 6

**Рівні показників хронічного запалення та ПТГ залежно від наявності/відсутності переломів стегнової кістки**

| Показник         | Хворі з переломами стегнової кістки (n=20) | Хворі без переломів (n=88) |
|------------------|--|----------------------------|
| ПТГ, пг/мл       | 916,2 [630; 1156,4]                        | 375,5 [217,1; 702,7]*      |
| ІЛ-1, пг/мл      | 6,6 [3,8; 8,7]                             | 2,3 [0,9; 4,4]*            |
| ІЛ-6, пг/мл      | 22,2 [17,2; 37,4]                          | 6,2 [3,3; 8,7]*            |
| ТНФ-альфа, пг/мл | 8 [4,8; 10,4]                              | 5,3 [4; 6,6]*              |

Примітка. \* $p<0,05$  – достовірно значуща відмінність.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як

у пацієнтів з переломами стегнової кістки ( $r=0,58$ ;  $p=0,007$ ), так й у пацієнтів без переломів ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 6).

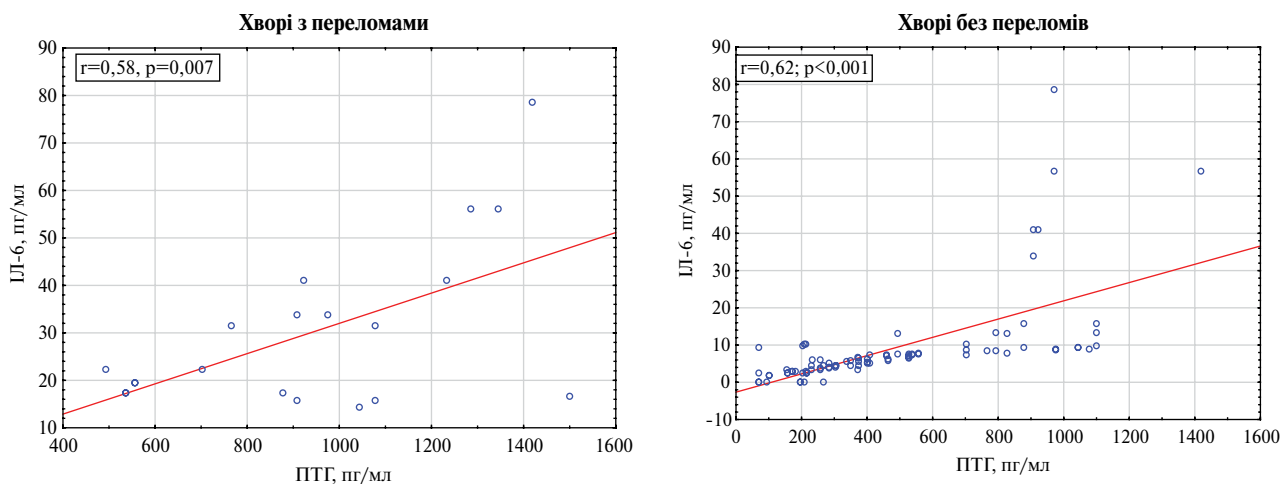


Рис. 6 Кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та сироватковим ПТГ залежно від наявності переломів.

Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ( $r=-0,16$ ;  $p=0,13$ ), так й в групі пацієнтів без переломів ( $r=0,29$ ;  $p=0,21$ ). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- $\alpha$  та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ( $r=-0,07$ ;  $p=0,8$ ), так й в групі пацієнтів без переломів ( $r=0,02$ ;  $p=0,9$ ).

**Обговорення.** Хронічне запалення є основним компонентом уремичного фенотипу, пов'язаного з розвитком кардіоваскулярних подій та білково-енергетичної недостатності [19, 20], а також сильним предиктором несприятливих наслідків у пацієнтів, які перебувають на діалізі [21, 22]. Незважаючи на те, що протягом останніх років були зроблені важливі кроки для розуміння факторів, що призводять до хронічного запалення, і шляхів, пов'язаних з патофізіологією цього поширеного ускладнення, наявні знання ще не привели до розробки надійних терапевтичних заходів для лікування цього важливого компонента уремичного стану.

Паратгормон (ПТГ) є основним регулятором гомеостазу кальцію і фосфору. ПТГ модулює активність остеобластів і резорбцію остеокластів, збільшує реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях і стимулює перетворення 25-гідроксивітаміну Д в 1,25-дигідроксивітамін Д за допомогою 1-гідроксилази в нирках. Крім того, ПТГ діє на кісткові клітини, збільшуючи експресію фактору росту фібробластів-23 (ФРФ-23) [23]. Вищі концентрації ПТГ асоціюються з підвищеним ризиком смертності серед літніх людей в загальній популяції [24, 25]. З різних патологічних причин парашитовидні залози можуть секретувати надмірну кількість ПТГ і викликати гіперпаратиреоз (ГПТ), який можна класифікувати як первинний, вторин-

ний і третинний [26]. Виявилось, що ГПТ асоціюється з підвищеним ризиком негативних клінічних наслідків і смерті, як в загальній популяції [24], так й у пацієнтів з ХХН [27, 28].

Зв'язок між запаленням і ПТГ залишається неясним. Останнім часом з'являється все більше публікацій, присвячених цьому питанню [20, 29]. Деякі експериментальні та клінічні дослідження показали, що рівень ПТГ може бути пов'язаний із запаленням [30-32]. В попередніх дослідженнях виявлено зниження статусу запалення після паратиреоїдектомії у пацієнтів з ГПТ [10, 33]. Однак рівень запалення після паратиреоїдектомії сильно варіює в різних дослідженнях. Так, раніше повідомлялося про підвищення [15] рівнів маркерів запалення, або відсутність змін [18].

Cheng та ін. [30] виявили, що маркери запалення, зокрема СРП, ширина розподілу еритроцитів (RDW) і відношення тромбоцитів до лімфоцитів (platelet-to-lymphocyte ratio – PLR) збільшуються зі збільшенням концентрації ПТГ у сироватці у дорослих США, що вказує на позитивний взаємозв'язок між запаленням і ПТГ. Qin та ін. [34] показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ПТГ та діетарним запальним індексом (dietary inflammation index – DII) як в загальній популяції, так й у хворих на ХХН. У дослідженнях *in vitro* було доведено, що деякі запальні цитокіни, зокрема ІЛ-8, ТНФ-альфа тощо підсилюють синтез і секрецію ПТГ за допомогою ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) і впливають на транскрипцію кальцій-чутливого рецептора [35-37]. Разом з тим, дослідженні Jaqueto та співат. [38] не було знайдено зв'язку між рівнем ПТГ та такими запальними маркерами як ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-альфа.

В нашій роботі ми проаналізували можливий взаємозв'язок показників хронічного запалення та ПТГ у гемодіалітичних хворих з ВГПТ.

Рівні прозапальних медіаторів ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$  були підвищеними у досліджуваних хворих, що співпадає з даними багатьох досліджень [19, 20]. Нами було показано вплив ЦД та СН на рівень хронічного запалення. Так, рівень ІЛ-1 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 2 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (4,9 [1,6; 8,8] проти 2,4 [0,9; 4,4] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ЦД більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (19,3 [9,3; 33,8] проти 6,0 [3,3; 8,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з ЦД більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без діабету (7,9 [4,8; 10,0] проти 5,0 [3,9; 6,3] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з ЦД порівняно з таким у пацієнтів без діабету (909 [557,2; 1078,9] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Наші дані щодо достовірно вищих показників ПТГ у пацієнтів не співпадають з даними інших дослідників [39, 40], та можуть бути пов'язані з малою вибіркою пацієнтів, різним віковим та гендерним складом хворих, відсутністю урахування медикаментозної терапії ВГПТ.

Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з СН в 1,7 разів перевищував такий у пацієнтів без СН (3,8 [2,0; 7,7] проти 2,2 [1,0; 4,6] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з СН більш ніж в 3 рази перевищував такий у пацієнтів без СН (17,2 [13,2; 33,8] проти 5,2 [2,9; 7,3] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа достовірно не відрізнявся у пацієнтів з та без СН. Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,3 рази вищий у пацієнтів з СН порівняно з таким у пацієнтів без СН (878,6 [557,2; 1078,9] проти 371,9 [217,1; 527,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Це може свідчити як про негативний вплив ВГПТ на появу та розвиток кардіо-васкулярних подій, так й про негативні впливи наявної СН на перебіг ВГПТ.

Як ЦД [41], так й СН [42, 43] є станами, які характеризуються наявністю хронічного запалення, тому очікуваними були більш високі рівні прозапальних цитокінів за умови поєднання ЦД та СН з одного боку, та ХХН з іншого.

В нашому дослідженні був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ( $r=0,7$ ;  $p < 0,001$ ), що корелює з даними Cheng та співавт. [30] та Qin та співавт. [34] про наявність позитивного зв'язку між рівнем ПТГ та станом хронічного запалення. Але заперечує результати Jaqueto та співавт. [38] про відсутність такого зв'язку.

Більш виражені взаємозв'язки між показниками запалення та рівнем ПТГ були виявлені в підгрупах хворих з ЦД та СН. Так, було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з ЦД ( $r=0,7$ ;  $p < 0,001$ ), так й у пацієнтів без ЦД ( $r=0,56$ ;  $p < 0,001$ ). Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з ЦД ( $r=0,61$ ;  $p < 0,001$ ).

Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без ЦД ( $r=-0,18$ ;  $p=0,08$ ). Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з СН ( $r=0,62$ ;  $p < 0,001$ ), так й у пацієнтів без СН ( $r=0,59$ ;  $p < 0,001$ ). Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів з СН ( $r=0,45$ ;  $p=0,007$ ). Разом з тим, не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові в групі пацієнтів без СН ( $r=-0,19$ ;  $p=0,09$ ). Таким чином, наявність ЦД та СН може запускати додаткові патологічні механізми, які сприяють більш вираженому запальному статусу, та, можливо мають взаємний негативний вплив на розвиток та прогресування ВГПТ.

Рівень ІЛ-1 у пацієнтів з переломами більш ніж в 2,8 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів (6,6 [3,8; 8,7] проти 2,3 [0,9; 4,4] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з переломами більш ніж в 3,6 разів перевищував такий у пацієнтів без переломів (22,2 [17,2; 37,4] проти 6,2 [3,3; 8,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень ТНФ-альфа у пацієнтів з переломами більш ніж в 1,5 рази перевищував такий у пацієнтів без переломів (8 [4,8; 10,4] проти 5,3 [4; 6,6] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Разом з тим, рівень ПТГ був більш ніж в 2,4 рази вищий у пацієнтів з переломами порівняно з таким у пацієнтів без переломів (916,2 [630; 1156,4] проти 375,5 [217,1; 702,7] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отримані дані, на нашу думку, свідчать про негативний вплив високого рівню медіаторів запалення та ПТГ на виникнення переломів.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами стегнової кістки ( $r=0,58$ ;  $p=0,007$ ), так й у пацієнтів без переломів ( $r=0,62$ ;  $p < 0,001$ ). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ІЛ-1 та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ( $r=-0,16$ ;  $p=0,13$ ), так й в групі пацієнтів без переломів ( $r=0,29$ ;  $p=0,21$ ). Не було виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем ТНФ- $\alpha$  та ПТГ сироватки крові як у пацієнтів з переломами ( $r=-0,07$ ;  $p=0,8$ ), так й в групі пацієнтів без переломів ( $r=0,02$ ;  $p=0,9$ ).

Статус паління в нашому дослідженні не впливав на рівень як ПТГ, так і медіаторів запалення.

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, мала кількість хворих в підгрупах на ЦД, СН. Також в нашому дослідженні ми не вивчали та не враховували впливу препаратів, які впливають на фосфор-кальцієвий обмін (кальциміметики, активні метаболіти вітаміну Д, фосфатбіндери тощо).

**Висновки:**

1. Для гемодіалітичних пацієнтів з ВГПТ характерним є наявність хронічного запалення, про що свідчать високі рівні прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ- $\alpha$ ).
2. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 та ПТГ сироватки крові ( $r=0,7$ ;  $p<0,001$ ) у даної когорти хворих.
3. У пацієнтів з ЦД достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$ ).
4. У пацієнтів з СН достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1 та ІЛ-6).
5. Статус паління не впливав на показники хронічного запалення та рівень ПТГ.
6. У пацієнтів з переломами стегнової кістки достовірно вищими були показники рівнів ПТГ та медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$ ).

**Література (References):**

1. *Podkowińska A, Formanowicz D.* Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):752. doi:10.3390/antiox9080752.
2. *Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Mazzaferro S;* CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1815-20. doi: 10.1093/ndt/gft514.
3. *Mazzaferro S, Bagordo D, De Martini N, Pasquali M, Rotondi S, Tartaglione L, et al;* ERA-EDTA CKD-MBD working group. Inflammation, Oxidative Stress, and Bone in Chronic Kidney Disease in the Osteoimmunology Era. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):452-460. doi: 10.1007/s00223-020-00794-0.
4. *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).” *Kidney international supplements* vol. 7,1 (2017): 1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
5. *Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover J, Goldsmith D, Pasquali M.* News on biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):598-611. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.09.006.
6. *Löwik CW, van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet OL, Aarden LA, et al.* Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;162(3):1546-52. doi: 10.1016/0006-291x(89)90851-6.
7. *Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al.* Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E405-12. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405.
8. *Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC.* Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86. doi: 10.1002/hep.1840120517.
9. *McCarty MF.* Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response – a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1022-6. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.041.
10. *Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K.* Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3450-4. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855783.
11. *Guo CY, Holland PA, Jackson BF, Hannon RA, Rogers A, Harrison BJ, et al.* Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000 May;142(5):451-9. doi: 10.1530/eje.0.1420451.
12. *Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H.* Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflam-

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

**Внесок кожного автора:**

**Дудар І.О.:** концепція та дизайн дослідження, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті;

**Лобода О.М., Савчук В.М.:** обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біологічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів;

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

- mation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):493-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02363.x.
13. *Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA*. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract*. 2012;21(3):249-53. doi: 10.1159/000334588.
  14. *Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R*. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):CR628-32.
  15. *Farahnak P, Lärffars G, Sten-Linder M, Nilsson IL*. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2112-8. doi: 10.1210/jc.2011-0238.
  16. *Halabe A, Shohat B*. Effect of parathyroid adenoma excision on interleukin-6 (IL-6) and IL-2 receptor levels. *Metabolism*. 2000;49(2):192-4. doi: 10.1016/s0026-0495(00)91247-2.
  17. *Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J*. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):139-44. doi: 10.3109/00365513.2010.543694.
  18. *Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al; SIPH Study Group*. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2255-61. doi: 10.1210/jc.2008-2742.
  19. *Podkowińska A, Formanowicz D*. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammation-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 14;9(8):752. doi: 10.3390/antiox9080752.
  20. *Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S, et al*. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel)*. 2021;11(5):419. doi: 10.3390/life11050419.
  21. *Nowak KL, Chonchol M*. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31(4):388-397. doi: 10.1111/sdi.12686.
  22. *Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P*. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
  23. *Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E*. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1715-20. doi: 10.1093/ndt/gfs050.
  24. *Kritchevsky SB, Toozé JA, Neiberg RH, Schwartz GG, Hausman DB, Johnson MA, et al; Health ABC Study*. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4156-65. doi: 10.1210/jc.2012-1551.
  25. *van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, et al*. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E638-45. doi: 10.1210/jc.2012-4007.
  26. *Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, et al*. The Changing Landscape of Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, "What's New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism". *J Am Coll Surg*. 2016 Jun;222(6):1240-50. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.024.
  27. *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;92(6):1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
  28. *Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ*. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021 Jan 20;14(10):2213-2220. doi: 10.1093/ckj/sfab006.
  29. *Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T*. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s10157-022-02216-x.
  30. *Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ*. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:709024. doi: 10.1155/2014/709024.
  31. *Christensen MH, Dankel SN, Nordbø Y, Varhaug JE, Almås B, Lien EA, Mellgren G*. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. *PLoS One*. 2011;6(6):e20481. doi: 10.1371/journal.pone.0020481.
  32. *Lütfioğlu M, Sakallioğlu U, Sakallioğlu EE, Diraman E, Ciftçi G, Tutkun F*. Dietary-induced hyperparathyroidism affects serum and gingival pro-inflammatory cytokine levels in rats. *J Periodontol*. 2010;81(1):150-7. doi: 10.1902/jop.2009.090353.
  33. *Alakuş H, Göksu M*. Does Parathyroidectomy Affect the Neutrophil/Lymphocyte Ratio, a Systemic Inflammatory Marker?. *Cureus*. 2021;13(3):e13708. doi:10.7759/cureus.13708.

34. *Qin Z, Yang Q, Liao R, Su B.* The Association Between Dietary Inflammatory Index and Parathyroid Hormone in Adults With/Without Chronic Kidney Disease. *Front Nutr.* 2021;8:688369. doi: 10.3389/fnut.2021.688369.
35. *Mao J, Wang M, Ni L, Gong W, Jiang X, Zhang Q, Zhang M, et al.* Local NF- $\kappa$ B Activation Promotes Parathyroid Hormone Synthesis and Secretion in Uremic Patients. *Endocrinology.* 2021;162(7):bqab084. doi: 10.1210/endo/bqab084.
36. *Angeletti RH, D'Amico T, Ashok S, Russell J.* The chemokine interleukin-8 regulates parathyroid secretion. *J Bone Miner Res.* 1998;13(8):1232-7. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.8.1232.
37. *Hendy GN, Canaff L.* Calcium-Sensing Receptor Gene: Regulation of Expression. *Front Physiol.* 2016;7:394. doi:10.3389/fphys.2016.00394.
38. *Jaqueto M, Delfino VD, Bortolasci CC, Barbosa DS, Morimoto HK, Frange RF, et al.* Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis? *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):288-295. doi: 10.5935/0101-2800.20160045.
39. *Nasri H, Kheiri S.* Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(4):608-13.
40. *Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, et al.* Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):315-20. doi: 10.1093/ndt/gfm639.
41. *Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al.* The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-59. doi:10.15420/ecr.2018.33.1.
42. *Riehle C, Bauersachs J.* Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Entzündungsmechanismen bei Herzinsuffizienz. Herz.* 2019;44(2):96-106. doi:10.1007/s00059-019-4785-8.
43. *Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr.* Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 24;75(11):1324-1340. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.



# 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<sup>1</sup>, S. Vozianov<sup>2</sup>, V. Driianska<sup>1</sup>, O. Shulyak<sup>2</sup>,  
I. Gorpynchenko<sup>2</sup>, Yu. Bondarenko<sup>2</sup>, M. Velychko<sup>1</sup>, I. Petrina<sup>2,1</sup>,  
V. Chernenko<sup>2</sup>, D. Chernenko<sup>2</sup>, T. Poroshina<sup>2,1</sup>, K. Nurimanov<sup>2</sup>**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(74).2022.09

## HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases

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

<sup>2</sup>State Institution «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

## Citation:

Kolesnyk M, Vozianov S, Driianska V, Shulyak O, Gorpynchenko I, Bondarenko Yu, et al. HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 63-74. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.09.

**Abstract.** Currently, there is no doubt about the feasibility of determining the frequency of HLA and analysis of genetic associations, including those that determine the state of immunity, in patients with the genitourinary disease.

The study aimed to evaluate HLA phenotypes in patients with the most common diseases of the genitourinary system and identify risk antigens or protectors.

**Methods.** HLA distribution was studied in 384 patients with pyelonephritis and glomerulonephritis and 464 patients with urological diseases (chronic cystitis, chronic proliferative cystitis, chronic prostatitis, prostate sclerosis, prostatic hyperplasia, and prostate cancer). HLAs were defined using a standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test) on the Terasaki's planchette with panels of anti-HLA serums (20 antigens of locus A, 31 – B and 9 – DR). The control group consisted of 350 healthy donors from Ukraine.

The HLA frequencies in healthy and diseased subjects were compared taking each antigen separately, using the 2 test. The value of the relative risk of disease (RR) was determined by the coefficient:  $RR = ab/cd$ , where a is the number of patients positive for this antigen, b is the number of persons in control, negative for this antigen; c is the number of patients negative for this antigen, d is the number of persons in control positive for this antigen. Indicators  $RR \geq 2.0$  were considered significant.

Absolute (attributive) risk of the disease as an etiological fraction, which was determined by the formula:  $= x - y/1 - y$ , where x is the frequency of antigen in patients, y is the frequency in healthy people. The indicator  $> 0$ , I was considered reliable.

**Results.** The association of the most common genitourinary diseases with certain histocompatibility antigens ( $RR \geq 2$ ) is shown. The causal role of HLA with a significant absolute risk of pyelonephritis (A10, A11; B14, B16) and glomerulonephritis (A24, A28; B8; DR4, DR52), chronic cystitis, (including proliferative) (A10, B14, B16), chronic prostatitis (including with an autoimmune component or impaired fertility) (A24, B8, B52), sclerosis of the prostate (A24, A28), hyperplasia (A29, B38) and prostate cancer (A25, A29, B40, B44, B49) has been established. HLA-antigens associated with protection against these pathologies have also been identified - A2, A24, B21, B35 for pyelonephritis and A9, B12, B16, B18 for glomerulonephritis; A25, A26, B5, B14, B16, B17 for chronic prostatitis with its complications, A10, B15, B17 for prostate sclerosis, A9, A10, B17 for prostate hyperplasia, A1, B5, B13, B15 for prostate cancer.

**Conclusion.** The study proves the feasibility of identifying antigens of the HLA system and analysis of their associations with different genitourinary diseases, which allows for predicting the risks of the disease and treatment optimization.

**Key words:** histocompatibility antigens (HLA), relative risk, etiological fraction, genitourinary diseases.

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

© M. Kolesnyk, S. Vozianov, V. Driianska, O. Shulyak, I. Gorpynchenko, Yu. Bondarenko, G. Drannik, I. Petrina, V. Chernenko, D. Chernenko, T. Poroshina, K. Nurimanov, 2022.

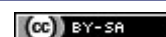
Correspondence should be addressed to Victoriia Driianska: [victoriadriianskaya@gmail.com](mailto:victoriadriianskaya@gmail.com)

## Article history:

Received February 07, 2022

Received in revised form  
February 17, 2022

Accepted February 20, 2022



© Колесник М. О., Возіанов С. О., Дріянська В. Є., Шуляк О. В., Горпинченко І. І., Бондаренко Ю. М., Величко М. Б., Петрина О. П., Черненко В. В., Черненко Д. В., Порошина Т. В., Нуріманов К. Р., 2022

УДК: 616.61/.69-073

М.О. Колесник<sup>1</sup>, С.О. Возіанов<sup>2</sup>, В.Є. Дріянська<sup>1</sup>, О.В. Шуляк<sup>2</sup>, І.І. Горпинченко<sup>2</sup>,  
Ю.М. Бондаренко<sup>2</sup>, М.Б. Величко<sup>1</sup>, О.П. Петрина<sup>2,1</sup>, В.В. Черненко<sup>2</sup>, Д.В. Черненко<sup>2</sup>,  
Т.В. Порошина<sup>2,1</sup>, К.Р. Нуріманов<sup>2</sup>

## HLA як антигени ризику і протекції захворювань сечостатевої системи

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** На сьогодні не викликає сумніву доцільність визначення частоти антигенів гістосумісності (HLA) та аналізу генетичних асоціацій, в тому числі обумовлюючих стан імунітету, у пацієнтів з патологією сечостатевої системи.

Метою роботи було вивчити HLA-фенотипи у пацієнтів з найбільш поширеними захворюваннями сечостатевої системи та встановити антигени ризику виникнення та їх протектори.

Методи. Досліджено розподіл HLA у 384 нефрологічних (з пієлонефритом та гломерулонафритом) та 464 урологічних (з хронічним циститом, хронічним проліферативним циститом, хронічним простатитом, склерозом передміхурової залози, доброякісною гіперплазією передміхурової залози та раком передміхурової залози) дорослих пацієнтів. HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту (тест Тerasaki) на планшетах Тerasaki з використанням панелей анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR). Контрольну групу склали 350 здорових донорів, жителів України

Достовірність різниці частоти визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат для таблиць 2x2. Значення відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:  $RR = ab/cd$ , де  $a$  – кількість пацієнтів, позитивних на цей антиген,  $b$  – кількість осіб у контролі, негативних на цей антиген;  $c$  – кількість пацієнтів, негативних за даним антигеном,  $d$  – кількість осіб у контролі, позитивних на цей антиген. При цьому значними вважалися показники  $RR > 2,0$ .

Абсолютний (атрибутивний) ризик захворювання як етіологічна частка, який визначався за формулою:  $= x - y/1 - y$ , де  $x$  – частота антигену у пацієнтів,  $y$  – частота у здорових людей. Достовірним вважався показник  $\sigma > 0,1$ .

Результати. Показано зв'язок найбільш поширених захворювань сечостатевої системи з певними антигенами гістосумісності ( $RR \geq 2$ ). Визначена причинна роль HLA з достовірним абсолютним ризиком розвитку пієло- (A10, A11, B14, B16) та гломерулонофриту (A24, A28, B8, DR4), хронічного циститу (у тому числі проліферативного) (A10, B14, B16), а також хронічного простатиту (у тому числі з аутоімунним компонентом або порушенням фертильності) (A24, B8, B52), склерозу простати (A24, A28), доброякісної гіперплазії (A29, B38) та раку (A25, A29, B40, B44, B49) передміхурової залози. Виявлено антигени, які пов'язані із захистом від цих патологій – HLA-A2, A24, B21, B35 для пієло- та A9, B12, B16, B18 – гломерулонофриту; A25, A26, B5, B14, B16, B17 – хронічного простатиту з його ускладненнями, A10, B15, B17 – склерозу, A9, A10, B17 – гіперплазії та A1, B5, B13, B15 – раку простати.

Заключення. Проведене дослідження доводить доцільність визначення антигенів системи HLA та аналізу їх асоціацій з нефрологічними та урологічними захворюваннями, що дозволяє передбачати ризики захворювання, оптимізувати лікування для покращення їх перебігу.

**Ключові слова:** антигени гістосумісності (HLA), відносний ризик, етіологічна фракція, нефрологічні та урологічні захворювання.

**Вступ.** Імунна складова етіології та прогресування нефрологічних та урологічних захворювань, резистентності до терапії з'ясовані недостатньо, що спонукає до продовження досліджень їх генезу і пошуку індивідуалізованих підходів до лікування та профілактики.

Регуляція імунної відповіді є однією з головних фізіологічних функцій генів головного комплексу гістосумісності людини – Major Histocompatibility Complex (MHC) [1]. Існує цілий ряд механізмів, за допомогою яких гени, що контролюють імунну відповідь через HLA (human leucocyte antigens), здатні впливати на схильність або стійкість до захворювання, в тому числі хвороб нирок та сечостатевої системи. Так, патогенез гломерулонофриту, проліферативного циститу і простатиту включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, ау-

Вікторія Дріянська  
victoriadriyanskaya@gmail.com

тоантитіл з пошкодженням нирок, сечового міхура і передміхурової залози; слабка реакція на бактеріальний антиген з незадовільною його елімінацією сприяє виникненню хронічної інфекції сечостатевої системи (ХІСС) [2-4].

Відомо, що імунгенетична діагностика дозволяє виявити індивідів з високим ступенем ризику розвитку конкретної хвороби. Незважаючи на те, що досягнення останніх років у галузі генетики імунної відповіді знайшли відображення на практиці, дослідження цього питання знаходяться у фазі розвитку. Прикладом того є напрямок імунгенетики, позначений як "якість" імунної відповіді. Він визначає та конкретизує внесок до кінцевого ефекту імунної відповіді, активності різних компонентів імунного статусу людини, що знаходиться під HLA-генетичним контролем [5, 6].

Виявлено різноспрямоване реагування імунної системи – як адаптивне, так і патологічне (аутоімунне, гіперреактивне та імунодепресивне). На даний час встановлені позитивні асоціативні зв'язки антигенів HLA I класу (HLA-B8, -B14 і -B35) і генів HLA II класу (HLA DQA1\*0103, HLA DRB1\*03 і HLA DRB1\*11) з гіперреактивним і аутоімунним типом імунної відповіді. В останні роки отримані дані, що доводять існування в генофонді європеоїдної раси позитивних та негативних асоціацій HLA-алелей та гаплотипів (наприклад, HLA-A1B8DR3) з кількістю та функціональною активністю CD4+, CD8+, ПК-клітин і макрофагів [1].

Визначення HLA як предикторів чи протекторів хвороб сечостатевої системи має не тільки теоретичне значення, але може стати основою визначення груп ризику їх виникнення, профілактики рецидивів та лікування.

**Мета роботи:** вивчити HLA-фенотипи у пацієнтів з найбільш поширеними захворюваннями сечостатевої системи та встановити антигени ризику виникнення та їх протектори.

**Матеріали та методи.** Це обсерваційне одномоментне дослідження виконано в рамках НДР «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків на хронічний калькульозний простатит» (2021-2023) та «Вивчити значення HLA фенотипів у хворих з проліферативними або непроліферативними формами хронічного гломерулонефриту для ефективності лікування» (2013-2015). Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень (Комісії з біомедичної етики ДУ "Інституту урології НАМН України", протокол № 3 від 09.04. 2021 р.).

Визначено HLA-фенотип 384 нефрологічних хворих (хв.), 120 з яких були пацієнти з гострим пієлонефритом (гПН) та 264 хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ГН, НС) (в зв'язку з проблемами своєчасної діагностики гострого ГН підтверджений клініко-лабораторними методами діагноз був достовірним частіше на етапі його хронічного перебігу – хГН, НС).

Урологічні пацієнти (464) представлені наступними групами: хронічний цистит (ХЦ) – 28, хронічний проліферативний цистит (ХПЦ) – 28, хронічний простатит (ХП) – 290, з яких ХП з аутоімунним компонентом (ХПАк) – 50, склероз передміхурової залози (СПЗ) – 54, доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – 24 і рак передміхурової залози (РПЗ) – 40 хворих. Групу порівняння складала 350 здорових донорів; проведення окремого аналізу пацієнтів з патологіями ПЗ з групою порівняння із осіб тільки чоловічої статі не виявило достовірної різниці виявлених особливостей (частота лише одного антигену HLA-B16 у здорових чоловіків (ч) достовірно вища, ніж у жінок (ж) – 13,9% (172 ч) порівняно з 5,1% (178 ж),  $p=0,007$ ).

Референтними групами були здорові донори – для ПН це 120 осіб (К1 – дані, отримані до 2000 року), для ГН і інших – 350 осіб (К2 – дані, отримані до та після 2000 року).

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту [3] на планшетах Терасакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна.

Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за формулою:

$RR = ab/vg$ , де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники  $RR > 2,0$ .

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик,  $\sigma$ ) підраховували за формулою:  $\sigma = (x - y)/(1 - y)$ , де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових. Даний показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав  $> 2,0$ . Достовірним вважали показник більший 0,1.

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера з поправкою Йетса (пакет програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat").

**Результати.** Порівняння частоти антигенів I класу у пацієнтів з захворюваннями нирок показало, що антигенами відносного ризику гПН є A10, A11, B14, B16 і B17, з яких всі вони (крім B17) обумовлюють і його абсолютний ризик; з них A10 - антиген ризику розвитку ХІСС, тому що його частота (так само як і B40) у разі ХЦ достовірно перевищує таку у здорових (табл. 1 і 2).

У хворих на гПН відмічено достовірне зменшення частоти зустрічаємості в фенотипі хворих антигенів A2, A24, B21, B35, у разі ХІСС – тенденція

до зниження частоти В12 в фенотипі обстежених як з ХЦ ( $p=0,086$ ), так і в групі осіб (30 хв) з хронічним пієлонефритом (хПН) ( $p=0,060$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

**Частота HLA у здорових донорів (K1 та K2) і критерій відносного ризику (RR) у хворих на гПН та хГН, НС**

| HLA            | Частота у здорових % K1 | гПН RR (120) | P            | Частота у здорових % K2 | хГН RR (264) | p         |
|----------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|-----------|
| <b>ЛОКУС А</b> |                         |              |              |                         |              |           |
| A1             | 35,7                    | 0,6          |              | 16,0                    | 0,9          |           |
| A2             | 56,0                    | 0,2          | $\leq 0,001$ | 20,9                    | 0,9          |           |
| A3             | 12,8                    | 0,9          |              | 13,4                    | 0,7          |           |
| A9             | 24,2                    | 2,0          |              | 20,9                    | 0,5          | 0,005     |
| A10            | 13,5                    | 2,1*         | 0,033        | 17,4                    | 0,8          |           |
| A11            | 11,4                    | 4,0*         | $\leq 0,001$ | 7,1                     | 1,4          |           |
| A19            | 6,4                     | 0,9          |              | 9,4                     | 0,9          |           |
| A23            | 2,1                     | 0            | 0,216        | 14,3                    | 3,5          | 0,004     |
| A24            | 8,5                     | 0            | $\leq 0,001$ | 8,3                     | 2,3*         | 0,005     |
| A25            | 9,2                     | 0,7          |              | 5,7                     | 0,9          |           |
| A26            | 7,8                     | 0,7          |              | 5,1                     | 0,8          |           |
| A28            | 7,1                     | 0,6          |              | 8,3                     | 2,1*         | 0,009     |
| A29            | 7,1                     | 0,6          |              | 17,1                    | 7,7          | 0,05      |
| <b>ЛОКУС В</b> |                         |              |              |                         |              |           |
| B5             | 15,0                    | 1,8          |              | 16,0                    | 0,7          |           |
| B7             | 22,8                    | 1,7          |              | 20,9                    | 1,1          |           |
| B8             | 10,7                    | 0,5          |              | 13,4                    | 2,5*         | 0,001     |
| B12            | 20,0                    | 0,7          |              | 20,9                    | 0,4          | 0,001     |
| B13            | 14,2                    | 1,0          |              | 17,4                    | 0,9          |           |
| B14            | 5,0                     | 3,8*         | $\leq 0,05$  | 7,1                     | 1,9          | 0,165     |
| B16            | 5,0                     | 3,2*         | $\leq 0,05$  | 9,4                     | 0,2          | $< 0,001$ |
| B17            | 13,5                    | 2,1*         | $\leq 0,05$  | 14,3                    | 0,5          | 0,5       |
| B18            | 5,0                     | 1,7          |              | 8,3                     | 0,3          | 0,018     |
| B21            | 6,4                     | 0,3          | $\leq 0,05$  | 5,7                     | 1,2          |           |
| B22            | 2,1                     | 0,9          |              | 5,1                     | 1,1          |           |
| B27            | 10                      | 0,6          |              | 8,3                     | 1,5          |           |
| B35            | 22,0                    | 0,5          | $\leq 0,05$  | 17,1                    | 1,1          |           |
| B38            |                         |              |              | 0,9                     | 5,9          | 0,004     |
| B40            | 12,1                    | 0,5          |              | 10,3                    | 0,7          |           |
| B41            |                         |              |              | 0,9                     | 5,5          | 0,007     |
| B44            |                         |              |              | 0,3                     | 24,3         | $< 0,001$ |

Примітка: p визначали, коли  $RR > 2,0$  або  $\leq 0,5$ ;

\* -  $\sigma \geq 0,1$ ; етіологічна фракція якщо  $p \leq 0,05$  (для  $n \leq 10$ )

У хворих на хГН, НС асоціативний зв'язок обумовлюють зовсім інші антигени – HLA-A23, A24, A28, A29, B8, B38, B41, B44 з яких A24, A28 і B8 є етіологічною фракцією (див. табл. 1). Аналіз фенотипів 46 осіб з гострим гломерулонефритом (гГН) дозволив підтвердити достовірний абсолютний ризик для антигену B8 –  $RR=2,80$  ( $p=0,013$ ) з тенденцією до зниження частоти B15 ( $p=0,090$ ).

Предикторами розвитку хГН, НС також є наявність в фенотипі наступних антигенів II класу – DR 4, DRw52 (атрибутивний ризик) і DR1 (тенденція до підвищення) (табл. 3). У пацієнтів з хГН антигени A9, B12, B16, B18 зустрічаються у достовірно меншій кількості осіб, ніж у здорових, тобто виступають протекторами цієї патології (табл. 1, розрахунок p лише у разі  $RR > 2$  або  $\sigma \leq 0,1$ ).

Важливо підкреслити, що HLA-B16 є провокатором пієло-, але протектором гломерулонефрита; наявність антигенів A23 і A24 в фенотипі підвищує ризик захворіти на хГН, і вони не виявлялись у обстежених пацієнтів з гПН взагалі (див. табл. 1). Отримані результати підтверджують різний імунно-

патогенез цих хвороб нирок і різні генетичні механізми підвищеної схильності до ПН та ГН.

Результати визначення HLA у хворих на урологічну патологію з ХЦ, ХПЦ (виявлені гнізда Брунна, лейкоплакія, папіломи), ХП та ХП з аутоімунним компонентом наведено у табл. 2.

Таблиця 2

**Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR) у хворих урологічного профілю**

| HLA            | Частота у здор. % / РЧ-Ж | ХЦ (n=28) |       | ХПЦ (n=28) |        | ХП (n=290)  |              | ХПак (50 з ХП) |               |
|----------------|--------------------------|-----------|-------|------------|--------|-------------|--------------|----------------|---------------|
|                |                          | RR        | p     | RR         | p      | RR          | p            | RR             | P             |
| <b>ЛОКУС А</b> |                          |           |       |            |        |             |              |                |               |
| A1             | 28 /0,220                | 0,70      |       | 1,03       |        | 0,87        |              | 1,71           |               |
| A2             | 49,4 /0,290              | 0,86      |       | 0,89       |        | 1,24        |              | 1,06           |               |
| A3             | 17,1 /0,255              | 1,60      |       | 0,79       |        | 1,01        |              | 1,06           |               |
| A9             | 20,0 /0,436              | 1,15      |       | 1,06       |        | 1,17        |              | 0,65           |               |
| A10            | 17,1 /1,00               | 2,69*     | 0,05  | 1,07       |        | 0,91        |              | 0,90           |               |
| A11            | 16,3 /0,889              | 1,11      |       | 1,40       |        | 0,95        |              | 1,28           |               |
| A19            | 4,8 /0,285               | -         |       | 1,54       |        | 0,70        |              | -              |               |
| A23            | 2,3 /0,299               | -         |       | 1,58       |        | 1,02        |              | -              |               |
| A24            | 6,3 /0,140               | -         |       | 0,56       |        | 2,24*       | 0,005        | 4,20*          | 0,004         |
| A25            | 9,1 /0,936               | 0,76      |       | 0,78       |        | 0,39        | 0,009        | 0,64           |               |
| A26            | 6,3 /0,889               | -         |       | 0,56       |        | 0,75        |              | -              | 0,047         |
| A28            | 8,0 /0,491               | 0,88      |       | 1,38       |        | 1,32        |              | 1,71           |               |
| <b>ЛОКУС В</b> |                          |           |       |            |        |             |              |                |               |
| B5             | 16,0 /0,562              | 1,14      |       | 0,91       |        | 0,85        |              | 0,58           |               |
| B7             | 20,9 /0,920              | 1,27      |       | 0,63       |        | 1,32        |              | 0,83           |               |
| B8             | 13,4 /0,897              | 0,49      | 0,478 | 0,50       | 0,478  | 1,60        |              | 4,30*          | <0,001        |
| B12            | 20,9 /0,157              | 0,29      | 0,086 | 0,29       | 0,086  | 0,94        |              | 1,19           |               |
| B13            | 17,4 /0,667              | -         |       | 0,57       |        | 0,90        |              | 1,50           |               |
| B14            | 7,1 /0,742               | -         |       | 4,36*      | 0,020  | 0,64        |              | -              | 0,027         |
| B15            | 9,7 /0,104               | 0,72      |       | 2,53       | 0,156  | 0,68        |              | 0,06           | 0,239         |
| B16            | 9,4 /0,007 (13,9)        | 0,74      |       | 7,20*      | <0,001 | 0,40 (0,29) | 0,010 <0,001 | -              | 0,006 (0,046) |
| B17            | 14,3 /0,780              | 2,00*     | 0,251 | 0,81       |        | 0,51        |              | 0,25           | 0,035         |
| B18            | 8,3 /0,920               | 3,00*     | 0,094 | 1,84       |        | 0,71        |              | 0,23           | 0,127         |
| B21            | 5,7 /0,881               | -         | 0,290 | 0,62       |        | 1,56        |              | 3,16*          | 0,043         |
| B27            | 8,3 /0,285               | 3,00*     | 0,094 | 1,84       |        | 1,70        |              | 0,96           |               |
| B35            | 17,1 /0,984              | 0,58      |       | 0,59       |        | 0,95        |              | 1,35           |               |
| B38            | 0,8 /0,976               | -         |       | -          |        | -           |              | -              |               |
| B40            | 10,3 /0,137              | 4,12*     | 0,010 | 0,34       | 0,358  | 0,78        |              | 0,76           |               |
| B44            | 0,3 /0,984               | -         |       | -          |        | 3,36        | 0,639        | -              |               |
| B49            | 0,3 /0,478               | -         |       | -          |        | -           |              | -              |               |
| B52            | 0,6 /0,478               | -         |       | -          |        | 2,86*       | 0,025        | 14,5*          | 0,016         |

Примітка: p визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5;

\* -  $\sigma \geq 0,1$ , етіологічна фракція якщо  $p \leq 0,05$  (для  $n \leq 10$ )

Виявлено, що на абсолютний ризик ХЦ вказує наявність в фенотипі лише антигену А10, тоді як достовірним протектором є В40 з тенденцією до захисної ролі антигенів В12, В18 і В27 (див. табл. 2). До етіологічної фракції ХПЦ можна віднести В14 і В16, протекторів не виявлено за винятком тенденції до зниження частоти В12, так само як і у хворих з ХЦ (див. табл. 2).

Достовірний абсолютний ризик хронічного простатиту (ХП) обумовлюють HLA-A24 і -B52, а протекторні властивості для цього захворювання притаманні антигенам А25 і В16 (див. табл. 2). Абсолютний ризик розвитку ХП з аутоімунним компонентом (ХПак) пов'язаний з тими ж А24 і В52, а також В8 і В21; ризик захворювання достовірно знижений при наявності в фенотипі того ж В16, а також А26, В14, В16 і В17 (див. табл. 2).

Обстеження 237 чоловіків з ХП (із 290 із загальної групи), що скаржились на безплідний шлюб із здоровими жінками, також показало наявність асоціативного ризику ХПсф з антигенами А24 (RR=2,48, p=0,002), В52 (RR=3,45, p=0,025) та зниження ризику у разі присутності в фенотипі А25 (RR=0,42, p=0,028) і В16 (RR=0,38, p=0,010). Група фертильних чоловіків з ХП (n=53) не продемонструвала особливості частоти антигенів А24 (RR=1,21, p=0,960) і В52 (жодного пацієнта з цим

антигеном в фенотипі, p=0,667), частота А25 залишалась зниженою (RR=0,19, p<0,001).

Зв'язок між наявністю ехопозитивних включень в передміхуровій залозі (ознакою хронічного калькульозного простатиту) та визначеними антигенами головного комплексу гістосумісності був виявлений щодо тих самих аллелей, що і хронічний простатит з аутоімунним компонентом.

Зважаючи на виявлену різницю частоти В16 у чоловіків та жінок, провели порівняльний аналіз відносного ризику наявності цього антигену (який є протектором для хворих з ХП, ХПак порівняно із здоровими чоловіками – табл. 2) у чоловіків з ХПсф відносно референтної групи здорових чоловіків (172 з 350), що підтвердило достовірне зниження HLA-B16 у цих пацієнтів (RR=0,24, p<0,001). Статистично достовірної різниці частоти інших антигенів гістосумісності (рч-ж) при порівнянні чоловіків (n=172) і жінок (n=178) не виявлено (див. табл. 2)

Проведений порівняльний аналіз розподілу HLA-антигенів II класу у пацієнтів з ХГН та ХП показав, що відносний та абсолютний ризик хронічного ураження нирок імунозапального генезу обумовлюють HLA-DR4, DR52 (з тенденцією до підвищення DR1), тоді як ХП – HLA-DR5 (див. табл. 3).

Таблиця 3

**Частота розподілу HLA-DR у здорових донорів (n=111) і критерій відносного ризику (RR) у хворих на ХГН, НС (n=30) та ХП (n=20)**

| ЛОКУС-DR |                 |                   |       |       |                  |       |       |
|----------|-----------------|-------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|
| HLA-DR   | % Аг у здорових | % Аг у хв. на ХГН | RR    | P     | % Аг у хв. на ХП | RR    | p     |
| DR1      | 18,9            | 33,3              | 2,14  | 0,100 | 10,0             | 0,47  | 0,498 |
| DR2      | 44,1            | 26,7              | 0,46  | 0,121 | 30,0             | 0,55  | 0,344 |
| DR3      | 31,5            | 20,0              | 0,54  | 0,300 | 15,0             | 0,38  | 0,189 |
| DR4      | 5,4             | 26,7              | 6,36* | 0,008 | 10,0             | 1,97  | 0,788 |
| DR5      | 43,2            | 40,0              | 0,88  | 0,913 | 70,0             | 3,07* | 0,049 |
| DRw6     | 4,5             | 3,3               | 0,72  | 0,826 | 5,0              | 1,12  | 0,590 |
| DR7      | 47,7            | 30,0              | 0,47  | 0,121 | 50,0             | 1,08  | 0,952 |
| DR8      | 2,7             | 0                 |       | 0,834 | 0                |       | 0,944 |
| DR52     | 5,4             | 20,0              | 4,38* | 0,050 | 10,0             | 0,92  | 0,757 |

Примітка: p визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5;

\* -  $\sigma \geq 0,1$ , етіологічна фракція якщо p≤0,05 (для n≤10)

До етіологічної фракції СПЗ відносяться антигени А24 (який також обумовлює ризик захворювання на ХП та ХПак) і А28; а до протекторів СПЗ - А10, В15 і В17 (див. табл. 4).

Етіологічними чинниками ДГПЗ можна вважати антигени А29 і В38; різниця частоти анти-

генів А25, А30, А32 (хоча RR≥2,0) із здоровими недостовірною, скоріш за все, через невелику кількість обстежених (24 хворих) (див. табл. 4). Протектором ДГПЗ, так само як і СПЗ (див. табл. 4) та ХПак (див. табл. 3), є В17, а також А9 і А10 (див. табл. 4).

Таблиця 4

**Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR)  
у хворих урологічного профілю**

| HLA     | СПЗ<br>(n=54) |        | ДГПЗ<br>(n=24) |       | РПЗ<br>(n=40) |        |
|---------|---------------|--------|----------------|-------|---------------|--------|
|         | ЛОКУС А       |        |                |       |               |        |
|         | RR            | p      | RR             | P     | RR            | p      |
| A1      | 0,81          |        | 0,37           | 0,120 | 0,21          | 0,002  |
| A2      | 0,76          |        | 1,12           |       | 0,62          |        |
| A3      | 1,10          |        | 0,70           |       | 1,04          |        |
| A9      | 0,60          |        | 0,18           | 0,048 | 1,00          |        |
| A10     | 0,28          | 0,023  | -              | 0,008 | 0,26          | 0,040  |
| A11     | 0,89          |        | 1,39           |       | 0,74          |        |
| A19     | 2,44          | 0,175  | 1,82           |       | 1,61          |        |
| A23     | -             |        | 6,12*          | 0,104 | 1,09          |        |
| A24     | 5,21*         | <0,001 | 1,37           |       | 1,21          |        |
| A25     | 0,58          |        | 2,69*          | 0,191 | 5,38*         | <0,001 |
| A26     | 0,28          | 0,255  | 1,43           |       | 0,78          |        |
| A28     | 2,6*          | 0,050  | 0,50           | 1,00  | 2,03          | 0,263  |
| A29     | -             |        | 67,00*         | 0,002 | 39,92*        | 0,005  |
| A30     | -             |        | 7,20           | 0,569 | 4,22          | 0,742  |
| A32     | -             |        | 3,26           | 0,407 | 3,03          | 0,299  |
| A33     | -             |        | -              |       | 8,72          | 0,188  |
| ЛОКУС В |               |        |                |       |               |        |
| B5      | 1,10          |        | 0,48           | 0,442 | 0,13          | 0,011  |
| B7      | 1,10          |        | 0,76           |       | 0,42          | 0,120  |
| B8      | 0,52          |        | 1,73           |       | 2,45          | 0,056  |
| B12     | 0,97          |        | 1,54           |       | 0,54          |        |
| B13     | 1,66          |        | 0,44           | 0,343 | 0,12          | 0,005  |
| B14     | 1,63          |        | 0,55           |       | 1,08          |        |
| B15     | 0,35          | 0,045  | 0,83           | 0,749 | -             | 0,016  |
| B16     | 0,56          |        | 1,40           |       | 1,11          |        |
| B17     | 0,11          | 0,003  | -              | 0,023 | 0,49          | 0,308  |
| B18     | 0,65          |        | -              | 0,172 | 0,58          |        |
| B21     | 1,70          |        | -              | 0,374 | 2,36          | 0,243  |
| B27     | 0,70          |        | 1,59           |       | 1,28          |        |
| B35     | 2,30          | 0,484  | 1,30           |       | 1,22          |        |
| B38     | -             |        | 25,25*         | 0,006 | -             | 0,742  |
| B39     |               |        |                |       | 8,59          | 0,569  |
| B40     | 1,10          |        | 0,80           |       | 3,86*         | 0,005  |
| B41     | -             |        | -              |       | 10,05         | 0,068  |
| B44     | -             |        | -              |       | 47,93*        | 0,001  |
| B49     | -             |        | -              |       | 26,70*        | 0,026  |

Примітка: p визначали, коли  $RR > 2,0$  або  $\leq 0,5$ ;

\*-  $\sigma \geq 0,1$ , етіологічна фракція якщо  $p \leq 0,05$  (для  $n \leq 10$ )

Цікаво, що до етіологічної фракції розвитку РПЗ відносяться А25, В40, В44 і В49, а також А29 (як ДГПЗ) (див. табл. 4). А1, А10, В5, В13 і В15 є достовірними протекторами захворювання на РПЗ,

тенденція до підвищення В8 і В41 у хворих (див. табл. 4).

Предиктори та протектори найбільш поширених захворювань сечостатевої системи надані в табл. 5.

Таблиця 5

**Антигени гістосумісності І класу, які обумовлюють відносний і абсолютний ризики (предиктори) та грають захисну роль (протектори) для розвитку захворювань сечостатевої системи (курсивом – тенденція)**

| ЛОКУС А |                         |                         |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| HLA     | Предиктори              | Протектори              |
| A1      |                         | РПЗ                     |
| A2      |                         | ПН                      |
| A9      |                         | ГН, ДГПЗ                |
| A10     | ПН, ХЦ (ХІСС)           | СПЗ, ДГПЗ, РПЗ          |
| A11     | ПН                      |                         |
| A23     | ГН                      | ПН                      |
| A24     | ГН, ХП, ХПак, ХПсф, СПЗ | ПН                      |
| A25     | РПЗ                     | ХП, ХПсф                |
| A26     |                         | ХПак                    |
| A28     | ГН, СПЗ                 |                         |
| A29     | ГН, ДГПЗ, РПЗ           |                         |
| ЛОКУС В |                         |                         |
| B5      |                         | ХПак, РПЗ               |
| B8      | хГН, гГН, ХПак, РПЗ     |                         |
| B12     |                         | хГН, ХІСС ХЦ і хПН, ХПЦ |
| B13     |                         | РПЗ                     |
| B14     | гПН, ХПЦ                | ХПак                    |
| B15     |                         | СПЗ, РПЗ, гГН           |
| B16     | гПН, ХПЦ                | хГН, ХП, ХПак, ХПсф     |
| B17     | гПН                     | ХПак, СПЗ, ДГПЗ         |
| B18     | ХЦ                      | хГН,                    |
| B21     | ХПак                    | гПН                     |
| B27     | ХЦ                      |                         |
| B38     | хГН, ДГПЗ               |                         |
| B40     | ХЦ, РПЗ                 |                         |
| B41     | хГН, РПЗ                |                         |
| B44     | хГН, РПЗ                |                         |
| B49     | РПЗ                     |                         |
| B52     | ХП, ХПак, ХПсф          |                         |

| <i>Продовження таблиці 5</i> |            |            |
|------------------------------|------------|------------|
| HLA                          | Предиктори | Протектори |
| <b>Локус DR</b>              |            |            |
| DR1                          | хГН        |            |
| DR4                          | хГН        |            |
| DR5                          | ХП         |            |
| DR52                         | хГН        |            |

**Обговорення.** Наші дослідження виявили особливості HLA-фенотипів у пацієнтів з уро-нефрологічними хворобами. Так, результати щодо етіологічної фракції гПН бактеріальної етіології узгоджуються з подальшими даними Ю. Л. Бандрівського та співав. [6] про асоціативні зв'язки тих самих антигенів (A10, A11, B14, B16) з бактеріальними запально-деструктивними захворюваннями пародонта.

HLA-A10 у хворих на гострі ПН або цистит є ризиком подальшого хронічного перебігу стикається з даними про те, що додатковими критеріями розвитку імуносупресії може бути наявність його у в фенотипі [7].

За нашими попередніми дослідженнями, HLA-A10, так само як і B51, асоціює з високою продукцією протизапального ІЛ-10, що змінює баланс про-/протизапальних реакцій імунної системи [8] у бік зниження розвитку запальної реакції. Можливо, ці зв'язки обумовлюють не лише ризик хронічного перебігу ХІСС і ХП, в тому числі з ХПпф (B51 є сплітом антигену B52 зі схожою структурою), але й сприяють захисту від розвитку СПЗ (A10 – протектор).

У хворих на гПН достовірними протекторами виступають A2, A24, B21, B35, у разі його хронічного перебігу – тенденція до зменшення частоти зустрічаємості в фенотипі B12 в фенотипі обстежених ( $p=0,060$ ), так само як і у хворих на ХЦ, як без, так і з проліферативними змінами – ХПЦ ( $p=0,086$ ). Ризик захворювання на ХГН, НС обумовлюють зовсім інші антигени, і деякі дослідники підтвердили достовірно більшу частоту виявлених нами антигенів B8 і B41, що узгоджується з нашими результатами [4, 9].

Співставлення фенотипів показало, що HLA-B16 є провокатором піело-, але протектором гломерулонефрита; A23 і A24 в фенотипі підвищують ризик захворіти на ГН, але не виявлені у пацієнтів з ПН. Це підтверджує різноспрямованість реакції імунної системи у пацієнтів з інфекційним ураженням нирок (частіше, бактеріальним, переважно інтерстицію) (ПН) та імуноопосередкованим процесом з первинним ураженням клубочкового апарату (ГН).

У чоловіків з наявністю A24 підвищена вірогідність захворіти не тільки на ХП, але й з більшим ризиком АК, який частіше має місце також при наявності B8 і B21. Безплідні чоловіки з ХП з наявністю в фенотипі A24 і B52 мають відносний ризик порушення фертильності зі зниженням ризику у разі присутності в фенотипі A25 і B16. В групі фертильних чоловіків з ХП (53) не виявлено зв'язку антигенів A24 ( $p=0,960$ ) і B52 ( $p=0,667$ ), частота A25 залишалась зниженою. Можна вважати, що наявність у чоловіків, хворих на ХП, антигенів HLA-A24 і -B-52, підвищує у них ризик безплідності; антиген A25 грає захисну роль для розвитку ХП, так само як і для порушень фертильності як його ускладнення.

Відомо, що антиген B8 (відносний ризик ХПАк) асоціює з високою активністю імунної системи, з ним пов'язують підвищені активність клітинного імунітету та готовність до утворення імунних комплексів антиген–антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їх елімінації [9]; цей антиген часто зустрічається у хворих на таку імунозалежну патологію як псоріаз [10], хвороба Адісона, гіпертиреоз, цукровий діабет (ЦД) 1 типу, так само, як і B52 у осіб з анкілозуючим артритом, хворобою Такаясу, високим абсолютним рівнем CD4 і відсутністю прогресування ВІЛ-інфекції, хворобою Бехчета з артеріальними ураженнями [11-14]. Дані літератури свідчать, що патогенез ХП може бути обумовлений як інфекційним, так і аутоімунним запаленням; тому виявлені нами асоціації ХП, ХПАк та ХПпф з вищеписаними антигенами A24, B8 і B52 є логічними та підтверджують участь схожих механізмів у разі таких різних патологій.

HLA-DR5, виявлений нами як етіологічний чинник у хворих на ХП і асоційований з бактеріальною патологією органів сечової системи у дітей з аутоімунними патологіями [15], описаний як предиктор тиреоїдиту Хашимото і перніціозної анемії [16], підтверджують нашу думку щодо як бактеріальної, так і аутоімунної складових простатитів. Так само і визначений нами HLA-DR4 є етіологічною фракцією не тільки ГН, але й інших патологій з аутоімунними розладами – хвороби

Берже, ревматоїдного артриту, зустрічається майже у 95% хворих на ЦД 1 типу [16, 17].

Етіологічними чинниками СПЗ, в тому числі у хворих на ХП (як з АК, так і без) можна вважати А24 (абсолютний ризик захворювання на ХП та розвитку АК) і А28. Протектор СПЗ – В15, В17 та А10, який частіше зустрічається у разі гострого ПН, а також хронічного ПН і ХЦ, тобто є маркером недостатнього протиінфекційного імунітету.

За нашими попередніми даними [18], HLA-24 і А28, які обумовлюють абсолютний ризик ГН, НС (а А24 і гормонрезистентність у дітей з ГН), асоціюють з найбільш високою продукцією прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17, ІЛ-18), а також ІЛ-4 і судинного ендотеліального фактору росту (СЕФР). Не можна виключати, що саме ці особливості можуть бути важливою ланкою імуногенезу таких урологічних патологій як ХП з його ускладненнями (аутоімунний компонент, порушення фертильності) та СПЗ.

Абсолютним ризиком захворіти на ДГПЗ є наявність в фенотипі А29 і В38 (обидва асоціюють з ГН), тенденція до підвищення ризику захворювання у разі наявності в фенотипі А23; протектором ДГПЗ, як і Хпак та СПЗ, виступають антигени А9, А10 і В17. В38 також обумовлює такі різні хвороби як синдром Тернера [19], а також (як і антигени ризику ХЦ і ХП HLA-B40 і –B52) - анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, пемфігус [11, 14, 26].

Для РПЗ достовірним антигеном-предиктором є А29 (який є таким і для ДГПЗ), а також А25, В40, В44 і В49. Протекторами цього небезпечного захворювання виступають А1, А10, В5, В13 і В15. Можна вважати, що у пацієнтів з ДГПЗ, які мають антиген А29, є додатковий ризик захворіти на РПЗ. А наявність в фенотипі В13, за даними інших авторів, сприяє мінімальному ризику метастазування у онко-хворих і, так само як і інший протектор РПЗ В5, асоціює з підвищеним рівнем в крові CD8+ клітин та інвертованим співвідношенням високої кількості цих супресорів/кілерів і низької – хелперів/індукторів (CD4+–клітин), чим можна пояснювати такий позитивний ефект. Цікаво, що за даними цього автора, високі рівні в периферичній крові Т-клітин зустрічалися у носіїв В16, який за нашими даними є предиктором ХПЦ і, в той же час, протектором ХП, в тому числі ХПак.

Відомо, що молекули МНС I класу відображають олігопептиди на поверхні клітини, щоб забезпечити імунний нагляд Т-клітин за внутрішньоклітинними патогенами та пухлинами, що дає змогу здійснювати опосередкований лімфоцитами імунний нагляд [21]. Можливо, тому HLA-A25 достовірно частіше зустрічається і у хворих на рак шкіри [22]. HLA-A29 як антиген етіологічної фракції РПЗ та ДГПЗ відомий ще як такий, що асоціює з аутоімунним увеїтом і ретинохороїдопатією Бердшота (зустрічається виключно у осіб, які мають HLA-A29 позитивний результат) [13, 23].

Подальші дослідження особливостей антигенів гістосумісності у разі захворювань сечостатевої системи дозволять поглибити наші уявлення про механізми їх зв'язку з окремими патологіями. Вважаємо доцільними вивчення HLA як додаткових предикторів виникнення захворювань, для призначення індивідуалізованих методів лікування та профілактики, прогнозу перебігу залежно від наявності певних антигенів в фенотипі.

#### **Висновки:**

1. Виявлені антигени абсолютного (HLA-A10, -A11, -B14, -B16) та відносного (B17) ризику гПН; А10 та В40 - антигени ризику ХІСС. Протекторами для гПН є А2, А24, В21, В35; у разі ХІСС тенденція до зниження в HLA-фенотипі частоти В12.
2. Для хГН, НС абсолютними (HLA-A24, -A28, а В8 і для гГН) та відносними (А23, А29, В38, В41, В44) предикторами виступають інші антигени; захисну роль грають А9, В12, В16, В18.
3. Наявність в фенотипі HLA-A24 та В52 є факторами ризику ХП та ХПак, останній додатково асоціюється з В8 і В21. Наявність в фенотипі пацієнтів з ХП антигену А24 та 52, підвищує у них ризик безплідності
4. Етіологічну фракцію хГН, НС становлять антигени II класу - DR4 і DR52 (з тенденцією до підвищення DR1), тоді як ХП – DR5.
5. СПЗ як ускладнення ХП і ХПак, а також як самостійна патологія статистично значимо зустрічається у носіїв А24 і А28; А10, В15 і В17 є протекторами розвитку СПЗ.
6. Етіологічною фракцією ДГПЗ є А29 і В38; протектори цього захворювання А9 і А10, а також В17 (так само як і ХПак та СПЗ),.
7. Атрибутивний ризик виникнення РПЗ обумовлюють А25, А29, В40, В44, В49 в фенотипі пацієнта; А1, А10, В5, В13 і В15 є його достовірними протекторами.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### **Інформація про внесок кожного учасника:**

**Колесник М.О.:** концепція та дизайн дослідження нефрологічних хворих, збір та аналіз клінічних даних, редакція і корекція статті;

**Возіанов С.О.:** концепція дослідження урологічних хворих, редакція і корекція статті;

**Дріянська В.Є.:** аналіз літературних джерел та статистичний аналіз HLA-фенотипів нефрологічних хворих, написання частини статті;

**Шуляк О.В.:** дизайн дослідження урологічних хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних даних;

**Горпинченко І.І.:** концепція та дизайн дослідження хворих, інтерпретація та узагальнення даних відділу сексопатології та андрології;

**Бондаренко Ю.М.:** відбір та курація урологічних хворих, збір та аналіз клінічних та імунологічних даних, формування бази даних, написання частини статті;

**Величко М.Б.:** організація співробітництва з клінічними урологічними підрозділами;

**Петрина О.П.:** планування досліджень та визначення HLA-фенотипів пацієнтів;

**Черненко В.В.:** збір та аналіз клінічних даних, їх особливостей залежно від HLA-фенотипів;

**Черненко Д.В.:** організація співробітництва з лабораторіями, статистичний аналіз;

**Порошина Т.В.:** імунологічне обстеження урологічних пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання частини статті;

**Нуріманов К.Р.:** курація хворих та забір біологічного матеріалу, аналіз та формування бази даних пацієнтів відділу сексопатології та андрології; написання частини статті.

### Література (References):

1. *Lechler R., Warrens HLA in Health and Disease.* Academic Press Limited, London, 2000. – 472 p. ISBN:9780124403154.
2. *Kolesnyk M, Stepanova N, Driyanska V, Rudenko A, Kalinina N, et al.* Pathogenesis of pyelonephritis: what we know and what not. *Ukr J Nephrol Dial.* 2011;3(31):34-46. [In Ukrainian].
3. *Couser W, Johnson R.* The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int.* 2014;86:905–14. doi:10.1038/ki.2014.49.
4. *Zhao Jing-Jie Wang Xi-Bing, Luan Yun, et al.* Association of human leukocyte antigen gene polymorphism and mesangial proliferative glomerulonephritis in a large populationbased study. *Biomedical Reports.* 2013;152:751-756. doi: 10.3892/br.2013.152.
5. *Bandrivsky YL, Bandrivska NN, Vinogradova EN.* Features of HLA-Antigens and their Associative Connections with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Generalized Periodontitis. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2014;2 part 1 (107):62-65. [In Ukrainian].
6. *Fiorillo M, Paladini F, Tedeschi V, Sorrentino R.* HLA Class I or Class II and Disease Association : Catch the Difference If You Can. *Front Immunol.* 2017;8:1475. doi: 10.3389 / fimmu.2017.01475.
7. *Kuznetsova LV, Vizarko AN, Afonin VV, Rusin EV.* Immunogenetic criteria for predicting the health of an individual when working under conditions of psychoemotional stress. *Medicinal chronograph.* 1999;5(13). [In Russian].
8. *Vozianov AF, Drannik GN, Montag TS, Vaschenko VV, Driyanskaya VV.* The relationship between the activity of cytokine synthesis and the HLA phenotype in patients with chronic urinary chlamydia. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology.* 2002;2:57-60 [In Russian].
9. *Drannik GN et al.* HLA-B8 antigen as a possible risk factor for the development of diseases accompanied by an autoimmune component. *Urology and Nephrology.* 1988;№6:20-23. [In Russian].
10. *Gladman Dafna D, Farewell Vernon T.* The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis Multivariate Relative Risk Model. *Arthritis & rheumatism.* [Internet]. 1995; Vol.38, №6:845-850. <https://doi.org/10.1002/art.1780380619>.
11. *Brown Matthew A.* HLA Class I and II Associations of Ankylosing Spondylitis. 1171. [Internet]. Available from: <https://acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper16482.html>.
12. *Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, et al;* Turkish Takayasu Study Group. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B\*52, but not with HLA-B\*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R27. doi: 10.1186/ar3730.
13. *Sternes PR, Martin TM, Paley M, Diamond S, Asquith MJ, Brown MA, et al.* HLA-A alleles including HLA-A29 affect the composition of the gut microbiome: a potential clue to the pathogenesis of birdshot retinochoroidopathy. *Sci Rep.* 2020;10:17636. doi: 10.1038/s41598-020-74751-0.
14. *Tsai MC, Singh S, Adland E, Goulder P.* Impact of HLA-B\*52:01-Driven Escape Mutations on Viral Replicative Capacity. *J Virol.* 2020;94(13):e02025-19. doi: 10.1128/JVI.02025-19.
15. *Cho WK, Jung MH, Choi EJ, Choi HB, Kim TG, Suh BK.* Association of HLA alleles with autoimmune thyroid disease in Korean children. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):328-34. doi: 10.1159/000331134.
16. *Jacobson EM, Huber A, Tomer Y.* The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):58-62. doi:10.1016/j.jaut.2007.11.010
17. *Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L.* HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):325-339. doi: 10.1038/nri.2017.143.
18. *Kolesnyk MO, Dryanska VE, Velychko MB, Drannik GM, Petryna OP, Nepomnyashchy VM.* Associative connections of HLA with high levels of proinflammatory blood cytokines in of patients with chronic glomerulonephritis. *Ukr J*

- Nephrol Dial. 2017;1(53):35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.06. [In Ukrainian].
19. Larizza D, Martinetti Bianchi M, Lorini R, et al. Autoimmunity, HLA, Gm AND Km Polymorphisms in Turner's Syndrome. Autoimmunity. [Internet]. 1989;4(1-2):69-78. doi: 10.3109/08916938909034361.
  20. Akirov Amit. An Update for Rheumatologists on the Diagnosis and Management of Axial Psoriatic Arthritis. Rheumatology Advisor. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/psoriatic-arthritis/diagnosis-management-axial-involvement-psoriatic-arthritis-update-rheumatologists/>.
  21. Antón LC, Yewdell JW. Translating DriPs: MHC class I immunosurveillance of pathogens and tumors. J Leukoc Biol. 2014;95(4):551–562. doi: 10.1189/jlb.1113599.
  22. Bonamigo RR, Carvalho AV, Sebastiani VR, Silva CM, Pinto AC. HLA and skin cancer. An Bras Dermatol. 2012;87(1):9-16; quiz 17-8. doi: 10.1590/s0365-05962012000100001.
  23. Kuiper JJW, Venema WJ. HLA-A29 and Birdshot Uveitis: Further Down the Rabbit Hole. Front Immunol. 2020;11:599558. doi: 10.3389/fimmu.2020.599558.



# 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. Lavrenchuk, S. Fomina, G. Suslova, I. Bagdasarova

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.10

## Epidemiology and course features of acute kidney injury in Ukrainian children

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

### Citation:

Lavrenchuk O, Fomina S, Suslova G, Bagdasarova I. Epidemiology and course features of acute kidney injury in Ukrainian children. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74): 75-82. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.10.

### Article history:

Received January 25, 2022

Received in revised form

February 09, 2022

Accepted February 10, 2022

**Abstract.** *Epidemiological or clinical study on the pediatric population has not been conducted in Ukraine since the term acute kidney injury (AKI) was defined in the year 2004. Our study aimed to analyze the epidemiology, etiology, and features of the AKI in children over 20 years period.*

*Materials and methods.* The study included 242 children aged 6 months to 18 years with AKI who were observed during the years 2002-2020 in the reference center (until the year 2002: n=17; 2002-2012 years: n=105; 2013-2020 years: n=120).

*Results.* The number of patients per 10.000 children ranged from 0.025 to 0.034 from 2013 to 2017, except for the year 2015 (0.008), but it began to decrease in 2018. Patients from the Kyiv region accounted for one-third of all episodes (34-29%), and the quotas of the Central Ukrainian region were also stable (6-5-4%). The quantity of Podolsky region tripled after the year 2012 (from 6 to 19%), and patients from the Black Sea region and Donetsk region appeared in the structure at that time (15-14% and 13-7%, respectively). The part of the Northwest region of Ukraine was reduced significantly (from 24 to 8%), as the Northeast region (from 12 to 5%) and Carpathian region (from 12 to 3%). Boys predominated among patients (145/59.9%), and the average age at disease onset was 4 years (from 3 months to 17 years and 11 months).

*The main AKI cause in children aged under the 12 months and 1-3 years old was hemolytic-uremic syndrome (with or without intestinal disorders), its quantity decreased in the age from 3 to 10 years (due to the increasing number of patients with hemolytic anemia) and in adolescents (due to glomerulonephritis and toxic factors). Complications such as multiple organ failure syndromes, sepsis, and congenital anomalies of the kidney and urinary tract aggravated the course of AKI.*

*Conclusions.* The relative proportion of AKI cases per year decreased in 2018-2019 compared to the 2013-2017 period with the largest part of disease detection in the central regions of Ukraine. Dominant etiological factors, age differences and complications of AKI in children were identified.

**Key words:** acute kidney injury, children, etiology, time trend, structure.

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

© O. Lavrenchuk, S. Fomina, G. Suslova, I. Bagdasarova, 2022.

Correspondence should be addressed to Olga Lavrenchuk: [lvi\\_lov@meta.ua](mailto:lvi_lov@meta.ua)



© О. Лавренчук, С. Фоміна, Г. Сусллова, І. Багдасарова, 2022

УДК: 616.61-008.6-036.11-053.2-036.22(477)

О. Лавренчук, С. Фоміна, Г. Сусллова, І. Багдасарова

## Епідеміологія та особливості перебігу гострого пошкодження нирок у дітей в Україні

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

**Резюме.** В Україні з моменту визначення нозології «гостре пошкодження нирок» (ГПН) у 2004 році і дотепер не проводилось жодних епідеміологічних і клінічних досліджень щодо ГПН серед дитячого населення. Метою нашої роботи стало вивчення епідеміології, етіології та особливостей перебігу ГПН у дітей за 20 років спостереження.

**Матеріали і методи.** В дослідження включено 242 дитини віком від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН і спостерігалися протягом 2002-2020 років у референтному центрі (до 2002 року:  $n=17$ ; 2002-2012 роки:  $n=105$ ; 2013-2020 роки:  $n=120$ ).

**Результати.** Кількість хворих на 10 000 дітей коливалась від 0.025 до 0.034 протягом 2013-2017 років (виняток 2015 рік – 0.008), але з 2018 року почала зменшуватися. Пацієнти зі Столичного району становили третину всіх звернень за весь час (34-29%), стабільним виявилися показники Центрально-українського району (6-5-4%). Після 2012 року втричі збільшилася доля Подільського району (з 6 до 19%), в структурі з явилися хворі з Причорноморського та Донецького районів (відповідно 15-14% та 13-7%). Значно зменшилися частки Північно-західного (з 24 до 8%), Північно-східного (з 12 до 5%) та Карпатського районів (з 12 до 3%).

Серед пацієнтів переважали хлопчики (145/59.9%), а середній вік хворих на момент маніфестації захворювання становив 4 роки (від 3 місяців до 17 років 11 місяців). У віці до 12-ти місяців та від 1 до 3-х років основною причиною ГПН був гемолітико-уремічний синдром (з чи без кишковою інфекцією), у віковій групі від 3-х до 10-ти років його частка зменшилася за рахунок зростання кількості хворих з гемолітичною анемією, а у підлітків – за рахунок гломерулонефриту та токсичних факторів. Перебіг ГПН обтяжили такі ускладнення як синдром поліорганної недостатності, сепсис та вроджені аномалії розвитку сечової системи.

**Висновки.** Відносна кількість випадків захворювання на рік у 2018-2019 роках зменшилась порівняно з 2013-2017 роками з найбільшою часткою виявлення ГПН в центральних регіонах України. Визначено домінуючі етіологічні чинники, вікові відмінності та ускладнення перебігу ГПН у дітей.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, діти, етіологія, часовий тренд, структура.

**Вступ.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) у дітей є одною з причин формування хронічної хвороби нирок (ХХН) в подальшому житті. ГПН розцінюють як клінічний синдром, що виникає внаслідок ряду факторів, таких як специфічні захворювання нирок (гострий інтерстиціальний нефрит, гострі гломерулярні і судинні ураження нирок), неспецифічні стани (ішемія, токсичні ураження) чи екстрауренальні порушення (преренальна азотемія і гостра постуренальна обструктивна нефропатія). Поліетіологічна структура ГПН, особливості розвитку і перебігу захворювання у різних вікових групах та високий ризик розвитку ХХН як наслідку обумовлює актуальність цієї проблеми [1, 2, 3]. Підтверджена залежність етіологічних чинників ГПН від ресурсів локальної системи охорони здоров'я: у країнах, що розвиваються, переважають

сепсис, гломерулонефрит (ГН), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит; в економічно розвинутих країнах – гемато-онкологічні ускладнення, легенева недостатність [4-7]. Додають відмінностей, також, географічні, культурні та економічні особливості регіонів світу [8]. Натомість номенклатурні визначення ГПН знаходяться в стадії розробки, що ускладнює оцінку наслідків цього захворювання. Публікація 2020 року KDIGO Consensus Conference пропонує відмовитися від класифікації RIFLE на користь AKIN для полегшення систематизації накопичених даних щодо ГПН та ризику розвитку ХХН як його наслідку [9].

Добре сплановані рандомізовані клінічні дослідження у дітей, що перенесли ГПН, натепер відсутні. Загалом, більшість актуальних досліджень виконуються в великих центрах з акцентом на критично хворих пацієнтах та тих, хто потребує діалізу. За даними літератури, до 5% випадків ГПН у важко хворих потребує замісної ниркової терапії (ЗНТ), а летальність коливається в широких межах (від 16% до 60%) [10-14]. Відлік та аналіз таких випадків фокусується на частці ГПН серед госпіталізованих (до 15%), і подія частіше є наслідком не тільки особли-

Ольга Лавренчук

Lvi\_lov@meta.ua

востей перебігу основного захворювання, а й менеджменту в умовах стаціонару [14-16]. Більшість авторів аналізують особливості ГПН під час гострої фази, тому критичний термін з 7-го дня ГПН до 90-го було видокремлено в нозологічну форму – гостра хвороба нирок (ГХН), що має відповідні патофізіологічні особливості і є прогностично важливою для лікування через можливість запобігання прогресування до ХХН [17]. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16 підкреслила важливість підвищення обізнаності щодо ГПН та заохочення досліджень по епідеміології, механізмам та менеджменту захворювання [18].

Однак подальше спостереження за пацієнтами з ГПН і ГХН обмежене короткостроковими наслідками з акцентом на несприятливі і фатальні [20-22]. Зокрема, при аналізі відповідно критеріїв RIFLE, рівень смертності становив 18,9% для Risk, 36,1% - Injury, 46,5% - Failure [10]. Слід зазначити, що смертність при ГПН залежить від етіологічних чинників: ГН чи гостра кишкова інфекція (ГКІ) має кращий прогноз, ніж сепсис, злоякісний процес чи об'ємне хірургічне втручання [18]. Тривала анурія, адекватність лікування основного захворювання, коморбідні стани (захворювання серцево-судинної системи, метаболічний ацидоз, шок, переважаність рідиною, механічна вентиляція легенів, синдром поліорганної недостатності (СПОН) обтяжують прогноз [19, 20]. Несприятливими визнано, також, вік пацієнта до 2-х років та пізніе направлення в спеціалізований заклад [23]. Фактори, пов'язані з довгостроковим прогнозом, в тому числі з розвитком і прогресуванням ХХН, вивчені недостатньо. Одним з вирішальних факторів запобігання негативної еволюції з незворотною втратою нефронів визнано раннє виявлення пацієнтів із групи ризику [15]. Все вищезазначене є актуальним для всіх країн, але в Україні з моменту виділення ГПН в окрему нозологію (у 2004 році) і дотепер не було проведено жодного епідеміологічного чи клінічного дослідження з етіології та наслідків ГПН серед дитячого населення.

**Метою** нашої роботи стало вивчення епідеміології, етіології та особливостей перебігу гострого пошкодження нирок у дітей в Україні за 20 років спостережень.

**Матеріали та методи.** Були обстежені діти віком від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН і спостерігалися у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології КНП «ДКЛ№ 7», м. Київ) в 2002-2020 роки, проаналізовано 242 історії хвороб (до 2002 року: n= 17; 2002-2012 роки: n=105; 2013-2020 роки: n=120).

Пацієнти були розподілені в клінічні групи залежно від етіологічних чинників: ГУС, гемолітична анемія (ГА), інфекційні – ГРВІ та сепсис, токсичні, гломерулярні (ГН), позаренальні (пре- чи постренальні). Згідно класифікації ВООЗ проведено стратифікацію за віком з урахуванням дебюту ГПН: на 1-му році життя, від 1 до 3-х років, від 3 до 10-ти років та підлітки (старше 10-ти років).

Комплекс обстеження включав загальноприйняті методики: збір анамнезу, огляд, загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, за показаннями рентген-радіологічна візуалізація. Стан гломерулярної фільтрації оцінено за розрахунковою ШКФ за Шварцем [24]. Була сформована електронна версія бази даних, матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики та непараметричних підходів (пакети STATISTICA 8.0 for Windows STATISTICA 8.0 for Windows, SigmaPlot 11.0, SPSS Inc., <http://www.systat.com>; SPSS Statistics 17.0, SPSS Inc.).

**Результати дослідження.** Кількість випадків, вперше зареєстрованих в поточному році (n=117), було співвіднесено з населенням країни відповідного віку за той самий період (згідно даних Державної служби статистики України [25]) та перераховано на 10 000 населення відповідного віку (табл. 1).

Таблиця 1

### Вперше виявлені випадки ГПН в Україні: часовий тренд

| Рік  | Населення України до 18-ти років (абс.) | Кількість хворих з ГПН |                                  |
|------|---|------------------------|----------------------------------|
|      |   | вперше (абс.)          | на 10 000 відповідного населення |
| 2013 | 8 009 866                               | 20                     | 0.025                            |
| 2014 | 7 614 704                               | 26                     | 0.034                            |
| 2015 | 7 614 006                               | 6                      | 0.008                            |
| 2016 | 7 615 606                               | 21                     | 0.028                            |
| 2017 | 7 609 297                               | 21                     | 0.028                            |
| 2018 | 7 579 704                               | 13                     | 0.017                            |
| 2019 | 7 533 930                               | 10                     | 0.013                            |

Кількість хворих на 10 000 дітей коливалась від 0.025 до 0.034 протягом 2013-2017 років (виняток 2015 рік – 0.008), але з 2018 року почала зменшуватися (див. табл. 1). Отримані дані були обмежені умовами збору інформації, однак можна припустити, що відмінні результати за 2015 рік спровоковані соціально-політичними особливостями того періоду, але 2017-2018 роки – наслідок активації локальних центрів як лікування, так і спостереження за пацієнтами з ГПН в регіонах країни.

Додатково було вивчено розподіл виявлених випадків ГПН по 9-ти економічних регіонах/районах України, які згруповані з врахуванням об'єктивних закономірностей територіального по-

ділу праці, формування територіально-виробничих комплексів, етнічних та історичних особливостей регіонів, в тому числі - наявності потужних науково-медичних центрів, спроможних надавати високоспеціалізовану допомогу [26]. Найбільша частка діагностованих ГПН закономірно припала на Столичний район (Київ, Київська, Житомирська, Чернігівська обл.), який територіально пов'язаний з референтним центром (ДУ «Інститут нефрології НАМН України», <http://inephrology.kiev.ua>) та місцем концентрації найбільш складних випадків захворювання (відділення інтенсивної та еферентної терапії гострих інтоксикацій НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, <http://ohmatdyt.com.ua>) (рис. 1).

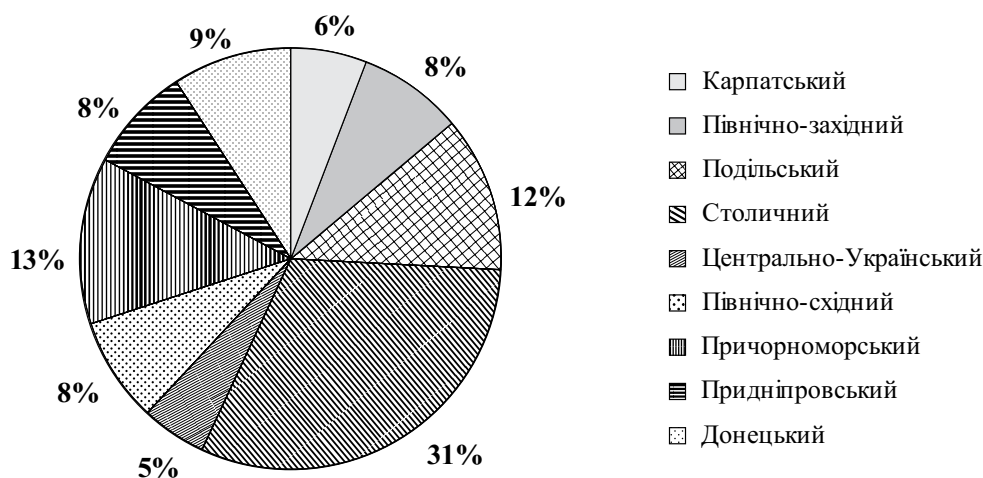


Рис. 1. Соціально-економічна географія ГПН в Україні (n=206).

Загальна тенденція територіального розподілу зберігалась в різні часові проміжки – період

до 2002 року, 2002-2012 роки та після 2002 року (рис. 2).

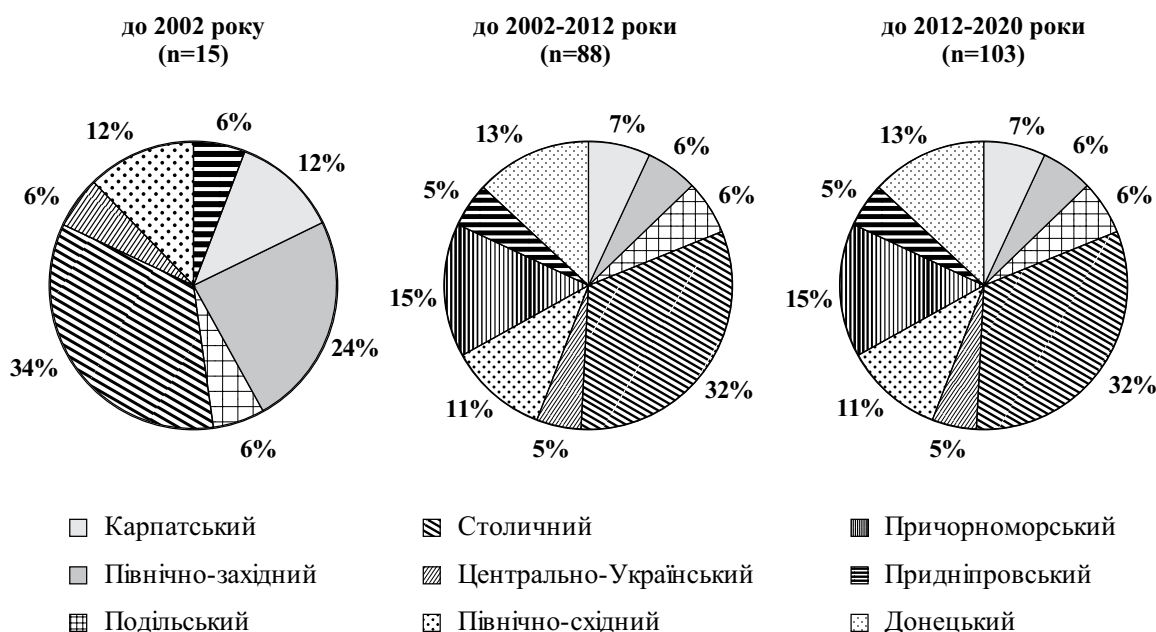


Рис. 2. Відносна частка різних економічних районів України в структурі ГПН у дітей в окремі часові проміжки.

Пацієнти зі Столичного району становили третину всіх звернень за весь час (34-29%), стабільним виявилися і показники Центрально-українського району (6-5-4%). Але зросла частка Придніпровського району (6-5-11%), після 2012 втричі збільшилася доля Подільського району (з 6 до 19%), в структурі з'явилися хворі з Причорноморського

(15-14%) та Донецького районів (13-7%) (див. рис. 2). Значно зменшилися частки Північно-західного (з 24 до 8%), Північно-східного (з 12 до 5%) та Карпатського районів (з 12 до 3%).

Індивідуальний аналіз географії ГПН підтвердив превалювання мешканців Столичного району у всі представлені часові періоди (рис. 3).

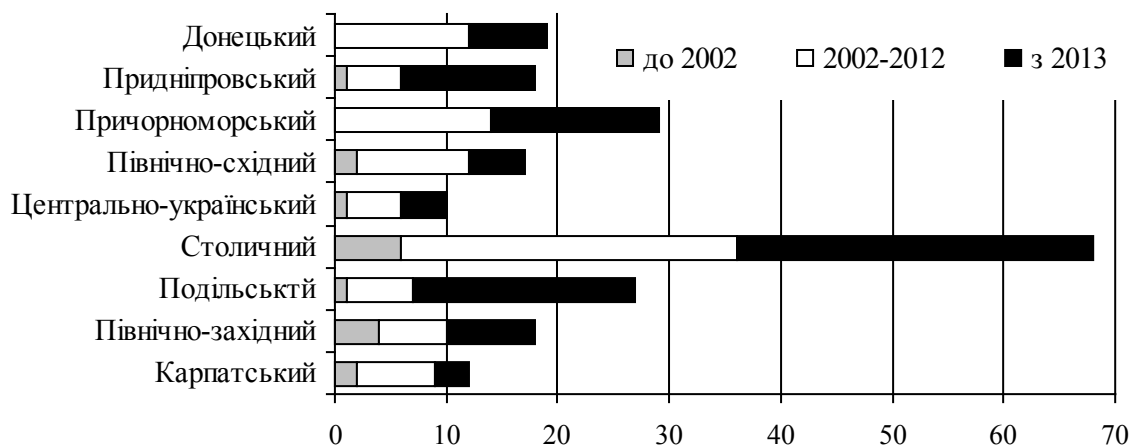
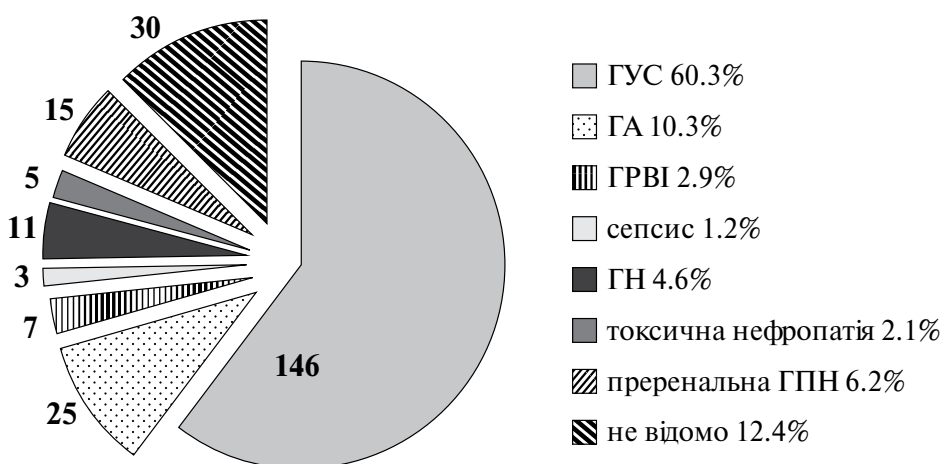


Рис. 3. Кількість дітей, у яких вперше діагностовано ГПН, з урахуванням часового періоду і району проживання (n=206).

Проведений аналіз історій хвороб реконвалесцентів ГПН з урахуванням віку маніфестації захворювання, мав ретроспективний характер і виконаний за 2002-2020 роки, включаючи дані щодо наслідків ГПН у хворих з 1992 року (n=242). Серед пацієнтів переважали хлопчики (145/59.9%

проти 97/40.1% дівчат), а середній їх вік на момент маніфестації захворювання становив 4 роки (від 3 місяців до 17 років 11 місяців).

В досліджуваній когорті домінували пацієнти з ГУС, як з супутньою ГКІ, так і без неї (рис. 4).



Примітки: 1. ГУС гемолітико-уремічний синдром; 2. ГА гемолітична анемія; 3. ГРВІ гостра респіраторно-вірусна інфекція; 4. ГН гломерулонефрит.

Рис. 4. Структура причин ГПН у дітей (на графіку зазначені абсолютні цифри).

Значна частка хворих не мала уточненої причини ГПН, у частини – діагностовано ГА (в тому числі поєднану з ГКІ). Причинами токсичної нефропатії, що призвели до ГПН, були контраст-ін-

дукована нефропатія (1 хворий), призначення цитостатичної терапії з приводу злоякісних новоутворень (2 дитини), заплановане (суїцид) або помилкове вживання токсичних речовин (по 1-й дитині).

Позаренальна ГПН (пре- та постренальна) стала наслідком хірургічних втручань (на кістках – 1, на кишковому – 3 дитини), обструкції нирок (вроджені аномалії – 7, сечокам'яна хвороба з блоком нирки – 1 хворий), або травми живота (3 пацієнта).

У 23 дітей (9.5%) діагностовано вроджені вади розвитку сечової системи (гідронефроз, рефлюкси різного ступеню, кістозні дисплазії, тощо), у 20-ти

(8.3%) в процесі прогресування підтверджено розвиток СПОН, а 31-го (12.8%) – сепсису, що визначено ускладнюючими факторами перебігу ГПН.

Дебют ГПН на 1-му році життя документовано у 33-х дітей (13.6%), у віці від 1 до 3-х років – у 112 (46.4%), від 3 до 10-ти років – у 56 (23.1%), підлітків – у 41 (16.9%). Структура чинників різнилася у різні вікові періоди (табл. 2).

Таблиця 2

### Чинники ГПН залежно від віку дітей на момент маніфестації захворювання (n/%)

| Клінічний діагноз            | Вікова група  |                    |                      |                    |
|------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|                              | до 12 місяців | від 1 до 3-х років | від 3 до 10-ти років | старше 10-ти років |
| Гемолітико-уремічний синдром | 21/63.6       | 80/71.4            | 31/55.3*             | 14/34.1**          |
| Гемолітична анемія           | 3/9.1         | 10/9.0             | 8/14.3               | 4/9.8              |
| ГРВІ                         | 1/3.0         | 2/1.8              | 2/3.6                | 2/4.9              |
| Сепсис                       | 1/3.0         | -                  | 1/1.8                | 1/2.4              |
| Гломерулонефрит              | -             | 2/1.8              | 3/5.4                | 6/14.6             |
| Токсична нефропатія          | -             | -                  | 1/1.8                | 4/9.8              |
| Пре- і постренальна ГПН      | 2/6.1         | 4/3.6              | 5/8.9                | 4/9.8              |
| Не відомо                    | 5/15.2        | 14/12.4            | 5/8.9                | 6/14.6             |
| Загалом                      | 33            | 112                | 56                   | 41                 |

Примітки: 1. \* $p=0.004$  ( $\chi^2=8.14$ , OR 0.3 (0.17-0.69)) порівняно з віковою групою від 1 до 3-х років;

2. \*\* $p=0.022$  ( $\chi^2=5.35$ , OR 3.4 (1.29-8.81)) порівняно з віковою групою до 12-ти місяців,  $p<0.0001$  ( $\chi^2=23.53$ , OR 7.0 (3.15-15.60)) порівняно з віковою групою від 1 до 3-х років.

У віці до 12-ти місяців та від 1 до 3-х років переважав ГУС (з чи без ГКІ). У віковій групі від 3 до 10-ти років його частка зменшилася за рахунок зростання кількості хворих з ГА, а у підлітків – за рахунок ГН та токсичних факторів (див. табл. 2).

При аналізі перебігу захворювання у різних вікових групах, встановлено, що прогностично обтяжуючи ускладнення, а саме СПОН та сепсис превалювали в молодших вікових групах (до 3-х років), а вроджені аномалії розвитку сечової системи частіше визначали у дітей до 10-ти років (табл. 3).

Таблиця 3

### Фактори, що обтяжували перебіг ГПН, з урахуванням вікової групи (n/%)

| Фактор                                     | Вікова група         |                            |                             |                           |
|--|----------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|  | до 12 місяців (n=33) | від 1 до 3-х років (n=112) | від 3 до 10-ти років (n=56) | старше 10-ти років (n=41) |
| Синдром поліорганної недостатності         | 5/15.2               | 11/9.8                     | 2/3.6                       | 2/4.9                     |
| Сепсис                                     | 6/18.2               | 16/14.3                    | 6/5.4                       | 4/9.8                     |
| Вроджена аномалія розвитку сечової системи | 3/9.1                | 12/10.7                    | 7/12.5                      | 1/2.4                     |

**Обговорення.** Представлене перше в Україні дослідження продемонструвало епідеміологію педіатричного ГПН різних регіонів країни. Безумовно, превалювання Столичного регіону за кількістю випадків ГПН обумовлено концентрацією спеціалізованих медичних закладів на його території. В Україні, як і в інших країнах світу наслідки ГПН залежать від досяжності ресурсів медичної допомо-

ги та обізнаності медичного персоналу первинної ланки. Найближчим часом очікуються висновки багатонаціонального проекту AWARE, присвяченого вивченню ГПН у дітей [6, 7, 8]. Розподіл наших хворих за віком і нозологічними причинами ГПН узгоджується з результатами міжнародних досліджень. Американські автори відмітили вікові відмінності ГПН: у дітей віком до 2-х років роз-

вивається частіше кортикальний некроз, тромбоз ниркових судин, гіпоксично-ішемічні ушкодження, діагностують дисплазію нирок; у підлітків визначена асоціація із швидкопрогресуючим ГН, системними васкулітами та інтерстиціальним нефритом, токсичним ураженням [10]. Найчастішим чинником ГПН у дітей раннього віку визнано ГУС [8, 16]. У нашому дослідженні основною причиною ГПН також виявився ГУС у всіх вікових групах, але його частка була вища у дітей до року (63,6%) і від 1 до 3-х років життя (71,4%). У старших пацієнтів віком 3-10 років друге місце за частотою посіла ГА (14,3%), а у підлітків – ГН (14,6%) і ГА (9,8%).

За результатами європейських досліджень, летальність хворих з ГПН обумовлена СПОН і сепсисом [27]. Вважають, що основний механізм розвитку септичного ГПН – це ураження нирок септичними медіаторами запалення через кровопостачання нирок, що призводить до порушення мікроциркуляції в паренхімі, інфільтрації імунними клітинами та пошкодження каналців [28, 29]. Аналіз власних даних продемонстрував наявність сепсису у 32,5% хворих перших 3-х років життя і СПОН у 25,0% цієї ж вікової групи пацієнтів, як обтяжуючого фактору перебігу і несприятливих наслідків ГПН.

Багатоцентрові дослідження і результати метааналізів доводять, що ГПН в дитячому віці може бути причиною ХХН в дорослому віці – артеріальна гіпертензія, протеїнурія, термінальна ниркова недостатність є наслідками дитячих проблем [3, 6, 8, 18]. Ці дані та власні спостереження доводять необхідність моніторингу за функціональним ста-

ном нирок хворих – реконвалесцентів ГПН з метою ранньої діагностики ХХН і початку запобіжних профілактичних терапевтичних заходів.

**Висновки.** Вперше проведено епідеміологічне дослідження частоти та розповсюдженості ГПН у дітей України визначило, що кількість випадків захворювання на рік на 10 000 відповідного населення протягом 2013-2017 років становила від 0.025 до 0.034 зі зменшенням в 2018-2019 роках (0.017–0.013); найбільша частка ГПН припала на центральні райони країни (34-29%). За віком і статтю серед хворих переважали хлопчики (59.9%) та діти віком від 1 до 3-х років (46.4%), а домінуючим чинником підтверджено ГУС (60.3%). Визначено вікові відмінності етіології ГПН – у хворих віком до 3-х років переважав ГУС, у старших – гемолітична анемія, гломерулонефрит, пре- та постренальна причини та токсичні фактори. Сепсис та СПОН що обтяжують перебіг і прогноз ГПН, превалювали у наймолодших пацієнтів (до 12-ти місяців) з частотою 18.2% та 15.2%, відповідно.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Інформація про внесок кожного учасника:

**О. Лавренчук, С. Фоміна:** дизайн дослідження, збір, обробка матеріалу, статистичне опрацювання матеріалу, написання тексту;

**Г. Д. Суслова:** відбір та курація хворих, заповнення бази даних;

**І. В. Багдасарова:** концепція та дизайн дослідження.

#### Література (References):

1. *Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al.* Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111:382–7. doi: 10.1542/peds.111.4.e382.
2. *Gonzalez SR, Cortes AL, da Silva RC, Lowe J, Prieto MC, da Silva LL.* Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019;200:1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
3. *Coca SG, Singanamala S.* Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442–8. doi: 10.1038/ki.2011.379.
4. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gibson D, et al.* US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:A6-A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
5. *Otukesh H, Hoseini R, Hooman N, Chalian M, Chalian H, Tabarrokhi A.* Prognosis of acute renal failure in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1873–8. doi: 10.1007/s00467-006-0240-1.
6. *Shaheen IS, Watson AR, Harvey B.* Acute renal failure in children: etiology, treatment and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17:153–8. Available from: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2006;volume=17;issue=2;spage=153;epage=158;aulast=shaheen>.
7. *Ozcarar ZB, Yalcinkaya F, Altas B, Ergun H, Kendirli T, Ates C, et al.* Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1379–84. doi: 10.1007/s00467-009-1158-1.
8. *Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al.* Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382:170-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
9. *Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2020;97:1117–29. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010.

10. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:538-46. doi: 10.1038/sj.ki.5002743.
11. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
12. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34:1713-7. doi: 10.1007/s00134-008-1176-7.
13. Duzova A, Bakaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazogly H, Delibas A, Ozkaya O, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:1453-61. doi: 10.1007/s00467-010-1541-y.
14. Ratanarat R, Hantaweeant C, Tangkawattanakul N, Permpikul C. The clinical outcome of acute kidney injury in critically ill Thai patients stratified with RIFLE classification. *J Med Assoc Thai.* 2009;92:S61-7. PMID: 19562988. Available from: <https://read.qxmd.com/read/19562988/the-clinical-outcome-of-acute-kidney-injury-in-critically-ill-thai-patients-stratified-with-rifle-classification>.
15. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: Definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:85-98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198510/>.
16. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1135-42. doi: 10.1681/ASN.2005060668.
17. Chou YH, Chu TS, Lin SL. Role of renin-angiotensin system in acute kidney injury-chronic kidney disease transition. *Nephrology.* 2018;23:121-5. doi: 10.1111/nep.13467.
18. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:241-57. doi: 10.1038/nrne-ph.2017.2.
19. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5:e006497. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006497.
20. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:961-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034.
21. Bagshaw SM. Short- and long-term survival after acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2126-8. doi: 10.1093/ndt/gfn300.
22. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1632-43. doi: 10.2215/CJN.01640309.
23. Statystychnyi zbirnyk «Rozpodil postiinoho naselennia Ukrainy za stattiu ta vikom». Derzhstat Ukrainy, 2011-2020. [Internet]. Dostupno: [http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1). [In Ukrainian].
24. Fediai NO. Stratehichne planuvannia ekonomichnoho rozvytku rehioniv Ukrainy: naukovo-metodychnyi aspekt. Formuvannia rynkovykh vidnosyn v Ukraini. [Internet]. 2012;11:235-41. Dostupno: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/frvu\\_2012\\_11\\_49](http://nbuv.gov.ua/UJRN/frvu_2012_11_49). [In Ukrainian].
25. Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, Dong L, Ji X-J, Guo D-C, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Invest Surg.* 2019;32:689-96. doi: 10.1080/08941939.2018.1453891.
26. Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C, Demirci-Tansel C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:169-77. doi: 10.1093/ndt/gfu105.
27. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816-28. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7.



## 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>

### Review Article

O. Chernatska, A. Grek

doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.11

### COVID-19 and chronic kidney disease: peculiarities of treatment

Sumy State University, Sumy, Ukraine

#### Citation:

Chernatska O, Grek A. COVID-19 and chronic kidney disease: peculiarities of treatment. Ukr J Nephrol Dial. 2022;1(74):83-89. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.11.

**Abstract.** *The present study aimed to characterize the management of patients with chronic kidney disease with concomitant COVID-19. Articles published in 2019-2021 in the PubMed, Scopus, and Google Scholar electronic databases were analyzed.*

*As a result of this review, the following particularities of COVID-19 treatment in chronic kidney disease could be summarized. It is obligatory to continue treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with chronic kidney disease and COVID-19. Lisinopril is considered used for avoiding the elevated renal expression of angiotensin-converting enzyme 2. Spironolactone can prevent acute lung injuries and is reasonable if the triple combination of drugs for reducing blood pressure is not effective. Low-dose rosuvastatin therapy is recommended for patients with COVID-19 and chronic kidney disease stages 3-5 treated with antiretroviral drugs such as lopinavir and ritonavir, remdesivir. Ezetimibe is reasonable to use in case of ineffective higher doses of statins and to decrease hospitalization risk.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, COVID-19, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

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

© Chernatska O., Grek A., 2022.

Correspondence should be addressed to Olha Chernatska: [chernatskaya@ukr.net](mailto:chernatskaya@ukr.net)

#### Article history:

Received January 31, 2022

Received in revised form

April 16, 2022

Accepted April 18, 2022



© Чернацька О. М., Грек А. В., 2022

УДК: 616.61-008.64:616.98:578.834]-036.21-085

О.М. Чернацька, А.В. Грек

## COVID-19 та хронічна хвороба нирок: особливості лікування.

### Огляд літератури.

Сумський державний університет, Суми, Україна

**Резюме.** Метою цього дослідження було охарактеризувати особливості лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок та супутнім COVID-19. Проаналізовано статті, опубліковані у 2019-2021 роках в електронних базах PubMed, Scopus та Google Scholar.

У результаті цього огляду можна підсумувати наступні особливості лікування COVID-19 у хворих на хронічну хворобу нирок. Обов'язковим є продовження лікування інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; вважається, що лізиноприл використовується для уникнення підвищеної ниркової експресії ангіотензинперетворюючого ферменту 2. Спіронолактон може запобігти гострому ушкодженню легень і є доцільним у разі неефективності потрійної комбінації гіпотензивних лікарських засобів. Терапія низькими дозами розувастатину рекомендована пацієнтам із COVID-19 та хронічною хворобою нирок 3-5 стадії, які лікуються антиретровірусними засобами, такими як лопінавір та ритонавір, ремдесивір. Езетиміб доцільно застосовувати у разі неефективності високих доз статинів та з метою зниження ризику госпіталізації.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, COVID-19, статини, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

Patients with chronic kidney disease (CKD) have an increased risk of COVID-19 infection [1, 2], its severe course, and mortality [3]. A decreased glomerular filtration rate (GFR) is associated with a higher risk of COVID-19-related death [4]. Moreover, the coexistence of CKD and SARS-CoV-2 infection is characterized by an increased risk of cardiovascular events [5].

On the one hand, SARS-CoV-2 provokes acute kidney injury [6]. The increase of serum creatinine and blood urea nitrogen, and the appearance of hematuria and proteinuria were determined in 701 patients with COVID 19 in China [3]. On the other hand, CKD is associated with an increased risk of severe COVID-19 infection [3, 7]. A majority of CKD patients have coexistent diabetes mellitus and hypertension that significantly increase the risk of COVID-19 infection [3, 7]. Endothelial dysfunction, microangiopathy, coagulation disorders [8] and imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are the key links to kidney damage in the case of such comorbidity [9].

According to Bitencourt et al, early-stage CKD patients had a worse prognosis of COVID-19 compared with end-stage kidney disease (ESKD) patients [9]. The authors have concluded that hemodialysis patients have mild severity of COVID-19 because of a lower risk of being affected by the cytokine storm [9]. However, hemodialysis patients are immunosuppressed and have

to constantly visit their dialysis centers that are predisposed to infections [10-13].

Collado S. et al. have determined COVID-19 treatment prognosis in CKD patients in stages 4 and 5 and described that bilateral pneumonia was confirmed in 5 patients treated with hydroxychloroquine, azithromycin, ceftriaxone and steroids [14]. Six patients continued dialysis and a 76-year-old patient died [14].

Dudar I. et al. have assessed the incidence of COVID-19 among dialysis patients and found that only 20% of hemodialysis patients had been affected with COVID-19 while peritoneal dialysis had a significantly lower incidence than hemodialysis [15]. Severe COVID-19 was confirmed in dialysis patients with coexistent obesity and cardiovascular diseases. Furthermore, the association between COVID-19 severity, the patients' age and dialysis vintage has not been defined [15].

Treatment with remdesivir in CKD patients is still controversial. Some investigators do not prescribe remdesivir as routine treatment in CKD patients with COVID-19 and GFR less than 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [16]. Other researchers recommended a 5-day course of remdesivir in CKD patients with GFR less than 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and determined that it is safe. In the opinion of Adamsick ML et al., patients with COVID-19 who have impaired renal function should be offered remdesivir treatment due to its potentially life-saving effect [17].

Some hypothetical benefits and harms have been suggested for statins and RAAS inhibitors in patients with COVID-19 [18]. The use of RAAS blockers is associated with reducing albuminuria and is recommended as part of the treatment strategy in hypertensive patients [19]. The membrane-bound angiotensin-converting enzyme II (ACE2) is the receptor for SARS-CoV-2 that

**Olha Chernatska**

**chernatskaya@ukr.net**

predisposes to an imbalance of the RAAS, and worse clinical features of COVID-19.

ACE2 receptors expressed by kidney proximal tubules are the major binding site for SARS CoV 2 which enters the host cell through binding to them [20]. This receptor is presented by epithelial cells of the lungs, intestine, kidney and blood vessels [21]. As a result, the first step of SARS-CoV-2 infection in humans is the contact of the virus with cell-surface ACE2. The last one interacts with external SARS-CoV-2 by binding to the receptor-binding domain of the viral spike protein [8]. Once in the cytoplasm, SARS-CoV-2 releases its genomic RNA and starts replicating inside the podocytes resulting in proteinuria [3].

According to the conclusion of Hakeam HA et al., patients with arterial hypertension or cardiovascular diseases treated with RAAS inhibitors on the day of hospital admission or continued ACE inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARBs) therapy during hospitalization, did not have an increased risk of severe COVID-19 [22]. Besides, discontinuation of these medications was associated with the worsening of cardiac failure and death [23]. Opposite, ACE inhibitors/ARBs have been shown to increase ACE 2 receptor expression in the tissues infected by SARS CoV 2 [24, 25]. It has been demonstrated that increased ACE 2 expression might facilitate viral cellular infection contributing to the SARS CoV 2 endotheliopathy development [26], which can provoke the increased incidence of kidney disorders, thrombosis and mortality [25]. The key link between hypertension and COVID-19 is ACE2 [27]. An increase in ACE activity, intensification of oxidative processes, and decrease of antioxidant defense contribute to the development of local oxidative stress, as well as the development of dysfunction in the renal tubular system (according to the increased activity of renal specific enzymes in the urine) [28].

It has been shown that the use of ACE inhibitors and (ARBs) in the treatment of diabetes mellitus and hypertension including in CKD patients increased the risk of severe and fatal COVID-19 [29, 30]. However, Reynolds HR et al. have demonstrated that there was no relationship between RAAS inhibitors and an increased likelihood of a positive COVID-19 test [31]. The same conclusion was made by Mancina G et al. who determined the absence of association between these medications and the risk of SARS-CoV-2 infection [32]. According to the mentioned preclinical studies, there was no consistent evidence that the use of RAAS inhibitors leads to an increase in ACE2 expression during COVID-19. Diabetics with CKD and/or arterial hypertension should not discontinue using ACE inhibitors and ARBs [33-37]. Hakeam et al. have suggested that lisinopril and losartan were the most frequently used ACE inhibitors in patients with COVID-19 [22].

In preclinical studies, telmisartan [38] and olmesartan [39] significantly increased cardiac ACE2 expression. Candesartan increases ACE2 activity twice in diabetes [40]. In the kidney context, azilsartan [41]

and lisinopril [42] did not increase renal ACE2 expression.

It has been established that patients with hypertension are at different stages of psychoemotional stress that predispose them to complications [43]. In hypertension patients, including those with CKD, the triple combination of drugs for reducing blood pressure was not effective and spironolactone prescribed in a dose of 25–50 mg per day was recommended to add [19]. Spironolactone tends to disclose favorable patterns of the RAAS and ACE2 expression, reduce transmembrane serine protease 2 activities due to its antiandrogenic activity, and may prevent acute lung injuries due to its pleiotropic effects [44]. In this context, the protective effect of spironolactone might be realized in severe COVID-19 patients with obesity and hypertension [44].

Statins are well-known lipid-lowering medications with a huge number of pleiotropic effects [45, 46]. They are used for the treatment of COVID-19 and can reduce pro-inflammatory cytokines such as interleukins and tumor necrosis factor-alpha [45] that are associated with the progression of CKD [47]. In addition to improvement of cardiovascular disease outcomes [48-50], lipid-lowering therapy has been demonstrated to improve coagulopathy, and endothelial function, and reduce inflammation [46, 51, 52]. Low-dose rosuvastatin therapy was recommended in patients COVID-19 patients treated with antiretroviral drugs (lopinavir/ritonavir) [53]. Lovastatin and simvastatin are contraindicated in such patients because of the increased risk of rhabdomyolysis [54]. Atorvastatin, simvastatin, and lovastatin should be avoided in patients treated with remdesivir that is connected with the Cyp3A4 pathway of metabolism [53]. Ezetimibe and rosuvastatin were associated with reduced SARS-CoV-2 hospitalization risk in general and dialysis populations [46, 55].

Severe pulmonary infiltration, edema and inflammation lead to impaired alveolar homeostasis, pulmonary fibrosis, endothelial disorders and vascular thrombosis in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome [56]. Severe pulmonary involvement in COVID-19 is associated with high comorbidities and, accordingly, CKD. ACE inhibitors and ARBs are the first-line therapy for persons with hypertension and albuminuria. These drugs demonstrated the reduction of cardiovascular events and the risk of CKD progression [57]. However, there was no priority in losartan or amlodipine administration in COVID-19 hypertensive patients in decreasing mortality rate and hospitalization [58]. Some investigators suggested that in mild symptomatic COVID-19 losartan did not reduce hospitalizations [59], others concluded that losartan and imatinib are promising in this infection because of decreasing of SARS-CoV2 affinity to ACE2 and inhibition of the main protease [60]. Telmisartan use was associated with a decrease in serum C-reactive protein in urgent and stable hospitalized COVID-19 patients resulting in the reduction of the clinical symptoms [61]. Valsartan treatment did not significantly impact the ex-

pression of ACE2, in human adipose tissue and skeletal muscle [62]. Thus, neither hypertension nor antihypertensive treatment is likely to alter the expression of the key entry receptor for SARS-CoV-2 in the human kidney. Moreover, taking hypotensive medications reported to be safe in younger cohorts, does not contribute significantly to increased COVID-19-related deaths in an older population [63].

In conclusion, lisinopril and telmisartan are recommended for reducing albuminuria, serum C-reactive protein and prevention of severe forms of COVID-19 infection in CKD patients. Rosuvastatin is preferable for CKD stages 3-5 patients with COVID-19 treated

with antiretroviral drugs; ezetimibe is considered as a second step for reduction of SARS-CoV-2 hospitalization risk. Spironolactone should be used to avoid acute lung injuries in CKD patients with COVID-19.

**Conflicts of interest:** the authors declare no conflict of interest

**Authors contribution:**

**O. Chernatska:** the study concept, literature search, data analysis and interpretation, manuscript writing, and was a major contributor in writing the manuscript;

**A. Grek:** literature search.

**References:**

1. *Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al.* COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380-1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
2. *McAdams M, Ostrosky-Frid M, Rajora N, Hedayati S.* Effect of COVID-19 on Kidney Disease Incidence and Management. *Kidney360.* 2020;2(1):141-153. doi: 10.34067/KID.0006362020.
3. *Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Donget 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.
4. *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;584:430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
5. *Podest MA, Valli F, Galassi A, Cassia MA, Ciceri P, Barbieri L, et al.* COVID-19 in Chronic Kidney Disease: The Impact of Old and Novel Cardiovascular Risk Factors. *Blood Purif.* 2021;22:1-10. doi: 10.1159/000514467.
6. *Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN.* COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol.* 2020;20:1-6. doi: 10.1007/s40620-020-00789-y.
7. *Henry BM, Lippi G.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020;52(6):1193-1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9.
8. *Ahmadian E, Khatibi SM, Soofiyan SR, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al.* Covid 19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2020:e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
9. *Bitencourt L, Pedrosa AL, Soares de Brito SBC, Fr es ACF, Tayn de Carvalho S, Fonseca GG, et al.* COVID-19 and Renal Diseases: An Update. *Curr Drug Targets.* 2021;22(1):52-67. doi: 10.2174/1389450121999201013151300.
10. *Albalate M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alc zar R, Puerta M, et al.* Alta prevalencia de COVID 19 asintom tico en hemodi lisis: aprendiendo dia a dia el primer mes de pandemia de COVID19. *Nefrologia.* 2020. doi: 10.1016/j.nefro.2020.04.005.
11. *Ortiz A, Cozzolino M, Duivenvoorden R, Fliser D, Fouque D, Franssen CFM, et al.* Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(1):87-94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314.
12. *Yang D, Xiao Y, Chen J, Chen Y, Luo P, Liu Q, et al.* COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis. *QJM.* 2020;113(11):799-805. doi: 10.1093/qjmed/haaa258.
13. *Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M, et al.* COVID-19 and the kidney: From epidemiology to clinical practice. *J Clin Med.* 2020;9(8):2506. doi: 10.3390/jcm9082506.
14. *Collado S., Arenas M.D., Barbosa F., Cao H., Montero M.M., Villar-Garc a J., et al.* COVID-19 in Grade 4–5 Chronic Kidney Disease Patients. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:768–774. doi: 10.1159/000511082.
15. *Dudar I, Krasnyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M., Fierients O., et al.* COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021;2(70):38-47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
16. *Gevers S, Welink J, Nieuwkoop C.* Remdesivir in COVID-19 Patients with Impaired Renal Function. *JASN* 2021;32(2):518-519. doi: 10.1681/ASN.2020101535.
17. *Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al.* Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1384-1386. doi: 10.1681/ASN.2020050589.

18. *Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Nourian A.* Pharmacotherapy Considerations in CKD Patients With COVID-19, A Narrative Review. *Iran J Kidney Dis.* 2020 Jul;14(4):247-255.
19. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021–3104 doi: /10.1093/eurheartj/ehy339.
20. *Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526:135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
21. *Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
22. *Hakeam HA, Alsemari M, Duhailib ZA, Ghonem L, Alharbi SA, Almutairy E, et al.* Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II blockers with severity of COVID-19: a multicenter, prospective study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(3):244-252. doi: 10.1177/1074248420976279.
23. *Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, Liang L, Matsouaka R, DeVore AD, et al.* Initiation, continuation, or withdrawal of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e004675. doi: 10.1161/JAHA.116.004675.
24. *Nicin L, Abplanalp WT.* Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41:1804-1806. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa311.
25. *Tetlow S, Segiet-Swiecicka A, O'Sullivan R, O'Halloran S, Kalb K, Brathwaite-Shirley C, et al.* ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and endothelial injury in COVID-19. *J Intern Med.* 2021;289(5):688-699. doi: 10.1111/joim.13202.
26. *Diaz JH.* Hypothesis: angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID 19. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
27. *Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O.* Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *Int J Hypertens.* 2020;2020:8019360. doi: 10.1155/2020/8019360.
28. *Korol L, Stepanova N, Vasylenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk, M.* Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukrainian J Nephrol Dialysis.* 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
29. *Li XC, Zhang J, Zhuo JL.* The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125:21-38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
30. *Fang L, Karakiulakis G, Rotha M.* Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
31. *Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
32. *Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corraoet G, et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
33. *Zhang J, Wang M, Ding W, Wan G.* The interaction of RAAS inhibitors with COVID-19: Current progress, perspective and future. *Life Sci.* 2020Sep15;257:118142. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118142.
34. *Teslyk T, Yarmolenko O, Bumeister V, Demikhova N, Prykhodko O, Dmytruk S, et al.* The remodeling of lungs under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2020;27(1):45-49. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
35. *Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, Shkatula Yu, 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.
36. *Degen A, Krynytska I, Kamyshnyi A.* Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- non-selective blockers. *Endocr. Regul.* 2020;54(3):160-71. doi: 10.2478/enr-2020-0019.
37. *Demikhova N, Cherkashyna L, 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):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
38. *Wang W, Song A, Zeng Y.* Telmisartan protects chronic intermittent hypoxic mice via modulating

- cardiac renin-angiotensin system activity. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018;18:133. doi: 10.1186/s12872-018-0875-4.
39. *Agata J, Ura N, Yoshida H.* Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens. Res.* 2006;29:865-874. doi: 10.1291/hypres.29.865.
40. *Callera GE, Antunes TT, Correa JW.* Differential renal effects of candesartan at high and ultra-high doses in diabetic mice-potential role of the ACE2/AT2R/Mas axis. *Biosci. Rep.* 2016;36(5):e00398. doi: 10.1042/BSR20160344.
41. *Kidoguchi S, Sugano N, Takane K, Takahashi Y, Morisawa N, Yarita M, et al.* Azilsartan causes natriuresis due to its sympatholytic action in kidney disease. *Hypertens. Res.* 2019;42(10):1507-1517. doi: 10.1038/s41440-019-0271-1.
42. *Hamming I, van Goor H, Turner AJ.* Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp. Physiol.* 2008;93:631-638. doi: 10.1113/expphysiol.2007.041855.
43. *Demikhov O, Dehtyarova I, Rud O, Khotyeev Y, Larysa K, Cherkashyna L et al.* Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2020;19(4):722-729. doi: 10.3329/bjms.v19i4.46632.
44. *Cadegiani FA, Goren A, Wambierb CG.* Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Med Hypotheses.* 2020Oct;143:110112. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110112.
45. *Lima Mart nez MM, Contreras MA, Mar n W, D'Marco L.* Statins in COVID-19: is there any foundation? *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(6):278-281. doi: 10.1016/j.arteri.2020.06.003.
46. *Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, et al.* 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.
47. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S.* 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.
48. *Karalis DG.* Are statins safe in patients with COVID-19? *J Clin Lipidol.* 2020 Jul-Aug;14(4):396-397. doi: 10.1016/j.jacl.2020.06.009.
49. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
50. *Chernatska O, Demikhova N, Rudenko T, Demikhov A.* Assessment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Azerbaijan Medical Journal.* 2019;1:95-99.
51. *Lee KCH, Sewa DW, Phua GC.* Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:615-617. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.115.
52. *De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Bean D, Fedson D, De Spiegeleer B, et al.* The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020;21:909-914. doi: 10.1016/j.jamda.2020.06.018.
53. *Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D et al.* Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126-136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008.
54. *Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
55. *Israel A, Schaffer A, Cicurel A, Cheng K, Sinha S, Schiff E, et al.* Identification of drugs associated with reduced severity of COVID-19 - a case-control study in a large population. *Elife.* 2021Jul27;10:e68165. doi: 10.7554/eLife.68165.
56. *Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Dovgalyuk A, Tokarskyy O.* COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a narrative review). *Iran J Microbiol.* 2021 Dec;13(6):737-747. doi: 10.18502/ijm.v13i6.8072.
57. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc21-Sint.
58. *Nouri-Vaskeh M, Kalami N, Zand R, Soroureddin Z, Varshochi M, Ansarin K, et al.* Comparison of losartan and amlodipine effects on the outcomes of patient with COVID-19 and primary hypertension: A randomised clinical trial. *Int J Clin Pract.* 2021;75(6):e14124. doi: 10.1111/ijcp.14124.
59. *Puskarich MA, Cummins NW, Ingraham NE, Wacker DA, Reilkoff RA, Driver BE et al.* A multicenter phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100957. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100957.

60. *Nejat R, Sadr AS.* Are losartan and imatinib effective against SARS-CoV2 pathogenesis? A pathophysiologic-based in silico study. *In Silico Pharmacol.* 2020;9(1):1. doi: 10.1007/s40203-020-00058-7.
61. *Rothlin RP, Duarte M, Pelorosso FG, Nicolosi L, Salgado MV, Vetulli HM, et al.* Angiotensin Receptor Blockers for COVID-19: pathophysiological and pharmacological considerations about ongoing and future prospective clinical trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:603736. doi: 10.3389/fphar.2021.603736.
62. *Ligt M, Hesselink MKC, Jorgensen J, Jocken JWE, Blaak EE, Goossens GH et al.* The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(9):1423-1426. doi: 10.1002/oby.23221.
63. *Jakhmola S, Indari O, Baral B, Kashyap D, Varshney N, Das A, et al.* Comorbidity Assessment Is Essential During COVID-19 Treatment. *Front Physiol.* 2020;11:984. doi: 10.3389/fphys.2020.00984.

## 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. Автори, 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 реєстрі. 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 консультативну 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.** Автори 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 ОБОВ'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.**