



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

4 (76) '2022

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ/ PROBLEMS OF ORGANIZATION AND ECONOMICS OF NEPHROLOGICAL CARE

НАЦІОНАЛЬНОМУ РЕЄСТРУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ТА ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК 20 РОКІВ: НАДБАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва (Україна) 3

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

MALPOSITIONED DIALYSIS CATHETERS: CASE SERIES
Desai A, Bennikal M, Bangari G, Janaky M, Manjunath R (India) 10

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TUBED AND TUBELESS PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY
TYPES IN THE TREATMENT OF PRESCHOOL-AGE PEDIATRIC KIDNEY STONES
A. Al-Zobaie, R. Aal Toma, F. Al-Waeli (Iraq) 16

ПРЕДИКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ
НИРОК ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ:
ПРОСПЕКТИВНЕ ЛОНГІТУДИНАЛЬНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
І.М. Шіфріс, І.О. Дудар (Україна) 26

РІВЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В КРОВІ ДІТЕЙ ПІСЛЯ
ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
Дряньська В.Є., Лавренчук О.В., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., Холод В.В.,
Непомнящий В.М. (Україна) 36

КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ COVID-19 У ПОВНІСТЮ ВАКЦИНОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ: ОДНОЦЕНТРОВЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
А. Рисев, І. Поперечний, Д. Черняну, В. Філонов, С. Піанковський, А. Хіжина (Україна) 43

ОЦІНКА АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНОВИДІВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ МАЛООПОЇДНОЇ
АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА НИРКАХ
Т.В. Овсієнко, М.В. Бондар, О.А. Лоскутов (Україна) 51

ОСОБЛИВОСТІ СИРОВАТКОВИХ РІВНІВ СУДИННОГО ФАКТОРУ РОСТУ І РЕЦЕПТОРІВ
ДО НЬОГО У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ВД СТАДІЇ
В.Є. Дряньська, І.О. Дудар, І.М. Шіфріс, Т.В. Порошина,
В.С. Савченко, Г.Є. Кононова (Україна) 62

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

THE POTENTIAL MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
O. Susla, O. Bushtynska, I. Yakubshyna, L. Logoyda, K. Symko, I. Mysula (Ukraine) 69

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ ТА ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ФІБРОЗ:
МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПЕРСПЕКТИВА ПРОФІЛАКТИКИ
Н. Степанова, Л. Снісар, О. Бурдейна (Україна) 81

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

ПОВІДОМЛЕННЯ 91
РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 93



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

№ 4 (76) 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	Сагалевич Андрій Ігорович
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
Мартинюк Лілія Петрівна	

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 «А» переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.04.2022 №320).

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 № 7 від 14.11.2022 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 28.11.2022. **Підписано до друку** 01.12.2022
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 10,2. Замовлення № 011222

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 рекламодавець.
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

№ 4 (76) 2022

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Nadiia Demikhova

Svitlana Fomina

Victoria Driyanska

Andriy Sahalevych

Iryna Dudar

Eduard Stakhovsky

Liliia Zub

Manoj Khokhar

Lesya Korol

R.T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

F.P. Schena

Lilia Martyniuk

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 "A" of the list of scientific professional editions of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated April 07, 2022, №320).

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 № 7 dated November 14, 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 November 28, 2022. **Signed to print** December 01, 2022.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 10,2. Order № 011222

Print Ltd “Poligraf plus”

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

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

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

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2022



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.01

M. Kolesnyk, N. Kozliuk, O. Razvazhaeva

National Registry of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury 20 years: acquisitions and perspectives

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

Citation:

Kolesnyk M, Kozliuk N, Razvazhaeva O. National Registry of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury 20 years: acquisitions and perspectives. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):3-9. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.01.

Abstract. *The history of the establishment of the National Registry is rather complicated and proceeds in several stages. It started in 2002, and the multistage nature of the Registry is related to the medical and technological changes that ensure the functioning of the registry (modification of the individual registration forms and the reporting form), as well as to the target groups of patients (patients with chronic kidney disease, kidney transplant recipients, or patients with acute kidney injury).*

The National Registry is managed by its coordinating committee, and regional registries are managed by regional coordinators. The rating evaluation of the status of medical care of nephrology patients in Ukrainian regions and Kyiv is prepared annually based on the regional registries.

We believe that the transformation of the effective aggregated version of the Registry into an online version is necessary and perspective.

Keywords: *National Register, medical and technological ensuring, rating, regions.*

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

© M. Kolesnyk, N. Kozliuk, O. Razvazhaeva, 2022.

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

Article history:

Received September 22, 2022

Received in revised form
September 28, 2022

Accepted September 29, 2022



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

УДК 616.61-08:614.2 (091)(477)

М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва

Національному реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок 20 років: надбання та перспективи

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Резюме. Історія становлення національного реєстру досить складна і багатоетапна. Розпочалась вона у 2002 році. Багатоетапність пов'язана зі змінами медико-технологічного забезпечення функціонування реєстру (модифікацією індивідуальних форм реєстрації та звітної форми), цільових груп хворих (хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН), з трансплантованою ниркою або пацієнти з гострим пошкодженням нирок (ГПН)).

Менеджмент національного реєстру здійснює його координаційний комітет, а регіональних реєстрів, - регіональні координатори.

На основі даних регіональних реєстрів щорічно формується рейтингова оцінка стану надання нефрологічної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України та м. Києві.

Вважаємо, що необхідним та перспективним є трансформація нині діючого агрегованого варіанту реєстру в *on-line* варіант.

Ключові слова: національний реєстр, медико-технологічне забезпечення, рейтинг областей.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Першим етапом національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок був аналіз даних форми 47-здоров «Звіт про мережу та діяльність медичних закладів»;

форми 17 – «Звіт про медичні кадри»;

форми 12 – «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу»;

форми 20 «Звіт лікувальнопрофілактичного закладу»;

форми 67 «Звіт про кількість хворих, які перебувають на обліку з хронічною нирковою недостатністю та пацієнтів з трансплантованою ниркою».

Завдяки цьому у 2002 році був сформований та виданий довідник «Основні показники нефрологічної допомоги в Україні за 2002-2003 роки» (рис.1) [1].

На той час на обліку перебували 10057 хворих на ХНН, 1691 із яких були з вперше встановленим діагнозом. 3-поміж наших співвітчизників лише 19 хворих мали можливість лікуватися методом перитонеального діалізу (ПД). Усього 1514 пацієнтів лікувалися методом гемодіалізу (ГД) (табл. 3).

Було зареєстровано лише 378 пацієнтів з функціонуючим нирковим трансплантатом; доступність нирковою замісною терапією (НЗТ) населенню України становила 40,0 на 1 млн. Співвідношення модальностей НЗТ складало: ГД – 79,2%, ПД – 1%, ТН – 19,8%.

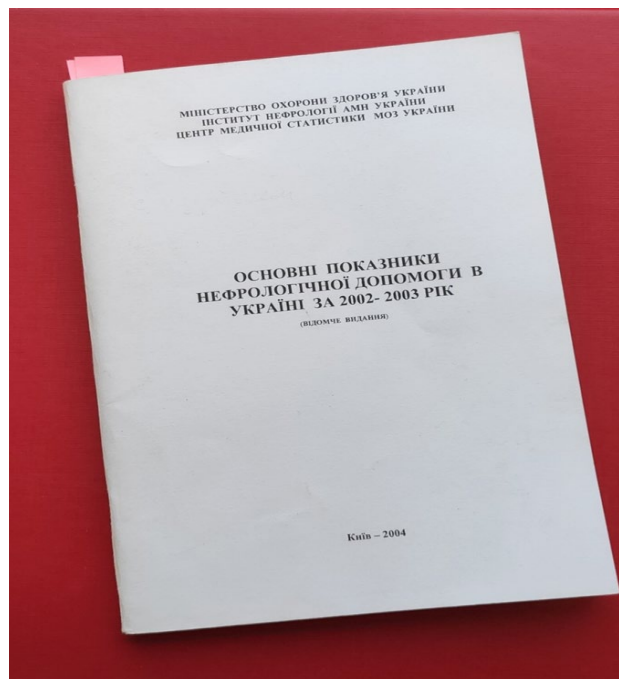


Рис. 1. Фото першого довідника «Основні показники нефрологічної допомоги в Україні за 2002-2003 роки»

Микола Олексійович Колесник
director@inephrology.kiev.ua

шкодженню нирок та інструкцій щодо їхнього заповнення»:

- форма первинної облікової документації № 167-1/о «Реєстраційна карта хворого з хронічною хворобою нирок (ХХН) або трансплантованою ниркою (ТН) № ____»;
- форма первинної облікової документації № 167-2/о «Реєстраційна карта хворого з гострим пошкодженням нирок (ГПН) № ____»;
- форма звітності № 67 (річна) «Звіт про кількість хворих, які перебувають на обліку з хронічною хворобою нирок (ХХН), трансплантованою ниркою (ТН) або гострим пошкодженням нирок (ГПН), за 20__ рік»;
- інструкція щодо заповнення форми первинної облікової документації № 167-1/о «Реєстраційна карта хворого з хронічною хворобою нирок (ХХН) або трансплантованою ниркою (ТН) № ____»;
- інструкція щодо заповнення форми первинної облікової документації № 167-2/о «Реєстраційна карта хворого з гострим пошкодженням нирок (ГПН) № ____»;

- інструкція щодо заповнення форми звітності № 67 (річна) «Звіт про кількість хворих, які перебувають на обліку з хронічною хворобою нирок (ХХН), трансплантованою ниркою (ТН) або гострим пошкодженням нирок (ГПН), за 20__ рік».
- Наказ пройшов державну реєстрацію у Міністерстві юстиції України і опублікований у «Офіційному віснику України» від 07 вересня 2012 року № 65.

Вважаємо за необхідне наголосити, що обробка персональних даних пацієнтів з хронічною хворобою нирок, трансплантованою ниркою або гострим пошкодженням нирок здійснюється відповідно до вимог законодавства України про захист персональних даних.

Оскільки пацієнти з функціонуючим нирковим трансплантатом є хворими на ХХН, то у 2015 році реєстр був трансформований у «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок» (рис. 3) [2].

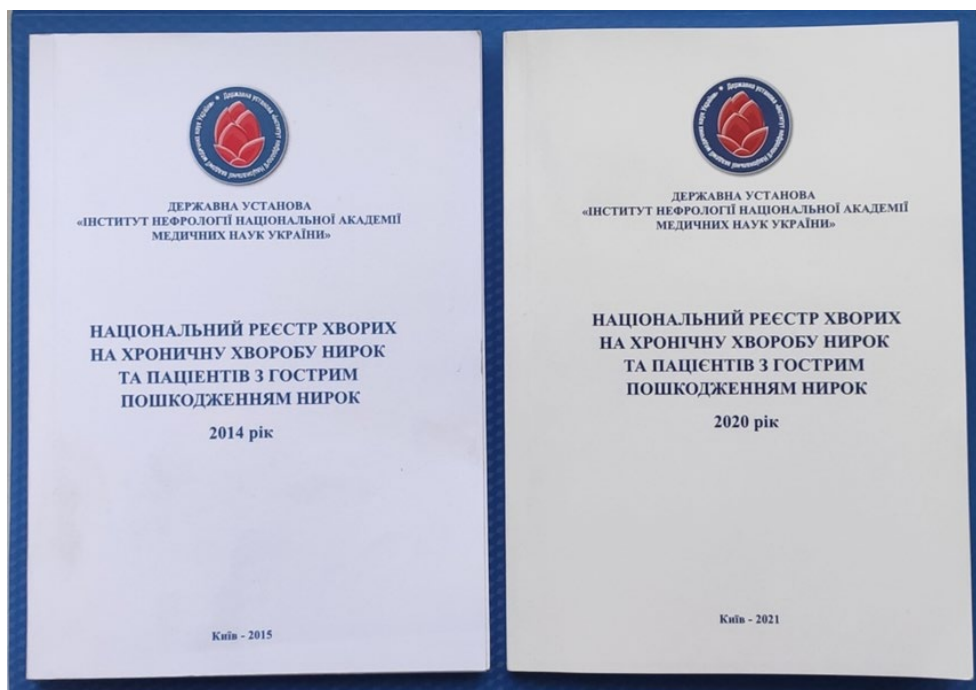


Рис. 3. Фото «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок» за 2014 та 2020.

Реєстр складається з п'яти розділів, в яких наводяться показники надання спеціалізованої допомоги хворим на ХХН III-V стадій та пацієнтів з ГПН в Україні загалом та у кожному суб'єкті держави окремо:

розділ I. Загальні відомості;

розділ II. Лікування хворих на ХХН V стадії методом гемодіалізу;

розділ III. Лікування хворих на ХХН V стадії методом ПД;

розділ IV. Дані про хворих з трансплантованою ниркою;

розділ V. Лікування хворих з гострим пошкодженням нирок (ГПН).

Станом на 01.01.2022 рік на обліку перебувало 39 430 хворих на хронічну хворобу нирок III-V стадії (табл. 1), 3767 із яких були з вперше встановленим діагнозом. Методом перитонеального діалізу лікувались 931 хворий, гемодіалізу 8717 пацієнтів.

Таблиця 1

Розподіл хворих на хронічну хворобу нирок за стадіями у 2021 році

	Хворі на ХХН III-V стадії	III стадія			IV стадія			V стадія		
		абс. дані	на 1 млн. нас.	%	абс. дані	на 1 млн. нас.	%	абс. дані	на 1 млн. нас.	%
Україна	39 430	20 912	501,1	53,0	5 437	130,3	13,8	13 081	313,4	33,2

Дані щодо забезпеченості населення України НЗТ (2002-2012-2021 рр.) у цілому та за окремими їх видами подані у табл.2.

Таблиця 2

Забезпеченість НЗТ населення України (2002-2021 рр.)

Показники		2002	2012	2021
Кількість ГД хворих	Абс.	1 514	4952	8 717
	На 1млн населення	31,7	108,9	208,9
Кількість ГД хворих, що вперше взяті на лікування	Абс.	377	918	1 527
	На 1 млн населення	7,9	20,2	36,6
Кількість ПД хворих	Абс.	19	877	931
	На 1 млн населення	0,4	19,3	22,3
Кількість ПД хворих, що вперше взяті на лікування	Абс.	—	237	144
	На 1млн населення	—	5,2	3,5
Загальна кількість діалітичних хворих (ГД+ПД)	Абс.	1 533	5 829	9 648
	На 1 млн населення	32,1	128,2	231,2
Кількість «нових» хворих, що взяті на лікування діалізом (ГД+ПД)	Абс.	377	1 155	1 668
	На 1 млн населення	7,9	25,4	40,1
Кількість хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою (ФТН)	Абс.	378	840	1 533
	На 1 млн населення	7,9	18,5	35,7
Кількість хворих, яким у звітному році трансплантували нирку	Абс.	69	100	135
	На 1 млн населення	1,4	2,2	3,2
Всього хворих на НЗТ	Абс.	1 911	6 669	11 181
	На 1 млн населення	40,0	146,7	267,9
Співвідношення видів НЗТ	% ГД	79,2	74,3	78,0
	% ПД	1,0	13,2	8,3
	% ТН	19,8	12,5	13,7

З 2015 року «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок» є джерелом інформації щодо проведення щорічної рейтингової оцінки якості надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України з

використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів (табл. 3) [3, 4].

Визначено місце кожної області у національному рейтингу спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Основою визначення рейтингу області був порівняльний

аналіз складових спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю:

- I. Організації та доступності нефрологічної допомоги;
- II. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД;
- III. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД;

- IV. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V Т;
- V. Лікування хворих з ГПН.

Зазначене є надзвичайно важливим для прийняття відповідних рішень на регіональному рівні, особливо з огляду на процеси децентралізацію влади та підвищення відповідальності органів місцевого самоврядування за стан медичної допомоги загалом і нефрологічним хворим зокрема.

Таблиця 3

Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні у 2020 році

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Порівняно з 2019 роком
1	Херсонська	34	↑
2	Закарпатська	32	↑
3	м. Київ	30	↑
4	Івано-Франківська	25	↑
5	Волинська	23	±
6	Чернігівська	17	±
7	Рівненська	13	↓
8	Львівська	9	±
9	Вінницька	8	↑
10	Сумська	6	↑
10	Тернопільська	6	↓
11	Хмельницька	4	±
11	Черкаська	4	±
12	Запорізька	2	↑
13	Миколаївська	-1	↓
14	Донецька	-2	↓
15	Харківська	-4	↓
16	Чернівецька	-8	↓
17	Житомирська	-10	↓
18	Дніпропетровська	-13	↓
19	Одеська	-19	↓
20	Полтавська	-24	↓
21	Кіровоградська	-33	↓
22	Київська	-37	↓
23	Луганська	-66	↓

↑ - покращення
↓ - погіршення
± - без змін

На наш погляд, найближчим часом необхідно змінити технологічні засади функціонування Національного реєстру України здійснивши пере-

хід від використання агрегованих даних (секція С) на on-line функціонування (секція В) реєстру ERA (рис. 4).



Рис. 4. Технологічна схема роботи Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН) у режимі on-line.

Висновки:

Регіональні та Національний реєстри формуються щорічно, що дозволяє системно аналізувати стан спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні.

Дані регіональних реєстрів є основою рейтингової оцінки стану спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю і є підґрунтям для прийняття необхідних управлінських та фінансових рішень.

Дані Національного реєстру відображаються у реєстрі ERA і демонструють реальний стан надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні порівняно з іншими європейськими країнами, що диктує необхідність прийняття необхідних змін на державному рівні для покращення ситуації в Україні.

Подяка. Автори висловлюють глибоку вдячність усім координаторам регіональних реєстрів, завдяки високому професіоналізму та відповідальності яких протягом 20 років створювались регіональні та Національний реєстри хворих на ХХН та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М. О.: аналіз отриманих результатів;

Козлюк Н. І.: формування тексту роботи;

Разважасва О. О.: визначення сумарних показників та їх оцінка.

Література (References):

1. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. *Osnovni pokaznyky nefrolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2002-2003 roky* /uklad. NO Saidakova, HS Vladziiivska; Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, Instytut nefrolohii AMN Ukrainy, Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv: 2004.120 s. [In Ukrainian].
2. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2020 rik* /uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2021.179 s. [In Ukrainian].
3. *Kolesnyk MO, Saidakova NO, Kozlyuk NI, Nikolaenko SS.* Medyko-profilaktychna dopomoha khvorym nefrolohichnoho profilu 2009-2012, shcho robyty dali? *Zhurnal Nefrolohii ta Dializu.* 2013;3(39):3-14. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(39\).2013.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(39).2013.01) [In Ukrainian].
4. *Kolesnyk MO, Kozlyuk NI, Razvazhaieva OO.* Analysis of the status of providing specialized medical and preventive care to nephrological patients in Ukraine in 2020. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;2(70):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.2(70).2021.01.



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

Desai A, Bennikal M, Bangari G, Janaky M, Manjunath R

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.02

Malpositioned dialysis catheters: A case series

SDM College of Medical Sciences and Hospital, SDM University,
Karnataka, India

Citation:

Desai A, Bennikal M, Bangari G, Janaky M, Manjunath R. Malpositioned dialysis catheters: A case series. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):10-15. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.02.

Article history:

Received July 25, 2022
Received in revised form
August 19, 2022
Accepted August 28, 2022

Abstract. Hemodialysis catheters (HDC) are the commonly used vascular access for hemodialysis. Functioning access is essential for adequate dialysis. Dialysis catheter insertion under ultrasound guidance is now standard practice and has reduced the incidence of mechanical complications during catheter insertion. However, complications such as tip misplacement and puncture of the mediastinum cannot be prevented by ultrasound-guided procedures alone. We report four cases of abnormal positioning of HDC insertion and emphasize the importance of fluoroscopy or radiography after the procedure to verify the position of the catheter.

Key words: hemodialysis catheters, ultrasound-guided catheter placement, fluoroscopy.

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

© Desai A., Bennikal M., Bangari G., Janaky M., Manjunath R., 2022.

Correspondence should be addressed to Manjunath Revanasiddappa: doc.r.manjunath@gmail.com



© Десай А., Беннікал М., Бангарі Г., Джанакі М., Манджунат Р., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27: 616.14-089

Десай А., Беннікал М., Бангарі Г., Джанакі М., Манджунат Р.

Неправильно розташовані діалізні катетери: серія випадків

Медичний коледж та лікарня CDM, Університет CDM, Карнатака, Індія

Анотація. Двопросвітні гемодіалізні катетери часто використовуються для забезпечення судинного доступу. Інсерція діалізного катетера під ультразвуковим контролем є стандартною практикою, яка зменшує частоту механічних ускладнень. Однак, навіть ультразвуковий контроль не може запобігти неправильному розташуванню наконечника та пункції середостіння. У цій статті ми повідомляємо про чотири випадки неправильного розташування катетера і наголошуємо на важливості флюорографії або рентгенографії після процедури для перевірки його положення.

Ключові слова: гемодіалізні катетери, інсерція, ультразвуковий контроль, рентгенографія.

Introduction. Hemodialysis catheters (HDC) provide temporary or long-term vascular access to dialysis support [1]. HDC is a large-caliber catheter designed for sustaining high flow rates. While non-tunneled catheters are used for short-term/ acute dialysis, tunneled catheters are used for long-term dialysis [1]. Most HDCs are inserted via the internal jugular vein (IJV) or the femoral vein.

Ultrasound-guided (USG) placement of the catheters is preferred over the classical landmark technique because of tremendous first-attempt success and minimal vessel punctures [2]. However, the position of the catheter tip post-insertion cannot be visualized, limiting its usage in preventing mediastinal punctures and associated complications. It is recommended that dialysis catheters be inserted under fluoroscopy or equivalent imaging by Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). However, in the intensive care setting or resource-limited settings, insertion may have to be unaided by imaging.

We present the complications observed in four cases of real-time ultrasound-guided HDC placement.

Case reports.

Case 1. A sixty-four-year aged hemodialysis patient presented with thrill loss in the arteriovenous fistula (AVF). He was noted to have long-segment chronic AVF thrombosis on a Doppler scan. He underwent hemodialysis via a femoral non-tunneled dialysis catheter. Later, the left IJV tunneled dialysis catheter (Palindrome™ Chronic Dialysis Catheter, Insertion Length 23 cm, COVIDENTM) was placed. The procedure was uneventful. In the post-procedure x-ray, the catheter

had a straight course rather than a curved course of the brachiocephalic vein. Chest X-RAY (Fig. 1a) showed the catheter to be malpositioned.



Fig. 1a. Chest radiograph of the patient showing the straight course of the catheter through persistent SVC.

Possible catheter locations may be in the mediastinum, superior intercostal vein, or a hemizygous vein. However, the patient remained asymptomatic. A computed tomography (CT) scan was done, which showed the catheter to be in the persistent left superior vena cava (SVC) (Fig. 1b, 1c, 1d).

Manjunath Revanasiddappa
doc.r.manjunath@gmail.com

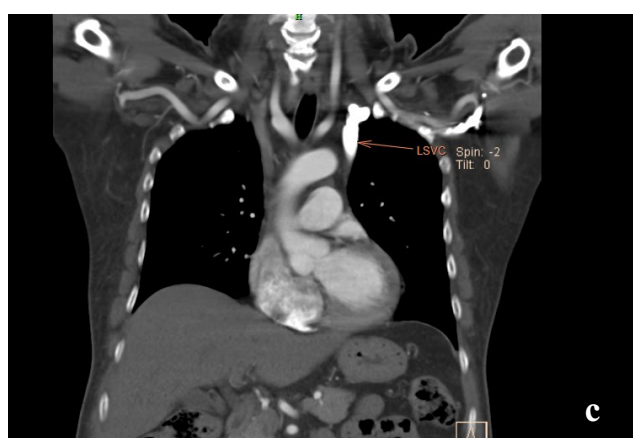


Fig. 1b-d. CT chest images reveal persistent left SVC and Right SVC.

Cardiac echocardiography did not reveal any other congenital heart defects. Blood flow of 350 ml per minute and adequate clearance were noted during hemodialysis using the catheter placed in the left SVC. Hence, the patient continued dialysis from the catheter and transitioned to right brachiocephalic AVF over the next five months.

Case 2. An elderly male with a history of diabetes mellitus, hypertension, and CKD-5D had multiple failed vascular accesses and presented features suggestive of catheter-related bloodstream infection. His right IJV tunneled catheter was removed. He underwent left IJV non-tunneled catheter insertion under ultrasound guidance. The patient complained of retrosternal chest pain after the procedure, and the post-procedure Chest radiograph was inconclusive. A CT scan of the chest revealed that the left IJV catheter was in the pericardial space, following which it was removed (Fig. 2).

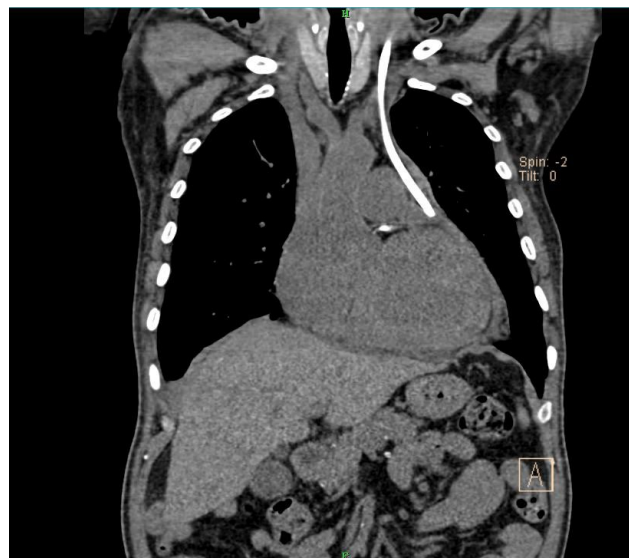


Fig. 2. CT chest revealing the left IJV catheter in the pericardial space

The time to remove it from insertion was 50 minutes. A suitable femoral catheter was secured, and the patient underwent heparin-free dialysis uneventfully. The patient remained hemodynamically stable with stable hemoglobin levels, assessed every sixth hour. A repeat CT and cardiac echo scan after 12 hours and 24 hours later did not show any mediastinal or pericardial collection. Later after one week, the patient underwent a Left Tunneled catheter under fluoroscopy and continued dialysis via the same

Case 3. An elderly male with a known history of HTN, CKD-5 not on dialysis, with primary failure of left brachiocephalic AVF, presented with uremic complaints and volume overload. As he was scheduled for a right brachiocephalic AVF, a dialysis catheter was inserted into the left IJV (MAHURKAR™* 12 Fr High-Pressure Triple Lumen Acute Dialysis Catheter, 13 cm). The patient complained of retrosternal chest pain during insertion. As the X-ray chest was not conclusive, a CT chest was done. CT chest revealed that the catheter had punctured the brachiocephalic vein (BCV). There was also a mediastinal hematoma (Fig. 3a, 3b, and 3c). The catheter was immediately removed, and a femoral dialysis catheter was inserted.

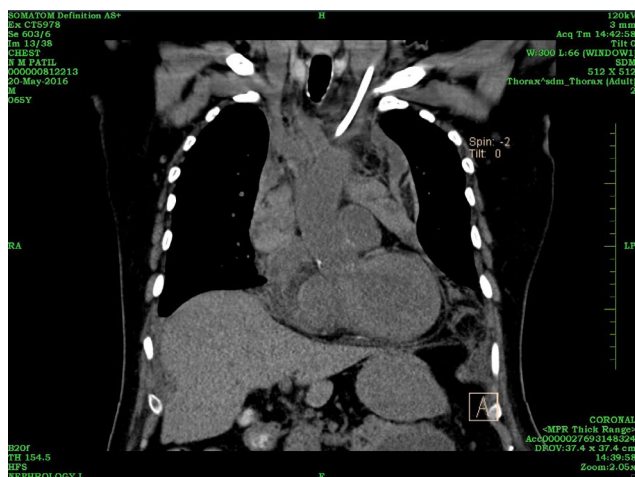


Fig. 3a. The left IJV catheter crossing over to the right.

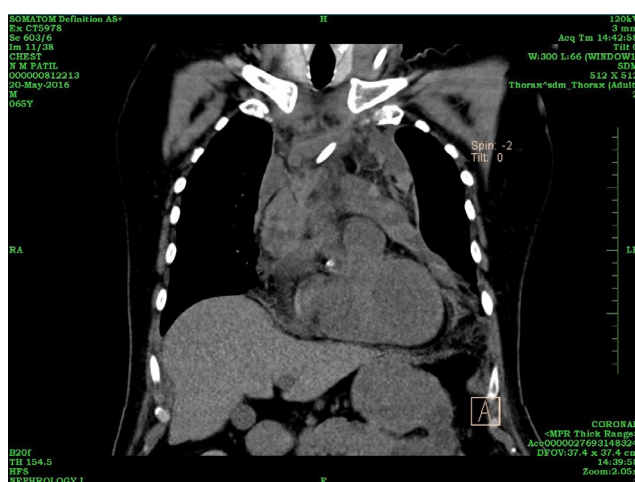


Fig. 3b. The left IJV catheter piercing the brachiocephalic vein.



Fig. 3c. A mediastinal hematoma formed after the piercing of the brachiocephalic vein by the left IJV dialysis catheter.

Case 4. An elderly female with no past medical illness was admitted for sepsis and septic shock. Hemodialysis was planned as the patient was diagnosed with acute kidney injury stage III. Right IJV double-lumen HDC(MAHURKAR™* 11.5 Fr Dual Lumen Acute Dialysis Catheter) was inserted under ultrasound guidance. The right IJV HDC had traversed into the right

subclavian vein, as evidenced by the post-procedure radiograph (Fig. 4). The patient received hemodialysis via the same access without blood flow issues.

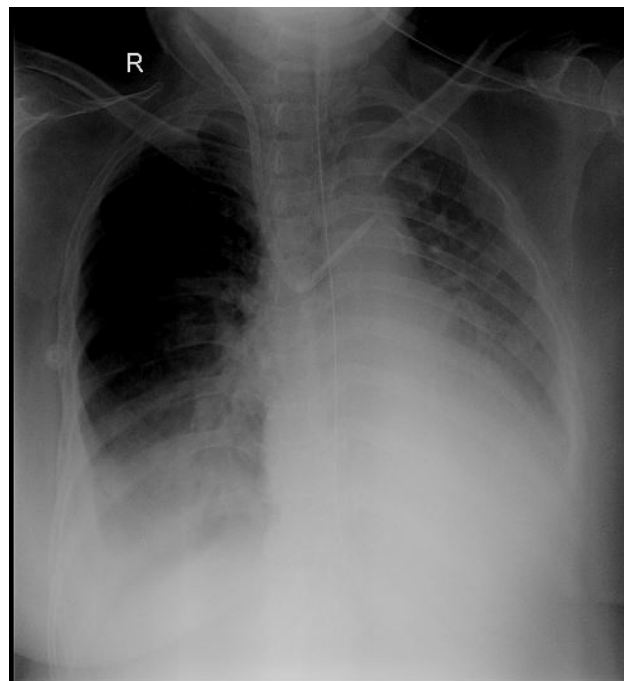


Fig. 4. The right IJV dialysis catheter traversing into the right subclavian vein.

Discussion. The Internal Jugular Vein (IJV) is the most preferred insertion route. However, post-insertional complications- bleeding and hematoma, arterial puncture, pneumothorax, and others- occur despite ultrasound guidance [1]. Moreover, vessel injuries are more significant for an HDC insertion via the left IJV than the right IJV because of the angulations within the former's coronal and transverse planes [3]. Three of the four cases in our study had their HDCs inserted into the left IJV.

Venous anomalies may become apparent after HDC insertion due to an unexpected line position. Persistent left-sided SVC or duplicated SVC occurs with an incidence of 2.1%. It often drains into the right atrium via an enlarged coronary sinus. Embryologically, the right anterior cardinal and common cardinal veins typically form the right SVC, and the left anterior cardinal vein regresses. If the left anterior cardinal vein persists, it forms a double SVC. In addition, if the usual right anterior cardinal vein regresses, it results in only a left SVC [4].

Persistent left superior vena cava is the most common abnormality of systemic venous circulation, with an incidence of 0.3% in the general population. This congenital anomaly is not usually associated with other cardiac defects [5]. In one of the patients, the left IJV catheter was found entering the persistent left SVC. Since the flow was good, the patient continued dialysis via the same catheter.

Internal mammary veins (IMV) drain into the brachiocephalic vein behind the sternal end of the clavicle and the first costal cartilage. The orifice of the left IMV

is more remote from the right-sided veins and can be accessed by a catheter from the left brachiocephalic vein. In patients with portal hypertension, the portal to systemic collateral circulation dilates the IMV and thus has a higher risk of malpositioning the catheter [6].

Even checking an x-ray after the procedure may not be foolproof. Dorsally or ventrally positioned catheters may be projected over BCV and appear as a well-positioned intravascular HDC. Aspiration of venous blood or blood gas analysis to show a venous sample can again be masqueraded by aspiration of pooled blood or unclotted hematoma [7].

Bleeding and hematoma formation associated with CVCs are usually resolved by placing icepacks and compressions, but an invasive surgical procedure to close the bleed site might sometimes be needed. The left IJV pierced the innominate vein causing mediastinal hematoma in one of our cases. The catheter was removed, and the right IJV was secured. Previous studies have reported favorable fatal outcomes after the malpositioning of the HDC into the mediastinum [8-10]. Treatment options for complications are primarily based on the position of the injured vessels, the stability of the patient, and available expertise. While ballooning and surgical repair were advocated for injured more prominent veins, treatment for smaller superficial veins included close observation and manual compression [9, 10]. Under close surveillance, stable patients with left BCV puncture and even with an anterior mediastinal hematoma up to 5 cm in size may be managed conservatively.

However, emergency surgery is warranted if there are any signs of instability.

The incidence of pneumothorax is higher with the insertion of CVC into the subclavian vein than the IJV, and the treatment includes inserting a chest drain. The published incidence of pneumothorax ranges from 0-3.3% with the radiological placement of tunneled CVC [1]. The suitable IJV catheter for one patient in our study went into the right subclavian vein. The patient succumbed to the disease.

Complications during the placement of HDCs can ensue due to the anatomical anomalies within the patient. Sometimes, it also depends on the operator's expertise and the inherent risk within the procedure. In-

experienced operators repeated HDC insertions, central vein stenosis, thrombosis, non-cooperative patient, and abnormal anatomy all increase the chances of vascular puncture and arterial puncture [11]. Whereas the number of complications with an ultrasound procedure is minimal because the position of the needle is readily visible, and the site of the target veins is quite clear [11], some complications are inevitable, owing to the unclear final position of the catheter tip. Immediate X-ray chest after the intervention or fluoroscopy-guided catheterization help in determining the catheter position. Therefore, the incidence of accidental punctures and further complications is drastically reduced by better control of the venipuncture depth [3, 12].

Dialysis Catheter Insertion with extended Ultrasound Monitoring for detection of the guide wire has been proposed as an alternative to fluoroscopy to confirm the guidewire position. Hence in facilities where fluoroscopy is unavailable, ultrasound can be used for guidewire and catheter position [13].

Conclusion. The above case scenarios highlight the importance of immediate identification of the position of the catheter tip after an HDC placement. A designated intervention room that includes ultrasound and fluoroscopy during the insertion of the catheters helps minimize the complications.

Ethical approval, and consent to publish. The study followed the tenets of the Helsinki declaration. All the patients' consents were obtained before publication.

Conflicts of interest. All authors report no conflicts of interest

Authors' contribution.

AD, MR: contributed to the study design, preparation of the manuscript, and final revision;

MR, JM: retrieval of data, and wrote parts of the paper;

GB, MR: data analysis and interpretation;

MB, MR, GB: critical review of the manuscript.

All authors have read and approved the content of the manuscript and confirmed the accuracy or integrity of any part of the work.

Financial support: none

References:

1. Nayeemuddin M, Pherwani AD, Asquith JR. Imaging and management of complications of central venous catheters. *Clinical Radiology*. 2013 May 1;68(5):529-44. DOI: 10.1016/j.crad.2012.10.013.
2. Oulego-Erroz I, Gonzalez-Cortes R, Garcia-Soler P, Balaguer-Gargallo M, Frases-Perez M, Mayordomo-Colunga J, Llorente-de-la-Fuente A, Santos-Herraz P, Mendez-Suso JJ, Sanchez-Porras M, Palanca-Arias D. Ultrasound-guided or landmark techniques for central venous catheter placement in critically ill children. *Intensive care medicine*. 2018 Jan;44(1):61-72. DOI: 10.1007/s00134-017-4985-8.
3. Ahn SJ, Kim HC, Chung JW, An SB, Yin YH, Jae HJ, Park JH. Ultrasound and fluoroscopy-guided placement of central venous ports via internal jugular vein: retrospective analysis of 1254 port implantations at a single center. *Korean Journal of Radiology*. 2012 Jun 1;13(3):314-23. DOI: 10.3348/kjr.2012.13.3.314.

4. *Farrell J, Walshe J, Gellens M, Martin KJ.* Complications associated with insertion of jugular venous catheters for hemodialysis: the value of postprocedural radiograph. *American journal of kidney diseases.* 1997 Nov 1;30(5):690-2. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90494-7.
5. *Stylianou K, Korsavas K, Voloudaki A, Patrianakos A, Vardaki E, Tzenakis N, Daphnis E.* Can a left internal jugular catheter be used in the hemodialysis of a patient with persistent left superior vena cava?. *Hemodialysis International.* 2007 Jan;11(1):42-5. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2007.00152.x.
6. *Ghafoor H, Sh F, Ali M.* Unusual malposition of dialysis catheter in the left internal mammary vein—a case report. *Middle East journal of anaesthesiology.* 2011 Feb 1;21(1):139-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991749/>.
7. *Winkes MB, Loos MJ, Scheltinga MR, Teijink JA.* Dialysis catheter placement via the left internal jugular vein: risk of brachiocephalic vein perforation. *J Vasc Access.* 2016;17(4):e75-e78. DOI: 10.5301/jva.5000566.
8. *Zhang W, Liu T, Wang X, et al.* Hemothorax caused by replacement of hemodialysis catheter: A case report. *Hemodial Int.*2016; 20:E7-E10. DOI: 10.1111/hdi.12428.
9. *Kusumoto T, Mitsushio K, Kajiwara N.* A double-lumen catheter for hemodialysis dislocated into the mediastinum. *Clin Case Rep.*2019;7:1817-1818. DOI: 10.1002/ccr3.2326.
10. *Li CC, Zhang W, Wu XJ, Bu Y, Zheng ZP.* Therapeutic strategy of central vein perforation accompanied by a mediastinal lesion after catheterization. *J Int Med Res.* 2019; 47:2702-2708. DOI: 10.1177/0300060519843686.
11. *Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF.* Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9;1(1):CD011447. DOI: 10.1002/14651858.CD011447.
12. *Pang H, Chen Y, He X, Zeng Q, Ye P.* Fluoroscopy-guided subclavian vein catheterization in 203 children with hematologic disease. *Medicine.* 2018 Dec;97(50). :e13527. DOI: 10.1097/MD.00000000000013527.
13. *Letachowicz K, Go dzik A, Go biowski T, et al.* Dialysis Catheter Insertion with Extended Ultrasound Monitoring. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):102-106. DOI: 10.1159/000503057.



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

A. Al-Zobaie¹, R. Aal Toma², F. Al-Waeli¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.03

The effectiveness and safety of tubed and tubeless percutaneous nephrolithotomy types in the treatment of preschool-age pediatric kidney stones

¹Safeer Al-Imam Al-Hussein Hospital, Karbala, Iraq

²College of Medicine, University of Karbala, Karbala, Iraq

Citation:

Al-Zobaie A, Aal Toma R, Al-Waeli F. The effectiveness and safety of tubed and tubeless percutaneous nephrolithotomy types in the treatment of preschool-age pediatric kidney stones. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):16-25. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.03.

Abstract. *The incidence of kidney stones in children has increased in recent years. Unlike adults, the treatment of pediatric kidney stones is more difficult because of the size of the stones and the high risk of recurrence.*

The present study aimed to evaluate the management of pediatric kidney stones with percutaneous nephrolithotomy in general and with both types of percutaneous nephrolithotomy (PCNL).

Methods. *This retrospective cross-sectional study was conducted at Al-Safeer Al-Imam Al-Hussein Hospital from November 1, 2019 to October 31, 2021. A total of 90 children with kidney stones were divided into 45 with tubular PCNL and 45 with tubeless PCNL. The children were followed up for at least six months postoperatively.*

Results. *After PCNL, only 4 children were not stone-free and no injury was noted, whereas sepsis was noted in only one child. Renal status after PCNL was stable renal function in 97.8% of children and improved renal function in 2.2% of children, while no deterioration of renal function was noted. The characteristics of the children, the characteristics of the surgical procedure (except access), and the results of PCNL were not significantly different among the different types of PCNL.*

Conclusion. *PCNL in both variants (with and without tubing) is a safe and effective surgical option in the treatment of children with renal stones.*

Key words: *children, kidney stones, percutaneous nephrolithotomy.*

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

© A. Al-Zobaie, R. Aal Toma, F. Al-Waeli, 2022.

Correspondence should be addressed to Ali Al-Zobaie: medicalresearch55@yahoo.com

Article history:

Received July 13, 2022

Received in revised form

August 16, 2022

Accepted August 20, 2022



© Аль-Зобаї А., Аал Тома Р., Аль-Валі Ф., 2022

УДК: 616.62–003.7–053.2–085

А. Аль-Зобаї¹, Р. Аал Тома², Ф. Аль-Валі¹

Ефективність та безпечність перкутанної нефролітотомії в лікуванні сечокам'яної хвороби у дітей дошкільного віку

¹Госпіталь Сафір Аль-Імам Аль-Хусейн, Кербела, Ірак

²Медичний коледж Кербелського університету, Кербела, Ірак

Резюме. *Останніми роками зростає захворюваність на сечокам'яну хворобу (СКХ) у дітей. На відміну від дорослих, лікування СКХ у дітей є набагато складнішим через розмір каменів і високий ризик рецидиву.*

Метою цього дослідження було оцінити ефективність та безпечність перкутанної нефролітотомії (ПНЛТ) із застосуванням нефростоми та без такої у лікуванні СКХ у дітей.

Методи. *Ретроспективне перехресне дослідження, проведене в лікарні Аль-Сафір Аль-Імам Аль-Хусейн протягом періоду з 1 листопада 2019 р. по 31 жовтня 2021 р. Загалом 90 дітей із СКХ були розділені на 2 групи залежно від застосування нефростоми (n = 45) та без нефростоми (n = 45). Період спостереження склав щонайменше 6 місяців після операції.*

Результати. *Після ПНЛТ лише у 4 дітей були діагностовані конкременти нирок, травматичне пошкодження нирок не повідомлялось, тоді як сепсис було виявлено лише в 1 дитини. 97,8% дітей після ПНЛТ мали стабільну функцією нирок, у 2,2% з них спостерігалось покращення функції нирок і не було жодного повідомлення щодо зниження функції нирок. Характеристики дітей, особливості хірургічного втручання, за винятком доступу та результатів ПНЛТ суттєво не відрізнялись між групами.*

Висновки. *ПНЛТ обох типів (із застосуванням нефростоми та без такої) є безпечним і ефективним хірургічним методом у лікуванні дітей із сечокам'яною хворобою.*

Ключові слова: *діти, сечокам'яна хвороба, перкутанна нефролітотомія, нефростома.*

Introduction. Renal stone disease in children is a global health problem of multi-factors etiology. Incidence of pediatric nephrolithiasis had increased in the United States during the last twenty years to 6-10% in one year [1, 2], accompanied by high hospital admission and surgical treatment rates [3-5]. The incidence of childhood renal diseases in Iraq is high with the predominance of stone disease [6]. Gender variation is observed in pediatric renal stones with a higher risk in adolescent females [7]. Pediatric renal stones are found in all age groups with a high risk of recurrence rate. Additionally, frequency, composite and clinical features of renal stones in children differ in geographical variances, history of the disease, genetics, climate, diet, and socioeconomic status [8, 9]. Metabolic disease is the common etiology of pediatric renal stones among Iraqi children, followed by infection, anatomical abnormalities, idiopathy, and others [10]. The clinical presentation of pediatric renal stones is related to their age [8]. Abdominal or flank pain is the presentation of adolescents, while nausea, vomiting, and irritation are the presentations among younger age children with the rare feature of hematuria. However, many children with

nephrolithiasis are identified incidentally [11]. In addition to clinical features, laboratory and x-ray findings, the diagnosis of pediatric renal stones is based on ultrasound examination [12]. Exposure to high radiation in the diagnosis and management of renal stones must be avoided as possible. After medical conservative therapy of children, the surgical option is considered the treatment of choice. The common treatment choices for pediatric renal stones are extracorporeal shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery with ureteroscopy, and percutaneous nephrolithotomy (PCNL). The PCNL is commonly indicated in staghorn calculus, infected large renal stones and renal stones with anatomical abnormalities [13].

PCNL is associated with a stone-free rate of 70-97% [14], with a high success rate in stone size less than 2 cm [15]. Although the high stone-free rate of PCNL in children, many complications are reported with longer hospital stays [16]. Stone recurrence in children is widely reported after management with a rate of 19-34% rate after three years [17]. Preventive strategies like routine monitoring, high fluids intake, dietary modification, and medicines are required after PCNL in children with renal stones to avoid recurrence [18]. The first report of PCNL in children was in the United States in 1985 and from that date, the use of PCNL in the management of pediatric nephrolithiasis was slow. Recently with advances in medical and surgical technologies, the PCNL is replacing open surgery becoming an alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy and ureteroscopy [19]. Conventionally, the PCNL is

Ali Al-Zobaie

medicalresearch55@yahoo.com

followed by the application of a nephrostomy tube and ureteral stent tube for adequate drainage preventing and assessing bleeding, and allowing the surgeons to second look for residual stones in the kidney. This method is accompanied by high discomfort and pain resulting from renal fistula and the long presence of ureteral stent [20]. For these reasons, many physicians and urologists revealed that tubed PCNL for patients with renal fistula leads to pain, discomfort, and long hospital stay as compared to tubeless PCNL is dependent on not placing nephrostomy and not accompanied by dangerous bleeding complications [21, 22].

After the advancement of PCNL in the last decades, the routine tubed technique was under question, with the advancement of significance for the tubeless technique [23]. Nephrostomy placement or displacement is related to many complications like discomfort, pain, infection, urinary leak, hemorrhage, and longer hospital stays [24]. To avoid or lower these adverse effects of the tubed technique, the tubeless PCNL is developed by inserting a double J ureter stent after the percutaneous nephrolithotomy [25]. In children, the tubeless PCNL showed similar effectiveness and outcomes reported for routine tubed PCNL with lower disadvantages of pain and discomfort reported for the latter technique [26, 27]. Although the advantages of tubeless PCNL are all over the world, this technique is slowly disseminated till now [28].

PCNL is the common surgical treatment option for the management of renal stones for adults and children in Iraq [29, 30]. The tubed PCNL is widely used in the management of pediatric nephrolithiasis in Iraq [30], however, recent advances by a little number of Iraqi surgeons revealed an appropriate efficacy and lower disadvantages of PCNL for adults and children by the implementation of the tubeless technique [31, 32]. For that, more research are required nationally and internationally to encourage physicians and surgeons to explore the advantage and disadvantages of the tubeless technique.

The present study aimed to evaluate the management of pediatric kidney stones with percutaneous nephrolithotomy in general and with both types of percutaneous nephrolithotomy

Materials and methods. The present project was a retrospective cross-sectional study implemented in the Safer Al-Imam Al-Hussein Hospital in Karbala governorate-Iraq through the period of two years from 1st of November 2019, to 31st of October 2021. The studied population was children with kidney stones admitted to the hospital. Inclusion criteria were pediatric-age patients (≤ 5 years) with kidney stones of size more than two centimeters. Exclusion criteria were older age children, positive urine culture, kyphoscoliosis, coagulopathy, and parents who refused to enrollment of children in the study. The study ethics were implemented regarding the Helsinki Declaration by documented agreement of parents, approved by the ethical committee in Medical College of Karbala University and hospital authority

in addition to managing future complications. A sample of ninety children with kidney stones was enrolled in the present study and divided into two groups according to PCNL techniques (45 children operated with tubed PCNL and 45 children with tubeless PCNL).

Information on children was collected directly by the researcher through a prepared questionnaire according to previously published data [21-23]. The questionnaire included general characteristics of children with kidney stones (age, gender, stone types [matrix or others], side of stone [right or left], opacity of stones [opaque or lucent], size of stones, and surgery history of kidney), surgical treatment features of children with kidney stones (PCNL type [tubed or tubeless], approach [upper, middle, lower and multiple] rheumatoid nodules, x-ray of hand with bone erosions, morning stiffness, ESR level, access [single or additive tract], blood transfusion, hepatitis, anomalies of kidney [double moiety or horseshoe kidney] and anesthesia [general or neuroaxial]), and PCNL outcomes (clearance, injuries, sepsis and renal status [stable, improved and declined]).

The diagnosis of kidney stones was done by the researcher according to history, clinical examination, laboratory, and ultrasound findings. The surgery of PCNL was done by the researcher after the approval of parents and most of the children were generally anesthetized. The children were set in lithotomy position first and the cystoscopy was placed then we put 3 fr. ureteric catheter under fluoroscopy then change position to prone position and start by injecting contrast in the catheter and using needle 18G by bull eye technique then insert guidewire and sequential dilatation did then use 12fr. nephroscope and we use the pneumatic device to destruct the stones and extract them by active grasper after completing the stones we put 3 or 4 fr Dj stents. The nephrostomy tube was put in the PCS if there is bleeding happened or during a preoperative period. Bacteremia was not resolved by antibiotics or if an injury to the pelvis happened.

The children were followed up for six months post-operatively by a second visit to a clinic or by phone calling to assess the outcomes of PCNL for each study group and manage any complications. The children's information was entered and interpreted statistically by the SPSS program-26. Data were presented as mean (M) and standard deviation (SD) and compared with the Student's test. The difference in group proportions was compared with the 2 test. Suitable statistical tests for data were implemented accordingly and a p-value of ≤ 0.05 was significant.

Results. In this study, ninety children with kidney stones were enrolled with a mean age of four years; the age of 2-3 years represented 31.1% of children, and the age of 4-5 years represented 68.9% of them. Male children with renal stones were more than females (61.1% vs. 38.9%). The matrix stones were present in only two studied children. Right-sided renal stones are present in 58.9% of children, while left-sided stones are present in

41.1% of them. About two-thirds (65.6%) of stones were opaque and 34.4% of them were lucent. The mean size of the stone was (30.1 mm) and 6.7% of children had previously operated kidneys (Table 1).

Table 1

General characteristics of children with kidney stones

Variable	No.	%
Age M±SD (4±1 years)		
2-3 years	28	31.1
4-5 years	62	68.9
Gender		
Male	55	61.1
Female	35	38.9
Stone types		
Matrix stone	2	2.2
Other stones	88	97.8
Side		
Right	53	58.9
Left	37	41.1
Opacity		
Opaque	59	65.6
Lucent	31	34.4
Size M±SD (30.1±14.7 mm)		
Surgery history of kidney		
No previous surgery	84	93.3
Previously operated kidney	6	6.7
Total	90	100.0

The PCNL was the treatment of choice for the studied children with renal stones; 50% of them by tubed PCNL and the other 50% of them by tubeless PCNL. PCNL approach used was commonly through the upper pole (76.7%); followed by; the middle pole (17.8%), lower pole (4.4%), and multiple poles (1.1%). The main access was single (97.8%) or addi-

tive tract (2.2%). No blood transfusion and hepatitis infection were reported. Anomalies of the kidney detected surgically were only horseshoe kidney (3.3%) and double moiety (1.1%). General anesthesia was implemented for 98.9% of children who had undergone PCNL, while neuroaxial anesthesia was used for only one child (Table 2).

Table 2

Surgical treatment features of children with kidney stones

Variable	No.	%
PCNL types		
Tubed	45	50.0
Tubeless	45	50.0
Approach		
Upper pole	69	76.7
Middle pole	16	17.8
Lower pole	4	4.4
Multiple poles	1	1.1

Continuation of Table 2

Variable	No.	%
Access		
Single access	88	97.8
Additive tract	2	2.2
Blood transfusion		
No	90	100.0
Hepatitis		
Negative	90	100.0
Anomalies		
Normal bilateral functioning kidneys	86	95.6
Double moiety	1	1.1
Horseshoe kidney	3	3.3
Anesthesia		
General anesthesia	89	98.9
Neuroaxial anesthesia	1	1.1
Total	90	100.0

A post-PCNL stone-free was detected in 95.6% of children and only four children had no stone free. The post-PCNL injury was not reported, while the sepsis was detected in only one child postoperatively.

Post-PCNL renal status was a stable renal function in 97.8% of children and improved renal function in 2.2% of them, while no reported declined renal function (Table 3).

Table 3

PCNL outcomes

Variable	No.	%
Clearance		
Stone free	86	95.6
No stone free	4	4.4
Injuries		
No	90	100.0
Yes	0	-
Sepsis		
No	89	98.9
Yes	1	1.1
Renal status		
Stable	88	97.8
Improved	2	2.2
Declined	0	-
Total	90	100.0

Children's general characteristics like age, gender, stone types, kidney side, stone opacity, stone size, and

surgery history of kidney were not significantly different regarding PCNL type (Table 4).

Table 4

Distribution of children's general characteristics according to PCNL types

Variable	PCNL types				P
	Tubed		Tubeless		
	No.	%	No.	%	
Age					0.17 NS
2-3 years	11	24.4	17	37.8	
4-5 years	34	75.6	28	62.2	
Gender					0.8 NS
Male	28	62.2	27	60.0	
Female	17	37.8	18	40.0	
Stone types					1.0 NS
Matrix stone	1	2.2	1	2.2	
Other stones	44	97.8	44	97.8	
Side					0.8 NS
Right	26	57.8	27	60.0	
Left	19	42.2	18	40.0	
Opacity					0.2 NS
Opaque	32	71.1	27	60.0	
Size					0.3 NS
M±SD	28.6±14.5		31.5±14.9		
Lucent	13	28.9	18	40.0	
Surgery history of kidney					0.3 NS
No previous surgery	41	91.1	43	95.6	
Previously operated kidney	4	8.9	2	4.4	

Tubed PCNL was significantly related to the middle pole approach, while tubeless PCNL was significantly related to the upper pole approach (p=0.002).

The access, anomalies, and anesthesia implemented were not significantly different concerning PCNL types (Table 5).

Table 5

Distribution of Surgical treatment features according to PCNL types

Variable	PCNL types				P
	Tubed		Tubeless		
	No.	%	No.	%	
Approach					0.002 S
Upper pole	30	66.7	39	86.7	
Middle pole	14	31.1	2	4.4	
Lower pole	0	-	4	8.9	
Multiple poles	1	2.2	0	-	
Access					0.1 NS
Single access	43	95.6	45	100.0	
Additive tract	2	4.4	0	-	

Continuation of Table 5

Variable	PCNL types				P
	Tubed		Tubeless		
	No.	%	No.	%	
Anomalies					0.5 NS
Normal bilateral functioning kidneys	44	97.8	42	93.3	
Double moiety	0	-	1	2.2	
Horseshoe kidney	1	2.2	2	4.4	
Anesthesia					0.3 NS
General anesthesia	44	97.8	45	100.0	
Neuroaxial anesthesia	1	2.2	0	-	

Although no significant difference in clearance outcome regarding PCNL types ($p=0.3$), 3 children had no stone-free after post-tubed PCNL, while only one child had no stone-free following tubeless PCNL. The sepsis

was not significantly different concerning PCNL types ($p=0.3$), however, one child had sepsis after tubeless PCNL. The renal status outcome was not significantly different regarding PCNL types ($p=1.0$) (Table 6).

Table 6

Distribution of PCNL outcomes according to PCNL types

Variable	PCNL types				P
	Tubed		Tubeless		
	No.	%	No.	%	
Clearance					0.3 NS
Stone free	42	93.3	44	97.8	
No stone free	3	6.7	1	2.2	
Sepsis					0.3 NS
No	45	100.0	44	97.8	
Yes	0	-	1	2.2	
Renal status					1.0 NS
Stable	44	97.8	44	97.8	
Improved	1	2.2	1	2.2	

Discussion. Until now, many surgeons preferred the classical PCNL using a nephrostomy tube in the management of pediatric kidney stones although it is associated with discomfort, pain, and longer hospitalization duration. To overcome these complications, new techniques were developed like mini-PCNL and tubeless PCNL [33, 34].

The present study showed a stone-free rate of (95.6%) for children with kidney stones treated by both techniques of PCNL. This stone-free rate is better than the results of Ebeid et al, [35] study in Egypt and Pelit et al, [36] study in Turkey which reported stone-free rates of (86.3% and 84.7%, respectively) after PCNL for children with nephrolithiasis. This higher stone-free rate of both PCNL techniques in our center is attributed to the advanced instruments used and highly ex-

perienced surgeons with adherent follow-up of patients. Our study also revealed no injuries with only one child with postoperative sepsis. This finding is close to the results of the Kagalkar et al, [37] study in India. In our study, no child had a declined renal status following PCNL, while 97.8% of children had stable renal status and 2.2% of them had improved renal status. Similarly, Lu et al, [38] studies in China reported higher efficacy with renal function stability following PCNL in children with urolithiasis.

The current study showed no significant difference in stone-free rate between tubed and tubeless techniques of PCNL of children with kidney stones ($p=0.3$). This finding coincides with the results of Iqbal et al, [26] retrospective study in Pakistan on 35 children with kidney stones grouped into 18 children surgically operated with

tubed PCNL and 17 children with tubeless PCNL and reported no significant difference in stone-free rate between the two groups. In a systematic review study conducted in the United Kingdom by Amer et al, [39] on 24 studies, the stone-free rate was not significantly different between tubed and tubeless PCNL techniques. Although no significant difference between tubed and tubeless PCNL techniques in postoperative sepsis ($p=0.3$), one child operated with tubeless PCNL had sepsis following the surgery. This finding is consistent with the results of an aal-Toma study in Iraq which found a significant association between children with kidney stones operated by tubeless PCNL and postoperative sepsis [32]. However, Abbott et al, [40] retrospective study in the USA revealed that tubeless PCNL was an effective and safe technique like tubed PCNL although a large proportion of urologists continued performing the tubed technique. Our study found similar renal status outcomes for children operated with both tubed and tubeless PCNL ($p=1.0$). This finding is similar to the results of Keshavamurthy et al, [41] retrospective study in India and Lee et al, [42] systematic review study in South Korea which stated that renal status outcome of tubed and tubeless PCNL was similar.

The general characteristics of children in the current study were not significantly different between tubed and tubeless PCNL ($p>0.05$). This finding is consistent with the results of many previous pieces of literature [26, 27, 43]. In the same manner, surgical characteristics like access, anomalies, and anesthesia of children were not significant between tubed and tubeless PCNL ($p>0.05$). This finding is similar to the results of the Xun et al, [44] meta-analysis study in China. The only sig-

nificant difference in the present study between tubed and tubeless PCNL was in the approach of surgery ($p=0.002$), as tubed PCNL was significantly related to the middle pole approach, while tubeless PCNL was significantly related to the upper pole approach. This finding coincides with the results of the aal-Toma study in Iraq [32]. It was shown that the upper pole approach of PCNL is effective in removing stones with lower postoperative complication rates [45].

Conclusion. This study concluded that percutaneous nephrolithotomy in both types (tubed and tubeless) is a safe and effective surgical option in the management of children with kidney stones. The tubeless technique of percutaneous nephrolithotomy has the same effectiveness and safety as the tubeless technique. The current study recommended that Urologists adopt the option of a tubeless technique of percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric nephrolithiasis to avoid complications of the tubed technique. Further national literature on the effectiveness and safety of tubeless percutaneous nephrolithotomy in children should be supported.

Conflicts of interest. The authors declare no competing interest.

Acknowledgment. Gratitude and thanks to the staff of Rzgary Hospital.

Funding. Non.

Authors' contribution. All the authors equally contributed to conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft preparation, writing – review & editing.

References:

1. *Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK.* Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr* 2010; 157(1):132–137. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.004.
2. *Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstralh EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD.* Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population-based study. *J Urol* 2012; 188(1):247–252. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.021.
3. *Bush NC, Xu L, Brown BJ, Holzer MS, Gingrich A, Schuler B, et al.* Hospitalizations for pediatric stone disease in the United States, 2002–2007. *J Urol* 2010; 183(3):1151–1156. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.057.
4. *Routh JC, Graham DA, Nelson CP.* Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol* 2010; 184(3):1100–1104. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.018.
5. *VanDervoort K, Wiesen J, Frank R, Vento S, Crosby V, Chandra M, et al.* Urolithiasis in pediatric patients: a single-center study of incidence, clinical presentation, and outcome. *J Urol* 2007; 177(6):2300–2305. doi: 10.1016/j.juro.2007.02.002.
6. *Ali SH, Hussien FS, Al-Amer HA.* Profile of Renal Diseases in Iraqi Children: A Single-Center Report. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26(3):613–618. doi: 10.4103/1319-2442.157422.
7. *Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR.* Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology* 2009; 74(1):104–107. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.079.
8. *Evan AP.* Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 831–841. doi: 10.1007/s00467-009-1116-y.
9. *Sas DJ.* An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2062–2068. doi: 10.2215/CJN.11191210.

10. *Ali SH, Rifat UN.* Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1453–1457. doi: 10.1007/s00467-005-1971-0.
11. *Turk C, Knoll T, Petrik AI, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al.* Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. 2015. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
12. *Palmer JS, Donaher ER, O’Riordan MA, Dell KM.* Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 1):1413–1416. doi: 10.1097/01.ju.0000173133.79174.c8.
13. *Long CJ, Srinivasan AK.* Percutaneous nephrolithotomy and ureteroscopy in children: evolutions. *Urol Clin North Am* 2015; 42(1):1–17. doi: 10.1016/j.ucl.2014.09.002.
14. *Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS.* Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis. *JAMA Pediatr* 2015; 169(10):964-970. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1419.
15. *Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al.* Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol* 2015; 67(4):612–616. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.054.
16. *De S, Autorino R, Kim FJ, Zargar H, Laydner H, Balsamo R, et al.* Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67(1):125–137. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.003.
17. *Sarica K, Erturhan S, Yurtseven C, Yagci F.* Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and regrowth after extracorporeal shockwave lithotripsy in children. *J Endourol* 2006; 20(11):875–879. doi: 10.1089/end.2006.20.875.
18. *Chu DI, Tasian GE, Copelovitch L.* Pediatric Kidney Stones - Avoidance and Treatment. *Curr Treat Options Pediatr* 2016; 2(2):104-111. doi: 10.1007/s40746-016-0046-8.
19. *DeMarco RT.* Percutaneous Nephrolithotomy in Children. *Advances in Urology* 2011; Article ID 123606: 1-6. doi:10.1155/2011/123606.
20. *Fuller A, Razvi H, Denstedt JD, Nott L, Pearle M, Cauda F, et al.* The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: outcomes in the morbidly obese patient e a case-control analysis. *J Endourol* 2011; 25:755-762.
21. *Yuan H, Zheng S, Liu L, Han P, Wang J, Wei Q.* The efficacy and safety of tubeless percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Res* 2011; 39:401-410. doi: 10.1007/s00240-010-0355-5.
22. *Isac W, Rizkala E, Liu X, Noble M, Monga M.* Tubeless percutaneous nephrolithotomy: outcomes with expanded indications. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* 2014; 40:204.
23. *Bellman GC, Davidoff R, Candela J, Gerspach J, Kurtz S, Stout L.* Tubeless percutaneous renal surgery. *J Urol* 1997; 157: 1578-1582. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112480/>.
24. *Borges CF, Fregonesi A, Silva DC, Sasse AD.* Systematic review and meta-analysis of nephrostomy placement versus tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol*. 2010; 24: 1739-1746. doi: 10.1089/end.2010.0231.
25. *Chen Z-J, Yan Y-J, Zhou J-J.* Comparison of tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: A meta-analysis of randomized trials. *Asian J Surg* 2020; 43(1):60-68. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.01.016.
26. *Iqbal N, Assad S, Hussain I, Hassan Y, Khan H, Armaghan M, et al.* Comparison of outcome of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single-center study. *Turk J Urol* 2018; 44(1): 56-61. doi: 10.5152/tud.2018.19616.
27. *Samad L, Zaidi Z.* Tubed vs Tubeless PCNL in children. *J Pak Med Assoc* 2012; 62 (9): 892-896. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139970/>.
28. *Shah H, Khandkar A, Sodha H.* Tubeless percutaneous nephrolithotomy: 3 years of experience with 454 patients. *BJU Int* 2009; 104:840–846. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08496.x.
29. *Al-Toma RR.* Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in patients with a single functioning kidney compared to patients with bilateral functioning kidneys. *F1000Research* 2019, 8:742. doi: 10.12688/f1000research.19259.1.
30. *Rashid AO, Amin SH, Al Kadum MA, Mohammed SK, Buchholz N.* Mini-Percutaneous Nephrolithotomy for Complex Staghorn Stones in Children. *Urol Int* 2019; 102(3):356-359. doi: 10.1159/000499491.
31. *Balandi S, Ibrahim I.* Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy at Duhok province, Kurdistan, Iraq. *Duhok Medical Journal* 2018; 11(1): 49-59. doi: 10.31386/dmj.2017.11.6.
32. *aal-Toma RRJ.* Comparative study of the outcome of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2019; 2(62): 18–23. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.03.
33. *Armitage JN, Irving SO, Burgess NA.* British Association of Urological Surgeons Section of Endourology: Percutaneous nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. *Eur Urol* 2012; 61: 1188-1193. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.003.

34. Nakamon T, Kitirattrakarn P, Lojanapiwat B. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy: comparison of elderly and younger patients. *Int Braz J Urol* 2013; 39(5):692-700; discussion 701. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.12.
35. Abdelrahman I, Ebeid AI, Elhelaly HA, Selmy GI, Galal H. Predicting surgical outcome of pediatric percutaneous nephrolithotomy. *Annals of Pediatric Surgery* 2018, 14:174-177. doi: 10.1097/01.XPS.0000530171.06705.20.
36. Pelit ES, Kati B, Çanakci C, Sağır S, Çiftçi H. Outcomes of miniaturized percutaneous nephrolithotomy in infants: single centre experience. *Int Braz J Urol* 2017; 43(5):932-938. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0629.
37. Kagalkar S, Agarwal SK. Percutaneous nephrolithotomy in the pediatric age group: a study from North Karnataka. *Int Surg J* 2020; 7:117-121. doi: 10.18203/2349-2902.isj20195955.
38. Lu P, Song R, Yu Y, Yang J, Qi K, Tao R, et al. Clinical efficacy of percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric kidney urolithiasis. *Medicine* 2017; 96 (43): e8346. doi: 10.1097/MD.0000000000008346.
39. Amer T, Ahmed K, Bultitude M, Khan S, Kumar P, De Rosa A, Khan M, S, Hegarty N. Standard versus Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review. *Urol Int* 2012; 88:373-382. doi: 10.1159/000336145.
40. Abbott JE, Deem SG, Mosley N, Tan G, Kumar N, Davalos JG. Are we fearful of tubeless percutaneous nephrolithotomy? Assessing the need for tube drainage following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann* 2016; 8(1):70-75. doi: 10.4103/0974-7796.162214.
41. Keshavamurthy R, Kumar S, Karthikeyan VS, Mallya A, Nelivigi GG. Tubeless Pediatric Percutaneous Nephrolithotomy: Assessment of Feasibility and Safety. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2018; 23(1):16-21. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_22_17.
42. Lee JY, Jeh SU, Kim MD, Kang DH, Kwon JK, Ham WS, et al. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *BMC Urol* 2017; 17(1):48. doi: 10.1186/s12894-017-0239-x
43. Moosanejad N, Firouzian A, Hashemi SA, Bahari M, Fazli M. Comparison of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy and standard percutaneous nephrolithotomy for kidney stones: a randomized, clinical trial. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(4):e4878. doi: 10.1590/1414-431X20154878.
44. Xun Y, Wang Q, Hu H, Lu Y, Zhang J, Qin B, et al. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: an update meta-analysis. *BMC Urol* 2017; 17(1):102. doi: 10.1186/s12894-017-0295-2.
45. Lojanapiwat B, Prasopsuk S. Upper-pole access for percutaneous nephrolithotomy: comparison of supracostal and infracostal approaches. *J Endourol* 2006; 20(7):491-494. doi: 10.1089/end.2006.20.491.



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. Shifris, I. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.04

Predictors of cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: A Prospective longitudinal cohort study

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

Citation:

Shifris I, Dudar I. Predictors of cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: A Prospective longitudinal cohort study. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76): 26-35. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.04.

Abstract. *The present study aimed to investigate the incidence rate and possible predictors of cardiovascular disease (CVD) in end-stage renal disease (ESRD) patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).*

Methods. *This prospective longitudinal cohort study included 133 ESRD patients treated with CAPD between 2012 and 2019. The study was conducted in two phases. In the first phase, key patient demographic, clinical, and laboratory data, including the incidence of cardiovascular disease, were collected at baseline. In the second phase, an assessment of potential predictors of CVD in PD patients was performed.*

Baseline patient characteristics were used as potential predictors in this study. The mean duration of the prospective study was 28.2 ± 7.1 months, corresponding to 249.2 patient-years. Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression and ROC analysis were performed to estimate predictors of CVD events. The primary end-point (newly diagnosed cardiovascular disease) was determined at the end of the study. Statistical processing of the results obtained was performed with "MedCalc," version 19.3 (Ostend, Belgium).

Results. *One hundred and three PD patients were included in the final analysis. During the study period, a significant increase (by 82%) in the frequency of all CVDs was observed ($p < 0.0001$), more than twice as frequent in heart failure (HF) ($p < 0.0001$) and atrial fibrillation (AF) ($p = 0.0156$). The primary endpoint was observed in 49 events: newly diagnosed HF in 21 (20.4%) patients, coronary artery disease in 9 (8.7%) patients, AF in 7 (6.8%) patients, acute myocardial infarction in 5 (4.9%) patients, another coronary heart disease in 7 (6.8%) patients. The incidence rate of CVD and HF was 19.66 and 8.43 per 100 patient-years, respectively. Multivariate Cox regression analysis indicated that hyperhydration (HR=4.2; 95% CI: 2.2 - 7.3), diabetes mellitus as the primary cause of ESRD (HR=2.5; 95% CI: 1.3 - 4.3), history of MRSA colonization (HR=1.4; 95% CI: 1.2 - 1.7) and age (HR=1.03; 95% CI: 1.004 - 1.05) are independent predictors of all new-onset cardiovascular events in ESRD patients, treated with CAPD.*

A total of 44 patients (42.7%) died during the study period. The incidence rates of all-cause mortality were 17.67 per 100 patient-years. The most common cause of mortality was CVD, accounting for 50.0% of all events (8.82 per 100 patient-years). Conclusions. This prospective longitudinal study demonstrates that treatment with PD is associated with an increased incidence of CVD. Hyperhydration, diabetes mellitus, history of MRSA colonization, and age over 55 years are independent predictors of new-onset CVD in PD patients.

Keywords: *end-stage renal disease, peritoneal dialysis, cardiovascular diseases, heart failure, predictors.*

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

© I. Shifris, I. Dudar, 2022.

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

Article history:

Received October 31, 2022

Received in revised form
November 06, 2022

Accepted November 06, 2022



© Шіфріс І. М., Дудар І. О., 2022

УДК 616.61:616.381-089.819]:616.1-036

І.М. Шіфріс, І.О. Дудар

Предиктори серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу: проспективне лонгітудинальне когортне дослідження

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

Резюме. Метою роботи було встановити частоту та, за результатами проспективного спостереження, визначити можливі предиктори серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД).

Методи. До когортного проспективного лонгітудинального дослідження було включено 133 пацієнти з ХХН VД ст., які лікувались ПАПД протягом 2012-2019 р.р.. Дослідження проведено в два етапи. На першому - проведено вивчення основних демографічних, лабораторних та клінічних характеристик пацієнтів, у тому числі й частоти ССЗ, на момент включення до дослідження. На другому етапі, за результатами проспективного аналізу динаміки частоти ССЗ, проведено оцінку потенційних предикторів ССЗ у пацієнтів з ХХН VД ст., які лікуються ПАПД. Як можливі предиктори були використані характеристики пацієнтів, визначені при включенні в дослідження. Середня тривалість проспективного спостереження становила $28,2 \pm 7,1$ місяців, кумулятивна – 249,2 пацієнто-років. Прогностичне значення факторів оцінювали за допомогою уніваріантного та мультіваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу, ROC-аналізу. Первинну кінцеву точку (вперше виявлені ССЗ) оцінювали на момент закінчення дослідження. Статистичний аналіз проведено з використанням програми «MedCalc», версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням (Ostend, Belgium).

Результати. До остаточного аналізу було включено 103 ПД пацієнти. За час проспективного спостереження констатовано достовірне збільшення частоти ССЗ на 82% ($p < 0,0001$), більш ніж вдвічі – серцевої недостатності (СН; $p < 0,001$) та фібриляції передсердь (ФП; $p = 0,0613$). Первинна кінцева точка досягнута у 49 випадках: вперше встановлена ІХС – у 9 (8,74%) пацієнтів, СН – у 21 (20,39%), ФП – у 7 (6,8%), гострий інфаркт міокарда – у 5 (4,85%), інші хвороби серця – у 7 (6,8%). Рівень первинної захворюваності на ССЗ та СН становив 19,66 та 8,43 на 100 пацієнто-років, відповідно. За результатами багатофакторного регресійного аналізу Коксу незалежними предикторами *de novo* ССЗ у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД є: наявність гіпергідратації (HR=4,1976; 95% ДІ: 2,1138 - 7,3064), ЦД, як причини ХХН VД ст. (HR=2,5150; 95% ДІ: 1,2824 - 4,2673), анамнез безсимптомної назальної колонізації MRSA (HR=1,4031; 95% ДІ: 1,1641 - 1,6786) та вік (HR=1,0278; 95% ДІ: 1,0041 - 1,0520). Протягом періоду спостереження констатовано 44 випадки смерті (42,7%). Рівень смертності становив 17,67 на 100 пацієнто-років. В структурі причин переважали ССЗ, що зумовили 50% фатальних випадків.

Висновки. Це проспективне лонгітудинальне дослідження демонструє, що лікування ПД пов'язане зі збільшенням частоти ССЗ. Гіпергідратація, цукровий діабет як причина ХХН VД ст., наявність анамнезу колонізації MRSA та вік понад 55 років є незалежними факторами, що збільшують ризик *de novo* ССЗ у ПД пацієнтів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок VД стадії, перитонеальний діаліз, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, предиктори

Вступ. Початок поточного століття ознаменувався значним збільшенням розповсюженості хронічних неінфекційних хвороб, їх домінуючим становищем серед причин смерті. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я серед 10 ТОП причин смерті в світі в 2019 році хронічна хвороба нирок (ХХН) посідала 10 місце та 8 місце в країнах

з високим рівнем доходу. Водночас, не дивлячись на суттєві зміни структури причин смерті протягом останніх двох десятиріч, ССЗ залишаються основною причиною смерті на глобальному рівні та в 2019 році зумовили майже 9 мільйонів фатальних випадків [1]. На сьогодні є загальновідомим, що, наявність ХХН є одним із визнаних незалежних факторів ризику ССЗ. Водночас, саме ССЗ залишаються основною причиною смертності хворих на ХХН. За результатами дослідження, проведеного в діалізній популяції Австралії та Нової Зеландії, ССЗ стали причиною смерті 31% та 20% пацієнтів, які отримували лікування перитонеальним діалізом (ПД) та гемодіалізом (ГД), відповідно. При цьому, через 1 рік після початку НЗТ лікування ПД, порів-

Ірина Михайлівна Шіфріс
shifris777@gmail.com

няно з ГД було пов'язано з вірогідно вищим рівнем СС смертності (9,99 та 7,96 на 100 пацієнто/років, відповідно) [2-4].

Дані епідеміологічних досліджень констатують, що частота ССЗ, як і більшості інших коморбідних станів, досягає свого максимуму після початку лікуванні діалізними методами нирково-замісної терапії (НЗТ). Відповідно до результатів наявних досліджень, зі значними коливаннями залежно від віку та статі, через 90 днів лікування НЗТ, ті чи інші ССЗ були наявні в понад 58% пацієнтів ПД популяції США. Зокрема, частка ПД пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) становила 34,4%, серцевою недостатністю (СН) – 28,3%, фібриляцією передсердь (ФП) – 14,1%. Частота гострого інфаркту міокарда (ГІМ) становила 14,0% [5, 6]. Чисельні наукові публікації демонструють, що зі збільшенням тривалості лікування методами НЗТ підвищується питома вага зареєстрованих ССЗ. Останнє пов'язано зі значною поширеністю, як традиційних, так і нетрадиційних факторів СС ризику в зазначеній популяції пацієнтів. Серед нетрадиційних, чи уремічних факторів СС ризику, найбільш значимими при лікуванні ПАПД є гіперволемія, нутритивні порушення, анемія, гіперфосфатемія, існуюча гіпертрофія лівого шлуночку, гіпо-/гіперкальціємія, інфекції/безсимптомні колонізації, хронічне запалення, тощо [7-13].

Проте, незважаючи на клінічну та прогностичну значимість, проблема ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії досліджена обмежено. Зокрема, наявність ХХН ВД стадії є критерієм виключення при проведенні багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень кардіологічного профілю, та відповідно, наявні епідеміологічні дані та терапевтичні стратегії, що мають доказову базу в загальній популяції, не можуть бути екстрапольовані на діалізну популяцію [14]. Окрім того, більшість робіт, що висвітлюють проблему ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПАПД, не є комплексними та обмежуються лише аналізом окремих клінічних чи лабораторних маркерів. Незначна кількість наявних комплексних досліджень, що вивчали фактори ризику ССЗ у ПД пацієнтів, за дизайном є ретроспективними, що зменшує їх значимість через велику ймовірність систематичної похибки [8, 11, 12, 14-16].

Варто зазначити, що на думку провідних дослідників, в тому числі експертів ISPD, обмежена кількість наявних досліджень зумовлює нагальну необхідність проведення поглиблених досліджень, спрямованих на зниження частоти ССЗ, на підставі більш досконалого вивчення факторів ризику їх виникнення [14, 13, 17].

Мета роботи: за результатами проспективного спостереження встановити частоту та можливі предиктори ССЗ у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПАПД.

Матеріали та методи: До когортного проспективного лонгітудинального дослідження було залучено 133 хворих на ХХН ВД ст., які розпочали лікування ПАПД протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Середня тривалість лікування хворих ПАПД на момент включення в дослідження становила $4,82 \pm 2,91$ місяці.

Залучення пацієнтів до дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування ПАПД, тижневе $Kt/V > 1,7$, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік < 18 років, тижневе $Kt/V \leq 1,7$, наявність ревматичної або вродженої вади серця, гострих СС та цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), передуюче лікуванню ПАПД трансплантація нирки чи лікування ГД, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції протягом місяця, що передувало включенню в дослідження, лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі, на підставі аналізу медичної документації діалізних хворих, отриманні дані щодо наявності цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ), вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), ІХС, СН, інших СС захворювань, гіпергідратації, анамнезу безсимптомної колонізації метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), тижневого Kt/V , індексу маси тіла (ІМТ), нутритивних порушень, результатів електрокардіограми (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕХО). Окрім того, у всіх хворих при включенні в дослідження, проведено рутинне лабораторне обстеження з визначенням сироваткових рівнів гемоглобіну, альбуміну, фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ), феритину, С-реактивного білку (СРБ). На другому етапі дослідження проведено проспективне вивчення нових випадків ГІМ, ІХС, СН, фібриляції передсердь та визначення предикторів ССЗ. Аналізу піддавались всі ССЗ, що були зареєстровані на підставі консультативних висновків лікаря-кардіолога та/або виписок з історій хвороб лікувальних закладів (відділень) кардіологічного профілю. Первинною кінцевою точкою, визначеною в дослідженні, були нові випадки ССЗ, вторинною – смерть від будь-якої причини. Проспективне спостереження за хворими здійснювалось протягом не менш ніж 36 місяців з моменту

включення в дослідження чи до моменту смерті, відмови пацієнта в проведенні необхідних обстежень, зміни модальності НЗТ, остаточної втрати зв'язку чи дати закінчення дослідження 27.09.2020 року. Середня тривалість спостереження за становила $28,2 \pm 7,1$ місяців. Кумулятивний термін проспективного спостереження – 249,2 пацієнто-років (п/р). До остаточного аналізу включалися пацієнти, в яких були наявні результати кардіологічного моніторингу при завершенні ними участі в дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] – у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Рівень захворюваності та смертності розраховувався на 100 пацієнто/років (п/р). Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу

відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для встановлення предиктивних властивостей досліджуваних демографічних, клінічних та лабораторних показників, визначених на початку спостереження, був застосований уніваріантний та мультіваріантний Cox регресійний статистичний аналіз, за результатами якого визначали відношення ризику (HR) настання первинної кінцевої точки. Статистично значущі фактори, отримані за допомогою уніваріантного аналізу, використовували як змінні в багатофакторній моделі пропорційних ризиків Коксу. Фактори, що залишалися значущими у багатофакторному аналізі, інтерпретували як незалежні предиктори нових ССЗ у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПАПД. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $P \leq 0,05$.

Результати. З загального числа обстеженої когорти жінок було 46 (34,6%) та чоловіків – 87 (65,4%). Середній вік хворих становив $53,12 \pm 10,90$ роки та не мав статистично значущих відмінностей залежно від статі ($52,3 \pm 10,6$ проти $56,2 \pm 12,7$ жінок та чоловіків, відповідно; $p = 0,1880$). Найбільш частою причиною ХХН ВД стадії був гломеруло-нефрит – 71 пацієнт (53,38%). Протягом терміну спостереження 30 хворих було виключено з дослідження, в тому числі 16 пацієнтів у зв'язку зі зміною модальності НЗТ, 11 хворих через відсутність необхідних даних при завершенні дослідження/відмову від повторного обстеження в кардіолога, з 3 пацієнтами був втрачений зв'язок.

До остаточного аналізу було включено 103 ПД пацієнти, їх основні початкові клініко-лабораторні показники надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваної когорти

Показник	Значення
Демографічні та клінічні дані	
Вік (M \pm SD)	55,6 \pm 14,72
Чоловіки / Жінки (n; %)	65; 63,11 / 38; 36,89
Середня тривалість ПАПД (M \pm SD)	4,04 \pm 2,93
Причина ХХН ВД ст.: ЦД (n; %)	23/22,33
Тижневий Kt/V (M \pm SD)	1,96 \pm 0,22
ІМТ (кг/м ² ; M \pm SD)	25,14 \pm 4,74
Порушення нутриційного статусу середнього та тяжкого ст. (n; %)	34/33,01
Анамнез колонізації MRSA (n; %)	29/28,16
Фракція викиду лівого шлуночку (ЛШ; %, M \pm SD)	51,4 \pm 10,17
Гіпергідратація (n; %)	23/22,33
Артеріальна гіпертензія (n; %)	97/94,17
Вторинний гіперпаратиреоз (n; %)	49/47,57
Лабораторні дані, M \pm SD або Me [Q25; Q75]	
Альбумін (г/л)	32,5 \pm 4,6

Продовження таблиці 1

Показник	Значення
Гемоглобін (г/л)	85,1±12,5
Фосфор (ммоль/л)	2,21±0,44
Кальцій (ммоль/л)	2,13±0,14
СРП (мг/л)	5,1±1,3
Феритин (нг/мл)	569 [397; 707]
Паратгормон (пг/мл)	544 [300; 681]

Аналіз частоти ССЗ захворювань на початку спостереження дозволив встановити, що найбільш поширеним станом є ІХС. Частота ССЗ в досліджу-

ваній когорті хворих та рівень захворюваності, розрахований на 100 пацієнто-років (п/р), представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Структура та частота ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Коморбідний стан	ПД-пацієнти на початку дослідження (п/%)	ПД-пацієнти при завершенні спостереження (п/%)	p	Рівень захворюваності (на 100 п/р)
Пацієнтів із ССЗ	35/34,0	60/58,25	< 0,0001	-
Ішемічна хвороба серця	23/22,3	32/31,1	0,0039	3,61
Серцева недостатність	19/18,4	40/38,8	< 0,0001	8,43
Фібриляція передсердь	4/3,9	11/10,7	0,0156	2,81
Інфаркт міокарда	3/2,9	8/7,8	0,0625	2,01
Інші хвороби серця	11/10,7	18/17,5	0,0156	2,81

В цілому слід зазначити, що, при включенні в дослідження, було зареєстровано 60 тих чи інших ССЗ в 35 (34,0%) ПД пацієнтів. В більшості пацієнтів спостерігалось поєднання двох СС коморбідних станів. Зокрема, поєднання ІХС з СН мало місце в 11 (10,68%) пацієнтів, ІХС з іншими хворобами серця – в 6 (5,83%), СН з ФП – в 3 (2,91%), СН з іншими хворобами серця – в 1 (0,98%).

Водночас аналіз даних, що надані в табл. 2, начоно демонструє вірогідне збільшення, протягом терміну спостереження, як питомої ваги ПД пацієнтів з ССЗ, так і частоти окремих нозологічних форм цього класу хвороб. За час, що підлягав аналізу констатовано достовірне збільшення питомої ваги пацієнтів із ССЗ на 24,3% ($p < 0,0001$). Аналіз окремих нозологічних форм, також, дозволив встановити вірогідне збільшення частоти всіх без виключення станів, що підлягали аналізу. Частота СН та ФП, за час спостереження, збільшилась більш ніж вдвічі. Проте, достовірним був лише приріст частки пацієнтів з СН (18,4% vs 38,8%; $\chi^2 = 10,445$, $p = 0,0001$). Окрім того, порівняно з початком дослідження, відносний ризик виникнення СН у ПД пацієнтів збільшується більш ніж вдвічі

(RR = 2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782; $p = 0,0020$). Слід зазначити, що і рівень захворюваності є істотним лише для СН, та становить 8,43 на 100 п/р.

Первинна кінцева точка (нові випадки ССЗ) була досягнута в 49 випадках протягом 249,2 пацієнто-років спостереження. Тобто, рівень захворюваності на ССЗ в когорті пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД становив 19,66 на 100 пацієнто-років. Протягом періоду дослідження, окрім збільшення частоти коморбідних ССЗ, клінічні спостереження свідчать про прогресуючий перебіг останніх у ПД пацієнтів. Зокрема, прогресування ІХС констатовано в 14 пацієнтів (прогресує зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення функціонального класу (ФК) стенокардії) та серцевої недостатності (підвищення ФК за NYHA) – в 21 хворого.

З метою визначення потенційних предикторів досягнення первинної кінцевої точки дослідження за допомогою регресійного аналізу ризиків Кокса були проаналізовані демографічні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів на момент включення в дослідження (табл. 3).

Таблиця 3

Потенційні предиктори досягнення первинної кінцевої точки дослідження хворими на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Показник	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	1,1404	1,0846 - 1,1974	0,0029
Стать (чоловіча vs жіноча)	1,5408	0,8457 - 2,8074	0,1578
Альбумін, г/л	0,9767	0,9231 - 1,0333	0,4157
Гемоглобін, г/л	0,9782	0,9566 - 1,0003	0,0511
Фосфор, ммоль/л	1,0202	0,5414 - 1,9226	0,9506
СРП, мг/л	1,0083	0,9464 - 1,0742	0,7985
Феритин, нг/мл	0,9999	0,9960 - 1,0039	0,9727
Паратгормон, пг/мл	1,0392	0,9872 - 1,0912	0,7520
Фракція викиду ЛШ, %	1,2123	1,1517 - 1,2764	0,0005
ІМТ, кг/м	1,3074	1,1980 - 1,7441	0,0006
САТ, мм рт.ст	1,3846	0,7834 - 2,4472	0,2650
ЦД (так vs ні)	3,1150	1,7327 - 5,6001	0,0001
Анамнез MRSA колонізації (так vs ні)	2,9997	1,6717 - 5,3828	0,0002
Гіпергідратація (так vs ні)	3,3839	1,8719 - 6,1172	0,0001
Порушення нутриційного статусу (так vs ні)	2,5133	1,6751 - 3,7710	0,0001

Проведений аналіз дозволив встановити, що незалежними предикторами виникнення нових СС подій у пацієнтів, які лікуються ПАПД є вік, величина фракції викиду ЛШ, ІМТ, позитивний MRSA-анамнез, порушення нутритивного статусу (НС) середнього та важкого ступеню, наявність ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратація (рис. 1).

Вік, роки
Стать (ч vs ж)
Альбумін, г/л
Гемоглобін, г/л
Фосфор, ммоль/л
СРП, мг/л
Феритин, нг/мл
Паратгормон, пг/мл
Фракція викиду ЛШ, %
ІМТ, кг/м²
САТ, мм рт.ст
ЦД (так vs ні)
MRSA анамнез (так vs ні)
Гіпергідратація (так vs ні)
Порушення НС (так vs ні)

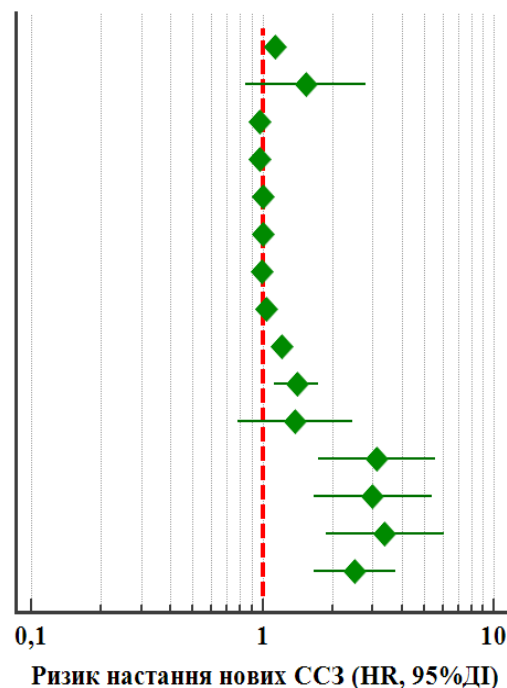


Рис. 1. Коефіцієнти ризику нових ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД.

При подальшому аналізі статистично значущі фактори були проаналізовані з використанням мультиваріантної регресійної моделі Кокса. Отримані результати наведені в табл.4.

Таблиця 4

Результати мультиваріантного покровного регресійного аналізу Коксу для оцінки ризику досягнення первинної кінцевої точки дослідження хворими на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Показник	HR	95% ДІ	p
Вік, роки	1,0278	1,0041 - 1,0520	0,0210
Анамнез колонізації MRSA (так vs так)	1,4031	1,1641 - 1,6786	0,0008
ЦД (так vs ні)	2,5150	1,2824 - 4,2673	0,0131
Гіпергідратація (так vs ні)	4,1976	2,1138 - 7,3064	<0,0001

В багатофакторному регресійному аналізі визначені високі та достовірні прогностичні значення коефіцієнту ризику (HR) для наступних незалежних предикторів розвитку ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД, а саме вік, анамнез колонізації MRSA, ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратації (χ^2 моделі = 45,109, $ss=4$, $p < 0,0001$). Інші незалежні коваріати, що були використані в якості потенційних предикторів виникнення ССЗ (фракція викиду ЛШ, ІМТ та наявність порушень НС), не увійшли до моделі та, відповідно, не мають прогностичного значення.

Далі було побудовано ROC-криву, що відображає залежність між розвитком нових випадків ССЗ та безперервною числовою змінною, що увійшла до моделі прогнозу нових випадків ССЗ (рис.2).

За результатами аналізу встановлено, що за чутливістю та специфічністю для прогнозу виникнення нових епізодів ССЗ критичним був показник віку ПД пацієнтів > 55 років (AUC= 0,699; 95% ДІ: 0,600 – 0,786; чутливість= 71,43 %; 95% ДІ: 56,7-83,4; специфічність = 67,92%; 95% ДІ: 53,7 – 80,1; $p = 0,0002$).

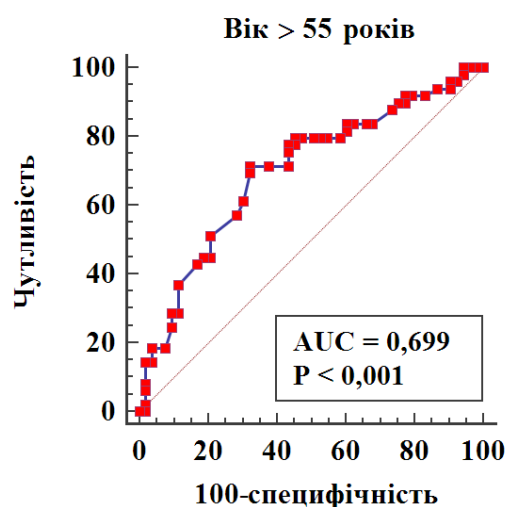


Рис. 2. ROC-крива використання віку для прогнозу нових випадків ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД.

Протягом періоду лонгітудинального спостереження констатовано 44 випадки смерті ПД пацієнтів (42,7%). Рівень смертності становив 17,67 на 100 пацієнто-років. В структурі причин переважали ССЗ (табл. 5), що зумовили 50% фатальних випадків.

Таблиця 5

Структура фатальних подій у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД

Причина смерті	Всього випадків (n/%)	Рівень смертності (на 100 п/р)
СС події	22/21,34	8,82
Інфекції	12/11,65	4,8
ЦВЗ	5/4,85	2,01
Інші/Причина не відома	5/4,85	2,01

Обговорення. На сьогодні є загальновідомим, що ССЗ є провідною причиною захворюваності, госпіталізацій та смертності хворих діалізної популяції [4, 5, 12, 15, 18, 19].

Говорячи про частоту ССЗ у хворих на ХХН V Д стадії, слід наголосити, що більшість наявних досліджень за дизайном є поперечними, тобто об-

меженні одномоментним визначенням показників та не відображають їх динаміку. Комплексні лонгітудинальні дослідження, що демонструють зміни показників, зокрема частоти ССЗ протягом певного періоду часу, в діалізній популяції є досить обмеженими, а в ПД популяції – взагалі відсутні.

Окрім того, більшість наявних досліджень аналізують лише розповсюдженість найбільш поширених коморбідних ССЗ (ІХС та СН) в популяції хворих на ХХН V Д стадії. Зокрема, частота ІХС та СН в ПД популяції США становить 34,4% та 28%, відповідно [6]. Отримані нами, в ході поточного дослідження, дані підтверджують епідеміологічні тенденції, отримані колегами зі США. Проте, частота зазначених коморбідних ССЗ в обстеженій когорті ПД пацієнтів України на момент початку спостереження є істотно меншою: ІХС була зареєстрована в 22,3% хворих, СН – в 18,4%. В досліджуваній нами когорті хворих, протягом терміну проспективного спостереження, вперше зареєстровано 21 (20,39%) випадок СН та 9 (8,74%) випадків ІХС ($p = 0,0161$). Констатовано подвоєння питомої ваги ПД пацієнтів з СН за час проведення спостереження (18,4% vs 38,8%). Аналогічні дані, щодо збільшення питомої ваги хворих на СН, протягом 2,2 років лікування діалізними методами НЗТ, опубліковані Bansal N [4]. Проте, результати цього дослідження демонструють питому вагу ССЗ, що вперше виникли після старту лікування НЗТ у хворих на ХХН V Д стадії без анамнезу СС патології. Дані, щодо збільшення, з плином часу, частоти СН у ПД пацієнтів, продемонстровані і дослідниками з Японії. Зокрема, Wang AY, et al констатують, що de novo епізоди СН, протягом періоду спостереження, розвинулися в 37 (27,6%) пацієнтів [20]. Але зазначене дослідження було присвячено лише аналізу СН в ПД популяції Японії, що унеможливило більш детальне співставлення отриманих результатів. Аналіз розповсюдженості інших ССЗ (ФП, ІМ, інші хвороби серця) дозволив констатувати, що отримані нами дані респондуються з результатами, отриманими дослідниками зі США [6].

Відомим є, що частота ССЗ в діалізній популяції хворих асоціюється зі значною розповсюдженістю як традиційних, так і не традиційних, в тому числі діаліз-асоційованих, факторів серцево-судинного ризику. В наших попередніх публікаціях, як і в чисельних роботах інших дослідників, було продемонстровано негативні впливи активації хронічного запалення, безсимптомного носійства MRSA, порушень ліпідного обміну та інших метаболічних розладів, гіпоальбумінемії, гіперволемії, нутритивних порушень, анемії, гіперфосфатемії, тощо на частоту та перебіг ССЗ в діалізній популяції хворих. Проте, переважна більшість наявних досліджень стосовно факторів ризику ССЗ в ПД популяції спрямовані лише на оцінку того чи іншого прогностичного маркера та/чи стану [4, 7, 8, 10-12, 15, 16, 19, 20]. Цікавим, на нашу думку, є дослідження Banshodani, M., et al. За результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса дослідники встановили, що лікування ПД та вік пацієнтів є незалежними предикторами екстренної госпіталізації з приводу ССЗ та СС смертності хворих діалізної

популяції Японії [21]. Дані, отримані нами в ході дослідження що презентується, дозволяють констатувати, що незалежними предикторами всіх нових випадків ССЗ для досліджуваної когорти за результатами мультиваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса є вік, анамнез колонізації MRSA, ЦД, як причини ХХН V Д ст. та наявність гіпергідратації.

Ми не аналізували фактори ризику ССЗ смертності. Проте, аналіз випадків смерті дозволив підтвердити дані чисельних досліджень, щодо лідируючих позицій ССЗ в структурі загальних випадків [4, 6-13, 16, 18-21].

Найбільш сильною стороною нашого дослідження є саме вивчення частоти та її середньострокової динаміки, як ССЗ в цілому, так і окремих нозологічних форм. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим комплексним лонгітудинальним аналізом структури серцево-судинної патології та динаміки змін її частоти, значущості предикторів виникнення нових випадків у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПАПД, показників смертності.

Проведене нами дослідження має певні обмеження. Найбільш значимим з яких, є те, що це дослідження проведено як одноцентрове. Крім того, в даному дослідженні не визначались фактори ризику нових випадків окремих нозологічних форм цього класу хвороб. Водночас, за результатами середньострокового проспективного когортного дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше визначені частота та її динаміка протягом спостереження, рівень захворюваності, незалежні предиктори та ризики розвитку нових випадків ССЗ у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПАПД.

Висновки. Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють достовірне, майже вдвічі, збільшення, впродовж 3-х річного спостереження ($28,2 \pm 7,1$ місяців), частки ПД пацієнтів з ССЗ (34,0% vs 58,25%; $p < 0,0001$; RR=2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782), рівень захворюваності на ССЗ становить 19,66 на 100 пацієнто-років.

Протягом середньострокового проспективного спостереження констатовано достовірне, більш ніж вдвічі, збільшення частоти (18,4% vs 38,8%; $p = 0,0001$) та ризику виникнення (RR=2,1053, 95% ДІ: 1,3120 – 3,3782; $p = 0,0020$) серцевої недостатності у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ПАПД, рівень захворюваності на СН становить 8,43 на 100 пацієнто-років.

Незалежними предикторами de novo ССЗ у хворих на ХХН Д ст., які лікуються ПАПД є: наявність гіпергідратація (HR=4,1976; 95% ДІ: 2,1138 – 7,3064), ЦД, як причини ХХН V Д ст. (HR=2,5150; 95% ДІ: 1,2824 – 4,2673), анамнез безсимптомної назальної колонізації MRSA (HR=1,4031; 95% ДІ: 1,1641 – 1,6786) та вік понад 55 років (HR=1,0278; 95% ДІ: 1,0041 – 1,0520).

Опрацьований метод оцінки ризику для пацієнтів із ХХН VD ст., які лікуються ПАПД є індивідуалізованим, доступним у виконанні, інтерпретації, та дозволяє своєчасно стратифікувати ПД пацієнтів з високим ризиком de novo ССЗ за допомогою стандартних базових клінічних та лабораторних характеристик, застосовувати лікувальні стратегії, та, відповідно, сприяти зниженню частоти ССЗ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих

на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Інформація про внесок кожного учасника:

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

Дудар І.О.: методологічний супровід та загальне керівництво за виконанням дослідження, корекція дизайну дослідження, консультації хворих, редагування статті.

Література (References):

1. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Published online 9 December 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed August 22, 2022.
2. Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S. Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2021;4 (72):67-77. doi:10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.
3. CKD and Coronary Artery Disease: A KDIGO Conference Report/ Sarnak et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
4. Bansal N. Evolution of Cardiovascular Disease During the Transition to End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology*. 2017;37(2):120-131. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.002.
5. Ceretta ML, et al. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe – data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33 (10): 1794–1804. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx355>.
6. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. Available from: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>.
7. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage VD st.: a cohort study. *Problems of endocrine pathology*. 2020; 2: 95-103. doi: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2020.2.12>.
8. Querido S, et al. Hypervolemia, hypoalbuminemia and mitral calcification as markers of cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *RevPortCardiol*. 2017;36 (9):599-604; doi: 10.1016/j.repce.2016.12.021.
9. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: iii28–iii34. doi: 10.1093/ndt/gfy174.
10. Shifris I. Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study. *Ukr. J. Nephrol. and Dial*. 2020; 2(66): 24-31. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(66\).2020.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04).
11. Tian Y, Feng S, Zhan Z, Lu Y, Wang Y, Jiang S, Song K, Shen H: Risk Factors for New-Onset Cardiac Valve Calcification in Patients on Maintenance Peritoneal Dialysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6:150-158. doi: 10.1159/000443620.
12. Shifris IM, Dudar IO, Driyanska VE, Shymova AU. Activation of chronic inflammation and comorbidity in end-stage renal disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med. perspekt*. 2020;25(2):108-118. doi:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206381>.
13. Wang AY, Brimble KS, Brunier G, et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part I - Assessment and Management of Various Cardiovascular Risk Factors. *Perit Dial Int*. 2015 Jul-Aug;35(4):379-87. doi: 10.3747/pdi.2014.00279. PMID: 26228782.
14. Ortiz A, Navarro-González JF, Núñez J, et al. The unmet need of evidence-based therapy for patients with advanced chronic kidney disease and heart failure: Position paper from the Cardiorenal Working Groups of the Spanish Society of Nephrology and the Spanish Society of Cardiology. *Clin Kidney J*. 2022;15(5):865-872. doi: 10.1093/ckj/sfab290.

15. *Stepanova N, Burdeyna O*. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. № 7(15). P. 2467-2473. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.664>.
16. *Tang M, Fan JX, Fang JG, et al*. Risk factors of cardiac complications in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance peritoneal dialysis. *Ann Palliat Med* 2022;11(7):2196-2201. doi: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2987>.
17. *Kovesdy CP*. Clinical trials in end-stage renal disease-priorities and challenges. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(7):1084-1089. doi:10.1093/ndt/gfz088.
18. *Harel Z, Wald R, McArthur E, Chertow G, Harel S, Gruneir A, et al*. Rehospitalizations and Emergency Department Visits after Hospital Discharge in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(12):3141–3150. doi: 10.1681/ASN.2014060614.
19. *Harmankaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, et al*. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics*. 2015;70(9):601-605. doi: 10.6061/clinics/2015(09)01.
20. *Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE*. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):805-12. doi: 10.2215/CJN.07130810.
21. *Banshodani M, Kawanishi H, Moriishi M, Shintaku S, Tsuchiya S*. Association between Dialysis Modality and Cardiovascular Diseases: A Comparison between Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Blood Purification*. 2020;49:302–309. <https://doi.org/10.1159/000504040>.



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

V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.05

Blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in children after acute kidney injury at different stages of observation

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

Citation:

V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii. Blood levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in children after acute kidney injury at different stages of observation. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):36-42. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.05.

Abstract. Identifying the factors for progression of kidney pathology after acute kidney injury (AKI) in children is important for making clinical decisions and creating strategies for the prevention and treatment of chronic kidney disease (CKD).

The present study aimed to investigate the value of serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) and transforming growth factor (TGF- β) as markers of CKD progression in children after AKI.

Methods. In this cross-sectional cohort study, the levels of serum cytokines were studied in 63 children from 6 months to 18 years old who had undergone AKI and 10 healthy children (reference group) using ELISA. The peculiarities of those who recovered ($n=14$) and those who were subsequently diagnosed with CKD stage 1 ($n=22$) or CKD stages 2-3 ($n=27$) were determined. An analysis was also carried out taking into account the duration from the episode of AKI: early recovery period up to 3 months ($n=21$), 3-12 months ($n=9$), 1-3 years ($n=22$), and more than 3 years ($n=11$). "SPSS for Windows. Version 11" - Student's test or Mann-Whitney Rank Sum Test was used. The correlation analysis was determined using the Pearson (r) or Kendall/Spearman method (ρ).

Results. An increase in serum levels of the anti-inflammatory but pro-sclerotic TGF- β was observed in all children convalescing with AKI regardless of disease progression, with mean levels of the indicator increasing in the delayed phase. An increase in TGF- β levels ≥ 40.5 pg/mL in the first 3 months after AKI was documented in patients with an unfavorable disease course, such that these patients could be classified as a risk group for the development of fibrotic complications.

No peculiarities in mean serum levels of proinflammatory TNF- α were observed in children who had suffered AKI, and there was no significant difference when comparing the groups according to the consequences of the disease. In the individual analysis, it was found that after the 12th month of observation, a high TNF- α level (≥ 8.0 pg/ml) was associated with an increase in the proportion of patients with CKD 2-3 ($p < 0.001$), which can be used to predict disease progression.

Conclusions. This study demonstrates the feasibility of determining serum levels of TNF- α and TGF- β in children with AKI, which could be used as potential predictors of CKD risk to optimize treatment and prevention.

Key words: acute kidney injury, children, chronic kidney disease, TNF- α , TGF- β .

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

© V. Driianska, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, S. Fomina, V. Kholod, V. Nepomnyashchii, 2022.

Correspondence should be addressed to Victoriia Driianska: victoriadriianskaya@gmail.com

Article history:

Received September 02, 2022

Received in revised form

September 26, 2022

Accepted September 26, 2022



© Дріянська В. Є., Лавренчук О. В., Багдасарова І. В., Фоміна С. П., Холод В. В.,
Непомнящий В. М., 2022

УДК: 616.61-008.6-036.11:612.017]-052.2

Дріянська В.Є., Лавренчук О.В., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., Холод В.В., Непомнящий В.М.

Рівень про- та протизапальних цитокінів в крові дітей після гострого пошкодження нирок на різних етапах спостереження

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

Резюме. Виявлення факторів прогресування патології нирок після перенесеного їх гострого пошкодження (ГПН) у дітей важливо для прийняття клінічних рішень та створення стратегій попередження і лікування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета роботи: вивчити значення сироваткових рівнів фактору некрозу пухлин α (Φ НП- α) і трансформуючого фактору росту β (ТФР- β) як маркерів прогресування ХХН у дітей після ГПН.

Методи. Рівні сироваткових цитокінів вивчали у 63 дітей від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН, та 10 здорових дітей (референтна група) за допомогою IFA («SunRise TouchScreen») та тест систем «IBL International» (Німеччина) і «Вектор Бест». Визначали особливості у тих, хто одужав ($n=14$), та тих, у кого в подальшому діагностовано ХХН - ХХН 1 ($n=22$) або ХХН 2-3 ($n=27$). Також проведений аналіз з урахуванням тривалості від епізоду ГПН – ранній відновлюваний період до 3-х місяців, група В, $n=21$), 3-12 місяців (група С, $n=9$), 1-3 роки (група D, $n=22$) та більше 3-х років (група E, $n=11$).

Використовувався пакет програм «SPSS for Windows. Версія 11» – Student's test або Mann-Whitney Rank Sum Test; кореляційний зв'язок визначали за методом Пірсона (r) або за Кендалом/Спірменом (ρ).

Результати. Виявлено збільшення сироваткових рівнів протизапального, але просклеротичного ТФР- β у всіх дітей-реконвалесцентів ГПН незалежно від наслідків захворювання з підвищенням середніх рівнів показника у відтермінований період. Зростання рівня ТФР- $\beta \geq 40,5$ нг/мл в перші 3 місяці після ГПН документовано у хворих з несприятливим перебігом захворювання, що дає можливість віднести цих пацієнтів до групи ризику по розвитку фібротичних ускладнень.

У дітей, які перенесли ГПН, не виявлено особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального Φ НП- α , так само як і значущої різниці при порівнянні груп залежно від наслідків захворювання. При індивідуальному аналізі встановлено, що після 12-го місяця спостереження високий рівень Φ НП- α ($\geq 8,0$ нг/мл) асоціює з підвищенням частки хворих з ХХН 2-3 ($p < 0,001$), що може бути використано для прогнозування наслідків захворювання.

Висновки. Проведене дослідження доводить доцільність визначення рівнів Φ НП- α і ТФР- β в сироватці крові дітей після ГПН, що дозволяє аналізувати їх в якості предикторів ризиків можливої ХХН та оптимізувати лікування для запобігання її прогресування.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, діти, хронічна хвороба нирок, Φ НП- α , ТФР- β .

Вступ. Виявлення захворюваності, етіології, дослідження наслідків та факторів ризику розвитку і прогресування патології нирок важливо для прийняття клінічних рішень та створення стратегій попередження і лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей [1, 2]. Перенесене гостре пошкодження нирок (ГПН) в дитячому віці призводить до розвитку ХХН з прогресивним безсимптомним погіршенням функції нирок [3, 4]. Основною причиною ХХН в таких випадках є тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) – гетерогенна група захворювань різної етіології з прогресуванням проліферативних та інших факторів [5, 6]. На жаль, дані щодо розповсюженості, перебігу та прогнозу ГПН

значно різняться через різноманітність діагностичних критеріїв.

У 2020 році KDIGO Consensus Conference було запропоновано визначення ГПН та гострої хвороби нирок (ГХН) – критичний період з 7-го доби ГПН до 90-го, що має відповідні патофізіологічні особливості та вкрай важливий для лікувальних заходів та профілактики прогресування в ХХН [7]. В цей період формується ТІН і визначення методів його ранньої діагностики за етіотропним підходом, клініко-лабораторним аналізом, дослідженням факторів імунологічної відповіді є вкрай важливим.

Прогресування пошкодження нирок відбувається різними шляхами через порушення ендотелію, запальну реакцію та розвиток фіброзу. Взаємодія ендотеліальних клітин, макрофагів та інших імунних клітин, перицитів та фіброblastів відіграє в цьому важливу роль [8]. Доведена участь в прогресуванні патологічного процесу як про-, так і протизапальних цитокінів у пацієнтів з нирковою патологією, що призводить до поглиблення ниркової дисфункції [9, 10]. Посилення цитокіноге-

Вікторія Євгенівна Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

незу є маркером активації запалення, що негативно впливає на морфологію і функцію нирок, та підтверджується одночасною активацією секреції фактору некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 і трансформуючого фактору росту β (ТФР- β) та поглибленням гломерулотубулярної дисфункції [11]. ФНП- α відносять до потужного прозапального медіатора пошкодження тканин нирки – ендотоксин-індуковане ГПН призводить до продукції ФНП- α . На фоні високої продукції ФНП- α протизапальний медіатор ТФР- β має імуномодулюючі властивості і пригнічує запальні процеси, що дуже важливо оцінювати разом з прозапальною ланкою для визначення ступеню дисбалансу у пацієнтів з пошкодженням нирок [12]. Крім протизапальних властивостей, ТФР- β є індуктором фіброзу, в тому числі в нирках [13]. Підвищення в крові рівнів ФНП- α , так само як і ТФР- β , можна розглядати як маркер запальних або аутоімунних уражень нирок, а також погіршення їх функцій.

Наразі немає ефективних методів лікування, які б гальмували несприятливий перебіг ХХН, в тому числі після перенесеного ГПН, зокрема через вплив на фіброз нирок, що є предиктором розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. ТФР- β є основним регуляторним цитокином при ХХН, і в експериментальних дослідженнях на тваринах було показано, що зниження сигнальної активності ТФР- β пов'язане з поліпшенням функції нирок. Ряд молекул, пов'язаних та/або взаємодіючих із сигнальним шляхом TGF β , були ідентифіковані як потенційні терапевтичні мішені [14]. Однак через його плейотропну природу повне пригнічення сигнального шляху ТФР- β , ймовірно, призведе до шкідливих побічних ефектів. Тому для кращого розуміння цього шляху та молекул, що модулюють цей шлях, необхідно розробити більш ефективні терапевтичні стратегії боротьби з прогресуванням ХХН. Сучасна нефропротекторна терапія, спрямована на гальмування прогресування ХХН та її ускладнень, неможлива без вивчення та впливу на цитокінову мережу імунної системи.

Мета роботи: вивчити значення сироваткових рівнів фактору некрозу пухлин α (ФНП- α) і трансформуючого фактору росту β (ТФР- β) як маркерів прогресування ХХН у дітей після ГПН.

Матеріали та методи дослідження. До цього одномоментного перехресного дослідження були включені 63 дитини віком від 6 місяців до 18-ти років, які перенесли ГПН і спостерігалися протягом 2017-2021 років у відділі дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології ДКЛ №7 м. Києва). Проводилось визначення рівнів прозапального ФНП- α і протизапального ТФР- β в сироватці крові. Дослідження виконано за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen» з використанням тест-системи IBL International (ФРН) і «Вектор Бест» (РФ). Обстежені були розподілені

в групи (гр) за наслідками ГПН – ті, хто одужав (гр 2, n=14), та ті, у кого документовано ХХН (гр 3 або ХХН 1, n=22; гр 4 або ХХН 2-3, n=27). Аналіз проведено з урахуванням тривалості від епізоду ГПН – ранній відновлюваний період до 3-х місяців – (гр В, n=21), 3-12 місяців (гр С, n=9), 1-3 роки (гр D, n=22) та більше 3-х років (гр Е, n=11). До групи порівняння (референтна гр - гр А або гр 1) включено 11 дітей без ознак захворювання та відсутніми даними щодо хвороб нирок в анамнезі. Використовувався пакет програм “SPSS for Windows. Версія 11” – параметричні критерії статистики – Student’s test або непараметричні – Mann-Whitney Rank Sum Test, достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний зв’язок кількісних показників рівнів цитокинів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r), а у разі його відсутності – за Кендалом або Спірменом (ρ).

Дослідження виконано в рамках НДР «Дослідити еволюцію хронічної хвороби нирок у дітей як наслідку гострого пошкодження нирок» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «Інституту нефрології НАМН України» (Протокол № 3 від 19.04.2019 р).

Результати. Визначено, що рівень прозапального ФНП- α на початку досліджень після перенесеного ГПН знаходився в межах референтних значень незалежно від його наслідку (рис. 1).

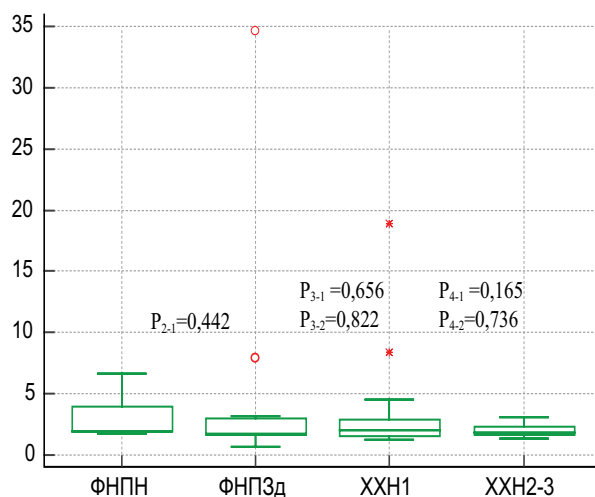


Рис. 1. Рівень ФНП- α сироватки (пг/мл) дітей в референтній групі (1 гр - ФНПН) та тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - ФНПЗд), ХХН 1 (3 гр) чи ХХН 2-3 (4 гр).

На відміну від ФНП- α , середній рівень ТФР- β сироватки відразу після перенесеного ГПН був значуще вищим за референтні показники; варіанти наслідків перенесеної патології суттєво не залежали від його початкового рівня – в усіх групах у осіб з ГПН в анамнезі, навіть з клінічним одужанням, ТФР- β був високим (рис. 2).

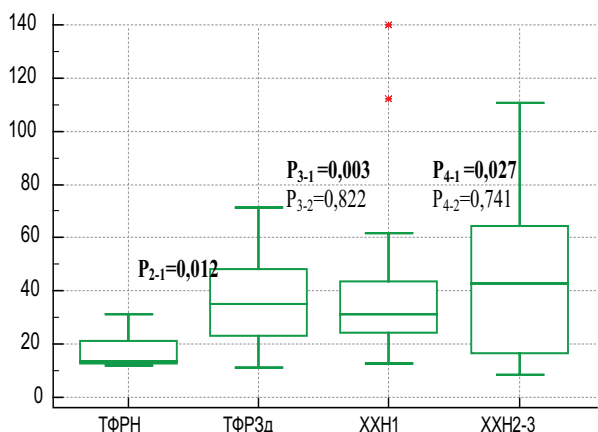


Рис. 2. Рівень ТФР-β сироватки (пг/мл) дітей в референтній групі (1 гр - ФНПН) та тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - ФНПЗд), ХХН 1 (3 гр) чи ХХН 2-3 (4 гр).

Розрахований нами у осіб з перенесеним ГПН коефіцієнт співвідношення сироваткових рівнів про-протизапального цитокінів – ФНП-α/ТФР-β достовірно знизився порівняно з референтною групою здорових у дітей з розвитком ХХН (рис. 3).

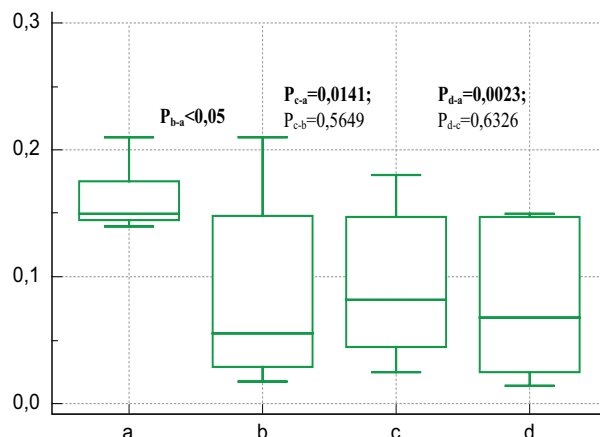


Рис. 3. Співвідношення рівнів ФНП-α/ТФР-β сироватки у дітей в референтній групі (1 гр - а) та фонів у тих, що перенесли ГПН з наслідками - одужання (2 гр - b), ХХН 1 (3 гр - c) чи ХХН 2-3 (4 гр - d).

Додатковий розподіл по групах залежно від терміну після перенесеного ГПН не виявив відмінностей для ФНП-α (рис. 4).

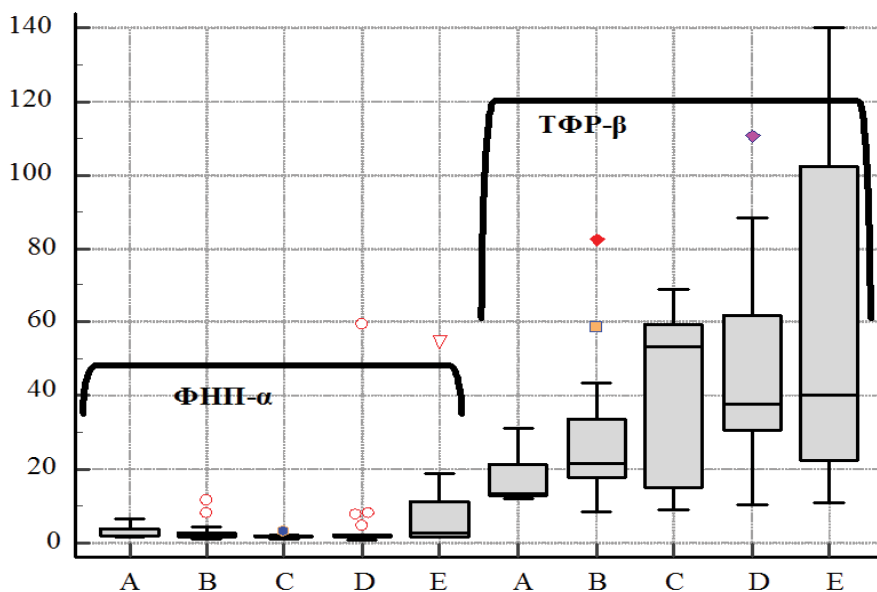


Рис. 4 – Рівні ФНП-α і ТФР-β сироватки у здорових дітей (А) та тих, хто переніс ГПН, обстежених в різні часові інтервали: в перші 3 місяці (В), через 3-12 місяців (С), через 1-3 роки (D) та пізніше (Е).

Примітка. Відмінності для ТФР- статистично значущі для окремих груп обстежених (pC-A<0.001, pE-A=0.026, pD-B=0.007).

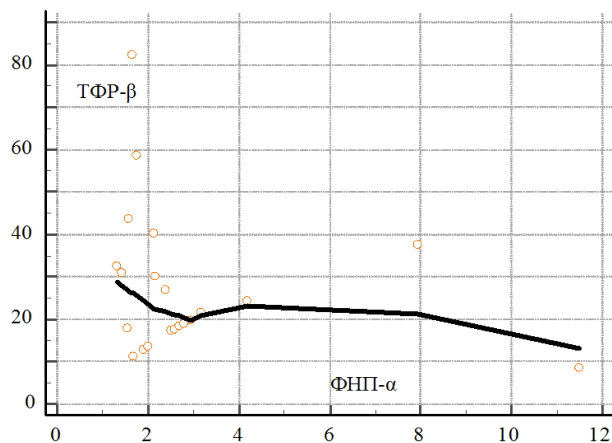
Для ТФР-β сироватки доведено значуще зростання в катамнезі після ГПН від 25.5 [17.4; 43.7] на першому році спостереження до 38.9 [29.4; 64.5] (з коливанням показників від 10,3 до 139,9) пг/мл надалі (p=0.022), тобто з часом після ГПН спостерегали більш високі середні рівні хоча і протизапального, але просклеротичного ТФР-β.

При більшій деталізації значуще збільшення рівня ТФР-β порівняно з референтною групою документовано за тривалості відновлюваного періоду 3-12 місяців (С) та більш, ніж 3 роки (Е) (рис. 4). Проміж клінічних груп значущі відмінності визначено тільки для, хто знаходився в ранньому відновлюваному періоді (до 3-х місяців), порівняно з ета-

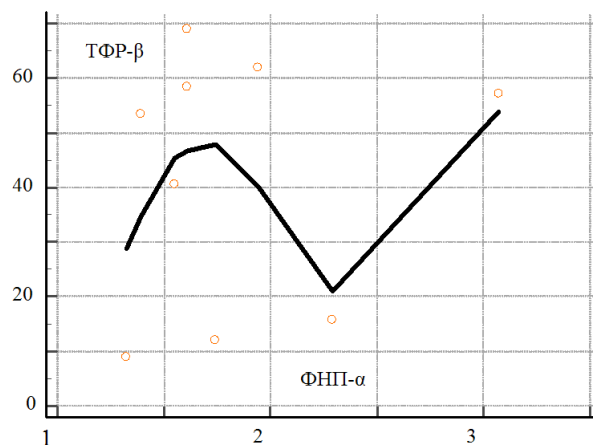
пом 1-3 роки; також достовірна різниця підтверджена додатковим порівнянням нами показників в терміни до та після 3 міс ($p=0,011$), до та після 12-ти місяців ($p=0,031$).

Встановлено, що у дітей з необтяженим анамнезом (референтна група), існує пряма залежність між рівнями ФНП- α і ТФР- β сироватки з дуже високою силою зв'язку (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $\rho=0,98$, $p<0,0001$). Однак цю значущість і сам зв'язок було втрачено у реконвалесцентів ГПН як в період до 12-ти місяців спостереження, так і

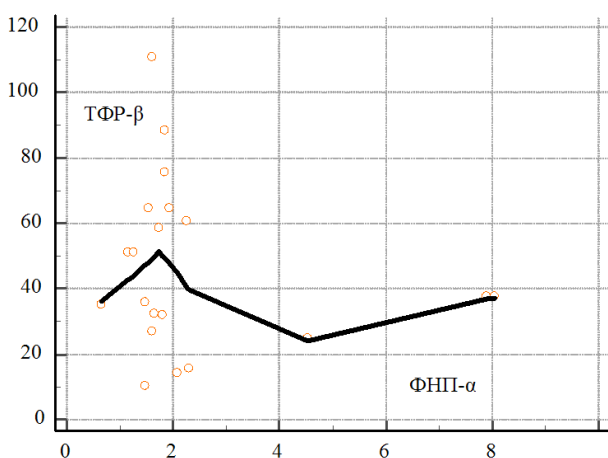
пізніше ($\rho=0,23$ та $\rho=0,21$, відповідно). При стратифікації етапів аналізу на ранній відновлювальний (до 3-х місяців), 3-12 місяців, до 3-х років та пізніше визначено, що слабка пряма кореляція без значущих відмінностей притаманна першим двом періодам ($\rho=0,29$ та $\rho=0,27$, відповідно), відсутня у разі давності епізоду ГПН від 1 до 3-х років ($\rho=-0,06$) та відновлена до високої у відтермінований період в катамнезі після 3-х років (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $\rho=0,70$, $p=0,035$) (рис. 5).



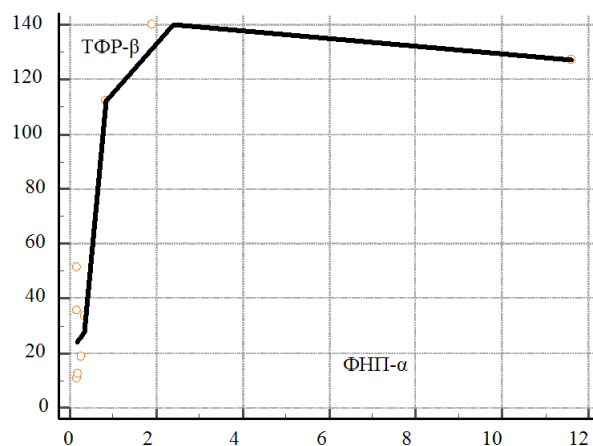
В



С



D



E*

Примітка. * $p=0,035$.

Рис. 5 – Залежність між сироватковими рівнями ФНП- α і ТФР- β (в пг/мл) у дітей в різний термін після перенесеного ГПН: до 3-х місяців (В), 3-12 місяців (С), 1-3 роки (D), 3 та більше років (E) (рангова кореляція Спірмена)

Отримані дані свідчать про девіацію про-/протизапальних реакцій імунної системи після перенесеного ГПН з відновленням нормального балансу продукції відповідних медіаторів імунітету та кореляційного зв'язку між ними через 3 роки.

Індивідуальний аналіз показав високий рівень ТФР- β в групі 2 (тих, що одужав) у 28% дітей в термін до 12-ти місяців після ГПН і в 40% – після 1-го року спостереження. В групах хворих з розвитком ХХН (групи 3 та 4) збільшення рівня цитокіну си-

роватки (≥ 40.5 пг/мл) документовано в 30% та 52% випадків відповідно ($p>0,05$). В цілому після перенесеного ГПН високий рівень показника визначено в 49% спостережень при ХХН та 33% – при клінічному одужанні ($p>0,05$). Аналіз клінічних груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йетса) показало тенденцію до більшої частки пацієнтів з ХХН 2-3 при високому рівні ФНП- α (≥ 8.0 пг/мл, $p=0.096$ порівняно з нормальним вмістом цитокіну) в ранній відновлювальний

період, а обстеження через рік виявило статистично значуще зростання долі таких хворих (з високим значенням ФНП- α) при ХХН 2-3 (з 28% до 100%, $p < 0,001$), що підтвердило зв'язок досліджуваного параметру з прогресуванням ХХН в зазначений термін.

Одночасний аналіз розподілу ТФР- β в сироватці залежно від наслідків ГПН визначив, що при нормальному рівні показника в ранній період (до 3-х місяців) надалі розвиток ХХН документовано в 72% випадків, а за умови його підвищення $\geq 40,5$ пг/мл негативна трансформація відбулася в 86% спостережень ($p = 0,024$). Внесок високого значення цитокіну при ХХН зі зростанням значущості підтверджена в більш пізній термін (після 3-х місяців спостереження), коли частка дітей зі збільшеним рівнем ТФР- β серед тих, хто одужав, склала тільки 9% ($p < 0,001$).

Обговорення. Метою нашого дослідження було визначення рівнів про- (ФНП- α) і проти-запального (ТФР- β) цитокінів на різних етапах спостереження хворих, що перенесли ГПН, як можливих предикторів формування і прогресування ХХН. Дотепер ще не визначені всі клітинні та молекулярні механізми, патофізіологічні причини, що лежать в основі здатності ГПН провокувати розвиток і прогресування ХХН. За даними багатьох досліджень, доведена участь як про-, так і проти-запальних цитокінів у підвищенні запальної відповіді через падіння ниркового кліренсу, факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні з формуванням ХХН [15].

За результатами нашого дослідження, у всіх реконвалесцентів ГПН виявлено збільшення сироваткових рівнів просклеротичного ТФР- β порівняно з референтною групою незалежно від наслідків захворювання (ХХН чи одужання), з підвищенням середніх рівнів показника у відтермінований період. Було встановлено, що рівень ТФР- $\beta \geq 40,5$ пг/мл в перші 3 місяці після ГПН притаманний хворим з менш сприятливим перебігом захворювання – пацієнти мають бути віднесені в групу ризику розвитку фібротичних ускладнень.

Отримані результати узгоджуються з тим, що ТФР- β належить до ключових профібротичних факторів росту, який активується при ГПН і асоціює з клітинними реакціями, які призводять до ХХН. ТФР- β впливає на проксимальні каналці шляхом зупинки клітинного циклу та підвищеної сприйнятливості до апоптозу, роблячи каналцеві епітеліальні клітини посередниками переходу від ГПН до ХХН. Крім того, ТФР- β сприяє хемотаксису макрофагів, пошкодженню ендотелію та диференціюванню міофібробластів після перенесеного ГПН [16].

Особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального ФНП- α у реконвалесцентів ГПН не виявлено, так само як і значущої різниці при порівнянні груп залежно від наслідків захворювання.

Але при індивідуальному аналізі встановлено, що після 12-го місяця спостереження високий рівень ФНП- α ($\geq 8,0$ пг/мл) асоціював з підвищенням частки хворих з ХХН 2-3 ($p < 0,001$), що може бути використано для прогнозування наслідків захворювання.

Логічно, що ГПН призводить до запалення різного ступеня важкості, навіть незначне, але пролонговане запалення, що зберігається в нирках, розцінюється як впливовий фактор розвитку ХПН [12]. Тому після ГПН відмічена втрата прямої сильної кореляції між сироватковими рівнями цитокінів, з відновленням її у відтермінованому катамнезі (після 3-х років). У наших хворих співвідношення ФНП- α і ТФР- β достовірно нижче референтних значень внаслідок активної продукції фактору росту, що змінює про- та протизапальний баланс. Це узгоджується з даними експериментальних досліджень, що показали механізми, за допомогою яких ТФР- β може опосередковувати фіброз нирок після ГПН [16].

Таким чином, сироваткові рівні про- (ФНП- α) і проти-запального (ТФР- β) цитокінів дозволяють виявити групу хворих з можливим несприятливим прогнозом формування ХХН. Імуноферментні дослідження цих медіаторів імунітету як предикторів порушення функції нирок є патогенетично значущими для прогнозування перебігу хвороби у дітей після ГПН.

Висновки:

У дітей після перенесеного ГПН не виявлено особливостей середніх сироваткових рівнів прозапального ФНП- α , так само як і достовірної різниці при порівнянні тих, хто одужав чи отримав ХХН. Через рік високий рівень ФНП- α асоціює з підвищенням відносного числа (%) хворих з ХХН 2-3 ($p < 0,001$), і в такий термін обстеження цей показник інформативний для прогнозування подальшого перебігу.

Середні початкові сироваткові рівні ТФР- β у обстежених дітей були вище референтних, достовірної різниці фонових показників залежно від подальшого перебігу не було. З часом після ГПН середні рівні ТФР- β підвищуються, і високий рівень в крові ТФР- β ($\geq 40,5$ пг/мл) в перші 3 місяці після ГПН може виступати предиктором ХХН з вірогідністю більш тяжкого порушення їх функцій (ХХН 2-3) через пробіфротичний вплив на нирки цього медіатора.

Співвідношення ФНП- α і ТФР- β у дітей після ГПН достовірно нижче норми як результат високої продукції фактору росту, що змінює про-/протизапальний баланс в бік останнього. Якщо у здорових дітей спостерігався прямий кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями ФНП- α і ТФР- β , то після ГПН він був втрачений з відновленням через 3 роки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Дослідити еволюцію хронічної хвороби нирок у дітей, як наслідку гострого пошкодження нирок», державний реєстраційний номер: 0120U000019.

Інформація про внесок кожного учасника:

Вікторія Дріанська: концепція та дизайн імунологічного дослідження дітей, аналіз результатів, написання статті;

Ольга Лавренчук: відбір і курація пацієнтів, збір та аналіз клінічних і лабораторних даних, написання частини статті;

Інгрета Багдасарова: концепція та дизайн обстеження хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних даних;

Світлана Фоміна: статистичний аналіз клінічних та лабораторних даних, формування бази даних;

Валерія Холод: аналіз літературних джерел та статистичний аналіз сироваткових рівнів цитокінів у дітей, написання частини статті;

Валентин Непомнящий: гістопатологічна оцінка і інтерпретація даних.

Література (References):

- Gonzalez SR, Corteks AL, da Silva RC, Lowe J, Prieto MC, da Silva LL. Acute kidney injury overview: from basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharm&Ther.* 2019;200:1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
- 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.
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16 (2017). 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/nrneph.2017.2.
- 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.* 2015;5:e006497. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006497.
- Schaefer B, Wuhl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012 Nov;171(11):1579–88. doi: 10.1007/s00431-012-1814-5.
- Vivante A, Hildenbrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Mar;12(3):133–46. doi: 10.1038/nrneph.2015.205.
- 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.
- Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, Romagnani P, Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4941. doi: 10.3390/ijms20194941.
- Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol.* 2017;191:32–43. doi: 10.1159/000479254.
- Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol.* 2015;8(6):340. doi: 10.3389/fimmu.2015.00340.
- Chen Zhenjie, Wang Qiu-Xia. Discussion on the clinical efficacy of blood purification in children with acute and chronic renal failure and its effect on serum levels of TNF- α and TGF- β . *Biomedical Research.* 2017; Special Issue:167–172. Available from: <https://www.alliedacademies.org/abstract/discussion-on-the-clinical-efficacy-of-blood-purification-in-children-with-acute-and-chronic-renal-failure-and-its-effect-on-serum-7074.html>.
- Gewin L. S. Transforming Growth Factor- β in the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. *Nephron.* 2019;143:154–157. doi: 10.1159/000500093.
- Frangogiannis Nikolaos G. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med.* 2020;217(3). e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103.
- Huynh Pacific, Chai Zhonglin. Transforming growth factor β (TGF- β) and related molecules in chronic kidney disease (CKD). *Clin Sci.* 2019;133(2): 287–313. doi: 10.1042/CS20180438.
- Cobo Gabriela, Bengt Lindholm, Peter Stenvinkel. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(3):i35–40. doi:10.1093/ndt/gfy175.
- Chung Sungjin, Overstreet Jessica M, Li Yan, et al. TGF- β promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration. *JCI Insight.* 2018;3(21):e123563. doi: 10.1172/jci.insight.123563.



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

A. Rysyev, I. Poperechnyi, D. Chernianu, V. Filonov,
S. Pyankovskiy, A. Khyzhuna

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.06

COVID-19 clinical outcomes and risk factors in fully vaccinated hemodialysis patients: A single-center prospective cohort study

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

Citation:

Rysyev A, Poperechnyi I, Chernianu D, Filonov V, Pyankovskiy S, Khyzhuna A. COVID-19 clinical outcomes and risk factors in fully vaccinated hemodialysis patients: A single-center prospective cohort study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;4(76):43-50. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.06.

Abstract. Hemodialysis patients (HD) are at high risk for coronavirus infection (COVID-19) and associated adverse outcomes compared with the general population. Although vaccination against SARS-CoV-2 has played an important role in stemming the spread of COVID-19 in the general population, the characterization of vaccine efficacy in dialysis patients is based primarily on humoral responses, whereas clinical data are generally not available. The aim of this study was to determine the incidence of COVID-19, clinical outcomes, and risk factors for SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated HD patients.

Methods. Of 186 HD patients treated at Link-Medital LLC Medical Center (Odesa, Ukraine) between March 2020 and March 2022, 170 patients aged 53.5 (44-63.5) years were enrolled in this prospective observational cohort study and followed up one year after completion of vaccination. Among them were 67 (39.4%) HD patients who were fully vaccinated against COVID-19 with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) or Moderna-mRNA-1273 mRNA vaccines and 103 (60.6%) unvaccinated HD patients. The outcomes assessed were COVID-19 morbidity and severity, hospitalization, and death associated with COVID-19.

Results. During the 12-month follow-up, nearly half of 83/170 (48.8%) patients became infected with SARS-CoV-2, including 18/67 (26.7%) vaccinated patients and 65/103 (63.1%) unvaccinated patients ($\chi^2 = 10.8$; $p = 0.001$). The incidence rate of COVID-19 was 27 (95% CI 16, 42) in vaccinated patients at our center and 63 (95% CI 49, 80) per 100 patient-years ($p = 0.001$) in unvaccinated patients.

Cox proportional hazards regression analysis showed that vaccinated HD patients had a statistically significant lower risk of hospitalization [HR = 0.2 (95%CI 0.1;0.4)] and need for oxygen support [HR = 0.19 (95%CI 0.09; 0.38)] compared with unvaccinated patients. Kaplan-Meier analysis of COVID-19-associated mortality demonstrated a significantly higher survival of vaccinated HD patients compared with unvaccinated ($\chi^2 = 4.6$, log-rank $p = 0.03$).

Further multivariate logistic analysis showed that age over 65 years, obesity, low adequacy of HD and duration of more than 5 years, anemia, low levels of parathyroid hormone (PTH) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), elevated CRP, arterial hypertension, and other cardiovascular diseases (CVD) significantly increased the risk of SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated HD patients.

Conclusions. Vaccination against COVID-19 is associated with a reduction in morbidity, hospitalization rates, and mortality in HD patients. Age over 65 years, obesity, low adequacy of HD and its duration of more than 5 years, anemia, low PTH and HDL-C levels, elevated CRP, arterial hypertension, and other CVDs significantly increased the risk of SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated HD patients.

Key words: COVID-19, hemodialysis, vaccination, risk factors, mortality.

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

© A. Rysyev, I. Poperechnyi, D. Chernianu, V. Filonov, S. Pyankovskiy, A. Khyzhuna, 2022.

Article history:

Received October 18, 2022

Received in revised form

October 26, 2022

Accepted October 28, 2022

Correspondence should be addressed to Andriy Rysyev: gemodezik@yahoo.com



© Рисев А., Поперечний І., Черняну Д., Філонов В., Піанковський С., Хіжина А., 2022

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

А. Рисев, І. Поперечний, Д. Черняну, В. Філонов, С. Піанковський, А. Хіжина

Клінічні наслідки та фактори ризику COVID-19 у повністю вакцинованих пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: одноцентрове проспективне дослідження

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

Резюме. Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), мають високий ризик інфікування SARS-CoV-2 і пов'язаних з коронавірусною хворобою (COVID-19) несприятливих наслідків порівняно із загальною популяцією. Хоча вакцинація проти SARS-CoV-2 зіграла важливу роль у стримуванні поширення COVID-19 серед населення в цілому, дані щодо ефективності вакцинації проти COVID-19 у ГД пацієнтів ґрунтуються, насамперед, на гуморальній відповіді, тоді як клінічні дані недоступні. Метою нашого дослідження було визначити захворюваність на COVID-19, клінічні наслідки та фактори ризику інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Методи. Серед 186 ГД пацієнтів, які лікувались в медичному центрі ТОВ «Лінк-Медитал» (Одеса, Україна) з березня 2020 р. по березень 2022 р., 170 пацієнтів віком 53,5 (44-63,5) років були включені до цього проспективного обсерваційного когортного дослідження та спостерігалися протягом року після завершення вакцинації. Серед включених у дослідження ГД пацієнтів 67 (39,4%) хворих були повністю вакциновані проти COVID-19 з використанням мРНК-вакцин BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) або Moderna-mRNA-1273, і 103 (60,6%) невакцинованих пацієнти. Кінцевими точками дослідження були захворюваність на COVID-19, необхідність госпіталізації і кисневої підтримки та COVID-19-асоційована смертність.

Результати. Протягом 12 місяців спостереження майже половина 83/170 (48,8%) пацієнтів були інфіковані SARS-CoV-2, включаючи 18/67 (26,7%) вакцинованих пацієнтів і 65/103 (63,1%) невакцинованих пацієнтів ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$). Рівень захворюваності на COVID-19 серед вакцинованих пацієнтів нашого центру становив 27 (95% ДІ 16, 42) та 63 (95% ДІ 49, 80) на 100 пацієнто-років серед невакцинованих пацієнтів ($p = 0,001$).

Регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса продемонстрував статистично значуще нижчий ризик госпіталізації [HR = 0,2 (95% ДІ 0,1; 0,4)] та необхідності кисневої підтримки [HR = 0,19 (95% ДІ 0,09; 0,38)] у вакцинованих ГД пацієнтів порівняно з невакцинованими. Аналіз COVID-19-асоційованої смертності за методом Капланом-Мейєра продемонстрував значно вищу виживаність вакцинованих пацієнтів порівняно з невакцинованими ($\chi^2 = 4,6$, log-rank $p = 0,03$).

Подальший мультифакторний логістичний аналіз показав, що вік старше 65 років, ожиріння, низька адекватність ГД і його тривалість понад 5 років, анемія, низькі рівні паратгормону (ПТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), підвищення С-реактивного білку (СРБ), артеріальна гіпертензія та інші серцево-судинні захворювання (ССЗ) достовірно підвищували ризик інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Висновки. Вакцинація проти COVID-19 асоційована зі зниженням захворюваності, рівня госпіталізації та смертності ГД пацієнтів. Вік старше 65 років, ожиріння, низька адекватність ГД та її тривалість понад 5 років, анемія, низькі рівні ПТГ і ХС ЛПВЩ, підвищений СРБ, артеріальна гіпертензія та інші ССЗ значно підвищують ризик інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, гемодіаліз, вакцинація, фактори ризику, смертність.

Вступ. Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) належать до групи високого ризику інфікування SARS-CoV-2 [1–3]. Необхідність відвідування діалізного центру, літній вік, імуносупресивний стан та тягар коморбідних захворювань обумовлюють високий рівень госпіталізації (від 35% до 88%) та смертності (20% – 25%) ГД

пацієнтів від коронавірусної хвороби (COVID-19) [2, 4, 5].

Вакцинація проти SARS-CoV-2 відіграє важливу роль у контролі поширення COVID-19 та демонструє вражаючу ефективність у профілактиці симптоматичних форм COVID-19, знижені госпіталізації і смертності [6]. Тим не менш, наявність вищезазначених факторів ризику асоційована з інфікуванням SARS-CoV-2 та несприятливими клінічними наслідками COVID-19 навіть в загальній популяції вакцинованих пацієнтів [7]. Хоча більшість досліджень щодо ефективності вакцинації проти SARS-CoV-2 у ГД пацієнтів базуються на оцінці гуморальної імунної відповіді, отримані ре-

Андрій Валентинович Рисев
gemodezik@yahoo.com

зультати є непереконливими. За опублікованими даними наявність антитіл IgG до Spike-білка коронавірусу SARS-CoV-2 після вакцинації визначається у 29,6% – 96,4% ГД пацієнтів і може залежати від типу та дози вакцин, критеріїв позитивної відповіді та часу визначення. Тим не менш, останні дослідження демонструють нижчий рівень сероконверсії [8–10] та раннє зниження антитіл до SARS-CoV-2 [11] у ГД хворих у порівнянні зі здоровими добровольцями, що підвищує питання клінічної ефективності вакцинації проти SARS-CoV-2 у цій популяції хворих. Слід зазначити, що клінічні дані ефективності вакцинації у запобіганні COVID-19 та її несприятливих наслідків у ГД пацієнтів є обмеженими, а фактори ризику, асоційовані з інфікуванням SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів ніколи не вивчалися.

Метою цього дослідження було визначити захворюваність на COVID-19, клінічні наслідки та фактори ризику інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Пацієнти та методи. Серед 186 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) ВД, які лікувались методом гемодіалізу в Медичному центрі ТОВ «Лінк-Медітал» (м. Одеса, Україна) з березня 2020 року по березень 2022 року, 170 були включені до цього проспективного обсерваційного когортного дослідження. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 2 від 6.04.21). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 3-х місяців, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів до початку спостереження та наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були інфікування SARS-CoV-2 до закінчення імунізації або протягом перших 14 днів після другої дози вакцини, неповна вакцинація (1 доза). Під повною вакцинацією вважали отримання пацієнтом 2-х доз вакцини та завершення мінімум 14-денного періоду після другої дози.

Після обстеження пацієнти були стратифіковані за вакцинальним статусом та спостерігались протягом 12 місяців.

Кінцевими точками дослідження були:

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

У якості можливих факторів ризику інфікування SARS-CoV-2 у вакцинованих ГД пацієнтів розглядали усі демографічні, клінічні та лабораторні дані, які використовуються у рутинній клінічній практиці (Kt/V, індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон). Усі коваріати були зібрані на час включення пацієнтів до дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Дані представлені як середнє і квадратичне відхилення ($M \pm SD$) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих даних за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту.

Кумулятивний ризик COVID-19-асоційованої госпіталізації та необхідності кисневої підтримки визначали за допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса. Ризики були скореговані з урахуванням віку пацієнтів та статі.

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейєра з розрахунком відношення ризику (HR) подій протягом 1 року спостереження. Порівняння проводили за допомогою лог-рангового критерію.

Відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували з використанням мультифакторної логістичної регресії.

Результати. Серед 170 включених у дослідження ГД пацієнтів, було 67 (39,4%) хворих, які отримали повну вакцинацію проти COVID-19 мРНК-вакцинами BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) або Moderna-mRNA-1273 та 103 (60,6%) пацієнти, які не були вакциновані з різних причин. Пацієнти, які перехворіли на COVID-19 до початку дослідження ($n = 13$), мали неповний вакцинальний статус ($n = 2$) або були інфіковані SARS-CoV-2 у період до 14 дня після 2-ї дози вакцини ($n = 1$) були виключені з дослідження.

Пацієнти вакцинованої та невакцинованої груп не відрізнялись за демографічною та основними клініко-лабораторними характеристиками на час включення у дослідження (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів
залежно від вакцинального статусу**

Показник	Вакциновані ГД пацієнти (n = 67)	Невакциновані ГД пацієнти (n = 103)	p значення
Чоловіча стать, n (%)	38 (56,7%)	57 (55,3%)	0,75
Вік, роки	53,5 (44-63,5)	56 (44-63)	0,81
Діабет, n (%)	4 (6%)	18 (15,3%)	0,07
Тривалість лікування ГД, місяці	45 (29-90)	44 (22-72)	0,41
Kt/V	1,39 ± 0,14	1,42 ± 0,16	0,06
ІМТ, кг/м ²	26,3 ± 4,9	26,5 ± 4,7	0,83
Гемоглобін, г/л	95,9 ± 14,2	99,3 ± 16,7	0,17
Систолічний АТ, мм рт ст	143 (125-152)	138 (128-150)	0,43
Діастолічний АТ, мм рт ст	82 (80-93)	78 (76-92)	0,74
ПТГ, пг/мл	311,5 (181-510,5)	299 (124-591)	0,79
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,53 (1,32-1,83)	1,62 (1,33-1,82)	0,82
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,25 (2,14-2,38)	2,26 (2,12-2,35)	0,72
СРБ, мг/л	12,2 (7,97-16,1)	13,4 (12,6-15,1)	0,19
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,5 (3,98-5,1)	4,78 (4,2-5,2)	0,23

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

Протягом 12 місяців спостереження, які збіглися з завершенням першої та другою хвилями COVID-19, майже половина 83/170 (48,8%) включених у дослідження пацієнтів були інфіковані SARS-CoV-2, серед яких 18/67 (26,7%) вакцинованих пацієнтів та 65/103 (63,1%) хворих, які не вакцинувались ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,001$). Рівень захворюваності на COVID-19 серед вакцинованих пацієнтів нашого центру склав 0,27 (95% ДІ 0,16; 0,42), серед невакцинованих – 0,63 (95% ДІ 0,49; 0,80) на 1 пацієнто-рік ($p = 0,001$).

Більшість вакцинованих ГД пацієнтів 56 (83,6%) мали безсимптомний або малосимптом-

ний клінічний перебіг COVID-19 і лише 3 (4,5%) з них потребували госпіталізації. Частота госпіталізації та необхідності кисневої підтримки була статистично значущо нижчою у вакцинованих ГД пацієнтів у порівнянні з невакцинованими: 3 (4,5%) проти 35 (34%) ($\chi^2 = 20,2$; $p < 0,0001$) та 2 (3%) проти 31 (30%) ($\chi^2 = 18,9$; $p < 0,0001$), відповідно. За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено статистично значущо нижчий ризик госпіталізації та необхідності кисневої підтримки у вакцинованих ГД пацієнтів (рис. 1).

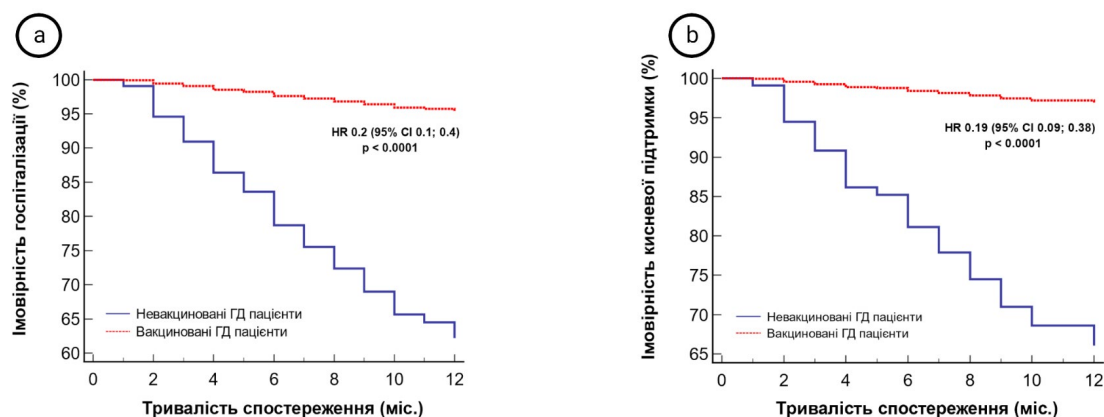


Рис. 1. Кумулятивний ризик госпіталізації з приводу COVID-19 (а) та необхідності кисневої підтримки (б) у ГД пацієнтів протягом 1 року спостереження, стратифікований за вакцинальним статусом.

Протягом 1 року спостереження 13/83 (15,6%) інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів померло, серед яких 11/65 (16,9%) невакцинованих хворих та 2/18 (11%), які отримали повну вакцинацію проти COVID-19. Слід зазначити, що летальні випадки у вакцинованій групі ГД пацієнтів відбулися через

7 та 10 місяців після вакцинації. Аналіз COVID-19-асоційованої смертності за методом Каплан-Мейєра у досліджуваній когорті продемонстрував статистично значущо вищу виживаність вакцинованих ГД пацієнтів порівнянно з невакцинованими (рис. 2).

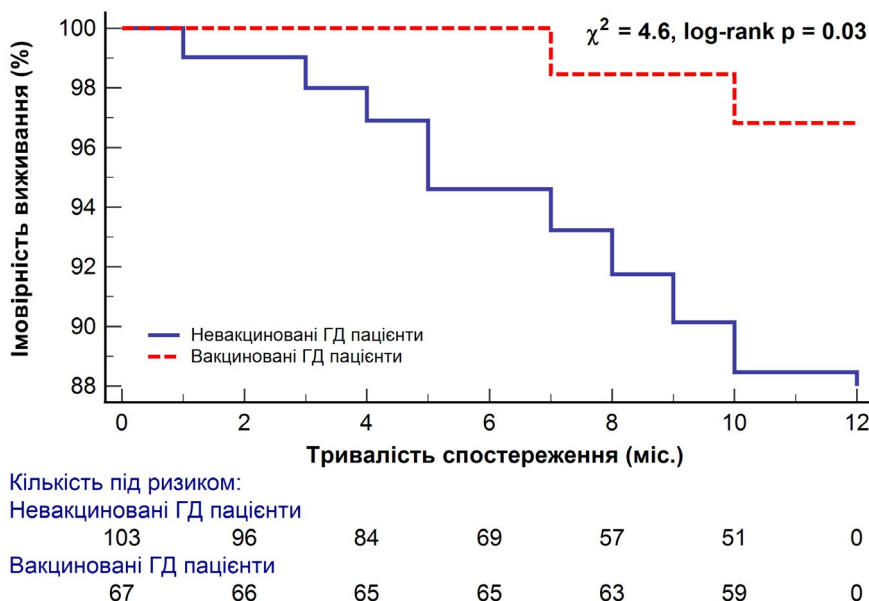


Рис. 2. Кумулятивна виживаність інфікованих SARS-CoV-2 ГД пацієнтів залежно від вакцинального статусу.

Подальший мультифакторний логістичний аналіз продемонстрував, що вік понад 65 років, надмірна вага тіла, низька адекватність ГД та його тривалість понад 5 років, анемія, низькі рівні паратиреоїдного гормону (ПТГ) та холестерину лі-

попротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищення СРБ, артеріальна гіпертензія та інші кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) достовірно підвищували ризик інфікування SARS-CoV-2 у вакцинованих ГД пацієнтів (рис. 3).

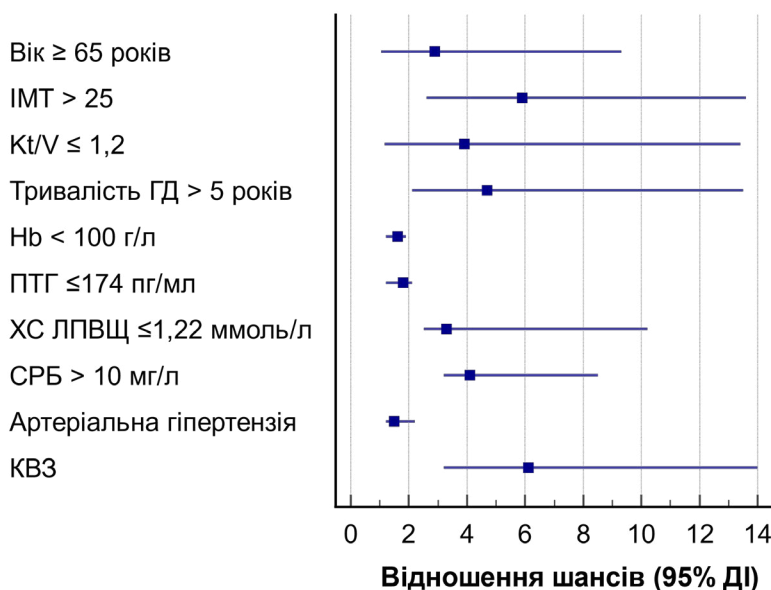


Рис. 3. Фактори ризику інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Примітки: НЬ – гемоглобін, Kt/V – кліренс сечовини, ГД – гемодіаліз, ІМТ – індекс маси тіла, КВЗ – кардіоваскулярні захворювання, ПТГ – паратгормон, СРБ – С-реактивний білок крові, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

Обговорення. Високий ризик інфікування SARS-CoV-2 та високий рівень COVID-19-асоційованої смертності, виявлений у перший рік пандемії, змусили органи охорони здоров'я багатьох країн світу включити пацієнтів, які лікуються методом ГД, до пріоритетної програми вакцинації [12, 13]. Проте, ГД пацієнти не були залучені до основних клінічних випробувань щодо ефективності вакцинації проти COVID-19 і тому, переконливі дані з цієї проблеми на сьогодні відсутні. Більшість опублікованих досліджень щодо ефективності та безпечності вакцинації проти COVID-19 у ГД пацієнтів базується на визначенні поствакцинальної гуморальної відповіді та демонструють підвищення IgG до Spike-білка SARS-CoV-2 [8, 9, 14]. Проте, ГД пацієнти мали достовірно нижчий титр антитіл до SARS-CoV-2 [8–10] та вищу швидкість їх зниження [11, 15] порівняно з загальною популяцією. Ми припустили, що такі серологічні зміни можуть передбачати меншу клінічну ефективність вакцинації проти COVID-19 у ГД пацієнтів та проаналізували захворюваність і тяжкість перебігу хвороби залежно від вакцинального статусу.

За результатами 12-місячного спостереження діалізної когорти нашого центру визначено статистично значущо нижчу захворюваність, частоту госпіталізації та необхідності кисневої підтримки у вакцинованих мРНК-вакцинами ГД пацієнтів порівняно з невакцинованою контрольною групою. Рівень захворюваності на COVID-19 після вакцинації, отриманий у нашому дослідженні, є аналогічним ретроспективному спостереженню ГД пацієнтів з 73 діалізних центрів Fresenius у Польщі [16]. У іншому ретроспективному дослідженні за участю 15251 ГД пацієнтів, повністю вакциновані хворі мали значно меншу ймовірність інфікування SARS-CoV-2 та COVID-19-асоційованої госпіталізації, ніж невакциновані пацієнти [17]. Аналогічно результатам нашого дослідження, автори демонструють 26% нових випадків інфікування та 27% госпіталізацій у повністю вакцинованих ГД пацієнтів. Проте, COVID-19-асоційована смертність у ГД пацієнтів після вакцинації була значно вищою ніж отримані нами дані (33% проти 11%) [17]. Слід зазначити, що відповідно до отриманих нами результатів, несприятливі наслідки COVID-19 у представленому дослідженні спостерігались через 6 місяців після вакцинації [17], що пояснюється зменшенням титру IgG до Spike-білка SARS-CoV-2 через 4-6 місяців після вакцинації більше ніж у половини повністю вакцинованих ГД пацієнтів [18].

Аналіз можливих предикторів інфікування SARS-CoV-2 у вакцинованих ГД пацієнтів вперше продемонстрував, що вік понад 65 років, надмірна вага тіла, низька адекватність ГД та його тривалість понад 5 років, анемія, низькі рівні ПТГ та ХС ЛПВЩ, підвищення СРБ, артеріальна гіпертензія та інші КВЗ достовірно підвищували ризик COVID-19. Зазначені фактори ризику є ідентичними таким у загальній популяції ГД хворих [4, 19–22]. Відсутність опублікованих досліджень щодо визначення факторів ризику інфікування та несприятливого прогнозу COVID-19 у вакцинованих ГД пацієнтів унеможливорює порівняння отриманих нами результатів. Проте, декілька досліджень демонструють, що старший вік пацієнтів, тривалість діалізу, цукровий діабет та застосування імуносупресивних засобів асоційовані з низькою сероконверсією у ГД пацієнтів [8, 23–25], що узгоджується з отриманими нами результатами.

Представлене дослідження має певні обмеження. Обсерваційний дизайн дослідження, проведеного із залученням когорти одного центру та невеликий об'єм вибірки обмежують інтерпретацію отриманих даних. Крім того, наше дослідження не враховувало генотип COVID-19, тип вакцини та титри IgG до Spike-білка SARS-CoV-2.

Висновки. Вакцинація проти COVID-19 асоційована зі зниженням захворюваності, частоти госпіталізації та смертності у ГД пацієнтів. Вік понад 65 років, надмірна вага тіла, низька адекватність ГД та його тривалість понад 5 років, анемія, низькі рівні ПТГ та ХС ЛПВЩ, підвищення СРБ, артеріальна гіпертензія та інші КВЗ достовірно підвищували ризик інфікування SARS-CoV-2 у повністю вакцинованих ГД пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державна реєстрація № 0122U000144).

Інформація про внесок кожного автора:

Андрій Русев: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання статті;

Ігор Поперечний та Дарія Черняну: курація пацієнтів, збір та аналіз даних;

В'ячеслав Філонов, Сергій Піанковський: курація пацієнтів, формування бази даних;

Ганна Хіжина: курація пацієнтів, підбір та аналіз літературних даних.

Література (References):

1. Karoui K el, Hourmant M, Ayav C, Glowacki F, Couchoud C, Lapidus N, et al. Vaccination and COVID-19 Dynamics in Dialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2022; 17: 395–402. doi: 10.2215/CJN.10300721.
2. Li P, Guan Y, Zhou S, Wang E, Sun P, Fei G, et al. Mortality and risk factors for COVID-19 in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Prog*; 105. Epub ahead of print 1 July 2022. doi: 10.1177/00368504221110858.
3. Dudar I, Krasnyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, Shifris I, et al. COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2021; 2: 38–47. doi:10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
4. Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2021; 43: 1394–1407. doi: 10.1080/0886022X.2021.1986408.
5. Stepanova N, Rysyev A. Long COVID-19 laboratory findings in hemodialysis patients: Should they be considered post-COVID syndrome? *J Nephrothol.* 2022;11(3):e17346. doi: 10.34172/jnp.2022.17346.
6. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet* 2022; 399: 924–944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
7. Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 19–25. doi: 10.15585/mmwr.mm7101a4.
8. Yoshifuji A, Toda M, Ryuzaki M, Kikuchi K, Kawai T, Sakai K, et al. Investigation for the efficacy of COVID-19 vaccine in Japanese CKD patients treated with hemodialysis. *Ren Replace Ther* 2022; 8: 1–11. doi: 10.1186/s41100-022-00427-2.
9. Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M, Agbaria A, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1037–1042. doi: 10.2215/CJN.03500321.
10. Simon B, Rubey H, Treipl A, Gromann M, Hemedi B, Zehetmayer S, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1709–1716. doi: 10.1093/ndt/gfab179.
11. Alcázar-Arroyo R, Portolés J, López-Sánchez P, Zalamea F, Furaz K, Méndez A, et al. Rapid decline of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients on haemodialysis: the COVID-FRIAT study. *Clin Kidney J* 2021; 14: 1835–1844. doi: 10.1093/ckj/sfab048.
12. Khalil El Karoui, An S De Vriese. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int* 2022; 101: 883. doi: 10.1016/j.kint.2022.01.022.
13. Yen JS, Wang IK, Yen TH. COVID-19 vaccination and dialysis patients: why the variable response. *QJM: An International Journal of Medicine* 2021; 114: 440–444. doi: 10.1093/qjmed/hcab171.
14. Mehta N, Shah S, Paudel K, Chamlagain R, Chhetri S. Safety and efficacy of coronavirus disease-19 vaccines in chronic kidney disease patients under maintenance hemodialysis: A systematic review. *Health Sci Rep*; 5. Epub ahead of print 1 July 2022; Vol. 5, Issue 4: e700. doi: 10.1002/HSR2.700.
15. Labriola L, Scohy A, Seghers F, Perlot Q, De Greef J, Desmet C, et al. A Longitudinal, 3-Month Serologic Assessment of SARS-CoV-2 Infections in a Belgian Hemodialysis Facility. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 613. doi: 10.2215/CJN.12490720.
16. Marcinkowski W, Zuzda K, Zawierucha J, Prystacki T, Żebrowski P, Małyżko J, et al. Vaccination and COVID-19 in Polish Dialysis Patients: Results from the European Clinical Dialysis Database. *Vaccines.* 2022;Vol.10:1565. doi: 10.3390/vaccines10091565.
17. Manley HJ, Aweh GN, Hsu CM, Weiner DE, Miskulin D, Harford AM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness and breakthrough infections in maintenance dialysis patients. *medRxiv.* 2021; doi: 10.1101/2021.09.24.21264081.
18. Hsu CM, Weiner DE, Manley HJ, Aweh GN, Ladik V, Frament J, et al. Seroreponse to SARS-CoV-2 Vaccines among Maintenance Dialysis Patients over 6 Months. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 403–413. doi: 10.2215/CJN.12250921.
19. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Manley HJ, Stewart C, Ladik V, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *American Journal of Kidney Diseases* 2021; 77: 748–756.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.
20. Hamer M, Gale CR, Kivimki M, Batty GD, et al. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117: 21011–21013. doi: 10.1073/pnas.2011086117.

21. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int* 2020; 98: 1519–1529. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.042.
22. 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. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2022; 1: 22–30. doi:10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.
23. Babel N, Hugo C, Westhoff TH. Vaccination in patients with kidney failure: lessons from COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 708. doi: 10.1038/s41581-022-00617-5.
24. Jahn M, Korth J, Dorsch O, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, et al. Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(4):360. doi: 10.3390/VACCINES9040360.
25. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205–1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.



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

T. Ovsiienko^{1,2}, M. Bondar¹, O. Loskutov¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07

Assessment of the antinociceptive efficacy of varieties of multimodal low-opioid general anesthesia during laparoscopic renal surgery

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Ovsiienko T, Bondar M, Loskutov O. Assessment of the antinociceptive efficacy of varieties of multimodal low-opioid general anesthesia during laparoscopic renal surgery. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):51-61. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.07.

Abstract. *The main premise for the emergence of the concept of low-opioid general anesthesia was the phenomenon of the formation of drug/opioid dependence in patients undergoing surgery under multicomponent anesthesia with high doses of narcotic analgesics (opioids). Opioids were used as the main analgesics and in the postoperative period. The above factors contributed to the development of opiate addiction in operated patients in the late postoperative period. The mass nature of this phenomenon has become one of the most urgent problems in modern anesthesiology.*

Our study aimed to evaluate the antinociceptive/antistress efficacy of 3 types of low-opioid multimodal general anesthesia in laparoscopic renal surgery.

Methods. *Eighty patients who had undergone laparoscopic renal surgery under 3 types of general anesthesia were included in this prospective cohort study. All patients were operated under general anesthesia with tracheal intubation. Induction: intravenous (IV) propofol 2 mg/kg, fentanyl 1.5–2 µg/kg, atracurium 0.6 mg/kg. Maintenance of anesthesia: sevoflurane (MAC - 1.44±0.25% by volume). In group 1 (control group n = 26), analgesia was provided with fentanyl 3.89±2.1 µg/kg/h. In group 2 (n = 25), multimodal low-opioid general anesthesia was performed with fentanyl 1.76±1.2 µg/kg/h and IV lidocaine 1.5 mg/kg/h and subanesthetic doses of ketamine. In group 3 (n = 29), multimodal anesthesia with low opioids was performed with fentanyl 2.38±1.01 µg/kg/h in combination with dexmedetomidine 0.7 µg/kg/h. The efficacy of antinociceptive protection was assessed by the dynamics of changes in stress hormone levels, hemodynamic parameters, and blood glucose concentration.*

Results. *The mean total dose of fentanyl used throughout the anesthetic period was: 369,23±83,75 µg in group 1, 216,0±47,26 µg in group 2, and 272,41±58,14 µg in group 3 (p < 0.001). Mean cortisol levels were significantly different before and after surgery in groups 1 and 2: 371,0±161,61 nmol/l vs 562,72±226,87 nmol/l (p < 0.01) and 531,08±218,02 nmol/l vs 831,33±235,32 nmol/l (p < 0.01), respectively. In group 3, we did not detect any statistical difference: 393,51±134,69 nmol/l and 436,37±188,09 nmol/l, respectively (p > 0.05). The mean level of adrenocorticotropic hormone increased significantly after surgery in all studied groups: 111.86% in group 1 (p < 0.01), 122.02% (p < 0.01) in group 2 and 78.59% (p < 0.01) in group 3. Blood glucose levels in the postoperative (p/o) period did not exceed 6,16±1,67 mmol/l (p > 0.05) in all groups. Hemodynamic parameters and BIS, which were maintained within 44±6.4%, indicated the adequacy of anesthesia and analgesia in the study groups.*

In group 1, 8 of 26 patients required additional analgesia with opioids during the p/o period (pain intensity on the VAS scale exceeded 4 points). In group 2 and group 3, 4 patients each required opioid analgesia, 16% and 15.38%, respectively. The next day after surgery, all patients were mobilized (sitting in bed, walking). Markers of renal function were also within normal range in all patients.

Conclusion. *The use of low-opioid multimodal anesthesia with IV lidocaine or dexmedetomidine during laparoscopic renal surgery provides an adequate anesthetic/antinociceptive effect. The use of dexmedetomidine in multimodal general anesthesia provides the greatest antinociceptive protection and reduces the stress response to surgery.*

Key words: *low-opioid multimodal general anesthesia, surgical stress, antinociceptive protection, laparoscopic surgery, hypothalamic-pituitary-adrenal system.*

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

© T. Ovsiienko, M. Bondar, O. Loskutov, 2022.

Correspondence should be addressed to Tetiana Ovsiienko: ovtetvik@gmail.com

Article history:

Received October 16, 2022

Received in revised form

November 06, 2022

Accepted November 09, 2022



Вступ. Основною передумовою появи концепції малоопіюїдної загальної анестезії було зафіксоване явище формування наркотичної/опіюїдної залежності у пацієнтів, які були прооперовані з різного приводу під загальною багатокомпонентною анестезією з використанням рутинних доз наркотичних анальгетиків (опіюїдів): фентанілу, альфентанілу, суфентанілу, реміфентанілу [1]. Вірогідність тривалого використання опіюїдів найбільш різко зростає в перші дні терапії, особливо після 5 днів та після 1 місяця прийому наркотичних анальгетиків. Рівень тривалого вживання опіюїдів був відносно низьким (6% через рік від першого використання) у осіб, що отримували опіюїдну терапію не менше 1 дня, але збільшувався до 13,5% у разі тривалості першого епізоду терапії опіюїдами більше 8 днів, та до 29,9% коли перший епізод терапії тривав більше 31 доби. Тому згідно рекомендацій CDC лікування гострого болю повинно бути максимально коротким. Призначення опіюїдів менше 7 днів, а в ідеалі менше 3 днів може знизити вірогідність ненавмисного хронічного вживання опіюїдів [2].

Опіюїди використовувались як основні анальгетики і в післяопераційному періоді. Вищепераховані фактори сприяли розвитку опіюїдної залежності у прооперованих пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. По даним дослідження за 2017 рік, 49 тис. американців померли від передозування опіюїдів [3-6]. Масовість цього явища перетворилась у одну із актуальних проблем сучасної анестезіології.

Першим кроком до вирішення проблеми післяопераційного звикання до наркотиків стало суттєве обмеження дози інтраопераційних опіюїдів і їх заміна на комбінації НПЗП, лідокаїну, нефопаму, парацетамолу, дексмедетомідину. Така методика загальної анестезії отримала назву – мультимодальна малоопіюїдна загальна анестезія (ММЗА) [7, 8].

Концепція ММЗА, має на увазі застосування ліків з різноманітними механізмами для зняття болю, які діють на різні ланки більпровідної системи, та мінімізують використання наркотичних анальгетиків, що суттєво знижує ризик розвитку залежності від опіюїдів, знижує ризик побічних ефектів і максимально полегшує біль [7]. ММЗА доповнює принцип профілактичного знеболювання, в якому пацієнти отримували ненаркотичні анальгетики до та під час операції, щоб звести до мінімуму ноцицептивну стимуляцію та подальшу центральну сенсibiliзацію, яка може розвинути після травми тканин [3, 9, 10].

Другою передумовою необхідності впровадження вищевказаного різновиду загальної анестезії стало явище синдрому гіпералгезії, який розвивається в ранньому післяопераційному (п/о) періоді після інтраопераційного використання високих доз опіюїдів [11-13]. Хронічний післяопераційний біль, що виникає приблизно у 10% пацієн-

тів, які перенесли операцію, зазвичай починається як гострий біль, який важко контролювати, але незабаром переходить у стан стійкого болю з нейропатичними рисами, які не реагують на опіюїди. Дослідження того, як і чому відбувається цей перехід, призвели до більш глибокого розуміння викликані опіюїдами гіпералгезії, використання більш ефективних та безпечних опіюїдзберігаючих схем знеболювання [14].

І третьою передумовою використання ММЗА були випадки розвитку центральної опіюїдної депресії дихання в ранньому післяопераційному періоді, після інтранаркозного використання високих доз наркотичних анальгетиків, що іноді закінчувались гіпоксичною зупинкою кровообігу. Менш відомий побічний ефект – це слабкість м'язів глотки, що сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів пацієнта. Ці питання стають особливо актуальними при анестезії у пацієнтів з ожирінням [15], геріатричних хворих, та у тих, хто має обструктивний апное сну [16, 17]. Незважаючи на те, що критичні стани пов'язані з опіюїд-індукованим порушенням вентиляції легень є не частими, однак гіпоксемія, пов'язана з опіюїдною анальгезією є досить високою 12,5-20% [18]. Дослідження Sun Z та співавт. показало, що десатурація є частою, а в деяких випадках і стійкою в перші 48 годин після оперативного втручання. В перші 48 годин після хірургічного втручання 21% пацієнтів провели в середньому 10 хв/год з сатурацією кисню (SpO₂)<90%, а у 11% спостерігався як мінімум 1 епізод (SpO₂)<90% тривалістю 6 годин і більше [19, 20].

Методика ММЗА дуже швидко набула популярності і стала досить широко використовуватись в різних областях хірургії, починаючи від абдомінальної хірургії (де наркотичні анальгетики додатково до всього поглиблювали і подовжували п/о парез кишечника) [21, 22], до кардіохірургії, де інтраопераційне використання малих доз опіюїдів зменшувало виразність і тривалість наркотичної депресії в ранньому п/о періоді, особливо, у пацієнтів похилого віку [23-25].

Серед цих побічних ефектів з точки зору авторів наукових публікацій найбільш життєво небезпечними вважаються сонливість, депресія дихання і м'язова ригідність (ригідність дихальної мускулатури) [26]. Крім цього, до побічних ефектів опіюїдів відносять: набір ефектів пов'язаних з дією опіюїдів на ЦНС, гістамінзвільнюючий ефект опіюїдів (гістаміногенний), гемодинамічні ефекти опіюїдів – зниження тонуусу симпатичного відділу ЦНС, брадикардія за рахунок підвищення тонуусу блукаючого нерва, пряме пригнічення скоротливої здатності міокарду, вплив опіюїдів на гладеньку мускулатуру, непрямі ефекти опіюїдів – взаємодія опіюїдів з іншими анестетиками, нудота і блювання [27-29].

Необхідно відмітити, що інтраопераційне застосування рутинних доз наркотичних анальгетиків зумовлює цілий ряд інших побічних (іноді жит-

тево небезпечних) ефектів, особливо у пацієнтів зі скомпрометованими нирками, які здійснюють виведення опіатів і їх метаболітів після їх трансформації в печінці шляхом метилювання і глюкуронізації [30].

Більшість опіоїдів перетворюється в полярні метаболіти, які екскретуються нирками. У хворих з нирковою недостатністю відбувається накопичення активних метаболітів опіатів в організмі. Під дією опіатів знижується функція нирок й імовірно, що на фоні зниження їх перфузії, може збільшуватися виділення АДГ, підвищуватися тонус сечоводів, сечового міхура, сфінктера сечівника (спазм сфінктера сечового міхура) [30-33].

При множинних побічних ефектах різного ступеня тяжкості опіоїди слід використовувати з обережністю для післяопераційної аналгезії. Певні групи пацієнтів можуть мати підвищену чутливість до їх побічних ефектів. Стратегії зниження споживання опіоїдів можуть допомогти обмежити негативні результати та підвищити задоволеність пацієнтів [17].

Мета дослідження: оцінити антиноціцептивну/антистресову ефективність різновидів мульти-модальної малоопіоїдної загальної анестезії під час проведення лапароскопічних (ЛПС) оперативних втручань на нирках шляхом порівняння їх ефективності з ефективністю загальної анестезії, де використовувалися рутинні дози опіатів.

Матеріали та методи. Це когортне проспективне дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724, з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

До дослідження включено 80 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках в умовах трьох різновидів загальної анестезії. Всі пацієнти оперувалися в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала в застосуванні декскетопрофену в дозі 50 мг в/в за 30 хвилин до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась внутрішньовенним введенням (в/в) пропофолу в дозі 2 мг/кг, фентанілу в дозах 1,5-2 мкг/кг, атракуріуму в дозі 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії здійснювалась інгаляцією севофлюрану (МАК – 1,44±0,25об.%). У разі необхідності посилення нервово-м'язового блоку додатково в/в вводився атракуріум в дозі 0,1

мг/кг. У першій групі (контрольній), (n = 26) аналгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався в/в введенням фентанілу в дозі 3,89±2.03 мкг/кг/год. У другій групі (n = 25) застосовувалась ММЗА з в/в використанням фентанілу в дозі 1,76±1,23 мкг/кг/год та в/в лідокаїну (під час інтубації трахеї болосне введення 1 мг/кг, далі для підтримання анестезії безперервна інфузія зі швидкістю - 1,5 мг/кг/год) і субнаркоотичних доз кетаміну - 0,5 мг/кг (перед розрізом шкіри на початку операції). В третій групі (n = 29) використовувалась ММЗА з фентанілом в дозі 2,38±1,02 мкг/кг/год. та з додаванням дексметомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексметомідину починали відразу після постановки венозного доступу).

Для контролю глибини анестезії у хворих досліджуваних груп використовувалась BIS моніторинг, показники якого підтримувались в межах 44±3,4%. Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормовентиляції (потік 1л/хв.) FiO₂ = 50%, PetCO₂ = 35-45 мм.рт.ст. Рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем (SpO₂), у хворих всіх груп становив 98-100%. За 30 хв. до закінчення операції в/м вводився нефопам 20 мг. Після закінчення операції для післяопераційного знеболення в ранньому післяопераційному періоді хворі отримували в/в парацетамол в дозі 1000 мг [34].

В подальшому п/о знеболення проводилось декскетопрофеном в дозі 50 мг в/м кожні 8-12 годин за вимогою пацієнта. Якщо за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіоїдні препарати (омнопон 1 мл в/м).

Ефективність антиноціцептивного захисту оцінювали за динамікою змін концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодинаміки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та за ВАШ болу.

Накопичення, коригування, систематизація первинних даних та їх статистичний аналіз здійснювалися з використанням ліцензованих статистичних пакетів «Statistica 6.0» та «Stata». Нормальність розподілу даних перевірялася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Окрім розрахунку відносних величин (P) з їх похибками (m) та середніх величин (M) із стандартними відхиленнями (SD), проводилась оцінка вірогідності результатів дослідження та встановлення довірчих інтервалів результатів (95% ДІ), а також Оцінка вірогідності різниці отриманих даних в різних групах пацієнтів проводилась за допомогою критерію Ст'юдента та непараметричних критеріїв Вілкоксона, Краскела-Уолеса. При аналізі динаміки показників визначався темп приросту (у %). Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості (p) становив <0,05.

Результати. Досліджувані пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи. Група

1 (контрольна) включала 26 пацієнтів (жінок – 12, чоловіків – 14), віком $55,0 \pm 2,6$ р., середня маса тіла становила $79,57 \pm 3,19$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 13), ЛПС резекція нирки (n=6), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 5), ЛПС піелолітомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $88,26 \pm 8,69$ хв., середня тривалість анестезії – $120,76 \pm 8,62$ хв.

Група 2 включала 25 пацієнтів (жінок – 9, чоловіків – 16), середнім віком $49 \pm 2,53$ р., середня маса тіла становила $78,6 \pm 2,82$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 6), ЛПС резекція нирки (n = 8), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 9), ЛПС піелолітомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $117,4 \pm 9,77$ хв., середня тривалість анестезії – $148,8 \pm 10,02$ хв.

Група 3 включала 29 пацієнтів (жінок – 13, чоловіків – 16), середнім віком $47,06 \pm 2,63$ р., середня маса тіла становила $74,82 \pm 3,37$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія (n = 8), ЛПС резекція нирки (n = 11), ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту (n = 8), ЛПС піелолітомія (n = 2). Середня тривалість оперативного втручання – $114,14 \pm 8,93$ хв., середня тривалість анестезії – $147,41 \pm 9,25$ хв.

Пацієнти досліджуваних груп були співставними за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії, оскільки за цими параметрами достовірних розбіжностей між досліджуваними групами не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Досліджувані групи		група 1 (n=26)	група 2 (n=25)	Група 3 (n=29)	Р-значення (між всіма групами)	
стать	жін. (абс./%)	12/46,2	9/36,0	13/44,8	0,73	
	чол. (абс./%)	14/53,8	16/64,0	16/55,2		
Вік (роки) (M±SD)		55,0±13,28	49±12,69	47,06±14,2	0,09	
Маса тіла (кг) (M±SD)		79,57±16,27	78,6±14,10	74,82±18,19	0,49	
Вид оперативного втручання	ЛПС кіст-ектомія (абс./%)	13/50,0	6/24,0	8/27,6	0,09	0,49
	ЛПС резекція нирки (абс./%)	6/23,0	8/32,0	11/37,9	0,49	
	ЛПС пластика мисково сечовідного сегменту (абс./%)	5/19,2	9/36,0	8/27,6	0,40	
	ЛПС піело-літомія (абс./%)	2/7,8	2/8,0	2/6,9	0,99	
Середня тривалість оперативного втручання (хв.) (M±SD)		88,26±44,33	117,4±48,86	114,14±48,08	0,06	
Середня тривалість анестезії (хв.) (M±SD)		120,76±43,99	148,8±50,13	147,41±49,79	0,07	

Аналіз показників периферичної гемодинаміки, які реєструвались до початку оперативного втручання, на етапі індукції в наркоз, після інтуба-

ції трахеї, на початку операції, на етапі базисного наркозу та відразу після закінчення операції дав наступні результати представлені в таблицях 2-4.

Таблиця 2

Показники артеріального тиску під час основних етапів анестезії

	Артеріальний тиск (мм.рт.ст.)											
	до операції		індукція		інтубація		п/о		підтримання		екстубація	
	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.	АТс	АТд.
група 1	140,3 ±11,73	89,5 ±8,02	108,5 ±13,55	66,6 ±11,01	115,3 ±10,33	72,1 ±8,19	108,2 ±8,54	68,1 ±7,59	105,5 ±7,77	67,0 ±6,14	121,3 ±7,52	78,2 ±6,97
група 2	136,9 ±10,16	89,56 ±7,07	103,2 ±9,85	62,76 ±6,12	108,9 ±11,26	66,28 ±6,34	106,08 ±5,99	65,16 ±4,44	104 ±7,50	65,5 ±3,61	121,5 ±3,61	74,92 ±4,16
група 3	134,5 ±14,02	87,72 ±19,18	104,7 ±13,64	66,97 ±8,43	110,4 ±9,69	71,07 ±6,05	105,9 ±6,52	68,31 ±5,33	102,3 ±7,03	66,9 ±4,32	115,8 ±6,74	75,862 ±5,38
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)												
p1/2/3	0,23	0,43	0,59	0,12	0,22	0,007	0,39	0,08	0,34	0,42	0,004	0,11

Примітки: АТс – систолічний артеріальний тиск; АТд – діастолічний артеріальний тиск; п/о – початок операції; p1/2/3 – оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Таблиця 3

Показники ЧСС під час основних етапів анестезії

	ЧСС (уд./хв)					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
група 1	79,7±10,57	64,1±7,28	72,8±9,13	67,3±6,75	66,5±6,59	76,7±7,72
група 2	76,2±9,73	68,04±5,83	76,36±3,84	68,78±6,37	62,86±6,05	69,28±7,82
група 3	79,31±11,25	69,57±8,96	71,52±9,97	66,42±8,38	63,0±8,42	68,89±7,29
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)						
p1/2/3	0,22	0,04	0,07	0,41	0,08	0,0007

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень, п/о – початок операції; p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Таблиця 4

Показники САТ під час основних етапів анестезії

	САТ (мм.рт.ст.)					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
група 1	106,4±8,88	80,58±11,38	86,47±8,59	81,48±7,42	79,8±5,92	92,57±6,64
група 2	105,3±7,63	76,24±6,26	80,49±7,61	78,8±4,24	78,3±5,35	90,44±3,46
група 3	103,3±9,81	79,54±6,64	84,18±6,64	80,83±5,07	78,07±4,77	89,17±5,46
Оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)						
p1/2/3	0,73	0,65	0,21	0,99	0,45	0,71

Примітки: САТ – середній артеріальний тиск, p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно).

Вихідні показники периферичної гемодинаміки у хворих всіх 3-х груп не мали статистично достовірної різниці (див. табл. 2-4). Застосування однотипної ввідної анестезії супроводжувалося однотипними змінами показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх трьох груп, які статистично достовірно не відрізнялись, а саме: після індукції в загальну анестезію пропофолом в дозі 2 мг/кг в/в спостерігалось достовірне зниження АТс. в середньому на 31,54±1,19 ммНг, АТд. – в середньому на 7,24±0,7 ммНг, середнього артеріального тиску (САТ) – в середньому на 26,31±0,99 ммНг, частоти серцевих скорочень (ЧСС) – в середньому на 12,9±0,91 скор./хв. (p<0,05) (див. табл. 2-4).

Інтубація трахеї супроводжувалась підвищенням АТс, АТд., САТ і ЧСС у пацієнтів всіх досліджуваних груп: АТс. – в середньому на 23,46±0,98 ммНг, АТд. – в середньому на 5,38±0,78 ммНг, САТ – в середньому на 5,47±0,73 ммНг, ЧСС – в середньому на 7,7±0,58 скор./хв., в порівнянні з відповідними показниками етапу індукції в анестезію, зміни були вірогідними (p<0,05) (див. табл. 2-4).

Безпосередньо перед початком оперативного втручання, перед початком оцінки антиноцицептивної дії трьох різновидів загальної анестезії показники периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх груп були практично однаковими (див. табл. 2-4; p>0,05). Це спрощувало проведення подаль-

ших порівняльних досліджень. Такі вихідні показники периферичної гемодинаміки перед початком оперативного втручання дозволяли об'єктивно оцінити антиноцицептивну ефективність кожного із досліджуваних різновидів загальної анестезії за динамікою змін показників периферичної гемодинаміки під час проведення оперативних втручань на нирках.

Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу на весь час оперативного втручання: у контрольній групі склала 369,23±83,75 мкг (3,89±2,03 мкг/кг/год), у групі лідокаїну – 216,0±47,26 мкг (1,76±1,23 мкг/кг/год), а у групі дексмететомідину – 272,41±58,14 мкг (2,38±1,02 мкг/кг/год). Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась (p<0,001), середня доза фентанілу (мкг/кг/год) також мала достовірні розбіжності між усіма групами (p<0,05).

На етапі підтримки загальної анестезії у пацієнтів усіх груп показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю і статистично достовірно не відрізнялись між собою (див. табл. 2-4). Таким чином, на основі аналізу інтраопераційної/інтранаркозної динаміки показників периферичної гемодинаміки можна стверджувати, що всі досліджувані методи загальної анестезії проявляли приблизно однакову антиноцицептивну дію, достатню для повноцінного знеболю-

вання лапароскопічних оперативних втручань на нирках. Після закінчення оперативних втручань і загальних анестезій показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю в усіх досліджуваних групах (див. табл. 2-4). Показники BIS-моніторингу (40-60%) також свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у хворих всіх груп.

Оперативні втручання в усіх групах на фоні всіх 3 досліджуваних методів загальної анестезії супроводжувались підвищенням плазматичних концентрацій АКТГ і кортизолу, однак ступінь цих підвищень був різним, хоча і не виходив за межі фізіологічної норми (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Динаміка концентрації АКТГ в плазмі крові

	До операції (пг/мл)	Після операції (пг/мл)	Темп приросту АКТГ (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
Група 1	25,7±2,1	54,45±5,43	111,86	<0,01
Група 2	28,6±2,9	63,5±3,74	122,02	<0,01
Група 3	26,25±2,3	46,88±2,36	78,59	<0,01
Оцінка вірогідності різниці (попарно між групами)				
p1/2	>0,05*	>0,05*		
p1/3	>0,05*	>0,05*		
p2/3	>0,05*	<0,01		

Примітки: * - різниця між групами не достовірна, крім p2/3 після операції, при попарному порівнянні. Референтні значення концентрації АКТГ плазми за використовуваною нами методикою 7-69 пг/мл.

Таблиця 6

Динаміка концентрації кортизолу в плазмі крові

	до операції (нмоль/л)	після операції (нмоль/л)	Темп приросту кортизолу (%)	Оцінка вірогідності різниці до та після операції (p)
Група 1	371,0±161,61	562,72±226,87	51,67	<0,01
Група 2	531,08±218,02	831,33±235,32	56,53	<0,01
Група 3	393,51±134,69	436,37±188,09	10,89	>0,05
Оцінка вірогідності різниці (попарно між групами)				
p1/2	<0,05*	<0,01*		
p1/3	>0,05	<0,05*		
p2/3	<0,05*	<0,01*		

Примітки: * - різниця між групами достовірна, крім p1/3 до операції, при попарному порівнянні. Референтні значення концентрації кортизолу плазми за використовуваною нами методикою 100 – 700 нмоль/л.

Як продемонстровано у табл. 5, в контрольній групі передопераційний рівень АКТГ становив 25,7±2,1 пг/мл, у хворих групи лідокаїну – 28,6±2,9 пг/мл, а у хворих групи дексмететомідину – 26,25±2,3 пг/мл, що не мало статистично достовірної різниці (p>0,05). І все ж, більш висока плазматична концентрація АКТГ в групі лідокаїну може свідчити про збереження прямих позитивних зв'язків між АКТГ і кортизолом у хворих перед оперативним втручанням. Максимальне підвищення

рівня АКТГ – з 28,6±2,9 пг/мл до 63,5±3,74 пг/мл (зростання на 122,02% більше ніж у 2 рази), а значить і максимальна стимуляція ГГНС зареєстровані у хворих групи лідокаїну (p<0,01).

Це інтраопераційне/інтранаркозне підвищення АКТГ супроводжувалось максимальним підвищенням концентрації кортизолу плазми з 531,08±218,02 нмоль/л до 831,33±235,32 нмоль/л (зростання на 56,53%), що відображає приріст концентрації кортизолу плазми під дію АКТГ (p<0,01) (див. табл. 6).

У хворих першої групи (групи застосування традиційних доз фентанілу) зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на 111,86% ($p < 0,01$) з $25,7 \pm 2,1$ пг/мл до $54,45 \pm 5,43$ пг/мл, що супроводжувалось вірогідним ($p < 0,01$) максимальним підвищенням концентрації кортизолу з $371,0 \pm 161,61$ нмоль/л до $562,72 \pm 226,87$ нмоль/л (на 51,67%).

Мінімальне (яке все таки мало статистичну достовірність) інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ зафіксоване у хворих третьої групи (групи дексмететомідину) з $26,25 \pm 2,3$ пг/л до $46,88 \pm 2,36$ пг/л (на 78,59%), ($p < 0,01$). Це мінімальне підвищення АКТГ супроводжувалось і найнижчим інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з $393,51 \pm 134,69$ нмоль/л до $436,37 \pm 188,09$ нмоль/л всього на 10,89% ($p > 0,05$).

За умови однакового психоемоційного статусу рівень плазматичного кортизолу буде залежати від вираженості системної запальної реакції зумовленої основним захворюванням, або іншими факторами, наприклад, наявністю передопераційного больового синдрому [35]. Підвищення концентрації кортизолу носить адаптаційно-компенсаторну направленість, а саме направлене на зниження системного запалення [36]. Слід відзначити, що це

підвищення вихідного плазматичного рівня кортизолу відбувається на фоні референтних концентрацій АКТГ і могло бути частково зумовленим місцевим подразненням наднирників патологічним процесом в нирках.

Концентрації глюкози крові в ранньому післяопераційному періоді в усіх групах склали відповідно $6,79 \pm 1,76$ ммоль/л, $5,9 \pm 0,99$ ммоль/л, і $6,29 \pm 1,22$ ммоль/л, що не мало статистично достовірної різниці ($p = 0,07$). Таким чином, рівні глікемії вказували на відсутність суттєвої стимуляції ГНС, на фоні всіх 3 досліджуваних різновидів загальної анестезії.

За показниками електролітів статистично достовірної різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,05$.) Таким чином, вміст електролітів плазми вказував на відсутність суттєвої стимуляції ГНС на фоні всіх досліджуваних методик загальної анестезії (табл. 7).

Об'єм добового діурезу свідчив про відсутність стресового впливу оперативного втручання на водовидільну функцію нирок в умовах всіх трьох різновидів досліджуваних методик загальної анестезії. Показники функціонального стану нирок були в межах норми у всіх пацієнтів досліджуваних груп (табл. 7).

Таблиця 7

Показники азотвидільної, водовидільної та електролітвидільної функцій нирок в 1-у добу післяопераційного періоду

	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Діурез, мл	Na+, ммоль/л	K+, ммоль/л	Ca++, ммоль/л
Група 1	$6,59 \pm 2,94$	$108,66 \pm 52,58$	$1835,41 \pm 642,09$	$136,9 \pm 2,78$	$4,07 \pm 0,34$	$1,2 \pm 0,06$
Група 2	$6,31 \pm 1,47$	$107,0 \pm 23,48$	$1897,91 \pm 620,14$	$135,5 \pm 2,77$	$4,06 \pm 0,39$	$1,19 \pm 0,08$
Група 3	$6,33 \pm 2,26$	$92,34 \pm 28,71$	$1767,3 \pm 945,19$	$136,6 \pm 2,67$	$3,99 \pm 0,36$	$1,18 \pm 0,08$
p1/2/3	0,82	0,04	0,52	0,63	0,33	0,85

p1/2/3 - оцінка вірогідності різниці (між всіма групами одночасно)

В групі 1 в п/о періоді в 8-ми пацієнтів з 26-х (30,7%) була необхідність додаткового знеболення наркотичними анальгетиками (рівень болю за шкалою ВАШ перевищував 4 бали). В групі 2 та групі 3, знеболення опіатами потребували по 4 пацієнти, відповідно 16% та 15,38%. На наступну добу після операції всі хворі були активізовані (сідали в ліжку, ходили). Таким чином, застосування вищевказаних методик ММЗА попереджує розвиток післяопераційної/післянаркотичної гіпералгезії.

Обговорення. Під терміном «хірургічний стрес» розуміють сукупність патофізіологічних змін, викликаних активацією симпатичного відділу автономної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГНС) і системною запальною реакцією організму, які виникають у відповідь на операційне травмування тканин [37, 38].

Активізація симпатичної нервової системи і ГНС тривалий час вважалась результатом недостатнього загального знеболення, що супроводжується наступними клінічними ефектами, а саме: артеріальною гіпертензією, тахікардією, централізацією кровообігу, порушенням перфузії тканин, підвищенням рівня АКТГ і кортизолу плазми, та гіперглікемією. Кортизол разом з рівнем глікемії традиційно відносять до стресових гормонів, концентрація яких зростає пропорційно тяжкості операційної травми [35, 36, 39].

Враховуючи результати нашого дослідження, мінімальна стимуляція ГНС спостерігалась в умовах ММЗА з використанням дексмететомідину. Більш виражена інтраопераційна стимуляція ГНС зафіксована у хворих групи традиційного інтранаркозного використання наркотичних анальгетиків (фентанілу). Найбільш виражена стимуляція ГНС

спостерігалась на фоні проведення ММЗА з використанням внутрішньовенного введення лідокаїну, кетаміну. Якщо розглядати АКТГ і кортизол, як показники хірургічного стресу і антиноцицептивного захисту, то можна стверджувати, що ММЗА з використанням дексмететомідину продемонструвала максимальний антиноцицептивний ефект.

Таким чином, будь-яке лапароскопічне оперативне втручання на нирках неминує супроводжуватися активацією ГНС, яка забезпечує адаптаційно-компенсаторні реакції організму на операційну травму, які направлені на зменшення системного запалення і відновлення функцій оперованого органу [35]. Загальна анестезія блокує поширення ноцицептивної імпульсації від оперованого органу і попереджує психоемоційний компонент самого оперативного втручання, і, таким чином, зменшує аферентну стимуляцію ГНС [40].

Результати нашого дослідження підтверджують, що загальна анестезія не в змозі попередити активацію ГНС біологічно активними речовинами, які звільняються безпосередньо в хірургічно травмованих тканинах. Це продукти метаболізму арахідонової кислоти – простагландини, тромбоксани, лейкотрієни, які запускають і підтримують системну запальну реакцію. Це брадикінін, гістамін і серотонін, які звільняються опасистими клітинами і тромбоцитами, і, які безпосередньо впливають на активність ГНС. Це ендогенні опіоїди та інші біологічно активні речовини та їх антагоністи і метаболіти, які звільняються під час оперативного втручання [37, 41]. Тому, навіть сама досконала і раціональна загальна або регіонарна анестезія не в змозі повністю захистити організм людини від наслідків операційної травми. В кінці кінців організм оперованої людини повинен сам справитись з операційною травмою, завдяки активації власних адаптаційно-компенсаторних захисних механізмів, однією з яких є активація ГНС з вивільненням каскаду стресових гормонів, дія яких направлена на ліквідацію наслідків операційної травми, наслідків операційної системної запальної реакції [37]. Тому одним із основних завдань загальної анестезії, є збереження цих адаптаційно-компенсаторних реакцій ГНС та інших захисних раціональних реакцій організму на оптимальному, адекватному рівні, що ми і намагалися досягти в своєму дослідженні (рівні стресових гормонів не виходили за межі максимально допустимих рівнів) [41]. Бажано певною мірою не посилювати, певною мірою стримувати ці захисні реакції, щоб вони не набули чрезмерної активації, не викликали стан гіперметаболізму і самі не стали джерелом ушкодження тканин за рахунок гіперметаболізму і прогресування енергетичного голоду тканин, активації синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з порушенням перфузії тканин [37].

Ми звернули увагу на той факт, що ще до операційного втручання рівень АКТГ і кортизолу, які

характеризують активність ГНС мав тенденцію до підвищення, що опосередковано могло свідчити про наявність у наших хворих передопераційної стресової перебудови, зумовленої основним захворюванням і передопераційним психоемоційним стресом очікуваної операції [37]. Другою причиною передопераційного підвищення плазматичної концентрації АКТГ і кортизолу могла бути виражена системна запальна реакція, зумовлена основним захворюванням.

За даними численних досліджень, активація ГНС може бути зумовлена психоемоційними передопераційними, інтраопераційними травматичними і анестетичними факторами, які безпосередньо впливають на виразність системної запальної реакції – чим більш виражена СЗР, тим вищі концентрації адаптаційно-компенсаторних захисних гормонів АКТГ і кортизолу, дія яких направлена на зменшення системного і місцевого запалення і основних його проявів: болю, набряку, тромбозу [41]. Складність оцінки динаміки концентрацій цих гормонів полягає в тому, що чим більше запалення тим більше продукується цих гормонів, але одночасно іде і їх споживання травмованими тканинами [42]. Тому, чим травматичніша операція, тим більше продукується АКТГ і кортизолу і тим більше споживання кортизолу травмованими тканинами [35]. Чим не адекватніша загальна анестезія і антиноцицептивний захист, тим вищі рівні плазматичної концентрації АКТГ і кортизолу.

Висновки:

- 1) Застосування ММЗА з в/в введенням лідокаїну або дексмететомідину під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках забезпечує адекватний анестетичний/антиноцицептивний ефект.
- 2) Досліджувані методики ММЗА дозволяють суттєво зменшити використання рутинних доз наркотичних анальгетиків. В групі 2 використання опіоїдів зменшилось на 53%, а в групі 3 на 39,3%.
- 3) Використання дексмететомідину в програмах мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії забезпечує найбільший антиноцицептивний захист і знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.
- 4) На фоні проведення обох різновидів ММЗА зберігаються всі адаптаційно-компенсаторні реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, які не виходять за межі норми.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Інформація про внесок кожного учасника.

Овсієнко Т.В.: визначення дизайну дослідження, відбір та курація хворих, проведення анестезіологічного забезпечення, забір біологічного матеріалу, аналіз та формування бази даних пацієнтів, збір літературного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка статті до друку.

Бондар М.В.: визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редакція статті.

Лоскутов О.А.: визначення дизайну дослідження, узагальнення результатів дослідження, редакція статті.

Література (References):

1. Jones MR, Viswanath O, Peck J, Kaye AD, Gill JS, Simopoulos TT. A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. *Pain Ther.* 2018;7(1):13-21. doi:10.1007/s40122-018-0097-6.
2. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use – United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(10):265-269. Published 2017 Mar 17. doi:10.15585/mmwr.mm6610a1.
3. Bicket MC, Brat GA, Hutfless S, Wu CL, Nesbit SA, Alexander GC. Optimizing opioid prescribing and pain treatment for surgery: Review and conceptual framework. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(18):1403-1412. doi:10.1093/ajhp/zxz146.
4. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol.* 2019;43(3):123-131. doi:10.1053/j.semperi.2019.01.001.
5. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use After Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1733-1740. doi:10.1213/ANE.0000000000002458.
6. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use – United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(10):265-269. doi:10.15585/mmwr.mm6610a1.
7. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697. doi:10.1001/jamasurg.2017.0898.
8. Brown Emery N, Pavone Kara J, Naranjo Marusa. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg.* 2018 Nov;127(5):1246-1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668.
9. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):e115-e143. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.018.
10. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther.* 2019;41(12):2612-2628. doi:10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
11. Roedel LA, Utard V, Reiss D, et al. Morphine-induced hyperalgesia involves mu opioid receptors and the metabolite morphine-3-glucuronide. *Sci Rep.* 2017;7(1):10406. Published 2017 Sep 4. doi:10.1038/s41598-017-11120-4.
12. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 2019;393(10180):1558-1568. doi:10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
13. Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, Furnish TJ, Iffeld BM, Said ET. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):949-961. doi:10.1080/14656566.2019.1583743.
14. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
15. Kareem O, Tanvir M, Bader GN. Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. *Sleep Vigilance.* 2022; 6:85–99. doi: 10.1007/s41782-022-00204-5.
16. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):129-133. doi:10.1097/ACO.0000000000000281.
17. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):547-560. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.002.
18. Edwards DA, Hedrick TL, Jayaram J, Argoff C, Gulur P, Holubar SD, et al; POQI-4 Working Group. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Perioperative Management of Patients on Preoperative Opioid Therapy. *Anesth Analg.* 2019;129(2):553-566. doi: 10.1213/ANE.0000000000004018.
19. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, et al. Postoperative hypoxemia is common and persistent: a prospective blinded observational study. *Anesth Analg.* 2015; 121:709–715. doi: 10.1213/ANE.0000000000000836.

20. *Imam MZ, Kuo A, Smith MT.* Countering opioid-induced respiratory depression by non-opioids that are respiratory stimulants. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-91. doi:10.12688/f1000research.21738.1.
21. *Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S.* Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(9):44. Published 2019 Jul 25. doi:10.1007/s11894-019-0712-7.
22. *Jipa M, Isac S, Klimko A, Simion-Cotorogea M, Martac C, Cobilinschi C, et al.* Opioid-Sparing Analgesia Impacts the Perioperative Anesthetic Management in Major Abdominal Surgery. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(4):487. doi: 10.3390/medicina58040487.
23. *Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Korotchuk N, Bugai O.* The first experience of using multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Emergency Medicine.* 2021;(2.89):78-83. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126607. [In Ukrainian].
24. *Loskutov O, Danchyna T, Kolesnykov V, Druzina A, Todurov B.* Multimodal low-opioid anesthesia - a new approach to the issue of adequate intraoperative analgesia. *Georgian Med News.* 2019;(289):7-11. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31215870>.
25. *Loskutov O, Danchyna T, Dzuba D, Druzina O.* The use of multimodal low-opioid anesthesia for coronary artery bypass grafting surgery in conditions of artificial blood circulation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2020;17(3):111-116. doi:10.5114/kitp.2020.99072.
26. *Lavand'homme P, Steyaert A.* Opioid-free anesthesia opioid side effects: tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:487-98. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.003.
27. *Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, Cruz Eng H.* Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-983. doi:10.12688/f1000research.21832.1.
28. *Jin Z, Gan TJ, Bergese SD.* Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV): A Review of Current Recommendations and Emerging Therapies. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1305-1317. doi:10.2147/TCRM.S256234.
29. *Kranke P, Meybohm P, Diemunsch P, Eberhart LHH.* Risk-adapted strategy or universal multimodal approach for PONV prophylaxis?. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(4):721-734. doi:10.1016/j.bpa.2020.05.003.
30. *Davison SN.* Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):917-931. doi:10.2215/CJN.05180418.
31. *Lu E, Schell JO, Koncicki HM.* Opioid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):786-795. doi:10.1053/j.ajkd.2020.08.018.
32. *Zhuo M, Triantafylidis LK, Li J, Paik JM.* Opioid Use in the Nondialysis Chronic Kidney Disease Population. *Semin Nephrol.* 2021;41(1):33-41. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.02.004.
33. *Choi HR, Oh TK, Kim J, Jeon YT.* Analgesia after major laparoscopic surgery in patients with chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):3939. doi:10.1038/s41598-019-40627-1.
34. *Girard P, Chauvin M, Verleye M.* Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(1):3-12. doi:10.1111/1440-1681.12506.
35. *Prete A, Yan Q, Al-Tarrach K, et al.* The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):554-567. doi:10.1111/cen.13820.
36. *Khoo B, Boshier PR, Freethy A, et al.* Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):451-458. doi:10.1111/cen.13439.
37. *Helander EM, Webb MP, Menard B, et al.* Metabolic and the Surgical Stress Response Considerations to Improve Postoperative Recovery. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):33. Published 2019 Apr 11. doi:10.1007/s11916-019-0770-4.
38. *Crippa J, Mari GM, Miranda A, Costanzi AT, Maggioni D.* Surgical Stress Response and Enhanced Recovery after Laparoscopic Surgery - A systematic review. *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(4):455-463. doi:10.21614/chirurgia.113.4.455.
39. *Alhayan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D.* The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci.* 2019;2(1):1-21. doi:10.1016/j.sopen.2019.06.001.
40. *Matovic E, Delibegovic S.* Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and Cortisol Monitoring as Stress Markers During Laparoscopic Cholecystectomy: Standard and Low Intraabdominal Pressure and Open Cholecystectomy. *Med Arch.* 2019;73(4):257-261. doi:10.5455/medarh.2019.73.257-261.
41. *Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL.* Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):570-583. doi:10.1016/j.bja.2019.08.011.
42. *Nasrallah G, Souki FG.* Perianesthetic Management of Laparoscopic Kidney Surgery. *Curr Urol Rep.* 2018;19(1):1. Published 2018 Jan 18. doi:10.1007/s11934-018-0757-4.



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

V. Driianska¹, I. Dudar¹, I. Shifris¹, T. Poroshina^{1,2}, V. Savchenko^{1,2}, G. Kononova²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.08

Peculiarities of serum levels of vascular growth factor and its receptors in dialysis patients

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

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

Citation:

Driianska V, Dudar I, Shifris I, Poroshina T, Savchenko V, Kononova G. Peculiarities of serum levels of vascular growth factor and its receptors in dialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):62-68. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.08.

Abstract. Recent research has shown that VEGF may influence the condition and survival of patients with chronic kidney disease (CKD), including those treated with dialysis procedures. Identifying the value of this factor is important to uncover the mechanisms of CKD progression and improve treatment strategies.

The present study aimed to determine the mean serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGF-R) and their correlations with pro-inflammatory cytokines (TNF- α , MCP-1, IL -6, IL -8) in dialysis patients stratified by dialysis modality and Carnivit use.

Methods. In this prospective cohort study, serum levels of VEGF, VEGF-R, and proinflammatory cytokines were determined in 41 hemodialysis (HD) patients (group 1) and 14 peritoneal dialysis (PD) patients (group 2), 28 of whom were treated with Carnivit. The assay was performed with the enzyme immunoassay «SunRise TouchScreen» using IBL International (Germany) test systems. The limits of normal values (reference range) were determined based on the results of a study with 20 conditionally healthy individuals.

Results. All included patients had significantly higher serum levels of VEGF compared to healthy donors ($p=0.006$); a significant increase in this mediator was observed in both HD and PD treated subjects ($p=0.002$ and $p=0.007$, respectively). Carnivit treatment resulted in a significant decrease ($p=0.023$) in this mediator to normal levels in all patients. Subgroup analysis showed a significant decrease in VEGF ($p=0.016$) and VEGF-R ($p=0.005$) in HD patients after therapy. Mean concentrations of growth factor in HD patients ($p=0.098$) and PD patients ($p=0.160$) did not differ from those of healthy subjects.

A positive correlation was observed between serum levels of VEGF and its receptors in the studied patients both before and after treatment ($p < 0.0001$).

A direct correlation between IL -8 and VEGF and VEGF-R was observed in HD patients and an inverse correlation between MCP-1 and VEGF-R was observed in PD patients. After Carnivit treatment, the correlation between serum levels of IL -8 and VEGF-R (0.782, $p=0.01$) and between VEGF and VEGF-R (0.770, $p=0.01$) remained in group 1 and between VEGF and VEGF-R (0.829, $p=0.03$) in group 2.

Conclusion. Increased concentrations of VEGF and its receptors were detected in the blood of dialysis patients, with a positive correlation between them and the pro-inflammatory IL -8. Treatment with Carnivit resulted in a significant decrease in cytokines with the maintenance of the balance between vascular growth factor and its receptors, which we consider a positive effect for the inhibition of inflammation with the progression of endothelial dysfunction.

Key words: vascular endothelial growth factor, hemodialysis, peritoneal dialysis, cytokines, Carnivit.

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

© V. Driianska, I. Dudar, I. Shifris, T. Poroshina, V. Savchenko, G. Kononova, 2022.

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianskaya@gmail.com



© Дріянська В.Є., Дудар І.О., Шіфріс І.М., Порошина Т.В., Савченко В.С., Кононова Г.Є., 2022

УДК: 616.61-002.2-005-073.27

В.Є. Дріянська¹, І.О. Дудар¹, І.М. Шіфріс¹, Т.В. Порошина^{1,2}, В.С. Савченко^{1,2}, Г.Є. Кононова²

Особливості сироваткових рівнів судинного фактору росту і рецепторів до нього у пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії

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

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

Резюме. Дослідженнями останніх років показано, що судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) може впливати на стан та виживання пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН). Дослідження VEGF є важливим для розкриття механізмів прогресування патології нирок та вдосконалення стратегій лікування.

Мета роботи: визначити середні сироваткові рівні VEGF і рецептору до нього (VEGF-R) у хворих на ХХН VД стадії (ст.) залежно від модальності діалітичного лікування та застосування Карнівіту; дослідити кореляційні зв'язки VEGF та VEGF-R з концентрацією прозапальних цитокінів (TNF-, MCP-1, IL-6, IL-8) у крові пацієнтів.

Методи. Особливості рівнів VEGF, VEGF-R, а також прозапальних цитокінів у сироватці крові визначали у 55 пацієнтів з ХХН VД ст., які лікувалися методом гемодіалізу (ГД) (1 гр, n = 41) та перитонеального діалізу (ПД) (2 гр, n = 14), з них 28 – після проведеного лікування з використанням Карнівіту. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen» з використанням тест-систем IBL International (ФРН). Межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 20 умовно здорових осіб.

Результати. У хворих на ХХН VД ст. виявлено високі сироваткові рівні VEGF, середні показники якого достовірно відрізняються від здорових донорів ($p=0,006$); показано достовірне підвищення у осіб, що лікувалися методами як ГД, так і ПД (відповідно, $p=0,002$ та $p=0,007$). Лікування з використанням Карнівіту призводило до достовірного зниження ($p=0,023$) цього медіатора до норми у всіх пацієнтів; розподіл на групи показав достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF ($p=0,016$) і VEGF-R ($p=0,005$). Після курсу цієї терапії середні рівні фактору росту не відрізнялись від нормальних у ГД- ($p=0,098$) та ПД-хворих ($p=0,160$) з достовірно підвищеними – VEGF-R ($p<0,001$), які в 2 гр достовірно нижчі порівняно з 1 гр ($p=0,045$).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF та рецепторами до нього у обстежених пацієнтів як до, так і після проведеного лікування ($p<0,0001$).

У разі аналізу всіх хворих продемонстровано лише тенденцію до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R. Аналіз залежно від типу діалітичної терапії показав, що у ГД-пацієнтів існує прямий зв'язок між IL-8 та VEGF ($p=0,025$) і VEGF-R ($p=0,024$), а у ПД – зворотній між MCP-1 та VEGF-R. Після лікування з використанням Карнівіту в 1 гр зберігається кореляція між сироватковими рівнями IL-8 та VEGF-R (0,782, $p=0,01$) та між VEGF і VEGF-R (0,770, $p=0,01$); в 2 гр. – між VEGF і VEGF-R (0,829, $p=0,03$).

Заключення. Виявлено високі рівні VEGF і рецепторів до нього в крові пацієнтів з ХХН VД ст. з позитивним кореляційним зв'язком між ними та прозапальним IL-8. Проведене лікування з використанням Карнівіту призводило до достовірного зниження показників зі збереженням балансу між фактором росту судин та рецепторами до нього, що вважаємо позитивним впливом для гальмування запалення з прогресуванням ендотеліальної дисфункції

Ключові слова: судинний ендотеліальний фактор росту – VEGF, VEGF-R, хронічна хвороба нирок, пацієнти на гемо- і перитонеальному діалізі, Карнівіт.

Вступ. Хронічне запалення визнано важливим фактором ризику смертності, серцево-судинних подій, прогресування хвороби нирок та інших несприятливих наслідків у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), у тому числі які лікуються

методами гемо- (ГД) і перитонеального (ПД) діалізу [1-3]. Тому ланки імунної системи як важливі складові запального стану, обумовленого уремичним синдромом, серцевою недостатністю, інфекціями судинного доступу, розчинами для діалізу, взаємодією крові та мембран та ін., привертають увагу дослідників, в тому числі з метою розробки терапевтичних підходів для зниження захворюваності та смертності діалітичних пацієнтів.

За даними літератури та наших попередніх досліджень, у пацієнтів з уремією чи іншими хронічними запальними станами констатована посилена активація Т-лімфоцитів хелперів 1 типу

Вікторія Євгенівна Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

та моноцитів, які секретують прозапальні медіатори імунітету: інтерлейкіни (IL) – IL-1, IL-6, IL-12, фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), а також моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1) [4-7].

Останніми роками привертає увагу визначення особливостей ангіогенного фактору – судинного ендотеліального фактору росту VEGF (vascular endothelial growth factor). Цей цитокін сприяє проліферації, диференціюванню та виживанню ендотеліальних клітин, опосередковує ендотеліозалежну вазодилатацію, індукує гіперсудинну проникність мікросудин і бере участь у ремоделюванні інтерстиціального матриксу. Порушення регуляції або стимуляції процесу ангіогенезу без функціональних потреб організму приводять до ангіогенної форми дисфункції ендотелію і далі до негативних наслідків, в тому числі для нирок [8-9].

В нирках експресія VEGF є найбільш помітною в подоцитах клубочків і в клітинах епітелію каналців, тоді як рецептори до нього (VEGF-R) розташовані в прегломерулярних, клубочкових та перитубулярних ендотеліальних клітинах. У нормальному клубочку підтримується жорсткий гомеостатичний баланс між рівнями ізоформ VEGF-A, що продукуються клітинами подоцитів, та VEGF-R, експресованими клітинами ендотеліальних, мезангіальних та подоцитарних клітин клубочків [10-11].

VEGF є головним регулятором росту судин, тому відіграє важливу роль для підтримки ендотелію та мікросудин. Нирка є високоваскуляризованим органом і має клубочкові та перитубулярні капіляри, втрата яких пов'язана із прогресуванням ХХН до її кінцевої стадії. VEGF є необхідним для гломерулярної та каналцевої гіпертрофії та проліферації у відповідь на зменшення нефрону, росту та проліферації клітин клубочків та перитубулярного ендотелію. В деяких випадках це шкідливо, але може сприяти одужанню при інших формах ниркових захворювань [12].

Незважаючи на значний прогрес у вивченні судин при прогресуючій хворобі нирок, все ще існують суперечки щодо механізму, за допомогою якого фактор росту судинного ендотелію діє в нирках в різних умовах та в різні моменти часу [13]. Останні дослідження показують, що більш високий рівень циркулюючого VEGF-A асоціює з підвищеним ризиком ХХН [14-15].

Нещодавно було показано, що VEGF впливає на виживання у пацієнтів, які лікуються з використанням ГД – пацієнти з високим рівнем VEGF-R-1 мали вищу смертність від усіх причин ($p=0,02$) та вищий скоригований ризик смертності ($p=0,009$) ніж з низьким рівнем [16, 17].

Потрібні майбутні перспективні дослідження для вирішення ролі ангіогенних факторів у прогресуванні ХХН та можливостей нових обґрунтованих стратегій лікування.

Метою роботи було визначити середні сироваткові рівні VEGF і VEGF-R у хворих на ХХН ВД залежно від модальності діалізного лікування та застосування Карнівиту; дослідити кореляційні зв'язки VEGF та VEGF-R з концентрацією прозапальних цитокінів (TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8) у крові пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження. До проспективного відкритого когортного дослідження було включено 55 хворих на ХХН ВД стадії (ст.), які лікувались ГД (1 гр – 41 хворий) та ПД (2 гр – 14 хворих) у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». В лікуванні 28 з них використовувався ЛЗ «Карнівіт» (діюча речовина Легокарнітин), який застосовується (200 мг/мл по 5 мл) внутрішньовенно повільно 10 раз на місяць протягом 3-х місяців 1 раз на півроку (в 1 гр – після ГД сесій, 2 гр – впродовж 10 днів на місяць). Після терапії з Карнівітом через 1 міс аналізували динаміку цитокінів.

Всі пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні, яке виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Протокол № 10 від 30.12.2021 р).

Особливості рівнів VEGF, VEGF-R, а також прозапальних цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою ІФА на «SunRise TouchScreen» з використанням тест-систем IBL International (ФРН); межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 20 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично за допомогою пакета програм «MedCalc» та «MedStat»; використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Wilcoxon–Mann–Whitney. Достовірною вважали різницю при $p<0,05$. Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Кендалом та/або Спірменом використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Результати. У хворих на ХХН ВД ст. виявили високі сироваткові рівні VEGF, середні показники якого достовірно відрізняються від таких у здорових донорів ($p=0,006$); показано достовірне підвищення цього медіатора у осіб, що лікувались методами як ГД, так і ПД (відповідно, $p=0,002$ та $p=0,007$). Лікування з використанням Карнівиту призводило до достовірного зниження цього фактору росту до норми (рис. 1).

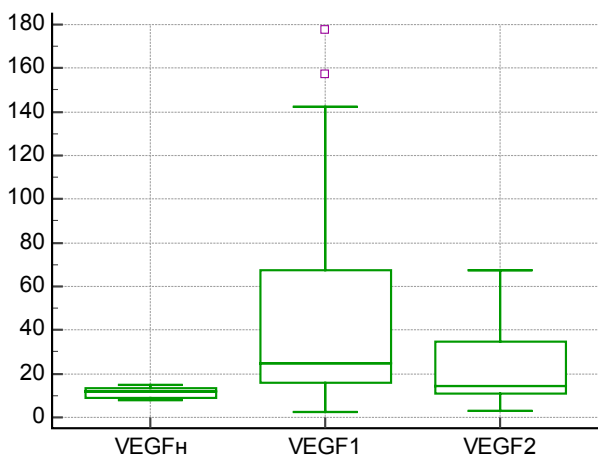


Рис. 1. Середні сироваткові рівні VEGF у здорових референтної групи (VEGFн), хворих на ХХН ВД до та після курсу терапії (VEGF1 і VEGF2).

Середні сироваткові рівні рецепторів до VEGF у обстежених хворих перевищують норму не тільки до, але і після лікування (рис. 2). Ці показники у хворих як ГД, так і ПД-груп відрізняються від нормальних ($p < 0,001$), але при ПД-лікуванні вони достовірно нижчі ($p = 0,045$).

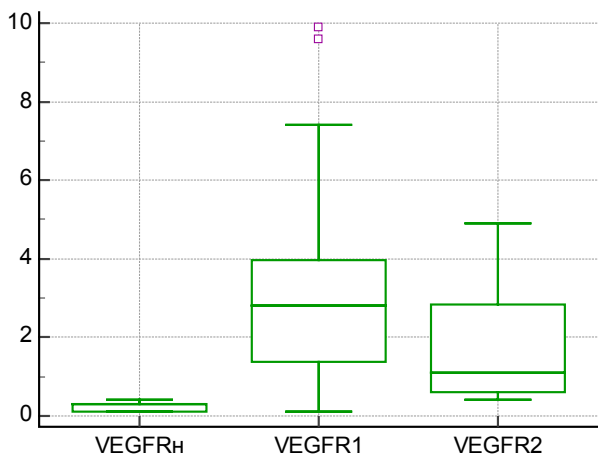


Рис. 2. Середні сироваткові рівні VEGF-R у здорових референтної групи (VEGFRн), хворих на ХХН ВД до та після курсу терапії (VEGFR1 і VEGFR2).

В динаміці лікування з Карнівітом продемонстровано достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF (рис. 3) і VEGF-R ($p = 0,005$), середні рівні фактору росту надалі не відрізнялись від нормальних ($p = 0,098$), тоді як рецептори до нього все ж перевищували показники здорових ($p < 0,001$). Достовірної динаміки VEGF (рис. 3) і VEGF-R ($p = 0,511$) у ПД-хворих не було; незважаючи на це, середні показники першого не відрізнялись від здорових ($p = 0,160$) з достовірно підвищеними – VEGF-R ($p = 0,028$).

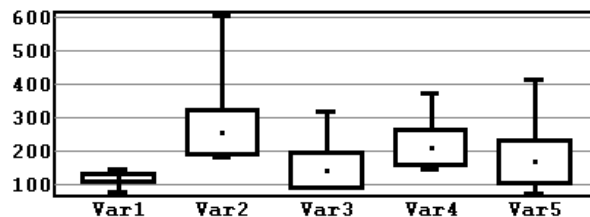


Рис. 3. Середні рівні VEGF у здорових донорів (Var 1) та ГД- (Var 2 і 3) і ПД-пацієнтів (Var 4 і 5) до та після курсу лікування.

Отже, продемонстроване після курсу терапії зниження рівнів VEGF у всіх хворих на ХХН (див. рис. 1) достовірне за рахунок позитивної динаміки у пацієнтів 1 гр. (див. рис. 3).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF та рецепторами до нього у обстежених пацієнтів як до (рис. 4), так і після проведеного лікування (рис. 5).

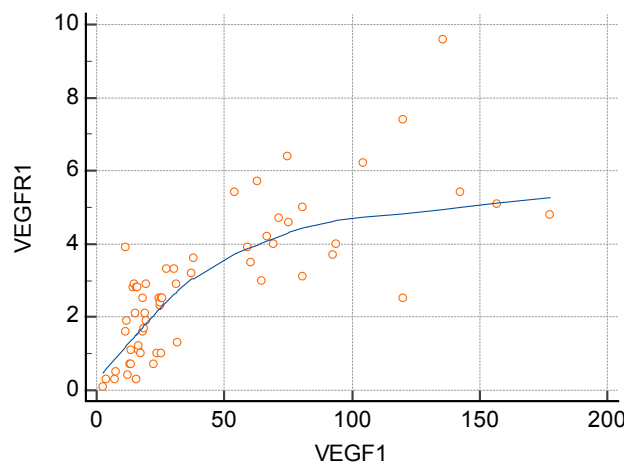


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF (VEGF1) та рецепторами до нього (VEGFR1) до лікування.

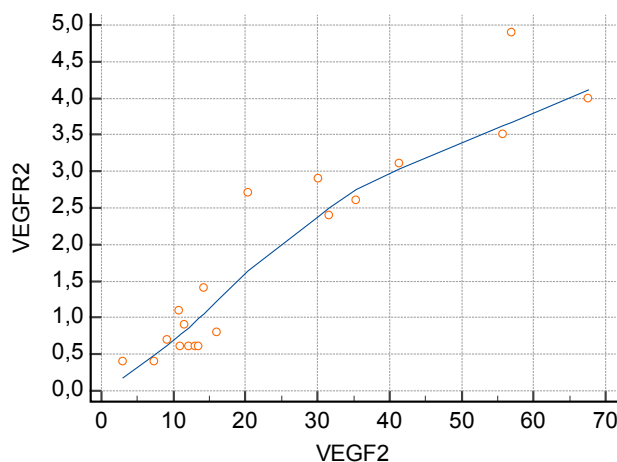


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF (VEGF2) та рецепторами до нього (VEGFR2) після лікування.

Нашими попередніми дослідженнями виявлено високі показники прозапальних цитокінів крові у діалітичних пацієнтів, що підтверджує їх важливу роль в підтриманні хронічного запалення і корелює з даними інших авторів [3, 4, 18].

Проведений аналіз кореляційних зв'язків (коефіцієнт Спірмена) між сироватковими прозапальними цитокінами (TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1) і VEGF з рецепторами до нього у хворих на ХХН ВД ст. У разі аналізу всіх хворих продемонстровано лише тенденцію до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R (рис. 6-7), інші зв'язки не виявлено.

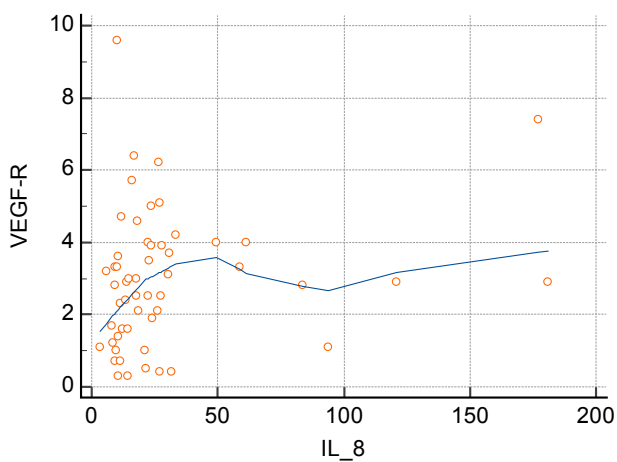


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF-R у хворих на ХХН ВД ст.

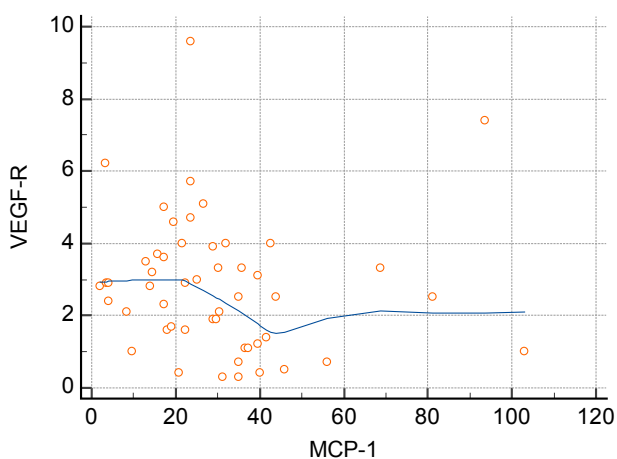


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові MCP-1 та VEGF-R у хворих на ХХН ВД ст.

Аналіз залежно від типу діалітичної терапії показав, що у пацієнтів 1 гр. існує прямий зв'язок між IL-8 та VEGF і VEGF-R (рис. 8-9), а в 2 гр. – зворотній між MCP-1 та VEGF-R (рис. 10). Тобто, виявлена тенденція у всіх хворих пояснюється достовірними зв'язками у пацієнтів з ГД або ПД-терапією.

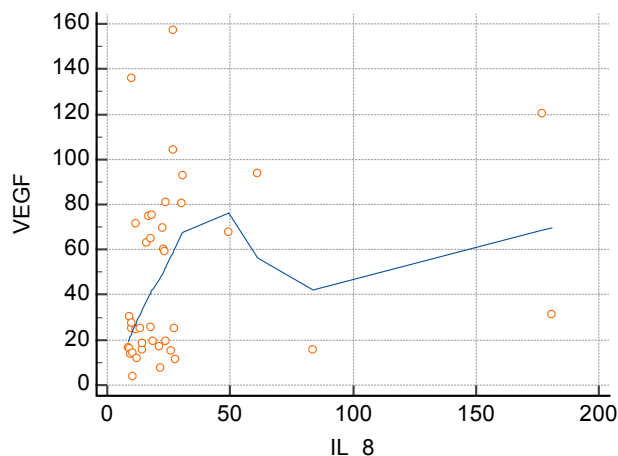


Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF у ГД-хворих.

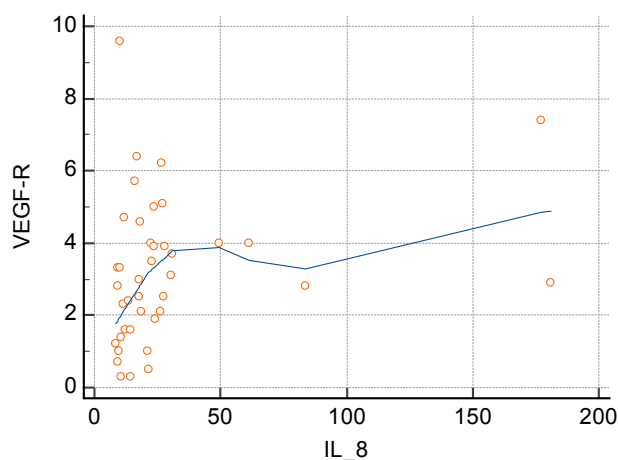


Рис. 9. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF-R у ГД-хворих.

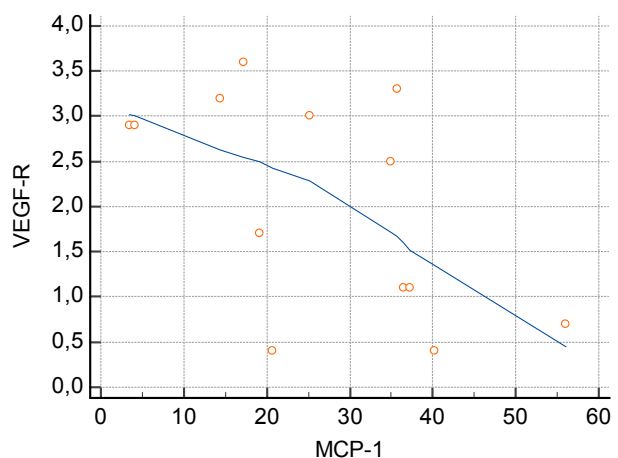


Рис. 10. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові MCP-1 та VEGF-R у ПД-хворих.

Після лікування з використанням Карнівіту в 1 гр. зберігається кореляція між сироватковими рівнями IL-8 та VEGF-R (0,782, $p=0,01$) та між VEGF і VEGF-R (0,770, $p<0,0001$); в 2 гр. – між VEGF і VEGF-R (0,829, $p=0,03$). В динаміці лікування не виявлено інших кореляційних зв'язків між дослідженими цитокінами при використанні як ГД-, так і ПД-терапії.

Обговорення. Таким чином, виявлено високий рівень VEGF та рецепторів до нього VEGF-R в сироватці крові хворих на ХХН, і це узгоджується з даними інших дослідників [14-16]. Існують публікації, в яких високий рівень фактору росту судин у хворих з ХХН пояснюють лише високою артеріальною гіпертензією [19]. Відомо, що він є ангіогенним фактором, який індукує проліферацію клітин ендотелію та судинну проникливість, сприяє міграції макрофагів як факторів прогресування атеросклерозу та хронічного запалення.

За даними Yuan Jiangzi, рівні VEGF і VEGF-R в циркуляції корелюють з біомаркерами запалення і підвищують смертність від усіх причин, підвищений рівень VEGF-R-1 збільшує ризик смертності у пацієнтів із запаленням [17].

Дискусійним є питання використання терапевтичних можливостей VEGF. Так, в експерименті у свиней з ХХН терапія VEGF – ELP-VEGF індукувала прогресивне відновлення ШКФ, що супроводжувалося покращенням щільності БМ, зменшенням альбумінурії ($p < 0,05$) та креатиніну (160 ± 10 проти 202 ± 16 мкмоль/л, $p < 0,05$). Накопичення VEGF-експресуючих макрофагів M2 в нирковій паренхімі може сприяти покращенню стану БМ та ниркової гемодинаміки після лікування ELP-VEGF при ХХН. Ці результати свідчать про те, що модуляція макрофагів до високоангіогенного фенотипу M2 може бути важливим механізмом відновлення нирок після терапії ELP-VEGF при ХХН [20].

Шкідливі ефекти VEGF були продемонстровані при атеросклерозі, які були частими ускладненнями у хворих на ХХН. Важлива роль і рецепторів – VEGF-R у разі прогресування атеросклерозу завдяки здатності активувати макрофаги до продукції прозапальних цитокінів; цей рецептор є причиною таких патологій як гіпертензія та ниркова дисфункція при еклампсії [21].

Тому, хоча введення VEGF або нових препаратів, які його активують, може покращити стан хворих на ХХН та впливати на гальмування її прогресування, буде необхідний ретельний моніторинг у пацієнтів з діабетом, атеросклерозом або сепсисом [22].

У хворих на ХХН VД ст. VEGF не мав достовірних кореляційних зв'язків з прозапальними медіаторами імунітету (TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1) ($p > 0,05$); існує тенденція до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R. В той же час, у ГД-пацієнтів виявлено прямий зв'язок між рівнями IL-8 та VEGF і VEGF-R, а у ПД – зворотній між MCP-1 та VEGF-R. Тобто, виявлена тенденція у всіх хворих пояснюється достовірними зв'язками у пацієнтів з ГД або ПД-терапією. Можна вважати, що прозапальний IL-8 у разі використання ГД стимулює продукцію судинного фактору росту та рецепторів до нього, тому високий рівень цього

хемокіну виступає предиктором подальшої ендотеліальної дисфункції та порушень серцево-судинної системи, що підтверджують публікації щодо високого рівня сироваткового рівня VEGF-R як незалежного фактора ризику смертності у разі хронічної ниркової недостатності [16].

Важливим результатом використання Карнівіту вважаємо не тільки зниження рівнів прозапальних IL-6 та IL-8, але й достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF і VEGF-R, після курсу терапії середні рівні фактору росту судин не відрізнялись від норми як у ГД, так і ПД-груп. Це привертає особливу увагу, тому що, за даними дослідників, високий рівень циркулюючого VEGF-A асоціює з ризиком прогресування ХХН [14, 17], і вплив на ангіогенні фактори може бути важливим терапевтичним напрямком для таких хворих.

Висновки:

Виявлено високі рівні VEGF і рецепторів до нього в крові як ГД-, так і ПД пацієнтів ($p = 0,002$ та $0,007$) з позитивним кореляційним зв'язком між ними ($p = 0,010$).

Лікування ГД пацієнтів з використанням Карнівіту достовірно знижує сироваткові рівні VEGF та рецепторів до нього зі збереженням кореляції між сироватковими рівнями VEGF-R з IL-8 ($p = 0,01$) та VEGF ($p = 0,01$). У ПД хворих після терапії Карнівітом середні рівні VEGF не відрізнялись від норми і мали прямий кореляційний зв'язок з рецепторами до нього ($p = 0,03$).

Зниження показників VEGF в крові зі збереженням нормального балансу між цим фактором росту та рецепторами до нього після терапії Карнівітом у пацієнтів з ХХН VД ст. вважаємо позитивним впливом для гальмування запалення та прогресування ендотеліальної дисфункції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Вікторія Дріяєвська: концепція та дизайн імунологічного дослідження, статистичний аналіз імунологічних результатів, написання статті;

Ірина Дудар: концепція та дизайн обстеження хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних даних;

Ірина Шифріс: відбір і курація пацієнтів, збір та аналіз клінічних і лабораторних даних, написання частини статті;

Тетяна Порошина: дослідження сироваткових рівнів VEGF і формування бази імунологічних даних;

Вікторія Савченко: дослідження сироваткових рівнів прозапальних цитокінів;

Галина Кононова: аналіз літературних джерел щодо сучасних даних про VEGF та написання частини вступу.

Література (References):

1. *Cobo Gabriela, Lindholm Bengt, Stenvinkel Peter.* Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(3):35–40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
2. *Nowak Kristen L, Chonchol Michel.* Does Inflammation Affect Outcomes in Dialysis Patients? *Semin Dial.* 2018;31(4):388–397. doi:10.1111/sdi.12686.
3. *Hendri Susilo, et al.* The role of plasma interleukin-6 levels on atherosclerotic cardiovascular disease and cardiovascular mortality risk scores in ESRD patients with chronic kidney disease. *J Pers Med.* 2022;12(7):1122. doi:10.3390/jpm12071122.
4. *Shifris IM, Dudar IO, Driianska V Ie, Shymova AIu.* Aktyvatsiia khronichnoho zapalennia ta komorbidnist u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii, yaki likuiutsia postiinym ambulatornym perytonealnym dializom. *Medychni perspektyvy.* 2020;25(2):108-118. doi:10.26641/2307-0404.2020.2.206381. [In Ukrainian].
5. *Hénaut Lucie, Massy Ziad A.* New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(4): 543-48. doi:10.1093/ndt/gfx379.
6. *Hua Su, ChunTao Lei, Chun Zhang.* Interleukin 6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease. *Front Immunol.* 2017;8:405-12. doi:10.3389/fimmu.2017.00405.
7. *Rios Danyelle Romana Alves, Pinheiro Melina Barros, Wander Valadares de Oliveira Junior, et al.* Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Dis Markers.* 2017;9678391. doi:10.1155/2017/9678391.
8. *Wasilewska A, Zoch-Zwierz W.* Glucocorticoid receptor and vascular endothelial growth factor in nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica.* 2006;95(5):587-593. doi:10.1080/08035250500459725.
9. *Watanabe T.* Is vascular endothelial cell growth factor (VEGF) involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy? *Nephrology.* 2007;12(3):27.
10. *Logue OC, McGowan JW, George EM, Bidwell GL.* Therapeutic angiogenesis by vascular endothelial growth factor supplementation for treatment of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25(5):404-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000256.
11. *Tao Y, Kim J, Yin Y, Zafar I, Falk S, et al.* VEGF receptor inhibition slows the progression of polycystic kidney disease. *Kidney International.* 2007;72(11): 1358-1366. doi :10.1038/sj.ki.5002550.
12. *Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS.* The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2004;65(6):17. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x.
13. *Kang Duk-Hee, Johnso Richard J.* Vascular endothelial growth factor: a new player in the pathogenesis of renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(1): 43-49. doi: 10.1097/00041552-200301000-00008.
14. *Anderson Christopher EL, Lee Hamm, Gem Batuman, Damodar R. Kumbala, Chung-Shiuan Chen, et al.* The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *Nephrology.* 2018;19:117. doi:10.1186/s12882-018-0909-2.
15. *Makled AF, Salem EH, El-Khayat AH, Emara MM, El Shohady SI.* Interleukin-18 and vascular endothelial growth factor as predictors for end-stage renal disease. *Menoufia Med J.* 2017;30:1014-21. doi:10.4103/mmj.mmj_352_17.
16. *Guo Q, Carrero JJ, Yu X, Barany P, Qureshi AR, et al.* Associations of VEGF and its receptors sVEGFR-1 and -2 with cardiovascular disease and survival in prevalent haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11):3468–73. doi:10.1093/ndt/gfp315.
17. *Yuan Jiangzi, Guo Qunying, Qureshi Abdul Rashid, Anderstam Bj rn, Eriksson Monica, et al.* Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR-1) are associated with inflammation and mortality in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 (9): 2356-63. doi:10.1093/ndt/gft256.
18. *Chen Teresa K, Estrella Michelle M, Appel Lawrence J, et al.* Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(3):561–563. doi:10.1093/ndt/gfaa260.
19. *Kim SH, Jung YJ, Kang KP, Lee S, Park SK, Kim NH, Kim W.* Decreased serum level and increased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in chronic kidney disease patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2013. 32. P. 66–71. doi:10.1016/j.krcp.2013.05.001.
20. *Engel Jason Edward, Guise Erika, Williams Maxx, Bidwell Gene, Chade Alejandro.* VEGF Therapy Shifts Macrophage Phenotype and Improves Renal Recovery in Chronic Kidney Disease. *The FASEB Journal Physiology.* 2019;33(S1). doi:10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.863.12.
21. *Havrylenko T.Y., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N.* Sosudystii endotelialnyi faktor rosta v klynyke vnutrennykh zaboлевanyi y eho patohenetycheskoe znachenye. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2011;4:87. Available from: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2011/04/14_4_2011.pdf. [In Ukrainian].
22. *Doi Kent, Noiri Eisei, Fujita Toshiro.* Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;1:122-8. doi:10.2174/157016110790226606.



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. Susla, O. Bushtynska, I. Yakubyshyna, L. Logoyda,
K. Symko, I. Mysula**

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.09

The potential mechanisms of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Citation:

Susla O, Bushtynska O, Yakubyshyna I, Logoyda L, Symko K, Mysula I. The potential mechanisms of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.09.

Article history:

Received October 15, 2022

Received in revised form

November 14, 2022

Accepted November 18, 2022

Abstract. *Based on current literature data, the important potential role of calciprotein particles, matrix vesicles, and extracellular matrix degradation in cardiovascular calcification mechanisms in chronic kidney disease (CKD) can be confirmed. The involvement of advanced glycation end products, insulin resistance, microRNAs, iron metabolism disorders, fluid overload, and hemodialysis treatment in these processes is discussed. It was concluded that the above potential mechanisms of ectopic calcification, which are being actively explored, are directly or indirectly related to endothelial damage/dysfunction and metabolic disturbances in the nitric oxide system. It was concluded that further thorough scientific investigations and close collaboration between clinical and experimental nephrologists are useful to optimize programs for the early detection of cardiovascular calcification, develop new effective therapeutic strategies, and improve the prognosis of CKD patients.*

Key words: *chronic kidney disease, cardiovascular calcification, calciprotein particles, matrix vesicles, hemodialysis, endothelial dysfunction.*

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

© O. Susla, O. Bushtynska, I. Yakubyshyna, L. Logoyda, K. Symko, I. Mysula, 2022.

Correspondence should be addressed to Oleksandr Susla: oleksandrsusla@ukr.net



© Сусла О. Б., Буштинська О. В., Якубишина І. Г., Логойда Л. С., Симко К. Є., Мисула І. Р., 2022

УДК: 616.12/14-003.84:616.61-036.12-06

О. Б. Сусла, О. В. Буштинська, І. Г. Якубишина, Л. С. Логойда, К. Є. Симко, І. Р. Мисула

Потенційні механізми кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на хронічну хворобу нирок

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль, Україна

Резюме. Узагальнення даних літератури дозволяють на сьогодні стверджувати про важливу потенційну роль частинок кальційпротеїну, везикул матриксу та деградації позаклітинного матриксу в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок (ХХН). Дискутується залучення до цих процесів кінцевих продуктів глікування, інсулінорезистентності, мікроРНК, порушення метаболізму заліза, перевантаження рідиною та гемодіалізного лікування. Підкреслено, що зазначені потенційні механізми ектопічної кальцифікації, які активно досліджують, прямо чи опосередковано пов'язані з ушкодженням/дисфункцією ендотелію, розладами метаболізму в системі оксиду азоту. Зроблено висновок про доцільність проведення подальших ґрунтовних наукових досліджень, тісної співпраці фахівців клінічної та експериментальної нефрології з метою оптимізації програм ранньої діагностики кардіоваскулярної кальцифікації, впровадження нових ефективних терапевтичних стратегій та покращення прогнозу у хворих на ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кардіоваскулярна кальцифікація, частинки кальційпротеїну, везикули матриксу, гемодіаліз, ендотеліальна дисфункція.

Introduction. It has been established that cardiovascular calcification is a critical complication of chronic kidney disease (CKD), an independent predictor of general and cardiovascular mortality, and a component of mineral and bone disorder syndrome (CKD-MBD). According to modern ideas, in patients with CKD, the implementation of both traditional and non-traditional risk factors, associated with a kidney function decline and dialysis treatment, initiates the processes of cardiovascular calcification, mainly by active mechanisms [1-3]. Many other interesting ways of formation and progression of cardiovascular calcification in CKD are currently widely discussed in scientific circles, and this review is devoted to their coverage and analysis.

Calciprotein particles and matrix vesicles. The scientific studies of recent years convincingly show that, in addition to the traditional mechanisms associated with endothelial damage/dysfunction and the osteoblastic transformation of vascular smooth muscle cells, passive calcification are closely associated with the interaction of calciprotein particles and matrix vesicles, can play an important role in the processes of cardiovascular calcification in CKD [1].

Protein-binding uremic toxins and hyperphosphatemia initiate the processes of calcification of the medial layer of arteries by active mechanisms, moreover, these compounds reduce the mineralization of osteoblasts and inhibit the release of extraosseous deposits of calcium and phosphate crystals [1-4]. Several local and systemic calcification inhibitors, including the Klotho secretory protein, matrix Gla protein (MGP), osteopontin, osteoprotegerin, fetuin-A, vitamin K, pyrophosphate and magnesium counteract the formation of vascular calcification [5-7]. The calciprotein particles, specifically, the calciprotein monomer and low-density lipoprotein particle, are a solid phase of calcium-phosphate compounds [8]. Interacting with fetuin-A and MGP, the calciprotein particles acquire, as a rule, a spherical shape [9]. Such calciprotein particles (primary forms) can be purified by the liver through the scavenger receptor A, which is expressed in its endothelial cells [8]. In the case of unregulated or insufficient fetuin-A or MGP levels, the primary forms of calciprotein particles are converted into secondary forms (crystallization nuclei) of the calciprotein particles that are not excreted by the liver. The primary calciprotein particles have a rounded shape with a diameter of 60-75 nm, and consist mainly of amorphous calcium phosphate, which is represented as a colloid. The secondary calciprotein particles include calcium hydroxyapatite, which is formed due to the crystallization of calcium phosphate, resides in the nucleus, and has a diameter of 120-150 nm. It is believed [1] that the cysteine-like domain D1 of fetuin-A promotes binding to the cal-

Oleksandr Susla
oleksandrsusla@ukr.net

cium phosphate, preventing its growth, aggregation and precipitation. Compared to the primary forms of the calciprotein particles, the secondary forms have a lower content of fetuin-A, a lower surface charge, and a higher content of the apolipoproteins. Therefore, a significant number of the secondary calciprotein particles directly damages the endothelium, deepens the vascular calcification by attracting (activation of Toll-like type 4 receptors) the inflammatory cells, in particular the macrophages, induces the oxidative stress (OS) and modulates the activity of tumor necrosis factor- $(\text{TNF-}\alpha)$ [10]. Accumulated secondary calciprotein particles are deposited in the extracellular matrix and enhance ectopic calcification. It has been shown that an insufficient level of the serum calcification inhibitors is a predictor of vascular calcification [11]. Yamada et al. [12] have determined that the dietary restriction in CKD promotes insufficient formation of the calcification inhibitors, which correlates with the more pronounced vascular calcification. In addition, Chen et al. [11] have proved that the transformation of primary forms of the calciprotein particles into the secondary forms is accelerated in patients with CKD, and this transformation is probably related to the calcification of arterial media. A post-hoc analysis of a large-scale EVOLVE study [13] has shown that a shorter conversion time of the calciprotein particles is a predictor of mortality in CKD patients, who were taking calcimimetics. Moreover, the clinical consequences of vascular calcification in CKD reliably depend on the variability of primary and secondary forms of calciprotein particles [14]. In patients, who were treated with haemodialysis (HD) and who stopped taking calcimimetics for more than 12 months, had increased concentrations of intact parathyroid hormone (PTH) and crystalline calciprotein particles in serum [14]. In these individuals, the annual mortality rate was 19%. It should be noted, that quantitative change of calciprotein particles is associated with vascular calcification in patients with CKD [1]. Based on the above-indicated information, the transformation of calciprotein particles may play a critical role in the mechanisms of vascular calcification in CKD, so further research, according to Hou et al. [1], should be concerned with the study of the effects of modulation of their primary forms.

Matrix vesicles must be actively involved in the processes of vascular calcification in CKD, which is gradually released after the deposition of secondary calciprotein particles in the extracellular matrix [15]. Matrix vesicles are a subset of extracellular vesicles enclosed in a double membrane and consist of phosphatidylserine and annexin [1, 15]. Various cells release vesicles into the extracellular environment to inhibit cellular apoptosis [16]. Vascular hematopoietic cells, such as endothelial progenitor cells, monocytes, platelets and red blood cells, release extracellular vesicles. These extracellular vesicles interact with endothelial cells and induce endothelial dysfunction (ED) through the activation of free-radical processes,

the accumulation of intercellular adhesion molecules, in particular ICAM-1 and other chemokines [1]. In the medial layer of the arteries, excess phosphates enter the smooth muscle cells by endocytosis, and the calcium, which is released with lysosomes, activates osteogenic expression and secretes matrix vesicles to the extracellular environment [1]. In patients with CKD, hyperphosphatemia and extraosseous calcium penetrate the vascular smooth muscle cells, later induce the intracellular OS and endothelial reticular stress [17]. The OS increases the release of calcium and phosphate into the extracellular space through the matrix vesicles. It is known that in CKD, matrix vesicles contain less fetuin-A and Gla-rich proteins (GRP) and these vesicles are closely associated with a high degree of extraosseous mineralization [1]. In addition, it has been investigated that the extracellular vesicles in the serum of patients with CKD are prone to vascular calcification, since they carry a higher percentage of the markers associated with the calcification, in particular, the GRP [18]. Since hyperphosphatemia and unregulated calcium deposition directly activate vascular calcification, it is necessary to determine the character of further interventions aimed at the interaction of calciprotein particles and matrix vesicles, in order to prevent ectopic calcification in CKD conditions.

Degradation of extracellular matrix. It is believed [5, 19] that the degradation of the extracellular matrix, its rigidity, the connection of the extracellular matrix with competent cells, affect the cellular response in the process of vascular calcification. Data are provided [20] that lysosomal proteases – cathepsins – are actively involved in the degradation of the extracellular matrix, play a crucial role in various conditions that include such large biological systems as autoimmune diseases, heart recovery, cardiomyopathy, heart valve disease and atherosclerosis. Inhibition of cathepsin S can be an important tool to reduce cardiovascular risk, reduce inflammation activity and the formation of cardiovascular calcification in patients with CKD [20]. Moreover, the extracellular matrix can determine the signaling, mediator, and regulatory mechanisms of phenotypic cell transformation in CKD [19]. Increasing the stiffness of the extracellular matrix promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells, with the cytoskeleton playing an integrating role in this process [19]. The interaction of extracellular vesicles with abnormal collagen leads to the appearance of microcalcifications in the cover of the atherosclerotic plaque [15]. The matrix vesicles, just as the calcified extracellular vesicles, become the nucleus of calcification in the extracellular space of the tissues of the cardiovascular system [15]. Typically, the collagen degradation contributes to the accumulation of calcified extracellular vesicles in damaged cells [5, 15, 16]. Research on the synergistic effect of extracellular vesicles and matrix vesicles on the mechanisms of vascular calcification and bone mineralization is in an active phase [1], their solution will obviously be able to form the basis for the development of new therapeutic

strategies within the framework of the CKD-MBD. It is also interesting the matrix vesicles, regardless of their origin, reach the vessel matrix as circulating nuclear complexes and the formation of hydroxyapatite crystals in these vesicles is clearly associated with the balance of procalcifying factors and inhibitory agents [16].

Advanced glycation end product accumulation and insulin resistance. Of considerable interest today is the study of the pathogenetic role of advanced glycation end products (AGEs) and insulin resistance (IR) in the mechanisms of cardiovascular calcification in CKD [21-25]. The metabolic factors, primarily hyperglycaemia, are assigned a leading (inducing) role in the development of chronic micro- and macrovascular lesions [26] with further deepening of ED and progression of cardiovascular complications. Enhanced production of reactive oxygen species (ROS) by competent cells [27] in violation of carbohydrate metabolism is considered the main stage in the formation of cardiovascular diseases. According to the Brownlee theory [28], hyperglycaemia triggers a whole cascade of biochemical transformations that lead to damage in the vascular wall – the polyol pathway of glucose transformation into sorbitol and protein kinase C is activated, AGEs are formed, and free radical processes are intensified. Since glucose metabolism by a polyol mechanism occurs mainly in those organs and tissues that do not require the presence of insulin to move glucose into cells (nerve endings, retinal vessels, pericytes, renal interstitium cells and, importantly, the vascular endothelium), sorbitol accumulates in them due to this, which is an osmotically active substance [29]. This, in turn, causes the insufficient formation of antioxidants glutathione and tocopherol, preventing the generation of nitric oxide (NO) (due to the depletion of NADPH coenzyme). In diabetes mellitus (DM), activation of protein kinase C increases the permeability of the vascular wall, accelerates the processes of fibrosis and sclerosis of tissues, activates lipid peroxidation, and disrupts intraorgan hemodynamics. The excess formation of AGEs in long-term hyperglycaemia changes the structure and metabolism of the main proteins of the body (collagen, myelin, etc.). Scientists emphasize [27] that, the accumulation of glycated collagen in the myocardium can contribute to its increased stiffness. It is important, that AGEs are quite stable molecules, that accumulate in tissues and vessel walls [29]. The glycation of collagen can lead to structural deficiencies, consisting in deterioration of collagen cross-linking, increased matrix and tissue stiffness, inhibition of matrix transformations, disruption of cell-matrix interaction, as well as reduction of collagen fibril slip [30]. In addition to the structural changes, glycated proteins can be ligands for the multiligand receptor to AGEs (RAGE) [3, 25].

The spectrum of pathological effects of AGEs is broad: 1) by binding to the proteins of the basal membrane of blood vessels, they change its configuration and increase the permeability to proteins and other

components of plasma; 2) reduce the activity of the metabolism enzymes of the basal membrane of blood vessels, which leads to its thickening; 3) interacting with the receptors of macrophages and endothelium of blood vessels AGEs, increase the synthesis of cytokines (TNF- α , interleukin-1 (IL-1), growth factors), which, in turn, activate the processes of cell proliferation/hyperplasia (fibroblasts, smooth muscle, endothelial, etc.); 4) activate platelet aggregation [3, 22, 31]. In addition, AGEs affect lipid metabolism by promoting the oxidation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) and other atherogenic lipoproteins. It is proved [29] that in patients with DM, AGEs are involved in the development of arterial hypertension, and its manifestation, violates the adequate sensitivity of the vessel wall to the influence of vasodilator substances, in particular NO. The formation of AGEs is irreversible, which explains the progression of micro- and macrovascular complications, even under conditions of sufficient compensation for carbohydrate metabolism [31].

AGEs, as generally recognized uremic toxins, are actively involved in the development of dysfunction of vascular smooth muscle cells, transforming their contractile phenotype to a secretory one [3]. The accumulation of AGEs is an integral mechanism of abnormal proliferation, migration, aging, apoptosis and calcification of smooth muscle cells in CKD [3]. Indeed, the interaction between AGEs and RAGE induces *in vitro* proliferation of rat vascular smooth muscle cells, as a function of time and dosage, by increasing the ROS production [32], followed by activation of the kappa β (NF- $\kappa\beta$) nuclear transcription factor system and the MAPK protein kinase pathway [3]. In addition, vascular smooth muscle cell proliferation is inhibited in homozygous RAGE-null mice compared to the *wild-type* animals [33]. In mice of the C57BL/6 line, the blockade of ligand binding to RAGE (through the introduction of soluble RAGE) is accompanied by a decrease in the proliferation of vascular smooth muscle cells [33]. Interestingly, the circulating levels of soluble RAGE in CKD are reduced in patients with aortic valve calcifying stenosis and vascular calcification [25]. In obese rats on the DM model, blocking the RAGE/ligand interaction inhibited the proliferation of vascular smooth muscle cells and the formation of neointima after arterial balloon injury [3]. In mice, ApoE-/- RAGE activation is closely related to aortic calcification in diabetes [34]. In this way, the AGE-RAGE axis can affect smooth muscle cell proliferation in vascular uraemia. Activation of RAGE with AGEs causes migration of smooth muscle vascular cells of rats, humans, and rabbits [3] and is associated with high expression of matrix metalloproteinases-2 and -9. In addition, the induction of endoplasmic reticulum stress through RAGE activation plays a key role in vascular smooth muscle cell apoptosis [35].

Recently, Belmokhtar et al. [25] have shown that enhanced RAGE signaling is a key (modulation of the

sodium-phosphate cotransporter PiT-1) mechanism for arterial media calcification in experimental animals in CKD. RAGE activation inhibits gene expression of smooth muscle cells by inhibiting the transactivating function of myocardin and is accompanied by the osteogenic differentiation of smooth muscle elements of the vascular wall [36]. In addition, *in vitro* results indicate that the induction of NADPH-oxidase by AGEs is involved in RAGE-dependent vascular calcification [3]. In experiments on mice, ApoE^{-/-} RAGE-induced NADPH-oxidase contributed to the progression of atherosclerosis, intima calcification and the artery media [3]. In rats with DM, AGEs inhibitors prevented the development of vascular calcification [37]. Moreover, under these conditions, the acceleration of diabetes-associated vascular calcification processes was also prevented by antioxidants. The use of *high cut-off-dialysis* membranes, characterized by high clearance of removal of inflammatory mediators and AGEs is important and it can reduce dysfunction of vascular smooth muscle cells, and thus, slow the progression of vascular remodeling in HD patients [21, 38].

The following factors are important in the mechanisms of IR formation in CKD: 1) anemia; 2) PTH; 3) 1.25 (OH)₂ D₃ (calcitriol); 4) protein- or ketoacid analogues; 5) guanidine substrates; 6) exercise; 7) acidemia; 8) dyslipidemia; 9) chronic inflammation (adipocytokine, adiponectin); 10) renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); 11) fibroblast growth factor-23 (FGF-23); 12) ghrelin; 13) uremic toxins [23]. IR occurs in the early stages of CKD, it is observed in 90% of patients with type 2 DM [31]. The degradation of *insulin receptor substrate 1* (IRS-1) – substrate-1 to the insulin receptor has been proven to be a key molecular mechanism of IR in CKD [39]. High levels of insulin in the blood promotes the proliferation of vascular smooth muscle cells, increases the activity of the sympathetic nervous system, activates the RAAS, increases the sodium retention in the renal tubules [23, 39]. IR is a trigger for the disorders of carbohydrate (induction of hyperglycaemia) and lipid (increase in the content of triacylglycerols (TG), LDL cholesterol, decrease in high-density lipoprotein cholesterol) metabolism, hemodynamic disorders, hemostasis disorders, development of hyperglycaemia [29, 40].

The formation of insulin sensitivity disorders precedes (15 years or more) the development of type 2 DM, so it can be a predictor of this disease [23, 29]. In the experimental research [41], a defect in the insulin-stimulated glucose intake was demonstrated due to a decrease in the translocation of glucose transporters, in particular the GluT-4, which is responsible for the insulin-stimulated glucose uptake by the muscles, including cardiomyocytes. This condition is accompanied by ATP deficiency, and hypoxia of tissues, which arise because the necessary amount of glucose is unable to be transported in the mitochondria due to a defect in its transporters. It is believed [29] that one of the triggering mechanisms of the IR is the

increased expression of TNF- α , which reduces the activity of insulin receptor tyrosine kinase and tyrosine phosphorylation of IRS-1; under these conditions, GluT-4 remains intact. In addition, in the development of IR syndrome, a reduced number of the receptors to insulin is also important, due to the direct activity of TNF- α at the level of fat and muscle tissues [39]. There are hypotheses about the genetic predisposition to IR [31], about the involvement of mediators such as leptin, adiponectin, resistin, free fatty acids and TG in the formation of insulin sensitivity disorders [23, 29, 31, 41]. The important thing is that IR indirectly inhibits the production and/or bioavailability of NO, and contributes to the impaired endothelial function and activation of vasoconstrictor agents [23].

The notion of mechanisms for the development of ED in the context of the IR still remains debatable. Some researchers indicate that ED is a consequence of the influence of factors characterizing IR, namely: hyperglycaemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, arterial hypertension [42], others prove that endothelial damage/dysfunction is the cause of insulin sensitivity disorders [31]. There is also a suggestion that ED and IR are closely associated conditions, in which there is a decrease in insulin-mediated endothelial-dependent vasodilation [40, 42]. ED is considered an integrated IR syndrome, contributes to its deepening, increased vascular reactivity and leads to cardiovascular complications [43].

It is noted, that in the presence of type 2 DM, hyperglycaemia and AGEs accumulation are highlighted as the major factors causing the endothelial damage/dysfunction [22, 23, 40]. The OS caused by excessive production or insufficient utilization of ROS [26], as a result of prolonged hyperglycaemia, in addition to oxidative modification of lipids, proteins and nucleic acids, induces an impaired expression of endothelial NO synthase (eNOS), thus reducing the production and bioavailability of NO [23, 40, 44]. The accumulation of AGEs causes disruption of the barrier function of the vascular wall, increases the expression of adhesive molecules, stimulates the formation of ROS, an inducible NO synthase that blocks eNOS and reduces the bioavailability of NO, leading to the deepening of ED [22, 29]. AGEs can directly inhibit antioxidant enzymes [27], which enhances free-radical processes. By interacting with appropriate monocyte and macrophage receptors, AGEs induce the expression of pro-inflammatory cytokines by these cells, which are important factors in the activation of the inflammation processes and the development of atherosclerotic damage [3, 25].

It is important that TNF- α activates transcriptional pathways, enhancing the OS and inflammation, reduces the level of GluT-4 proteins – insulin-regulated glucose transporters, which are mainly found in adipocytes, skeletal muscle and myocardium [41], which ultimately contributes to the occurrence of IR and ED. In addition, TNF- α is a chemoattractant of macrophages and

Langerhans cells, a stimulant of angiogenesis, a potential activator of monocytes, adhesion molecules, enhances phagocytosis, the production of ROS, stimulates the production of proteins of the acute phase of inflammation [24]. The pro-inflammatory mediators, in particular TNF- α , promote cell degeneration, damage the endothelium, initiate inflammatory processes in the walls of arterial vessels and their calcification [5, 6, 20, 22, 24, 45-47]. It has been proven, that the multipotent cytokine TNF- α in CKD patients, affecting the endothelium, enhances the expression of cell adhesion molecules on it, significantly reduces the formation of basal NO and induces apoptosis and differentiation of endothelial cells [3, 24, 40, 48].

It is worth noting that the uremic toxins, in particular asymmetric dimethylarginine, in patients with CKD stage 5D, are significantly associated with the diabetic nephropathy and cardiovascular diseases [3, 29, 49], and can adversely affect the reduction in the number and dysfunction of endothelial progenitor cells, induce endothelial cell aging, promote neoangiogenesis and vascular calcification [3, 4, 6, 24, 40, 50]. Under the influence of provoking factors, microvascular inflammation of the endotheliocytes occurs, and the bioavailability of NO decreases, including in cardiomyocytes, which leads to their hypertrophy, the development of interstitial fibrosis [22, 29].

Disorders of iron metabolism. In recent years, the problem of the relationship between impaired iron metabolism and cardiovascular calcification in CKD has been widely discussed in scientific circles. Neven et al. [51] believe that iron plays an important role in numerous cellular processes and the mechanisms of ectopic calcification in chronic renal dysfunction. It has been shown that in patients with non-dialysis stage CKD, the regulatory protein hepsidin correlates closely with such markers of bone and mineral metabolism as intact PTH, phosphate and 25 (OH) D (calcidiol) [52]. In non-dialysis patients, 16 weeks of iron citrate administration, in addition to improving the iron balance in the body, led to a likely decrease in the serum content of phosphate and FGF-23 [53]. In another study [54], the use of iron oxyhydroxide complex as a new non-calcium-containing phosphate binder in patients with CKD stage 5D who received chronic HD, contributed to the effective reduction of phosphate content, an increase in Klotho morphogenetic protein concentrations and a decrease in C-reactive protein concentration. It is important that the administration of iron oxyhydroxide improves (by increasing T_{50}) *serum calcification propensity* and reduces the incidence of cardiovascular complications in HD patients [55]. The efficacy and safety of iron-based phosphate binding agents in CKD-MBD has also been demonstrated in other clinical interventions [56, 57]. It has recently been found that iron citrate, affecting inflammatory mechanisms, growth factors and adhesive molecules, prevents the development of myocardial fibrosis and cardiac hypertrophy in rats with CKD [58].

The direct effects of iron on the cardiovascular calcification processes have been demonstrated *in vitro* [59, 60] and *in vivo* [61, 62]. It was found that the increased expression and ferritin heavy chain ferritin peroxidase activity prevents vascular calcification by inhibiting the osteoblast transformation of vascular smooth muscle cells [60]. In addition, the inhibition of vascular calcification of iron is also due to the prevention of apoptosis and increased autophagy [63]. These data indicate that the iron has a protective effect on calcium deposition in the vascular wall under phosphate excess. Moreover, in conditions of phosphate-induced vascular calcification, the phosphate binders containing iron completely prevent its progression [59]. It is experimentally proven [61] that excess iron prevents the activation of PiT-1 and the development of vascular calcification in CKD.

Studies by Ciceri et al. [59] have shown that iron citrate is able to influence the modification of the muscle component of the extracellular matrix, as an important mechanism of arterial stiffness and vascular calcification under conditions of CKD. Therapeutic doses of iron, in addition to blocking the formation of the osteochondrogenic phenotype of vascular smooth muscle cells and the additional deposition of acidic glycoproteins, can protect the aortic wall from the progression of fibrosis, restructuring of fibrils, blocking the intensive thickening of collagen fibrils caused by hyperphosphatemia. Interestingly, iron can also help improve the elastic structure of blood vessels by protecting the aortic wall from the progression of elastolysis, thus preventing it [2].

On the other hand, excess free iron, which is toxic, can lead to the generation of ROS, the development of OS, inflammation, ED, ectopic calcification and cardiovascular disease [51, 62]. Iron impairs osteoblastic differentiation and cell mineralization. The use of L-histidine, in addition to its active participation in haematopoiesis, is promising in terms of weakening free radical processes in the treatment of anemia in CKD [62].

microRNAs. Today, there is more and more scientific data [64-68] on the important role of microRNAs in the mechanisms of cardiovascular calcification in CKD. The results of these experimental and clinical studies have shown that microRNAs are a factor in the regulation of vascular calcification, an active participant in the processes of inflammation, ED, arterial stiffness and remodeling. *In vitro* studies indicate [65, 69] that microRNAs are critical for endothelial cell gene expression and function; microRNAs are found in atherosclerosis, cardiac hypertrophy, hypertension, coronary artery disease, DM, and inflammatory diseases. MicroRNAs control the endothelial cell senescence, angiogenesis, and vascular inflammation [69], and therefore can be targeted for therapeutic interventions on the endothelial functional activity, inflammation, and vascular remodelling.

Hemodialysis treatment. An important component of accelerating the processes of athero- and arteriosclerotic damage, cardiovascular calcification is considered to be the possible interventional effect of various methods of renal replacement therapy, in particular HD, on the mechanisms of inflammation, OS, endothelial damage/dysfunction [21, 38, 70-73]. Shifts in acid-base homeostasis and water-electrolyte disturbances associated with HD treatment may induce cardiovascular calcification in patients with CKD stage 5D. Seras et al. [74] note that the competitive combination of calcium load, progressive alkalisation of blood during the HD session, hyperphosphatemia in combination with hypomagnesemia is a “perfect storm” for the formation of vascular calcification in HD patients. The advantages in removing uremic toxins of expanded HD_x, using dialysis membranes with middle cut-off and high cut-off points over high-flow, low-flow HD or hemodiafiltration, were presented [21, 38, 75, 76]. In addition, it has recently been established that high cut-off HD reduces the serum procalcifying activity in patients treated with HD [77].

Fluid overload. Interesting and promising are the studies on the association of hydration status with the

cardiovascular calcification, general and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis and dialysis-dependent stages of CKD [78-83]. Specifically, Park et al. [81] noted that the excess extracellular fluid was likely and independently associated with coronary calcification in the dialysis patients. In a study by Mitsides et al. [82] it has been determined that the extracellular hyperhydration in HD patients is clearly associated with low-energy inflammation and ED markers, with elevated levels of cell adhesion molecules VCAM-1, IL-6, thrombomodulin, and reduced serum leptin levels reported in the group of individuals with extracellular fluid expansion. Moreover, in 2021, it had been proven, that vascular endothelial growth factor D is a new biomarker of fluid overload in dialysis patients and is characterized by the unique diagnostic and prognostic capabilities [83]. It is believed that adequate control of the body’s water sectors in the conditions of the CKD stage 5D can be one of the tools for a favorable prognosis in this category of patients.

Figure 1 provides a schematic view of the potential impact of new pathogenetic mechanisms on the processes of cardiovascular calcification in patients with CKD.

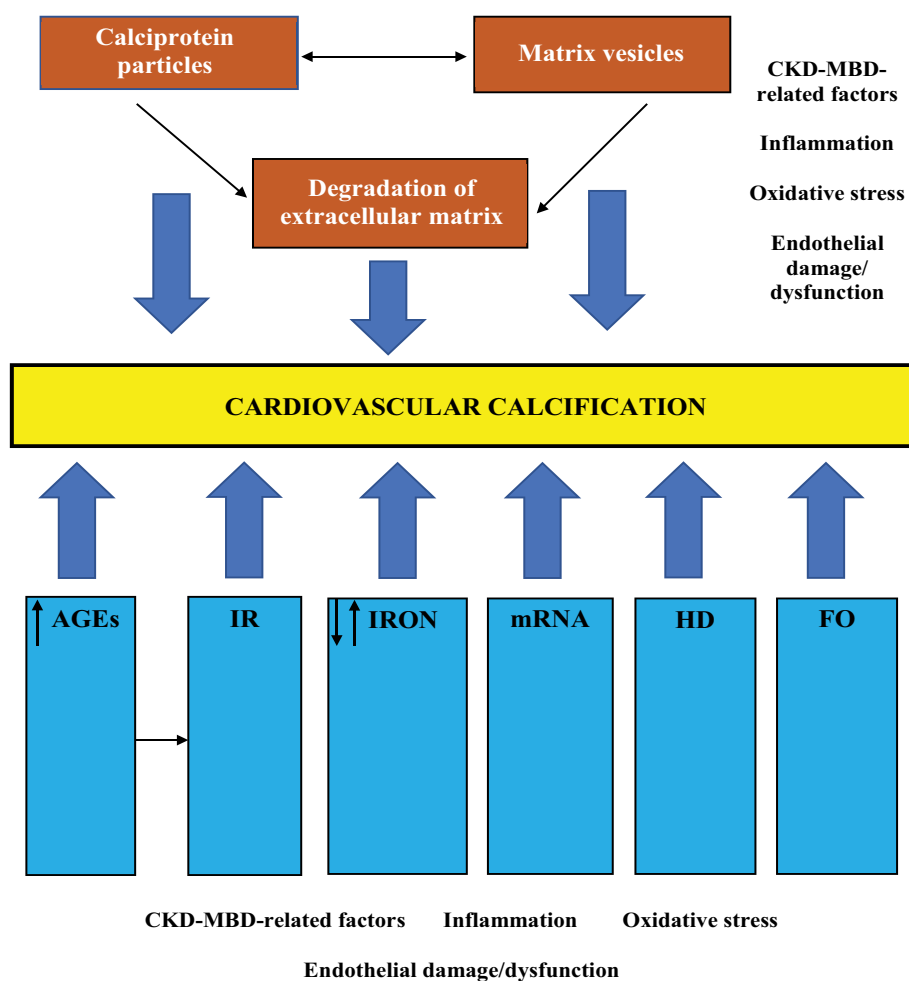


Fig 1. The potential mechanisms of cardiovascular calcification in CKD.

Notes: AGEs – advanced glycation end products, IR – insulin resistance, HD – hemodialysis, FO – fluid overload.

Conclusions. Thus, the scientific data presented in this article demonstrate once again the extreme complexity, multifaceted nature, and multifactoriality of the processes of cardiovascular calcification in CKD, with most of the pathogenetic and triggering mechanisms of this phenomenon currently under active investigation being directly or indirectly related to endothelial damage/dysfunction and metabolic disturbances in the system NO. The potential pathogenetic role of the interaction of calciprotein particles with matrix vesicles, extracellular matrix degradation, accumulation of AGEs, IR, microRNAs, HD treatment, hyperhydration in the mechanisms of development and progression of ectopic calcification in patients with CKD requires further scientific investigation, close collaboration between experts in experimental and clinical nephrology, which will ultimately allow the development of programs for early detection of this damage to the cardiovascular system, the development and implementation of new

effective therapeutic strategies, and the stratification of cardiovascular risk.

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

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

Authors contribution:

O. Susla: concept of the paper, literature search, data analysis, manuscript writing and submission, supervision;

O. Bushtynska: literature search, data analysis, preparation of the manuscript for printing;

I. Yakubyshyna: literature search, data analysis, literary editing of the manuscript;

L. Logoyda: literature search, data analysis;

K. Symko: literature search, design of the text of the work;

I. Mysula: concept of the paper, formulation of conclusions.

References:

- Hou YC, Lu CL, Zheng CM, Chen RM, Lin YF, Liu WC, et al. Emerging role of vitamins D and K in modulating uremic vascular calcification: The aspect of passive calcification. *Nutrients*. 2019; 11(1):152. doi:10.3390/nu11010152.
- Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, et al. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins (Basel)*. 2019;11(4):213. doi:10.3390/toxins11040213.
- Hnaut L, Mary A, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):218. doi: 10.3390/toxins10060218.
- Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;38(2):136-48. doi:10.1159/000351758.
- Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111.
- Susla OB, Gozhenko AI, Bergier J, Mysula IR, Shved MI, Lykhodid OM. Calcification of heart and vessels in chronic kidney disease: problems of etiology and pathogenesis. *Fiziol. Zh*. 2017;63(5):80-93. doi:10.15407/fz63.05.080.
- Disthabanchong S, Srisuwarn P. Mechanisms of Vascular Calcification in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(6):417-26. doi:10.1053/j.ackd.2019.08.014.
- Herrmann M, Schfer C, Heiss A, Grber S, Kinkeldey A, Bscher A, et al. Clearance of fetuin-A – containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res*. 2012;111(5):575-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261479.
- Pasch A, Farese S, Grber S, Wald J, Richtering W, Floege J, et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1744-52. doi:10.1681/ASN.2012030240.
- Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis*. 2016;251:404-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044.
- Chen W, Anokhina V, Dieudonne G, Abramowitz MK, Kashyap R, Yan C, et al. Patients with advanced chronic kidney disease and vascular calcification have a large hydrodynamic radius of secondary calciprotein particles. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):992-1000. doi:10.1093/ndt/gfy117.
- Yamada S, Tokumoto M, Tsuruya K, Tatsumoto N, Noguchi H, Kitazono T, et al. Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(8):F744-54. doi:10.1152/ajprenal.00017.2015.
- Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahn-Dechent W, Arampatzis S, et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. doi:10.2215/CJN.04720416.

14. *Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, Hewitson TD, Holt SG.* Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):113. doi:10.1186/s12882-018-0910-9.
15. *Bakhshian Nik A, Hutcheson JD, Aikawa E.* Extracellular Vesicles As Mediators of Cardiovascular Calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:78. doi:10.3389/fcvm.2017.00078.
16. *Zazzeroni L, Faggioli G, Pasquinelli G.* Mechanisms of Arterial Calcification: The Role of Matrix Vesicles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):425-432. doi:10.1016/j.ejvs.2017.12.009.
17. *Leopold JA.* Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(4):267-74. doi:10.1016/j.tcm.2014.10.021.
18. *Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, et al.* Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification: A role for GRP (Gla-rich protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:575-87. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310578.
19. *Ngai D, Lino M, Bendeck MP.* Cell-Matrix Interactions and Matricrine Signaling in the Pathogenesis of Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:174. doi:10.3389/fcvm.2018.00174.
20. *Sena BF, Figueiredo JL, Aikawa E.* Cathepsin S As an Inhibitor of Cardiovascular Inflammation and Calcification in Chronic Kidney Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018;4:88. doi:10.3389/fcvm.2017.00088.
21. *Prusskiy FO.* Cardiovascular complications in hemodialysis patients: current approaches to prolong and improve quality of patients' life. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;3(63):53-61. doi:10.31450/ukrjnd.3(63).2019.08.
22. *Vila Cuenca M, Hordijk PL, Vervloet MG.* Most exposed: the endothelium in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(9):1478-87. doi:10.1093/ndt/gfz055.
23. *Kobayashi S.* Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: Challenging against Vascular Calcification. *Ann Vasc Dis.* 2017;10(1):1-7. doi:10.3400/avd.ra.17-00006.
24. *Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, et al.* Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F938-F950. doi:10.1152/ajprenal.00256.2017.
25. *Belmokhtar K, Ortilon J, Jaisson S, Massy ZA, Boulagnon Rombi C, Doué M, et al.* Receptor for advanced glycation end products: a key molecule in the genesis of chronic kidney disease vascular calcification and a potential modulator of sodium phosphate co-transporter PIT-1 expression. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12):2018-30. doi:10.1093/ndt/gfz012.
26. *Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F.* Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5695-703. doi:10.2174/1381612811319320005.
27. *Deluyker D, Evens L, Bito V.* Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535-1541. doi:10.1007/s00726-017-2464-8.
28. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615.
29. *Litovkina ZI.* Kliniko-patohenetychni osoblyvosti remodelyuvannya sertsya ta yoho korektsiya u khvorykh na diabetychnu nefropatiyu, yaki likuyut'sya hemodializom [dysertatsiia]. Ternopil: Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy, Ternopil's'kyi natsional'nyy medychnyy universytet imeni I. Ya. Horbachevs'koho MOZ Ukrainy; 2021. 270 s. [In Ukrainian].
30. *Kyyak YH, Kyyak HY, Barnett OY.* Specifics of diabetic cardiomyopathy in the cases of concomitant cardiovascular disease: clinical and ultrastructural examinations. *IEJ.* 2016;5(77):33-8. doi:10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751.
31. *Dedov II, Shestakova MV.* Sakharnyy diabet: ostryye i khronicheskiye oslozhneniya. M.: OOO "Izdatel'stvo "MIA"; 2012. 480 s. [In Russian].
32. *Yuan X, Zhang Z, Gong K, Zhao P, Qin J, Liu N.* Inhibition of reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinases pathway by pioglitazone attenuates advanced glycation end products-induced proliferation of vascular smooth muscle cells in rats. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):618-23. doi:10.1248/bpb.34.618.
33. *Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, Belov D, Rong LL, Sousa M, et al.* Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest.* 2003;111(7):959-72. doi:10.1172/JCI17115.
34. *Wang Z, Jiang Y, Liu N, Ren L, Zhu Y, An Y, et al.* Advanced glycation end-product N-carboxymethyl-Lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):387-96. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.019.

35. Koike S, Yano S, Tanaka S, Sheikh AM, Nagai A, Sugimoto T. Advanced Glycation End-Products Induce Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells: A Mechanism for Vascular Calcification. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1567. doi:10.3390/ijms17091567.
36. Suga T, Iso T, Shimizu T, Tanaka T, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(8):670-83. doi:10.5551/jat.7120.
37. Brodeur MR, Bouvet C, Bouchard S, Moreau S, Leblond J, Deblois D, et al. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes. *PLoS One.* 2014;9(1):e85922. doi:10.1371/journal.pone.0085922.
38. Aleksieieva N. Advantages of expanded hemodialysis (HDx) over standard hemodialysis. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;4(64):56-61. doi:10.31450/ukrjnd.4(64).2019.08.
39. Thomas SS, Zhang L, Mitch WE. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(6):1233-39. doi:10.1038/ki.2015.305.
40. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Byts TN, Susla AB. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrynologia.* 2017;22(2):171-81.
41. Kikhtiak O. Insulinochutlyvi tkanyny ta markery insulinorezistentnosti za tsukrovoho diabetu 2-ho typu. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia.* 2010;2:58-3. [In Ukrainian].
42. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):507-11. doi:10.1161/01.hyp.35.1.507.
43. Katerenchuk I, Zhdan V. Optyimizatsiia korektsii endotelialnoi dysfunksii u patsientiv z metabolichnym syndromom u praktytsi simeinoho likaria. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medyt-syny.* 2014;1:39-43. [In Ukrainian].
44. Zhao MM, Xu MJ, Cai Y, Zhao G, Guan Y, Kong W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo. *Kidney Int.* 2011;79(10):1071-9. doi:10.1038/ki.2011.18.
45. Litovkina ZI, Susla OB. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(10):144-57. doi:10.12775/JEHS.2020.10.10.013.
46. Benz K, Hilgers K-F, Daniel C, Amann K. Vascular calcification in chronic kidney disease: The role of inflammation. *Int J of Nephrol.* 2018;2018: Article ID 4310379. doi:10.1155/2018/4310379.
47. Susla O, Litovkina Z, Mysula I, Gozhenko A. Tumor necrosis factor alpha and magnesium are linked to cardiac valve calcification in diabetic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl 1):i420. doi:10.1093/ndt/gfab097.0021.
48. Lai J, Akindavyi G, Fu Q, Li ZL, Wang HM, Wen LH. Research Progress on the Relationship between Coronary Artery Calcification and Chronic Renal Failure. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):608-14. doi:10.4103/0366-6999.226066.
49. Avci E, Cakir E, Cevher SC, Yaman H, Agilli M, Bilgi C. Determination of oxidative stress and cellular inflammation in patients with diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy being administered hemodialysis treatment due to chronic renal failure. *Ren Fail.* 2014;36(5):767-73. doi:10.3109/0886022X.2014.890841.
50. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(12):2968-76. doi:10.1093/ndt/gft310.
51. Neven E, De Schutter TM, Behets GJ, Gupta A, D'Haese PC. Iron and vascular calcification. Is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4):1137-45. doi:10.1093/ndt/gfq858.
52. Min HK, Sung SA, Oh YK, Kim YH, Chung W, Park SK, et al. Hepcidin, iron indices and bone mineral metabolism in non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(1):147-54. doi:10.1093/ndt/gfy235.
53. Block GA, Pergola PE, Fishbane S, Martins JG, LeWinter RD, Uhlig K, et al. Effect of ferric citrate on serum phosphate and fibroblast growth factor 23 among patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease: path analyses. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(7):1115-24. doi:10.1093/ndt/gfy318.
54. Shutov E, Kotlyarova G, Lysenko K, Ryabinskaya G, Lashutin S. The efficacy and safety of the sucro-ferric oxyhydride in hemodialysis patients: results of a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(Suppl 3):iii1731. doi:10.1093/ndt/gfaa142.P1411.
55. Thiem U, Soellradl I, Robl B, Watorek E, Blum S, Dumfarth A, et al. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin Kidney J.* 2020;14(2):631-8. doi:10.1093/cjk/sfaa154.

56. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, Rastogi A, Spinowitz B, Rakov V, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(7):1163-70. doi:10.1093/ndt/gfy127.
57. Sampson M, Faria N, Powell JJ, PEACH study investigators. Efficacy and safety of PT20, an iron-based phosphate binder, for the treatment of hyperphosphataemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, Phase IIb study in patients with haemodialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1399-1407. doi:10.1093/ndt/gfaa116.
58. Goto M, Suematsu Y, Nunes ACF, Jing W, Khazaeli M, Lau WL, et al. Ferric Citrate Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in a Rat Model of Chronic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(2):98-104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988246/>.
59. Ciceri P, Elli F, Braidotti P, Falleni M, Tosi D, Bulfamante G, et al. Iron citrate reduces high phosphate-induced vascular calcification by inhibiting apoptosis. *Atherosclerosis.* 2016;254:93-101. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.071.
60. Becs G, Zarjou A, Agarwal A, Kovács KÉ, Becs Á, Nyitrai M, et al. Pharmacological induction of ferritin prevents osteoblastic transformation of smooth muscle cells. *J Cell Mol Med.* 2016;20(2):217-30. doi:10.1111/jcmm.12682.
61. Seto T, Hamada C, Tomino Y. Suppressing effects of iron overloading on vascular calcification in uremic rats. *J Nephrol.* 2014;27(2):135-42. doi:10.1007/s40620-014-0046-3.
62. Vera-Aviles M, Vantana E, Kardinasari E, Koh NL, Latunde-Dada GO. Protective Role of Histidine Supplementation Against Oxidative Stress Damage in the Management of Anemia of Chronic Kidney Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):111. doi:10.3390/ph11040111.
63. Ciceri P, Falleni M, Tosi D, Martinelli C, Cozzolino MG. Iron citrate blocks the progression of calcium deposition by reverting apoptosis and autophagy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35 (Suppl 3):iii1706. doi:10.1093/ndt/gfaa142.P1387.
64. Kétszeri M, Kirsch A, Frauscher B, Moschovaki-Filippidou F, Mooslechner AA, Kirsch AH, et al. MicroRNA-142-3p improves vascular relaxation in uremia. *Atherosclerosis.* 2019;280:28-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.024.
65. Kuosmanen SM, Sihvola V, Kansanen E, Kaikkonen MU, Levonen AL. MicroRNAs mediate the senescence-associated decline of NRF2 in endothelial cells. *Redox Biol.* 2018;18:77-83. doi:10.1016/j.redox.2018.06.007.
66. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl).* 2021;99(3):335-348. doi:10.1007/s00109-021-02037-7.
67. Liu S, Zhang N. Narrative review of exosomes: novel players in vascular calcification of chronic kidney disease. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):13002-8. doi:10.21037/apm-20-910.
68. Wang SS, Wang C, Chen H. MicroRNAs are critical in regulating smooth muscle cell mineralization and apoptosis during vascular calcification. *J Cell Mol Med.* 2020;24(23):13564-72. doi:10.1111/jcmm.16005.
69. Staszal T, Zapala B, Polus A, Sadakierska-Chudy A, Kieć-Wilk B, Stępień E, et al. A. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(10):361-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21946298/>.
70. Bellien J, Freguin-Bouilland C, Joannides R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):414-22. doi:10.1093/ndt/gft448.
71. Susla AB, Mysula IR, Gozhenko AI. The effect of hemodialysis on endothelial dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Klin Med.* 2017;95(10):935-9. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-10-935-939.
72. Varan HI, Dursun B, Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3: 39-45. doi:10.2147/ijnrd.s6598.
73. Khaira A, Mahajan S, Kumar A, Saraya A, Tiwari SC, Prakash, S, et al. Endothelial function and oxidative stress in chronic kidney disease of varying severity and effect of acute hemodialysis. *Ren Fail.* 2011;33(4):411-7. doi:10.3109/0886022X.2011.568138.
74. Seras M, de Francisco ALM, Piñera C, Gundin S, García-Unzueta M, Kislikova M, et al. Haemodialysis session: the perfect storm for vascular calcification. *Nefrologia.* 2015;35(5):448-56. doi:10.1016/j.nefro.2015.06.015.
75. Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, et al. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):328-35. doi:10.1093/ndt/gfz189.

76. Cozzolino M, Magagnoli L, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study. *Clin Kidney J.* 2021;4(1):382-89. doi:10.1093/ckj/sfz155.
77. Zickler D, Willy K, Girndt M, Fiedler R, Martus P, Storr M, et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients reduces serum procalcific activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1706-12. doi:10.1093/ndt/gfw293.
78. Siriopol D, Siriopol M, Stuard S, Voroneanu L, Wabel P, Moissl U, et al. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(8):1385-93. doi:10.1093/ndt/gfy396.
79. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A, MONDO Initiative. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. *Kidney Int.* 2017;91(5):1214-23. doi:10.1016/j.kint.2016.12.008.
80. Chazot C, Deleuze S, Fadel B, Hebibi H, Jean G, Levannier M, et al. Is high-volume post-dilution haemodiafiltration associated with risk of fluid volume imbalance? A national multicentre cross-sectional cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12):2089-95. doi:10.1093/ndt/gfz141.
81. Park S, Lee CJ, Jhee JH, Yun HR, Kim H, Jung SY, et al. Extracellular Fluid Excess Is Significantly Associated With Coronary Artery Calcification in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e008935. doi:10.1161/JAHA.118.008935.
82. Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, Diederens NMP, Brenchley P, van der Sande FM, et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183281. doi:10.1371/journal.pone.0183281.
83. von Moos S, Segerer S, Davenport A, Sadoune M, Gerritsen K, Pottecher J, et al. Vascular endothelial growth factor D is a biomarker of fluid overload in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(3):529-36. doi:10.1093/ndt/gfz281.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

N. Stepanova, L. Snisar, O. Burdeyna

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.10

Peritoneal dialysis and peritoneal fibrosis: molecular mechanisms, risk factors and prospects for prevention

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

Citation:

Stepanova N, Snisar L, Burdeyna O. Peritoneal dialysis and peritoneal fibrosis: molecular mechanisms, risk factors and prospects for prevention. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):81-90. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.10.

Article history:

Received May 15, 2022

Received in revised form
June 03, 2022

Accepted June 05, 2022

Abstract. *Peritoneal dialysis (PD) leads to structural and functional changes in the peritoneal membrane, the endpoint of which is peritoneal fibrosis. Peritoneal fibrosis is diagnosed in 50% and 80% of PD patients within 1 and 2 years of treatment initiation, respectively. A key role in the development of peritoneal fibrosis is played by mesothelial-mesenchymal transformation, a complex biological process of transition from mesothelium to mesenchyme. This review summarizes the current knowledge on the changes in peritoneal function and morphology, the molecular mechanisms of peritoneal fibrosis development, and its clinical consequences during PD. Special attention is given to established and potential risk factors for peritoneal fibrosis, and existing prevention strategies are considered.*

Key words: *peritoneal dialysis, peritoneal membrane, fibrosis, cytokines, growth factors, risk factors, glucose, ultrafiltration failure, prevention.*

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

© N. Stepanova, L. Snisar, O. Burdeyna, 2022.

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



© Степанова Н., Снісар Л., Бурдейна О., 2022

УДК: УДК 616.61:616.381-089.819]-084

Н. Степанова, Л. Снісар, О. Бурдейна

Перитонеальний діаліз та перитонеальний фіброз: молекулярні механізми, фактори ризику та перспектива профілактики

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

Резюме. Лікування методом перитонеального діалізу (ПД) викликає структурні та функціональні зміни перитонеальної мембрани, кінцевою точкою яких є перитонеальний фіброз. Перитонеальний фіброз діагностується у 50% і 80% ПД пацієнтів протягом одного та двох років лікування, відповідно. Ключову роль в індукції перитонеального фіброзу відіграє мезотеліально-мезенхімальна трансформація, яка являє собою складний біологічний процес переходу мезотелію в мезенхім. У цьому огляді підсумовано сучасні знання щодо змін функції та морфології перитонеуму, молекулярні механізми розвитку перитонеального фіброзу та його клінічні наслідки з часом лікування ПД. Особлива увага приділяється доведеним та можливим факторам ризику перитонеального фіброзу, розглядаються наявні та перспективні стратегії профілактики.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, перитонеальна мембрана, фіброз, цитокіни, фактори росту, фактори ризику, глюкоза, недостатність ультрафільтрації, профілактика.

Перитонеальний діаліз (ПД) є однією з модальностей ниркової замісної терапії (НЗТ), яка підтримує життя приблизно 10-15% пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) в усьому світі [1–3]. Лікування методом ПД засновано на принципах дифузії, фільтрації та конвекції низько- і середньо-молекулярних субстанцій, а також рідини з крові до діалізуючого розчину, де роль напівпроникної мембрани виконує перитонеум [4]. Перитонеальна мембрана вкриває усі інтраабдомінальні органи, діафрагму, а також парієтальну стінку очеревини; а її значна анатомічна поверхня (близько 1 м²) та щільна васкуляризація сприяє адекватному трансперитонеальному транспорту речовини та води [4, 5]. Проте, таке використання

перитонеуму є нефізіологічним і часто призводить до розвитку запалення, ангіогенезу та фіброзу, що клінічно проявляється функціональною недостатністю мембрани і, відповідно, зниженню виживаності техніки ПД [3, 5, 6].

Гістологічний патерн змін перитонеуму з часом лікування методом ПД. За своєю структурою перитонеум складається з поверхневого моношару мезотеліальних клітин, приєднаного до базальної мембрани, під якою розташована субмезотеліальна компактна зона, що містить позаклітинний гелеподібний матрикс, фібробласти, тучні клітини та колаген. Третій, судинний шар, складається з мережі капілярів, розташованої у жировій сполучній тканині (рис. 1а) [3, 4, 7].

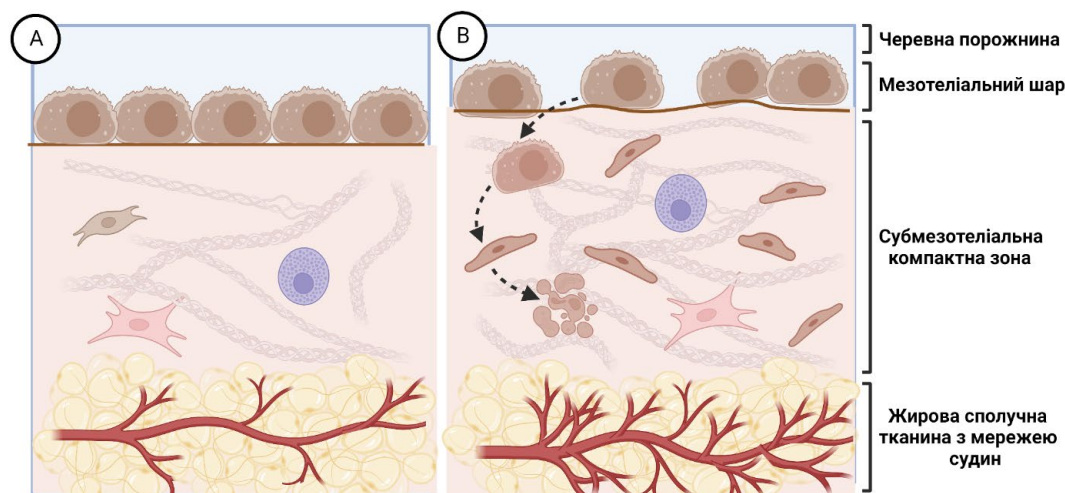


Рис. 1. Схематична репрезентація змін перитонеуму під час лікування методом ПД: (А) до ініціації ПД, (В) з часом тривалого лікування. Мезотеліальний моношар зазнає пошкодження з епітеліально-мезенхімальною трансформацією мезотеліальних клітин до міофібробластоподібного вигляду. Субмезотеліальна компактна зона потовщується зі збільшенням відкладення позаклітинного матриксу. У жировій сполучній тканині розташована судинна мережа, яка піддається неоваскуляризації та підвищеній васкулопатії, що характеризується гіалінізацією артеріол і вен, розтягненням просвіту та облітерацією (створено за допомогою BioRender.com).

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

Оптимальне функціонування перитонеальної мембрани дозволяє видаляти з крові пацієнта метаболіти, уремичні токсини, сіль та воду [3, 4, 7]. Проте, у відповідь на запалення будь-якого генезу (бактеріальне, індуковане продуктами деградації глюкози, осмотичним стресом і т.п.) під час тривалого ПД відбуваються патологічні зміни очеревини, які гістологічно характеризуються скороченням кількості або повною втратою мезотеліальних клітин та їх трансформациєю до міофібробластоподібного вигляду (рис. 1b) [3, 4, 7, 8]. Реактивні зміни та/або втрата мезотеліальних клітин супроводжуються збільшенням товщини субмезотеліальної компактної зони, що може бути опосередковано безліччю молекулярних механізмів, включаючи активацію ренін-ангіотензин-альдостерон системи та індукцію чисельних медіаторів запалення [1, 8, 9]. Збільшення товщини перитонеальної мембрани до понад 700 мкм (за фізіологічних умов товщина перитонеуму складає приблизно 50 мкм) також опосередковано мезотеліальними клітинами, які набувають фібробластоподібний вигляд, що сприяє утворенню колагену та накопиченню позаклітинного матриксу [1, 6, 8]. Зміни в судинному шарі перитонеуму, які включають прогресуючу субендотеліальну гіалінізацію зі звуженням або облітерацією просвіту, прямо асоційовані з клінічними проявами втрати функції перитонеуму, а саме: підвищенням швидкості трансперитонеального транспорту та зниженням ультрафільтрації [6, 9].

Епітеліально-мезенхімальна трансформація як ключовий тригер перитонеального фіброзу. Фіброз – це складний патологічний процес, який виникає унаслідок надмірного відкладення компонентів позаклітинного матриксу у відповідь на пошкодження тканин [10]. Тобто, фіброз є остаточним патологічним результатом більшості хронічних запальних захворювань і є основним фактором порушення функціонування та недостатності органів [11]. У цьому контексті, перитонеальний фіброз можна розглядати як кінцеву точку прогресуючих змін перитонеальної мембрани зумовлених лікуванням ПД [12].

Перитонеальний фіброз діагностується у 50% і 80% пацієнтів протягом одного та двох років лікування ПД, відповідно [12, 13]. Ключову роль в індукції перитонеального фіброзу відіграє епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ), яка являє собою складний біологічний процес зміни епітеліального фенотипу клітин у бік міофібробластного фенотипу [5, 11–13]. ЕМТ в перитонеумі – це перехід мезотелію в мезенхім: мезотеліально-мезенхімальна трансформація (ММТ) [9, 13]. Першим кроком ММТ є порушення міжклітинних контактів і втрата апікально-базолатеральної полярності, характерної для мезотеліальних клітин, які потім трансформуються у фібробластоподібні клітини зі зростанням міграційних, інвазивних та фіброгенетичних властивостей [9, 11, 12, 14].

Трансформовані мезотеліальні клітини характеризуються високою рухливістю та здатністю секретувати позаклітинний матрикс, що дозволяє їм мігрувати до субмезотеліальної зони і синтезувати такі компоненти сполучнотканинного матриксу, як протеогікани (гіалуронова кислота, біглікан, декорін), колагени I, III й IV типів та фібронектин, викликаючи фіброз [5, 12–14]. Так, імуногістохімічний аналіз біоптатів перитонеуму ПД пацієнтів продемонстрував наявність фібробластоподібних клітин, вбудованих у субмезотеліальну компактну зону [15]. Крім того, чисельними дослідженнями продемонстровано експресію мезотеліальних маркерів, таких як цитокератини, Е-кадгерин, молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) та калретиніну у фіброзній стромі, особливо на верхньому субмезотеліальному рівні [11, 13, 15]. Ці результати вказують на те, що нові міофібробластні клітини можуть виникати в результаті локальної конверсії мезотеліальних клітин за допомогою ММТ під час лікування ПД.

Тригерна роль ММТ у розвитку перитонеального фіброзу підтверджується і клінічними дослідженнями. Аналіз біопсій перитонеальної мембрани ПД пацієнтів, отриманих під час оперативних втручань (трансплантації нирки, інсерції катетеру або інших абдомінальних інтервенцій), продемонстрував втрату мезотеліальних клітин з поверхні перитонеуму та забарвлення субмезотеліального цитокератину протягом перших 2 років лікування ПД [16]. Більше того, вже на першому році лікування ПД, 40% перитонеальних зразків мали гістологічну картину субмезотеліального фіброзу, 13% з яких з ознаками ММТ і 20% зразків з васкулопатією. Автори дійшли висновку, що високий статус перитонеального транспорту був асоційований саме з ММТ та не залежав від кількості капілярів, присутніх у тканині [16].

Молекулярні механізми ММТ мезотелію перитонеальної мембрани.

Мезотеліальні клітини слугують багатофункціональними регуляторами перитонеального гомеостазу завдяки своїй здатності синтезувати цитокіни/хемокіни, фактори росту, білки екстрацелюлярного матриксу та внутрішньоклітинні молекули адгезії [12, 13, 17]. Так, під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) або діалізуючого розчину, як такого, спостерігається масовий приплив лейкоцитів із судин до серозного простору [13, 14, 18, 19]. Медіатори, що вивільняються з активованих макрофагів, а саме: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ) -1 β , -6 і гамма-інтерферон (ІФ- γ), стимулюють мезотеліальні клітини продукувати моноцитарний хемотаксичний протеїн -1 (MCP-1), ІЛ-8 та молекули адгезії (ICAM-1, VCAM-1), що залучає ще більше нейтрофілів до місця пошкодження [14, 18, 19]. Нейтрофіли, у свою чергу, активуються або під час безпосереднього контакту з патогеном, або через дію цитокі-

нів / хемокінів, які секретуються мезотеліальними клітинами-резидентами та вивільняють активні форми кисню і азоту, катепсин G та еластазу [14]. Слід зазначити, що нейтрофіли не розрізняють патогенні мікроорганізми від клітин-господарів, що призводить до неминучого пошкодження очеревини, навіть за відсутності інфекційних ускладнень ПД [14].

Висока експресія прозапальних цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) викликає розширення кровоносних судин, підвищує проникність стінки капілярів, що одночасно з фіброзом призводить до збільшення швидкості транспорту розчинених речовин і низької ультрафільтрації [20]. У той же час, до черевної порожнини вивільняються молекули з протизапальною активністю, такі як ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту β (ТФР- β), які пригнічують експресію численних прозапальних медіаторів, що зменшує залучення макрофагів до черевної порожнини [13, 21].

Проте, перитонеальне запалення може починатись навіть після ерадикації збудників [22]. Локальна акумуляція макрофагів, швидкість та ефективність їх очищення є важливим фактором розвитку й тривалості хронічного перитонеального запалення [22]. На відміну від нейтрофілів, які видаляються шляхом апоптозу, ерадикація макрофагів відбувається завдяки їх міграції до дренажних лімфатичних судин [14]. Експериментальні роботи демонструють адгезію макрофагів до перитонеального мезотелію, локалізовану навколо лімфатичних судин [22]. Мезотеліально-макрофагальна взаємодія є передумовою для вчасного видалення макрофагів з черевної порожнини та розрешення запалення [22]. Доведено, що підвищені рівні цитокінів та факторів росту можуть зберігатися у черевній порожнині, незважаючи на клінічне одужання після перенесеної ПД-асоційованої інфекції, що пролонгує пошкодження мезотеліальних клітин [14]. Підвищені рівні прозапальних медіаторів сприяють проліферації фібробластів і синтезу колагену I типу, ініціюють перевиробництво матричних білків, їх осадження у субмезотеліальній зоні перитонеуму та гіалінізацію ендотелію, що в кінцевому рахунку призводить до розвитку фіброзу [14].

Фактори ризику перитонеального фіброзу.

Загалом фактори ризику пошкодження перитонеальної мембрани можна умовно розподілити на дві основні групи: діалізат-залежні та пацієнт-залежні. За фізіологічних умов черевна порожнина людини містить мінімальну кількість рідини, склад якої є аналогічним плазмі. Звичайні або стандартні ПД-розчини відмінні від складу плазми та є бінесумісними з мезотеліальними клітинами перитонеальної мембрани за рахунок гіперосмолярності (358-511 мОсм/кг), високої концентрації глюкози (15-42,5 г/л), яка є необхідною для індукції тран-

сперитонеальної ультрафільтрації, а також через високу концентрацію лактату (35-40 ммоль/л) та низького рівня рН (5,2-5,5) [5, 23].

Глюкоза широко використовується в якості осмотичного агенту у розчинах для ПД, оскільки є ефективним, недорогим природним джерелом енергії, що легко метаболізується [24, 25]. Тим не менш, численні дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що глюкоза пригнічує фагоцитарну активність лейкоцитів, активує перитонеальні мезотеліальні клітини, індукуючи оксидативний стрес [1, 25, 26]. Продемонстровано, що аналогічно патогенезу діабетичних ускладнень, безпосередній вплив глюкози на перитонеальну мембрану реалізується шляхом так званої псевдогіпоксії [20]. Порушення окислення клітинного нікотинаміддинуклеотиду (НАДН) до НАД⁺, як наслідок гіперглікемії, викликає збільшення співвідношення НАДН/НАД⁺, що характерно для гіпоксії [20]. Вільні радикали, які утворюються внаслідок псевдогіпоксії, додатково стимулюють активацію факторів росту та транскрипції, таких як NF- κ B, VEGF, MCP-1 та TGF- β [1, 26]. У свою чергу, активація цих профібротичних медіаторів призводить до прискореного накопичення позаклітинного матриксу, фіброзу перитонеальної мембрани і, як наслідок, втрати ультрафільтрації. Крім того, васкулопатія, викликана глюкозо-вмісними ПД розчинами, посилює регуляцію системи комплементу та її регуляторних шляхів, що ще більше підвищує продукцію фібронектину і колагену [4, 12, 13, 26].

На додаток до прямої цитотоксичної дії, глюкоза виробляє ряд продуктів розкладання, які є більш токсичними у відношенні перитонеуму, ніж глюкоза сама по собі [4, 5, 25]. Продукти деградації глюкози (ПДГ), що генерується під час теплової стерилізації ПД-розчинів або під час їх тривалого зберігання, можуть призводити до пошкодження перитонеуму шляхом як прямої, так і непрямой токсичності [18, 23]. Серед ПДГ у ПД-розчинах на сьогодні ідентифіковані формальдегід, пентозидин, N-карбоксиметилізін, ацетальдегід, 2-фуральдегід, 5-оксиметилфурфурол, гліоксаль, метилгліоксаль, 3-дезоксіглюкозон та інші [18]. Ці токсичні міжмолекулярні сполуки зв'язуються з вільними аміногрупами на протеїнах та формують кінцеві продукти глікозилювання (КПГ), індукуючи пошкодження мезотеліальних клітин з підвищенням прозапальної відповіді [5, 23]. Крім того, було продемонстровано, що ПДГ, депоновані в інтерстиції і стінках судин, корелюють з розвитком фіброзу, транспортною характеристикою мембрани, рівнем ультрафільтрації та кардіоваскулярною смертністю [24, 25]. Формуванню ПДГ сприяє уремія, цукровий діабет, та інші дегенеративні захворювання, які асоційовані зі збільшенням молекулярного субстрату та оксидативним стресом [4, 27].

Проте, окрім біонесумісності, роль механічного впливу ПД розчинів у опосередкуванні фізіопатологічних реакцій клітин перитонеуму була продемонстрована [12, 28, 29]. Доведено, що зміна жорсткості позаклітинного матриксу може змінювати стан клітини та є основним промотором фіброзної відповіді [30]. Практика ПД вимагає постійної інфузії та ексфузії значного об'єму ПД розчину (2 л), що спричиняє механічне напруження через «розбухання» черевної порожнини, включаючи механічне розтягування мезотеліальних клітин [28, 29]. Під впливом такого лінійного циклічного розтягнення мезотеліальні клітини збільшують експресію VEGF і TФР- β [28].

Серед пацієнт-залежних факторів ризику перитонеального фіброзу основне місце належить ПД-асоційованим інфекціям, адже під час епізоду перитоніту перитонеальна мембрана піддається масивній інфільтрації лейкоцитів, цитокінів, запальних і хемотаксичних молекул [12, 26, 31]. Саме тому, навіть один важкий епізод перитоніту може спричинити необоротне гостре пошкодження усіх типів клітин перитонеальної мембрани та індукувати фіброз [14, 26, 31]. Зразки перитонеуму ПД пацієнтів з перитонітом демонструють виражені дегенеративні зміни мезотелію, відшарування мезотеліальних клітин, втрату підлеглої базальної мембрани та інтерстиційний фіброз, що пояснюється підвищеним синтезом матриксних білків [14].

Тим не менш, навіть за відсутності ПД-асоційованого перитоніту, уремія *per se* може бути профібротичним станом [17, 32]. На користь цієї наукової гіпотези свідчать отримані експериментальні та клінічні дані. Так, в експериментальній моделі ХХН продемонстровано наявність фіброзу перитонеуму у щурів вже через 6 тижнів спостереження [32]. Більше того, у пацієнтів з ХХН товщина перитонеальної мембрани ще до ініціації ПД є значно більшою ніж у пацієнтів без ХХН [8]. Прогресування ХХН змінює структурний та функціональний склад мікробіоти кишківника, спричиняючи дисбактеріоз, а продукція уремічних токсинів дисбіотичною мікробіотою ще більше погіршує уремічний стан, пошкоджуючи епітеліальний бар'єр кишківника, що збільшує його проникність та сприяє оксидативному стресу й розвитку хронічного запалення [10, 33–35]. У нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні Asgharzadeh зі співавторами продемонстрували, що хронічне субклінічне запалення, викликане інтраперитонеальним введенням ЛПС у дозі 10 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, призводить до розвитку серцевого та ниркового фіброзу у щурів з відсутністю попереднього пошкодження тканин [36]. Отримані результати свідчать, що порушення мікробіоти кишківника та прямі біологічні ефекти уремічних токсинів можуть бути тригером фіброзних змін різних органів, у тому числі

й перитонеуму. Найбільш вивченим у цьому контексті уремічним токсином кишкового походження є індоксилсульфат (IS). Продемонстровано, що IS *per se* може активувати mTORC1 (механічну мішень комплексу рапаміцину 1) у нирковій тканині, індукувати ЕМТ тубулярних НК-2 клітин, диференціацію фібробластів у міофібробласти і запальну відповідь макрофагів, що асоційовано з фіброзом [37, 38].

Окрім загальновизнаних уремічних токсинів, обговорюється й участь інших метаболітів у профіброгенних процесах. Так, продемонстровано, що гіперурикемія, індукуює ЕМТ культивованих перитонеальних мезотеліальних клітин шляхом активації сигнального шляху TGF- β 1/Smad3 і факторів транскрипції [32, 39]. Клінічно, висока концентрація сечової кислоти крові статистично значущо асоціювалась зі зниженням резидуальної функції нирок, високою транспортною характеристикою та загальною смертністю ПД пацієнтів [39–41]. Аналогічні результати були отримані і для оксалової кислоти. НК2 клітини проксимальних ниркових каналців, стимульовані оксалатом, показали знижену експресію епітеліальних та підвищену експресію мезенхімальних маркерів, що свідчить про мезенхімальні фенотипові зміни, які характеризують ЕМТ [42]. В іншому експериментальному дослідженні продемонстровано оксалат-індуковане пошкодження епітеліальних клітин ниркових каналців з розвитком фіброзу шляхом індукції переокисного окислення ліпідів та фероптозу [43]. На жаль, на відміну від сечової кислоти, дослідження щодо безпосередньої участі оксалової кислоти у розвитку перитонеального фіброзу ще не проводились. Проте, за нашими клінічними спостереженнями, концентрація оксалової кислоти крові ПД пацієнтів зворотно асоціювалась з перитонеальним кліренсом оксалату та мала прямий кореляційний зв'язок з маркерами оксидативного стресу, прозапальними та профіброгенними цитокінами [34, 44]. Більше того, низька оксалат-деградувальна активність кишкової мікробіоти у ПД пацієнтів асоціювалась з підвищенням перитонеального кліренсу оксалату, підвищенням IS сироватки та концентрації профіброгенних медіаторів запалення в ексфузаті [44, 45], що опосередковано підтверджує участь оксалату у перитонеальному фіброзі.

Таким чином, постійний вплив ПДГ, епізоди механічних та інфекційних ускладнень, порушення мікробіоти кишківника та біологічні ефекти уремічних токсинів призводять до підвищеної продукції макрофагами й перитонеальними мезотеліальними клітинами прозапальних медіаторів і факторів росту, що викликає хронічне інтраперитонеальне запалення, неоваскуляризацію та ММТ і, як наслідок, розвиток фіброзного пошкодження перитонеальної мембрани (рис. 2).

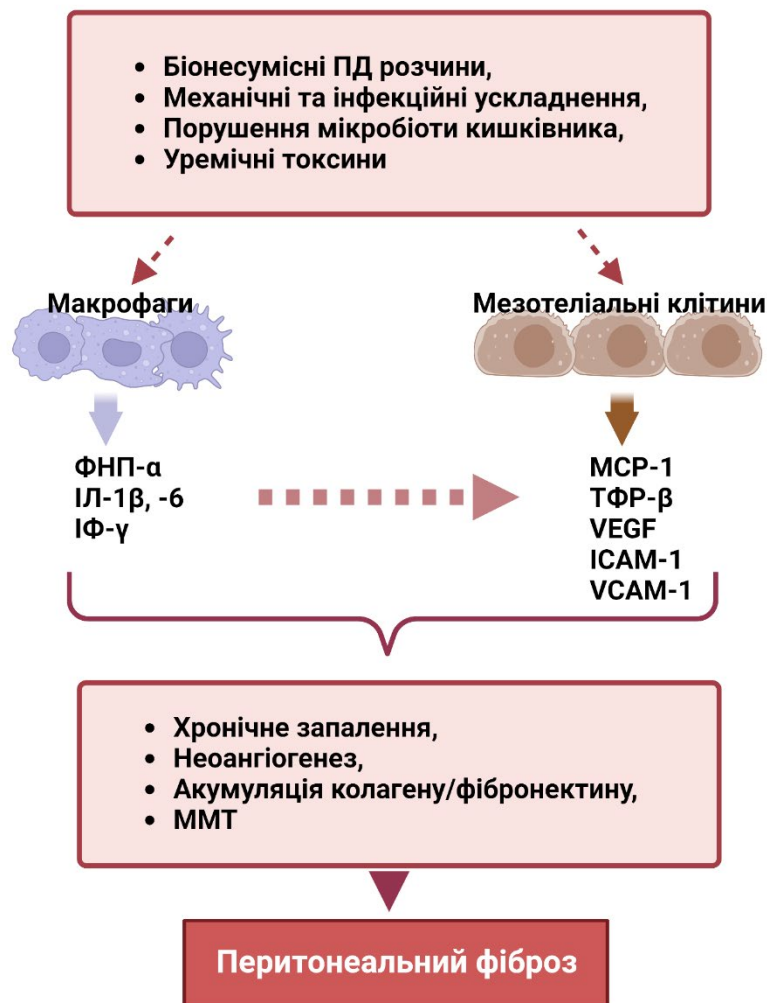


Рис. 2. Схематичне зображення молекулярного механізму перитонеального фіброзу.

Скорочення: ІЛ, інтерлейкін; ІФ- γ , гамма-інтерферон; ММТ, мезотеліально-мезенхімальна трансформація; ПД, перитонеальний діаліз; ТФР- β , трансформуючий фактор росту β ; ФНП- α , фактор некрозу пухлини альфа; ICAM-1, VCAM-1, молекули адгезії; судинного ендотелію; MCP-1, моноцитарний хемотаксичний протеїн -1; VEGF, судинний ендотеліальний фактор росту.

Стратегічні підходи до зменшення перитонеального фіброзу. Зменшення впливу факторів ризику на перитонеум є привабливою терапевтичною мішенню, досягнення якої може збільшити виживаність як техніки ПД, так і пацієнтів. Як вже зазначалось, надмірно високі концентрації глюкози є наріжним каменем псевдогіпоксії перитонеальної мембрани та її наслідків [20, 25]. Саме тому, модифікація ПД розчинів є основною стратегією пригнічення розвитку морфологічних і функціональних змін очеревини. Модифікації ПД розчинів складаються зі змін осмотичних агентів, комбінацій осмотичних агентів, змін буферу діалізу та додавання лікарських засобів до ПД розчинів [20]. Численні сполуки були протестовані як альтернатива глюкозі, але на даний момент у клінічній практиці доступні лише два осмотичні агенти: ікодекстрин та амінокислоти. На жаль, ці сполуки можна вико-

ристовувати лише в один раз на добу, що знижує щоденне навантаження глюкозою лише на 30–50% [9, 20]. ПД розчин, що містить L-карнітин, ксиліт і низьку концентрацію глюкози, був нещодавно розроблений для досягнення сприятливої синергічної комбінації двох осмотичних агентів. Дослідження *in vitro* надали попередні докази того, що ця нова композиція ПД розчину краще зберігає цілісність шару мезотеліальних клітин порівняно зі звичайними ПД розчинами, зменшуючи фіброгенні ознаки та запалення [46]. Більше того, попередні клінічні результати підтвердили, що ці нові розчини добре переносяться і не мають серйозних побічних реакцій [47].

Іншою можливістю зменшення перитонеального фіброзу вважається заміна лактатного буферу піруватом, оскільки абсорбований піруват безпосередньо метаболізується в колі Кребса, утворюючи

NAD⁺ [9, 20]. Проте, лише одне дослідження *in vivo* продемонструвало тенденцію до нижчого співвідношення β-гідроксибутират/ацетоацетат у плазмі крові щурів, яким вводили ПД розчин на основі глюкози забуференого піруватом [50]. Гістологічне дослідження показало зменшення інтерстиційного фіброзу та менш виражену васкулопатію порівняно з групою лактату [48]. Слід зазначити, що ефективність і безпечність застосування піруватного буферу ніколи не визначалась у клінічних дослідженнях.

Додавання до ПД розчинів нефракціонованого й низькомолекулярного гепарину та сулодексиду були протестовані *in vitro* та *in vivo* з метою інгібування фібротичних змін перитонеуму [49, 50]. З тією ж метою нещодавно перевіреною стратегією є додавання фармакологічних доз аланіл-глутаміну (Ala-Gln) до ПД розчинів. Клінічні випробування II фази показують обнадійливі результати: додавання Ala-Gln у розчин PD покращує біомаркери цілісності перитонеальної мембрани, імунної компетентності та зменшує системне запалення порівняно з ПД розчинами без Ala-Gln, з нейтральним рН і низьким вмістом глюкози, що ймовірно обумовлено антиоксидантним ефектом Ala-Gln [51, 52]. Проте використання такого засобу в клінічній практиці все ще залишається дискусійним.

Іншими елементами, які були запропоновані як можливі фармакологічні засоби для додавання до ПД розчину, є молекулярний водень (H₂) та хлорид літію. За участю 6 ПД пацієнтів клінічно продемонстровано, що застосування збагаченого воднем діалізату знижувало оксидативний стрес та запалення як на перитонеальному, так і на системному рівнях за відсутності побічних ефектів [53]. Крім того, дослідження *in vivo* продемонструвало, що H₂ може зберігати цілісність мезотелію та зменшувати прогресування індукованого глюкозою перитонеального фіброзу [54]. Проте, клінічні дослідження за участі більшої кількості пацієнтів необхідні для оцінки ефективності та безпеки цього терапевтичного рішення. Додавання хлориду літію до діалізату в експериментальній моделі ПД зменшувало апоптоз та ангиогенез, сприяло збереженню мезотеліальних клітин і субмезотеліальної зони, тобто зменшувало фіброз перитонеальної мембрани [55]. Тим не менш, незважаючи на обнадійливі експериментальні дані, реальні переваги застосування хлориду літію ще потрібно з'ясувати, враховуючи, його потенційно нефротоксичні властивості.

Окрім вище перерахованих фармакологічних агентів, перспективною стратегією також може бути додавання до діалізату селективного інгібітора SGLT2 дапагліфлозину. Нещодавнє експериментальне дослідження щодо ефективності інтраперитонеального застосування дапагліфлозину продемонструвало суттєве зменшення концентрації ТФР-β, товщини перитонеуму та фіброзу, а також щільності мікросудин, незважаючи на формування високого перитонеального транспорту у щурів

[56]. *In vitro* дапагліфлозин знижував вивільнення MCP-1 мезотеліальними клітинами та прозапальних цитокінів макрофагами, що сумарно відбивалось у покращенні структурних і функціональних властивостей перитонеуму [57]. Однак результати цього спостереження не є очевидними, оскільки активний транспорт натрію в клітину є рушійною силою для поглинання клітинами глюкози, тоді як мезотеліальні клітини навряд чи будуть поглинати велику кількість натрію [20]. Тому не дивно, що інтраперитонеальне введення дапагліфлозину не вплинуло на ультрафільтрацію в іншій експериментальній моделі ПД у щурів [58].

Ще однією можливою стратегією протекції перитонеуму є застосування інгібіторів ангиотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/блокаторів рецепторів ангиотензину II (БРА) у ПД пацієнтів. Проте, незважаючи на їх широке використання, опубліковано лише обмежену кількість клінічних досліджень щодо впливу іАПФ/БРА на перитонеум. Jing та співавтори спостерігали краще збереження ультрафільтрації у групі пацієнтів, які отримували іАПФ/БРА, порівняно зі значним зниженням ультрафільтрації в контрольній групі [59]. Автори продемонстрували вищі рівні фібронектину, ТФР-β1 і VEGF в ексфузаті ПД пацієнтів без лікування, ніж у пацієнтів, які отримували іАПФ/БРА. Ці дані були підтверджені в багатоцентровому дослідженні NECOSAD, де продемонстровано підвищення статусу перитонеального транспорту у пацієнтів, які не використовували іАПФ/БРА, порівняно зі зниженням транспортної характеристики перитонеуму серед тих, хто отримував лікування [59].

Насамкінець, порушення мікробіоти кишківника з акумуляцією токсичних розчинених речовин та їх участь у фіброгенезі обумовлюють необхідність терапевтичних заходів, спрямованих на обмеження споживання/абсорбції/продукції уремічних токсинів, таких як пероральні адсорбенти та/або пробіотики [10, 32]. Враховуючи чисельні протизапальні ефекти пробіотиків (регуляція прозапальних цитокінів і хемокінів, стимуляція антиангіогенних факторів та антиоксидантів, збільшення утворення протизапальних молекул та регуляція механізмів апоптозу) [60], модуляція кишкової мікробіоти у ПД пацієнтів може мати перспективи для профілактики та лікування перитонеального фіброзу.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Н. Степанова: ідея та концепція рукопису, огляд і аналіз літературних джерел, оформлення рисунків, написання статті;

Л. Снісар: підбір і аналіз літературних джерел;

О. Бурдейна: оформлення рукопису до друку.

Література (References):

1. *Balzer MS*. Molecular pathways in peritoneal fibrosis. *Cell Signal*. 2020;75:109778. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109778.
2. *Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Cullis B, Htay H, et al*. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(12):779-793. doi: 10.1038/s41581-022-00623-7.
3. *Bajo MA, Del Peso G, Teitelbaum I*. Peritoneal Membrane Preservation. *Semin Nephrol*. 2017;37(1):77-92. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.009.
4. *Perl J, Bargman JM*. Peritoneal dialysis: from bench to bedside and bedside to bench. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(5):F999-F1004. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2016.
5. *Chugh S, Chaudhry S, Ryan T, et al*. Peritoneal Membrane Injury and Peritoneal Dialysis. *Advances in Nephrology* 2014;2014:573685. doi: 10.1155/2014/573685.
6. *Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al*. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):470-479. doi: 10.1681/ASN.V132470.
7. *Farhat K, Stavenhuter AW, Beelen RH, Ter Wee PM*. Pharmacologic targets and peritoneal membrane remodeling. *Perit Dial Int*. 2014;34(1):114-23. doi: 10.3747/pdi.2011.00332.
8. *Tomino Y*. Mechanisms and interventions in peritoneal fibrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(1):109-14. doi: 10.1007/s10157-011-0533-y.
9. *Masola V, Bonomini M, Borrelli S, Di Liberato L, Vecchi L, Onisto M, et al*. Fibrosis of Peritoneal Membrane as Target of New Therapies in Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4831. doi: 10.3390/ijms23094831.
10. *Costa CFFA, Sampaio-Maia B, Araujo R, Nascimento DS, Ferreira-Gomes J, Pestana M, et al*. Gut Microbiome and Organ Fibrosis. *Nutrients*. 2022;14(2):352. doi: 10.3390/nu14020352.
11. *Wynn TA*. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199-210. doi: 10.1002/path.2277.
12. *Terri M, Trionfetti F, Montaldo C, Cordani M, Tripodi M, Lopez-Cabrera M, et al*. Mechanisms of Peritoneal Fibrosis: Focus on Immune Cells-Peritoneal Stroma Interactions. *Front Immunol*. 2021;12:607204. doi: 10.3389/fimmu.2021.607204.
13. *Strippoli R, Moreno-Vicente R, Battistelli C, Cicchini C, Noce V, Amicone L, et al*. Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3543678. doi: 10.1155/2016/3543678.
14. *Yung S, Chan TM*. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:484167. doi: 10.1155/2012/484167.
15. *López-Cabrera M*. Mesenchymal Conversion of Mesothelial Cells Is a Key Event in the Pathophysiology of the Peritoneum during Peritoneal Dialysis. *Adv Med*. 2014;2014:473134. doi: 10.1155/2014/473134.
16. *Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, et al*. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. *Kidney Int Suppl*. 2008;(108):S26-33. doi: 10.1038/sj.ki.5002598.
17. *Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE*. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1018-1024. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
18. *Hong FY, Bao JF, Hao J, Yu Q, Liu J*. Methylglyoxal and advanced glycation end-products promote cytokines expression in peritoneal mesothelial cells via MAPK signaling. *Am J Med Sci*. 2015;349(2):105-9. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000394.
19. *Ranzinger J, Rustom A, Schwenger V*. Membrane nanotubes between peritoneal mesothelial cells: functional connectivity and crucial participation during inflammatory reactions. *Front Physiol*. 2014;5:412. doi: 10.3389/fphys.2014.00412.
20. *Krediet RT*. Aging of the Peritoneal Dialysis Membrane. *Front Physiol*. 2022;13:885802. doi: 10.3389/fphys.2022.885802.
21. *Ogata R, Hiramatsu N, Hayakawa K, Nakajima S, Yao J, Kobayashi T, et al*. Impairment of MCP-1 expression in mesothelial cells exposed to peritoneal dialysis fluid by osmotic stress and acidic stress. *Perit Dial Int*. 2011;31(1):80-9. doi: 10.3747/pdi.2009.00159.
22. *Angsana J, Chen J, Liu L, Haller CA, Chaikof EL*. Efferocytosis as a regulator of macrophage chemokine receptor expression and polarization. *Eur J Immunol*. 2016;46(7):1592-9. doi: 10.1002/eji.201546262.
23. *Ditsawanon P, Aramwit P*. Preserving the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(5):508-516. doi: 10.1111/jcpt.12318.
24. *Wen Y, Guo Q, Yang X, Wu X, Feng S, Tan J, et al*. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35(1):70-7. doi: 10.3747/pdi.2013.00083.

25. *Krediet RT*. Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(10):2408-2415. doi: 10.1681/ASN.2021010080.
26. *Roumeliotis S, Dounousi E, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V*. Unfavorable Effects of Peritoneal Dialysis Solutions on the Peritoneal Membrane: The Role of Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2020;10(5):768. doi: 10.3390/biom10050768.
27. *Adams JN, Martelle SE, Raffield LM, Freedman BI, Langefeld CD, Hsu FC, et al*. Analysis of advanced glycation end products in the DHS Mind Study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):262-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.025.
28. *He Z, Potter R, Li X, Flessner M*. Stretch of human mesothelial cells increases cytokine expression. *Adv Perit Dial*. 2012;28:2-9.
29. *Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, Baker MS*. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc Cell*. 2015;7:8. doi: 10.1186/s13221-015-0033-z.
30. *Santos A, Lagares D*. Matrix Stiffness: the Conductor of Organ Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(1):2. doi: 10.1007/s11926-018-0710-z.
31. Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1100-1105. doi: 10.2215/CJN.14631218.
32. *Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, Vanholder R, Olinga P*. Chronic Kidney Disease and Fibrosis: The Role of Uremic Retention Solutes. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:60. doi: 10.3389/fmed.2015.00060.
33. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al*. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
34. *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.
35. *Demikhova N, Sukhonos V, Vynnychenko L, Psareva V, Prikhodko O*. Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension. *Georgian Med News*. 2013;(215):51-55. [In Russian].
36. *Asgharzadeh F, Bargi R, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M*. Cardiac and renal fibrosis and oxidative stress balance in lipopolysaccharide-induced inflammation in male rats. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(2):71-77. doi: 10.22122/arya.v14i2.1550.
37. *Nakano T, Watanabe H, Imafuku T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, et al*. Indoxyl Sulfate Contributes to mTORC1-Induced Renal Fibrosis via The OAT/NADPH Oxidase/ROS Pathway. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):909. doi: 10.3390/toxins13120909.
38. *Kim SH, Yu MA, Ryu ES, Jang YH, Kang DH*. Indoxyl sulfate-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis of renal tubular cells as novel mechanisms of progression of renal disease. *Lab Invest*. 2012;92(4):488-98. doi: 10.1038/labinvest.2011.194.
39. *Huang G, Wang Y, Shi Y, Ma X, Tao M, Zang X, et al*. The prognosis and risk factors of baseline high peritoneal transporters on patients with peritoneal dialysis. *J Cell Mol Med*. 2021;25(18):8628-8644. doi: 10.1111/jcmm.16819.
40. *He S, Xiong Q, Li L, Lin X, Zhao J, Guo X, et al*. Increased risk of modality failure with higher serum uric acid level in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Ren Fail*. 2022;44(1):272-281. doi: 10.1080/0886022X.2022.2035762.
41. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L*. Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med*. 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
42. *Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, da Glória MA, Schor N, Borges FT*. Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: Contribution to oxalate kidney injury. *Sci Rep*. 2017;7:45740. doi: 10.1038/srep45740.
43. *Xie J, Ye Z, Li L, Xia Y, Yuan R, Ruan Y, et al*. Ferrostatin-1 alleviates oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury, fibrosis and calcium oxalate stone formation by inhibiting ferroptosis. *Mol Med Rep*. 2022;26(2):256. doi: 10.3892/mmr.2022.12772.
44. *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/in-vivo.12782.
45. *Stepanova N, Korol L, Tolstanova G, Akulenko I*. Oxalate-Degrading Activity in Fecal Microbiota is Associated With High Serum Indoxyl Sulfate and Plasma Oxalic Acid Concentrations in Dialysis Patients. *AJKD*. 2022;79(4, Suppl 2):S13. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.046.
46. *Piccapane F, Bonomini M, Castellano G, Gerbino A, Carmosino M, Svelto M, et al*. A Novel Formulation of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis Solutions with L-Carnitine Improves Biocompatibility on Human Mesothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):123. doi: 10.3390/ijms22010123.
47. *Rago C, Lombardi T, Di Fulvio G, Di Liberato L, Arduini A, Divino-Filho JC, et al*. A New Peritoneal Dialysis Solution Containing L-Carnitine and Xylitol for Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: First Clinical Experience.

- Toxins (Basel). 2021;13(3):174. doi: 10.3390/toxins13030174.
48. *van Westrhenen R, Zweers MM, Kunne C, de Waart DR, van der Wal AC, Krediet RT.* A pyruvate-buffered dialysis fluid induces less peritoneal angiogenesis and fibrosis than a conventional solution. *Perit Dial Int.* 2008;28(5):487-96.
 49. *Bazzato G, Fracasso A, Gambaro G, Baggio B.* Use of glycosaminoglycans to increase efficiency of long-term continuous peritoneal dialysis. *Lancet.* 1995;346(8977):740-1. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91506-0.
 50. *Gozdzikiewicz J, Borawski J, Mysliwiec M.* Pleiotropic effects of heparin and heparinoids in peritoneal dialysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):92-7. doi: 10.1177/1076029607304722.
 51. *Herzog R, Bartosova M, Tarantino S, Wagner A, Unterwurzacher M, Sacnun JM, et al.* Peritoneal Dialysis Fluid Supplementation with Alanyl-Glutamine Attenuates Conventional Dialysis Fluid-Mediated Endothelial Cell Injury by Restoring Perturbed Cytoprotective Responses. *Biomolecules.* 2020;10(12):1678. doi: 10.3390/biom10121678.
 52. *Wiesenhofer FM, Herzog R, Boehm M, Wagner A, Unterwurzacher M, Kasper DC, et al.* Targeted Metabolomic Profiling of Peritoneal Dialysis Effluents Shows Anti-oxidative Capacity of Alanyl-Glutamine. *Front Physiol.* 2019;9:1961. doi: 10.3389/fphys.2018.01961.
 53. *Terawaki H, Hayashi Y, Zhu WJ, Matsuyama Y, Terada T, Kabayama S, et al.* Transperitoneal administration of dissolved hydrogen for peritoneal dialysis patients: a novel approach to suppress oxidative stress in the peritoneal cavity. *Med Gas Res.* 2013;3(1):14. doi: 10.1186/2045-9912-3-14.
 54. *Nakayama M, Zhu WJ, Watanabe K, Gibo A, Sherif AM, Kabayama S, et al.* Dissolved molecular hydrogen (H₂) in Peritoneal Dialysis (PD) solutions preserves mesothelial cells and peritoneal membrane integrity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):327. doi: 10.1186/s12882-017-0741-0.
 55. *Herzog R, Sacnun JM, González-Mateo G, Bartosova M, Bialas K, Wagner A, et al.* Lithium preserves peritoneal membrane integrity by suppressing mesothelial cell α B-crystallin. *Sci Transl Med.* 2021;13(608):eaaz9705. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz9705.
 56. *Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, et al.* SGLT2 Inhibition by Intraperitoneal Dapagliflozin Mitigates Peritoneal Fibrosis and Ultrafiltration Failure in a Mouse Model of Chronic Peritoneal Exposure to High-Glucose Dialysate. *Biomolecules.* 2020;10(11):1573. doi: 10.3390/biom10111573.
 57. *Martus G, Bergling K, de Arteaga J, Öberg CM.* SGLT2 inhibition does not reduce glucose absorption during experimental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2021;41(4):373-380. doi: 10.1177/08968608211008095.
 58. *Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W.* Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(1):27-32. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01162.x.
 59. *Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT.* A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):272-7. doi: 10.1093/ndt/gfn421.
 60. *Aponte M, Murru N, Shoukat M.* Therapeutic, Prophylactic, and Functional Use of Probiotics: A Current Perspective. *Front Microbiol.* 2020;11:562048. doi: 10.3389/fmicb.2020.562048.

ПОВІДОМЛЕННЯ

**До відома головних координаторів регіональних реєстрів
(керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України)
та всіх бажаючих стати членами фонду**

До 25.01.2023 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу отримати:

- 50% знижку на оплату реєстраційного внеску щодо участі у будь-яких заходах, які проводитимуться у 2023 році;
- 50% знижку на оплату публікації статті в «Українському журналі нефрології та діалізу», який індексується наукометричною базою Scopus та внесений до категорії «А» переліку наукових фахових видань України;
- членство в одній з найбільших міжнародних асоціацій нефрологів світу – ERA (European Renal Association) та користування USCIMA перевагами члена ERA (безкоштовний онлайн доступ до журналу NDT, знижка на участь в усіх навчальних програмах/конференціях/семінарах, організованих ERA, доступ до вебсторінки ERA Members з додатковою інформацією).

Добровільні членські внески (500 грн.) просимо перерахувати на рахунок фонду, одночасно надавши до відділу науково-організаційної роботи списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б., домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) та контактний телефон.

Реквізити Фонду:

Національний нирковий фонд України

Єдрпоу 26476541

Р/р UA903052990000026003015019417

АТ КБ «ПриватБанк»

Для отримання членства в ERA та уникнення помилок транслітерації, просимо Вас додатково надати наступну інформацію англійською мовою в таблиці Excel:

[Title]	
[Given Name]	
[Family Name]	
[Date of Birth]	
[Place of Birth]	
[Gender]	
[Department1]	
[Department2]	
[Institution]	
[Street]	
[PostalCode]	
[City]	
[State]	
[Country]	
[Email]	
[Phone]	
[Mobile]	
[Area of Interest]	
[Present Position]	
[Qualification].	

Відповідну таблицю можна скачати на сайтах Інституту та Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. Додатково таблиця буде розіслана керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України ел. поштою.

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.

Національний нирковий фонд України

КОНТАКТИ:

Зав. відділу науково-організаційної роботи

Козлюк Надія Іванівна

e-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua)

Кравченко Лариса Василівна

тел.: +38 (044) 225-93-77;

тел./факс +38 (044) 225-93-87

e-mail: director@inephrology.kiev.ua

ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення *.doc, *.docx, *.rtf).

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Формат тексту рукопису. Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

Структура рукопису має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

Автори. Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Авторі, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

Назва статті англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом («**Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження**»). Англійська назва має бути грамотною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому 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 консультаційну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії X і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі "подяка").

Приклад: О.С. Іванов - концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров - аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим абрєвіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

