

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- THE CONCOMITANCE OF GITELMAN SYNDROME WITH NEPHROCALCINOSIS IN A CASE FOLLOWED-UP FOR PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS**
Melya Pelin Kırık, Can Hüzmeli (Turkey) 3
- AUTOSOMAL DOMINANT TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE: DIAGNOSTIC CHALLENGES IN THE ABSENCE OF GENETIC TESTING. A CASE REPORT**
L. Surzhko, V. Nepomnyashchy (Ukraine) 7

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- URICOSURIC EFFECT OF DANDELION ROOT EXTRACTS ON OXONATE-INDUCED HYPERURICEMIA IN RATS**
Khairullah M. Khallawi, Basim J. Hameed, Nadheerah F. Neamah (Iraq) 14
- COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES IN THE ELDERLY AND YOUNGER HOSPITALIZED PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY**
A Yesilova, İD Toprak, YE Uzun, M Cengiz, BO Turkmen, H Yavuzer, G Kocak (Turkey) 23
- PREVALENCE OF HYPERURICEMIA AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS: APPROACH TO UNDERSTANDING THE RISK FACTORS**
M.Y.N. Al Atbee, I.E. Hassan, H.N. Mnahi, H.A. Nassir, A.A. Yahya, Z.M. Abdulbari (Iraq) 32
- COMPARISON OF SLEEP QUALITY IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS AND RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS**
Ergün Parmaksız, Elif Torun Parmaksız (Turkey) 39
- КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ХВОРОБУ НИРОК**
А.О. Несен, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Ю.С. Якименко, В.А. Чернишов (Ukraine) 45

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- РОЗВИТОК ФІБРОЗУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК: МЕХАНІЗМИ, БІОМАРКЕРИ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ**
Л.Д. Денова (Ukraine) 54
- ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДІТЕЙ: ВАКЦИНАЦІЯ – СТРАТЕГІЯ, ПОТОЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ І МОЖЛИВОСТІ**
С. П. Фоміна, Н. В. Решетило (Ukraine) 68
- ОНКОНЕФРОЛОГІЯ: ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ОНКОХВОРИХ**
М. Колесник (Ukraine) 88

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 97



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

№ 3 (79) 2023

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

Редакційна колегія:

Деміхова Надія Володимирівна	Мартинюк Лілія Петрівна
Дряньська Вікторія Євгенівна	Сагалевич Андрій Ігорович
Дудар Ірина Олексіївна	Стаховський Едуард Олександрович
Зуб Лілія Олексіївна	Фоміна Світлана Петрівна
Король Леся Вікторівна	R.T. Krediet
Лісовий Володимир Миколайович	F.P. Schena

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

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

Журнал внесено до категорії «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 № 5 від 01.09.2023 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 05.09.2023. **Підписано до друку** 11.09.2023
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 12,5. Замовлення № 110923

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 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», 2023



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

№ 3 (79) 2023

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Nadiia Demikhova

Lilia Martyniuk

Victoria Driyanska

Svitlana Fomina

Iryna Dudar

Andriy Sahalevych

Liliia Zub

Eduard Stakhovsky

Lesya Korol

R.T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

F.P. Schena

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

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

The Journal is included in the category "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 № 5 dated September 01, 2023).

Edition 500 copies

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

Put in a set on September 05, 2023. **Signed to print** September 11, 2023.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 12,5. Order № 110923

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@poligraf-plus.kiev.ua

Materials are published in the original language
(Ukrainian 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, 2023



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.3(79).2023.01

Melya Pelin Kirik, Can Hüzmeli

The concomitance of Gitelman syndrome with nephrocalcinosis in a case followed-up for primary biliary cirrhosis

Hatay Training And Research Hospital, Hatay, Turkey

Citation:

Kirik M P, Hüzmeli C. The concomitance of Gitelman syndrome with nephrocalcinosis in a case followed-up for primary biliary cirrhosis. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.01.

Article history:

Received April 1, 2023,
Received in revised form
July 14, 2023
Accepted July 14, 2023

Abstract. *Gitelman syndrome is a rare autosomal recessive renal tubular disease characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypocalciuria. The syndrome develops as a result of various mutations in the SLC12A3 gene. This manuscript aims to highlight the association of Gitelman Syndrome with nephrocalcinosis in a 48-year-old female patient who presented with pain and cramps in the lower limbs.*

Keywords: *Gitelman syndrome, primary biliary cirrhosis, nephrocalcinosis, hypokalemia.*

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

© Melya Pelin Kirik, Can Hüzmeli, 2023.

Correspondence should be addressed to Melya Pelin Kirik: melyapelin@hotmail.com



© Кирик М. П., Хюзмелі К., 2023

УДК 616.612-002:546.41]:616.36-004.7

Меля Пелін Кирик, Кан Хюзмелі

Поєднання синдрому Гітельмана з нефрокальцинозом у пацієнтки з первинним біліарним цирозом

Хатайська навчальна та дослідницька лікарня, Хатай, Туреччина

Резюме. Синдром Гітельмана - це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання ниркових каналців, яке характеризується гіпокаліємією, метаболічним алкалозом і гіпокальціурією. Синдром розвивається внаслідок мутації гена *SLC12A3*. У цій роботі описано випадок асоціації синдрому Гітельмана з нефрокальцинозом у 48-річної жінки, яка звернулася із скаргами на біль та судоми в нижніх кінцівках.

Ключові слова: синдром Гітельмана, первинний біліарний цироз, нефрокальциноз, гіпокаліємія.

Introduction. Gitelman Syndrome (GS) is an autosomal recessive renal tubulopathy characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, and hypocalciuria [1]. Dysfunction of the co-transporter develops with the mutation in the *SLC12A3* gene encoding the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter in Gitelman syndrome. Approximately 500 different mutations on the *SLC12A3* gene have been associated with Gitelman syndrome. The cases may be asymptomatic. Clinical symptoms may be mild such as mild fatigue, nocturia, muscle weakness, or muscle cramps, or these symptoms may be severe such as tetany, paralysis, rhabdomyolysis, and fatal arrhythmia [3].

The main function of the renal tubules is to control the reabsorption and secretion of electrolytes in order to maintain homeostasis. Bartter syndrome (BS) and GS are monogenic diseases belonging to the group of hereditary renal tubulopathies. Diagnostic findings of Gitelman and Bartter syndromes include hypokalemia, hypochloremic metabolic alkalosis, hyperreninism, and secondary hyperaldosteronism as a result of volume depletion, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. The actual difference between Bartter and Gitelman syndromes is the hypocalciuria developed in the GS. The reason for that is the increase in calcium reabsorption in order to compensate for the loss of salt. Another relevant molecular feature is hypomagnesemia in the cases with GS. Hypomagnesemia is detected in GS; however, it is observed by 20% in BS. Hypomagnesemia also increases calcium reabsorption by stimulating the parathormone. However, this is not an exact differentiation between GS and BS [4].

Case report. A 48-year-old female patient who was followed up due to the diagnosis of primary biliary cirrhosis was referred to our outpatient clinic with increased serum creatinine and lower potassium level. The complaints included pain, cramps, and exhaustion in the lower limbs. There were primary biliary cirrhosis and psoriasis in medical history (she uses ursodeoxycholic acid and topical tacrolimus). She has a history of thalassemia carrier. Renal biopsy was suggested before upon renal function disorder; however, it was not performed. The physical exam revealed the following: blood pressure was 100/70 mmHg, pulse was 76/min, respiration count was 18/min; other examination findings were normal. No retinopathy or uveitis was detected in the eye consultation.

The laboratory analysis revealed the following: potassium 2.83mmol/L (3.5-5.5 mEq/L); sodium 136mmol/L (132-146 mEq/L); chlorine 102mmol/L (99-109 mEq/L); magnesium 2.05mg/dl (1.3- 2.7 mEq/L); serum creatinine 1.5mg/dl (0.5-0.9 mg/dL); calcium 9.52mg/dL (8.5-10.0); and phosphorus 3.08mg/dl (2.4-5.1). Aldosterone 450 pg/ml (30-160) and renin 40 ng/dL (4-31) were detected higher; parathormone and vitamin D were normal. Blood gas analysis revealed the following: pH 7.46 (7.35-7.45), HCO₃ 29mEq/L, PCO₂ 42mmHg; the findings were assessed as metabolic alkalosis.

In the urine analysis, urine sodium was 99 mmol/L; urine potassium 36 mmol/L; urine chlorine 84 mmol/L; the anion gap of the urine was positive. The calcium excretion for 24 hours was 38 mg/day indicating hypocalciuria. The primary blood test results of the patient are presented in Table 1.

Melya Pelin Kırık
melyapelin@hotmail.com

Table 1

The primary blood test results of the patient

Markers	The date of the study		
	03.09.2021	27.12.2021	29.05.2023
Glucose (70-110 mg/dl)	96	101	86
Blood urea nitrogen (7-25 mg/dl)	22	18	19
Creatine (0.5-0.9 mg/dl)	1.5	1,2	1.1
Sodium (132-146 mmol/L)	136	139	139
Potassium (3.5-5.5 mmol/L)	2.83	3.8	3.6
Chlorine (mmol/L)	102	103	102
Magnesium (1.3- 2.7 mEq/L)	2.05	2.1	1.9
pH (7.35-7.45)	7.46	7.42	7.41
HCO ₃ (mmol/L)	29	26	25
PCO ₂ (mmHg)	42	40	40
Hemoglobin (12-16 gr/dl)	10	10.3	11.3
Hematocrit (% 35-46)	32.8	32.5	36
Thrombocyte count (150000-450000 mm ³)	295000	297000	27000
Mean corpuscular volume (80-96fL)	56	54	57

The renal ultrasound scan of the patient revealed that the kidneys are at normal location and dimensions bilaterally; diffuse parenchymal calcifications (nephrocalcinosis) were detected in both kidneys. Normal sinus rhythm and QT interval were detected in the electrocardiogram. The patient did not have any drug use such as diuretics and laxatives. Genetic analysis was also ordered. The Bartter-Gitelman gene panel was analyzed in genetic evaluation. The genetic analysis resulted in the detection of heterozygote NM_000339: c.1406C>T (p.Ala469Val) variant in the SLC12A3 gene.

The patient was diagnosed with GS according to those findings. A diet which is rich in potassium and sodium was recommended for the patient. Potassium and 25 mg of spironolactone treatment was started. Serum potassium level has returned to normal levels; complaints regressed. There was no additional problem in the follow-up of the patient. Her treatment continues in the same way. The patient's complaints of pain, cramps, and exhaustion in the lower limbs resolved and did not recur in the follow-ups. The patient is still under follow-up due to GS in our outpatient.

Discussion. Magnesium is a cofactor of the pyrophosphatase group, especially for alkaline phosphatase. A decrease in magnesium concentration causes organ dysfunction of these proteins, which in turn increases pyrophosphate levels. Inorganic pyrophosphate binds to Ca²⁺ ions by ionic interaction which results in crystal formation. These crystals accumulate over time and eventually cause chondrocalcinosis [5]. Ectopic calcification in the retina and joints may be observed in

GS and BS; however, it is more common in GS due to lower magnesium levels [6]. Molecular genetic tests are not necessary for the diagnosis of GS [4].

Gitelman syndrome is characterized by hypocalciuria. Although urinary calcium excretion is decreased in patients, levels of serum calcium, phosphorus, vitamin D, and parathormone are expected to be normal. Our case presented hypocalciuria. A differential diagnosis of Bartter syndrome should be done. The higher prevalence of hypomagnesemia and hypocalciuria in GS is differential characteristics.

Nephrocalcinosis is a pathological condition that progresses with tubular calcified crystal deposits in the renal corticomedullary region. It is known that the deposits are hydroxyapatite crystals composed of calcium and phosphorus. Three common causes of medullary nephrocalcinosis are known as medullary sponge kidney, renal tubular acidosis, and hyperparathyroidism [7, 8]. Furthermore, BS is detected together with nephrocalcinosis [9]. Hypercalciuria and concomitant increase of urinary prostaglandin E₂ and serum 1,25 dihydroxycholecalciferol levels are thought to be the pathophysiological elements of nephrocalcinosis detected in BS. A decrease in urinary calcium excretion may be observed by administration of indomethacin. However, it is unclear whether this improves the nephrocalcinosis [10]. Renal stones and calcinosis are not expected findings in Gitelman syndrome because of hypocalciuria. A case with kidney stones and proteinuria in GS was reported by Chen et al. in 2001 [11]. However, the association of nephrocalcinosis with GS is not available in the literature. Although renal tubular

acidosis is more common in primary biliary cirrhosis, metabolic acidosis was detected in the blood gas analysis of our patient.

The use of diuretics, inappropriate use of laxatives, and vomiting may be the cause of pseudoGS. The difference between primary GS and pseudoGS is the improvement when triggering factors were eliminated. Although GS is a genetically transmitted tubulopathy, acquired GS has also been rarely reported after kidney transplantation or due to autoimmune diseases [12, 13]. Our patient has not used any laxative or diuretic agents. Although the primary biliary cirrhosis which is an autoimmune disease reported in our case suggests acquired GS, molecular genetic evaluation was very useful for differentiation.

References

1. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int.* 1998;54: 1396-410. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00124.x.
2. Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, Colussi G, De Fusco M, Sereni F, et al. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome. [Интернет]. *American journal of human genetics.* 1996;59(5):1019-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8900229/>. (Last accessed: 15.06.2023).
3. Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, Azar R, Noël C, Asseman P, et al. Phenotype–genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome. *European journal of endocrinology.* 2011;165(4):665-673. doi: 10.1530/EJE-11-0224.
4. Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(21):11414. doi: 10.3390/ijms222111414.
5. Iqbal Z, Sayer JA. Chondrocalcinosis and Gitelman syndrome. *QJM.* 2016;109: 563–564. doi: 10.1093/qjmed/hcw045.
6. Ham Y, Mack H, Colville D, Harraka P, Savige J. Gitelman syndrome and ectopic calcification in the retina and joints. *Clinical Kidney Journal.* 2021;14(9): 2023-2028. doi:10.1093/cjkj/sfab034.
7. Riehl J, Schneider B, Bongartz D, Sieberth HG. Medullary nephrocalcinosis: sonographic findings in adult patient. [Интернет]. *Bilgeung.* 1995;62:18-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7756819/>. (Last accessed: 15.06.2023).
8. Alon US. Nephrocalcinosis. [Интернет]. *Curr Opin Pediatr.* 1997;9:60-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204244/>. (Last accessed: 15.06.2023).
9. Garel L, Filiatrault D, Robitaille P. Nephrocalcinosis in Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1988;2:316-317. doi:10.1007/BF00858685.
10. Koşan CA. Bartter syndrome case with nephrocalcinosis. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2001;033(2):57-59.
11. Chen Q, Wang X, Min J, Wang L, Mou L. Kidney stones and moderate proteinuria as the rare manifestations of Gitelman syndrome. *BMC nephrology.* 2021;22(1):1-6. doi: 10.1186/s12882-020-02211-y.
12. Mount D, Sayegh MH, Singh AK. Core concepts in the disorders of fluid, electrolytes, and acid-base balance. New York (NY): Springer, 2013. 377 s.
13. Kim YK, Song HC, Kim YS, Choi EJ. Acquired Gitelman Syndrome. *Electrolyte Blood Press.* 2009;7:5-8. doi:10.5049/EBP.2009.7.1.5.

Conclusion: Consequently, renal tubular acidosis is primarily considered in a patient with primary biliary cirrhosis; however, the diagnosis may be different. The present case was the first for concomitance of Gitelman Syndrome and nephrocalcinosis.

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

Sources of funding. All financial and material support for this research and work was provided by the authors.

The authors' contribution.

Melya Pelin Kırık: collected the data of the case and manuscript writing;

Can Huzmeli: contributed to the writing of some parts of the case, and the final editing.



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

L. Surzhko, V. Nepomnyashchy

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.02

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnostic challenges in the absence of genetic testing. A case report

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

Citation:

Surzhko L, Nepomnyashchy V. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnostic challenges in the absence of genetic testing. A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):7-13. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.02.

Abstract. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) is a group of rare uncommon genetic disorders characterized by tubular damage and interstitial fibrosis in the absence of glomerular lesions. It has autosomal dominant inheritance and inevitable progression to end-stage kidney disease (ESKD). In nephrological practice, we usually face glomerular diseases that have well-recognized symptoms. Therefore, when we see a patient with impaired kidney function but without any signs of glomerular disease, it is always more challenging to discover the reason for it. The present case illustrates tubulointerstitial lesions due to possible genetic reasons. A 38-year-old non-hypertensive female presented with impaired renal function, a family history of CKD, proteinuria 0,5 g/day, and urinary sediment unremarkable. Relying on her family history, the middle age of onset, the progression to the end-stage kidney disease, and laboratory and histological results, an autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease was suspected. Initially, diagnosed tubulointerstitial kidney disease is likely to be secondary to a mutation in genes encoding mucin-1. Pathology findings in this case played a pivotal role in establishing the diagnosis. However, it still needs to be proven by genetic tests. The purpose of this manuscript was to summarize the case of ADTKD, discuss the challenges in diagnosing ADTKD without genetic testing, and emphasize the importance of genetic testing in confirming the diagnosis.

Article history:

Received June 16, 2023,

Received in revised form
June 28, 2023

Accepted June 28, 2023

Key words. CKD, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, genetic disorders, mucin-1, uromodulin.

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

© L. Surzhko, V. Nepomnyashchy, 2023.

Correspondence should be addressed to Lyudmyla Surzhko: milasurzh@gmail.com



© Суржко Л. М., Непомнящий В. М., 2023

УДК: 616.61-036.12:575.113.1]-07

Суржко Л.М., Непомнящий В.М.

Аутосомно-домінантне тубулоінтерстиційне захворювання нирок: складність діагностики без генетичного тестування. Клінічний випадок

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

Резюме. Аутосомно-домінантне тубулоінтерстиційне захворювання нирок (АДТЗН) – це група рідкісних генетичних порушень, що характеризуються ураженням тубулярного апарату нирок з розвитком інтерстиційного фіброзу за відсутності клубочкових порушень. Успадковується за аутосомно-домінантним типом та характеризується незворотнім прогресуванням до хронічної хвороби нирок 5 ст (ХХН 5 ст). В практичній діяльності нефрологи переважно мають справу із патологією нирок гломерулярної природи із загальновідомими проявами. У випадку виявлення хвороби з порушенням функції нирок, без ознак, які б вказували на ураження гломерулярного апарату, інколи складно встановити причину патології. Представлено наступний клінічний випадок: жінка 38 років з порушеною функцією нирок, без гіпертензії, із сімейним анамнезом щодо захворювання нирок, з протеїнурією 0,5 г/добу та відсутністю інших змін в сечовому осаді. Врахування сімейного характеру захворювання, виникнення його в середньому віці, швидке прогресування до хронічної хвороби нирок 5 ст., даних лабораторних та гістологічних методів обстеження, дозволило припустити АДТЗН, яке може бути пов'язане з мутацією гена, що кодує уромодулін, зокрема муцин-1. Ключову роль у діагностиці даного випадку зіграли результати пункційної біопсії нирки, проте залишається необхідність підтвердження її генетичними тестами.

Ключові слова. ХХН, аутосомно-домінантне тубулоінтерстиційне захворювання нирок, генетичні порушення, муцин-1, уромодулін

Introduction. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) is a group of rare uncommon genetic disorders characterized by tubular damage and interstitial fibrosis in the absence of glomerular lesions [1]. It has an autosomal dominant inheritance and inevitable progression to end-stage kidney disease (ESKD). ADTKD is characterized by slowly progressive kidney disease with impaired renal function typi-

cally appearing in the teenage years, and ESKD onset between 40 and 60 years, although this may depend on other variables such as degree of penetrance of the mutation, hyperuricemia, and other comorbidities [1-3].

Four main genetic lesions lead to ADTKD, that encloses mutations in the genes encoding uromodulin (UMOD), hepatocyte nuclear factor 1-β (HNF 1B), renin (REN), and mucin-1 (MUC-1) (Table 1) [1, 4].

Lyudmyla Surzhko:
milasurzh@gmail.com

Table 1

Types of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (medullary cystic kidney disease) [4]

Characteristic	ADTKD due to UMOD mutations (ADTKD-UMOD)	ADTKD due to REN mutations (ADTKD-MOD)	ADTKD due to MUC1 mutations (ADTKD-MUC1)
Inheritance	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Urinalysis results	Bland without protein	Bland without protein	Bland without protein
Renal ultrasound	Normal or small kidneys, occasional cysts	Normal or small kidneys, occasional cysts	Normal or small kidneys, occasional cysts
Age of ESRD (years)	20 to 70	40 to 80	20 to 80
Kidney biopsy	Interstitial fibrosis, nondiagnostic	Interstitial fibrosis, nondiagnostic	Interstitial fibrosis, nondiagnostic
Definitive diagnosis	Genetic analysis	Genetic analysis	Genetic analysis
Associated findings	Many family members with gout, some in their teenage years	Low or low-normal blood pressure, hyperuricemia, anemia in childhood, mild hyperkalemia	No associated findings
Treatment	No specific treatment; allopurinol for gout	High-sodium diet or fludrocortisone	No specific treatment
Frequency	Rare	Very rare	Rare
Other names	Uromodulin kidney disease (UKD), medullary cystic kidney disease type 2 (MCKD2), familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN)	Familial juvenile hyperuricemic nephropathy type 2 (FJHN2)	Mucin-1 kidney disease (MKD), medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1)

Abbreviations: ADTKD, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease; REN, renin gene mutation; MUC1, mucin -1 gene mutation; UMOD, uromodulin gene mutation.

This classification is more practical as it is based on a certain genetic mutation, not on diagnostic criteria as it was before. Most clinical, diagnostic, and histologic findings are not remarkable in every genetic type. In the KDIGO guidelines, it is noted that there is usually the presence of a family history of kidney disease, and members of the family are unaware of it and therefore not diagnosed appropriately until the end stage of CKD or even death.

We, nephrologists, get used to the fact that glomerular diseases are usually one of the most common causes of chronic kidney disease (CKD) in adults. Therefore, when we see a patient with impaired kidney

function but without any signs of glomerular disease it is always more challenging to discover the reason for it, especially without access to appropriate genetic testing. The present case illustrates an adult case of tubulointerstitial lesions due to a possible genetic reason. The purpose of this manuscript was to summarize the case of ADTKD, discuss the challenges in diagnosing ADTKD without genetic testing, and emphasize the importance of genetic testing in confirming the diagnosis.

Case report. A 38-year-old female was referred to the SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine" due to probable CKD, discovered during a routine GP check-up. She presented asymptomatic. There was

no history of hypertension, smoking, alcohol intake, chemical or drug exposure, allergies, or any additional medical conditions. Her physical examination was unremarkable. She reported a family history of CKD. Her sibling's brother had impaired renal function, and her father died at the age of 48 due to CKD being on a PD. Blood tests were as follows: hematocrit 32,3%; hemoglobin 11.7 g/dL; uric acid – 430,4 mmol/l urea 10,04 mmol/L (normal value 2,5-8,3 mmol/L); serum creatinine 143,1 μ mol/L; GFR-Epi 40 ml/min; total protein – 81,1 g/l; albumin- 45,7; total cholesterol – 5,87 mmol/l; proteinuria 0,5 g/day; urine pH – 6, urinary

density – 1018. Urinary sediment was unremarkable. HIV, HCV, HBV, and RW were negative. ANA, p-ANCA, c-ANCA, and anti-glomerular basement membrane antibodies, were negative according to medical records. A renal sonogram disclosed two kidneys, normal in shape and size, without any abnormalities. A kidney biopsy was performed. Light microscopy of the paraffin and semithin sections showed cores of renal cortical-medullary tissue including a total of 16 glomeruli, ten of which were globally sclerosed, 1 – with thickening and splitting of the glomerular capsule, other glomeruli were unremarkable or slightly enlarged (Fig. 1).

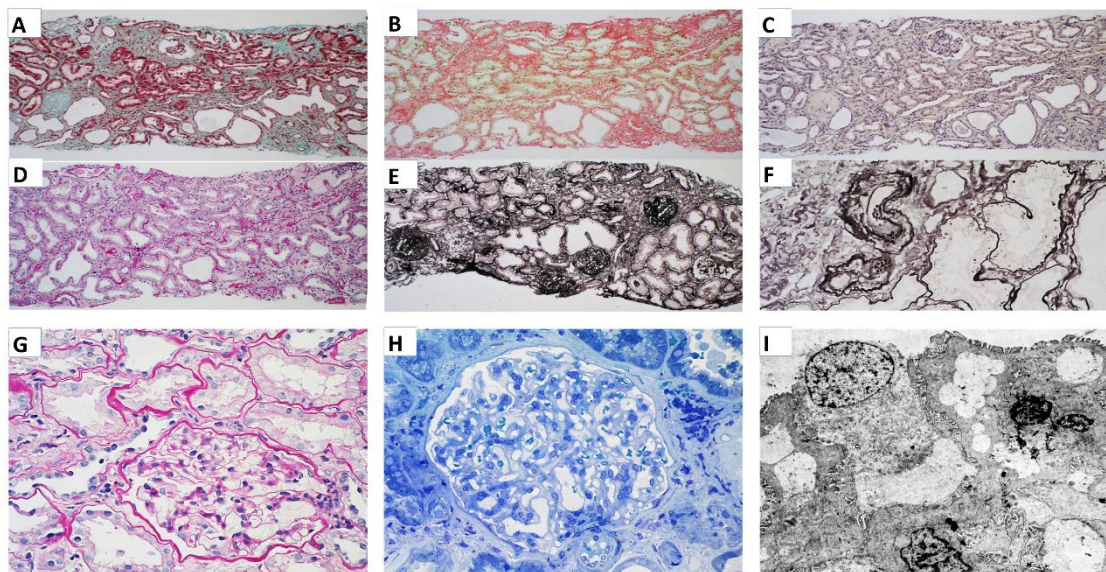


Fig. 1. The chronic tubulointerstitial kidney disease with 58% (14/24) glomerulosclerosis and unremarkable other glomeruli.

A – Masson-Goldner stain, x100. B – Picro-Sirius, x100. C – Congo Red, x100. D – PAS, x100. E – PAMS, x100. F – PAMS, x400 G – PAS, x400, H – Semithin section, methylene blue, x400. I – Transmission electron micrograph of the relatively normal glomerulus, original magnification x2400

Frequent tubular dilatation of distal convoluted tubule. Tubular atrophy was 30% and interstitial fibrosis was 50%. Blood vessels showed mild intimal sclerosis in the interlobular artery. Immunofluorescence of the frozen sections with antibodies to IgG, IgA, IgM, and C1q, negative. Electron microscopy: glomerulus with global sclerosis, others – without mesangial widening, thickening of the basal membrane and electron-dense deposits, podocyte foot processes without effacement. In the epithelial cells of the proximal and distal convoluted tubules were numerous mitochondria and light vacuoles. Intranuclear inclusions were not present. Thickening of the tubular basement membrane of a few tubules was discovered. The pathology report was as follows: tubulointerstitial nephritis, NOS most probable due to genetic mutation of mucin-1 connected kidney disease. The patient has commenced on enalapril 5 mg twice a day and an appropriate diet. She was recommended a genetic test but due to the impossibility of performing it in Ukraine at that time, she refused it. She also decided not to childbirth.

Discussion. Differentiating ADTKD from other kidney disorders depends upon the clinical presenta-

tion. Urinalysis can help to distinguish ADTKD from other causes of CKD, both genetic and acquired, which often affect the glomerulus (such as congenital focal segmental glomerulosclerosis, Alport syndrome, post-streptococcal glomerulonephritis, and immunoglobulin A nephropathy). The main feature of the mentioned disorders is blood and/or protein in the urine, whereas patients with ADTKD have a bland urinary sediment that we also observed in our patient that's why we didn't take them into account. In young individuals presenting with gout, the differential diagnosis includes other potential causes of early-onset hyperuricemia, such as hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency (Lesch-Nyhan) syndrome, kidney disease known to be caused by a different disorder, or the use of thiazide diuretics. These diagnoses are usually obvious from the clinical evaluation. As our patient has not had any signs of elevated uric acid we excluded these disorders.

Our patient presented with a family history of undiagnosed CKD while her father progressed to end-stage kidney disease. As on admission, an elevation of serum creatinine was discovered without severe daily protein-

uria, the kidney biopsy was considered mandatory. In addition, the family background showed a progressive trend to the end-stage kidney disease that urged to obtain tissue samples immediately, even though at advanced stages of CKD benefits from kidney biopsy with diagnostic purposes appear to be lower. In our opinion, a primary glomerulopathy should not be the reason for impaired kidney function in this case due to the absence of long-term, severe proteinuria and hypertension. The pathology report proved our thoughts revealing interstitial kidney disease without any other signs. This fact has led us to the thought of some genetic disorders.

Relying on her family history an autosomal dominant pattern of inheritance could be suspected. The middle age of the adult onset of the disease and the progression to the end-stage kidney disease was also a good point to take into consideration. It should be noted, that the patient was not hypertensive either at the time of the first presentation or the stage 3 CKD. In view of the above findings, an autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease was taken into consideration [1-3].

The most remarkable diagnostic features of the main four types of ADTKD are as follows. ADTKD-UMOD is characterized by the presence of hyperuricemia and gout in adults, cysts usually are rare and, if present are likely cortical [1, 5, 6]. As hyperuricemia and gout are common clinical features among ADTKD with the mentioned mutation further management depends upon whether or not the patient has an established diagnosis of gout. Because patients with ADTKD-UMOD and established gout have genetically determined gout and are at high risk for future gout flares and tophus development, they qualify for pharmacologic urate-lowering therapy. The selection, initiation, and duration of pharmacologic urate-lowering therapy are similar to that for the general population. For patients with ADTKD-UMOD who have not yet developed gout, the pharmacologic urate-lowering therapy is not recommended. However, some experts may offer urate-lowering therapy to patients who have marked hyperuricemia (>9 mg/dL [>535 micromol/L]) or a strong family history of early-onset gout, although there are no data to support this approach [5]. There is no high-quality evidence that urate-lowering therapy with allopurinol or febuxostat slows the rate of progression of CKD in patients with ADTKD-UMOD, although some observational studies have suggested a possible benefit with allopurinol [7-10]. ADTKD-REN pathogenic variants are the least common cause of ADTKD, but they are most distinctive. Low or normal blood pressure, hyperuricemia, mild hyperkalemia, and anemia in childhood (usually resolves in puberty) are present. Patients with this genetic variant develop gout in their late teens. Specific treatment options are available only for this subtype and include a high-sodium diet or fludrocortisone [5, 11]. In ADTKD-HNF1B maturity onset of diabetes mellitus, pancreatic atrophy, and cystic kidneys are presently combined with hypomagnesemia, hypokalemia and asymptomatic elevation of

liver function tests [12]. Ultimately, ADTKD- MUC-1 results in abnormal mucin-1 protein production, which accumulates intracellularly in the loop of Henle, distal tubule and collective duct resulting in tubular atrophy and glomerulosclerosis [5, 13], which are present in our patient according to the pathology report. The primary manifestation of ADTKD-MUC-1 is an unexplained progressive CKD or reduced eGFR revealed during routine laboratory testing as well as relatively bland, without hematuria or significant proteinuria urinalysis. Some patients develop hyperuricemia and gout, but unlike other variants of ADTKD gout is a late manifestation and usually correlates to the degree of kidney dysfunction [14]. All mentioned findings can also be observed in our case. A kidney ultrasound usually reveals normal kidneys, rarely medullary cysts which are common but not diagnostic in patients with this genetic type [14].

Mucins are known as high molecular weight heavily glycosylated transmembrane proteins. They could be either secretory or membrane-bound. MUC1 is a membrane-bound mucin that is highly expressed throughout the distal nephron and is involved in the protection and lubrication of the distal tubular lumen [15]. As a transmembrane protein, it plays a significant role in plenty of intracellular functions, particularly in signal transduction [15].

In patients suspected of having ADTKD, the diagnosis can be confirmed with genetic testing. Genetic testing is preferable to kidney biopsy in this setting. However, genetic testing can be expensive. Thus, it may be preferable to test a family member who is affected (based on clinical features) and who has sufficient financial resources or insurance for the test. Although genetic testing for UMOD, REN, and HNF1B mutations is well-established in many European countries, MUC1 genetic testing remains challenging even there [16]. The optimal approach to genetic testing for ADTKD is to perform whole exome sequencing (WES) or to order a kidney disease gene panel. However, WES and existing gene panels are inadequate for the diagnosis of ADTKD-MUC1 since these methods identify only approximately 1 percent of the pathogenic variants that cause ADTKD-MUC1 [17, 18]. A clinically approved (Clinical Laboratory Improvement Amendments [CLIA]-approved) genetic test for MUC1 is available from the Broad Institute of Harvard Medical School and the Massachusetts Institute of Technology. This test only identifies the cytosine duplication, the most common pathogenic variant in ADTKD-MUC1. There are also centers available in Europe that provide similar MUC1 genetic testing [19].

Unfortunately in Ukraine, such kind of genetic testing has not been available till now, possibly due to its cost. For Ukrainian patients with suspicion of ADTKD, it is quite expensive to visit other European countries and overcome genetic testing. In addition, it is difficult to persuade patients that genetic testing is essential due to the fact that confirmation of the diagnosis will not

lead to the initiation of specific therapy for this disease, because it does not currently exist.

Treatment usually consists primarily of supportive care including blood pressure control and management of the complications of CKD (such as anemia, metabolic bone disease, metabolic acidosis, and electrolyte abnormalities) for all patients as well as additional measures that are specific to certain types of ADTKD. There are some specific considerations in the management of CKD among patients with ADTKD. Most patients with ADTKD are normotensive and do not have substantial proteinuria. As a result, they are less likely to be treated with angiotensin inhibitors, which as we know can slow the progression of proteinuric CKD. In patients who are hypertensive and have hyperuricemia, losartan would be a preferable treatment, as it has been shown to increase urinary uric acid excretion [20, 21]. There is no evidence that angiotensin inhibitors slow the progression of CKD in patients with ADTKD.

In ADTKD, diuretics should be used with caution or avoided, as they may aggravate hyperuricemia

and volume depletion [22]. In order to compensate for probable urinary concentration defects abundant water intake is recommended. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as well as nephrotoxic antibiotics should be avoided [1].

Conclusion. In conclusion, initially diagnosed tubulointerstitial kidney disease is likely to be secondary to a mutation in genes encoding mucin-1. Pathology findings in this case played a pivotal role in establishing the diagnosis. However, it still needs to be proved by genetic tests.

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

Funding. None

The authors' contribution.

Liudmyla Surzhko: Conception and design, preparation of the manuscript;

Valentyn Nepomnyashchy: Morphology, final editing.

References:

1. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* 2015;88:676–83. doi:10.1038/ki.2015.28.
2. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease of names and genes. *Kidney Int.* 2014;86:459–61. doi:10.1038/ki.2014.125.
3. Bleyer AJ, Hart S, Knoch S. Hereditary interstitial kidney disease. *Seminars in Nephrology.* 2010;30(4):366–73. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.06.003.
4. Bleyer A. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on June 13, 2023.)
5. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, Tardanico R, Izzi C, Pirulli D, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):987–99. doi:10.1053/ajkd.2004.08.021.
6. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80(4):338–47. doi: 10.1038/ki.2011.134.
7. Bleyer AJ, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Zhu H, Satko SG, et al. Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):36–42. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00081.x.
8. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, Rigden SPA, Rees L, Van'T Hoff W, et al. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM* 2002; 95:597. doi: 10.1093/qjmed/95.9.597.
9. McBride MB, Simmonds HA, Ogg CS, Cameron JS, Rigden S, Rees L, et al. Efficacy of allopurinol in ameliorating the progressive renal disease in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN). A six-year update. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 431:7. doi: 10.1007/978-1-4615-5381-6_2.
10. Lhotta K. Stopping progression in familial juvenile hyperuricemic nephropathy with benzbromarone? *Kidney Int* 2003; 64:1920–21. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00294.x.
11. Zivná M, Hůlková H, Matignon M, Hodanová K, Vylet'al P, Kalbáčová M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet.* 2009;85(2):204–13. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.07.010.
12. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beaufils S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011;80(7):768–76. doi:10.1038/ki.2011.225.
13. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet.* 2013;45(3):299–303. doi:10.1038/ng.2543.

14. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani I, et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int.* 2002;62(4):1385-90. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid581.x.
15. Singh PJ, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends in Cell Biol.* 2006;16(9):467-79. doi:10.1016/j.tcb.2006.07.006.
16. Lens XM, Banet JF, Outeda P, Barrio-Lucía V. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):52-7. doi:10.1053/j.ajkd.2005.04.003.
17. Živná M, Kidd K, Přistoupilová A, Barešová V, DeFelice M, Blumenstiel B, et al. Noninvasive Immunohistochemical Diagnosis and Novel MUC1 Mutations Causing Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:2418-32. doi: 10.1681/ASN.2018020180.
18. Blumenstiel B, DeFelice M, Birsoy O, Bleyer AJ, Kmoch S, Carter TA, et al. Development and Validation of a Mass Spectrometry-Based Assay for the Molecular Diagnosis of Mucin-1 Kidney Disease. *J Mol Diagn.* 2016; 18:566-71. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.03.003.
19. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet]. Available at: <https://www.orpha.net>
20. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1995 Nov;13(11):1343-51. doi: 10.1097/00004872-199511000-00017.
21. Würzner G, Gerster JC, Chiolero A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, Burnier M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens.* 2001 Oct;19(10):1855-60. doi:10.1097/00004872-200110000-00021.
22. Labriola L, Olinger E, Belge H, Pirson Y, Dahan K, Devuyst O, et al. Paradoxical response to furosemide in uromodulin-associated kidney disease. *Nephrol Dial and Transpl.* 2015;30(2):330-35. doi:10.1093/ndt/gfu389.



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.3(79).2023.03

Khairullah M. Khallawi, Basim J. Hameed, Nadheerah F. Neamah

Uricosuric effect of dandelion root extract on oxonate-induced hyperuricemia in rats

University of Basrah, College of Pharmacy, Basrah, Iraq

Citation:

Khallawi KM, Hameed BJ, Neamah NF. Uricosuric effect of dandelion root extract on oxonate-induced hyperuricemia in rats. *Ukr J Nephrol Dial.* 2023;3(79):14-22. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.03.

Abstract. *This research aimed to investigate the uricosuric effect of dandelion plant extracts in hyperuricemic rats induced by potassium oxonate (PO).*

Methods. Hyperuricemia was induced in rats using PO, and dandelion root extracts were administered to observe their impact on uric acid (UA) levels. The study involved adult male Swiss rats weighing approximately 150–180 grams, randomly divided into five groups ($n = 6$). Group 1 served as the normal control group with no treatment. Group 2 received PO only. Group 3 received oral administration of 50 mg/kg of dandelion extract in 0.5 ml of distilled water (DW) daily. Group 4 was orally administered 100 mg/kg of dandelion powder in 0.5 ml of DW daily. Group 5 was orally treated with allopurinol.

After 12 days, the rats were euthanized using chloroform inhalation, and their sera were collected directly from the heart for biochemical analysis of serum UA, urinary uric acid (UUA), as well as other liver and renal biochemical parameters.

Results. The study revealed that hyperuricemic rats treated with the dandelion solution experienced a significant decrease in blood UA levels and a significant increase in UUA levels. Dandelion treatment also influenced xanthine oxidase activity, with no significant differences observed in liver and kidney functions.

Conclusion. Based on the findings of this study, it can be concluded that dandelion extract significantly reduces UA levels through uricosuric activity and demonstrates significant XO inhibitory effects.

Key words: *dandelion, uric acid, taraxacum, xanthine oxidase, hyperuricemia, uricosuria.*

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

© K.M. Khallawi, B.J. Hameed, N.F. Neamah, 2023.

Correspondence should be addressed to Khairullah Mohammed Khallawi: medicalresearch77@yahoo.com



© Халлаві Х. М., Хамід Б. Дж., Ніамах Н. Ф., 2023

Хайруллах М. Халлаві, Басім Дж. Хамід, Надхіра Ф. Ніамах

Урикозуричний ефект екстракту кореня кульбаби у щурів з оксонат-індукованою гіперурикемією

University of Basrah, College of Pharmacy, Basrah, Iraq

Резюме. Це дослідження мало на меті вивчити урикозуричний ефект рослини кульбаби у щурів з гіперурикемією, індукованою оксонатом калію (ОК).

Методию ОК використовували для індукування гіперурикемії у щурів, а екстракти кореню кульбаби вводили для спостереження за його впливом на рівень сечової кислоти (СК) крові. Досліджуваними тваринами були дорослі самці швейцарських щурів вагою близько 150–180 грамів, які були випадковим чином розділені на п'ять груп ($n = 6$). Група 1 служила контрольною групою без лікування. Група 2 отримувала лише ОК. Групи 3 щоденно вводили внутрішньо 50 мг/кг екстракту кульбаби в 0,5 мл дистильованої води (ДВ). Групи 4 щоденно вводили внутрішньо 100 мг/кг екстракту кульбаби. Групу 5 лікували перорально алопуринолом.

Після 12 днів лікування щури були евтанізовані інгаляцією хлороформу, зразки крові були зібрані безпосередньо з серця. Визначали концентрацію сечової кислоти у крові та сечі, а також інші біохімічні маркери ураження печінки та нирок.

Результати. Щури з гіперурикемією, які отримували екстракт кульбаби, мали достовірне зниження концентрації сечової кислоти крові та підвищення рівня урикозурії. Лікування екстрактом кульбаби також знижувало активність ксантиноксидази; проте, не спостерігалось значних відмінностей у функціях печінки та нирок.

Висновок. На підставі результатів цього дослідження можна зробити висновок, що екстракт кульбаби значно знижує концентрацію сечової кислоти крові завдяки урикозуричній активності та демонструє значний інгібуєчий вплив на ксантиноксидазу.

Ключові слова: кульбаба, сечова кислота, тараксакум, ксантиноксидаза, гіперурикемія, урикозурія.

Introduction. Hyperuricemia (HU) is characterized by elevated uric acid (UA) levels exceeding 6.8 mg/dL [1]. It can be caused by various in vivo and in vitro factors. Prolonged HU can lead to complications such as gout, hypertension, cardiovascular disease, atherosclerosis, metabolic syndrome, lipid disorders, obesity, and chronic kidney disease [2, 3]. Gout, which affects approximately 4% of adults [4], is a pathological condition characterized by painful arthritis and inflammation resulting from the accumulation of sodium urate crystals in the joints, synovia, and other tissues [5].

The end product of purine breakdown in humans and great apes is UA, which exhibits antioxidant properties and contributes to 50% of the total antioxidant capacity in human bodily fluids [6]. Elevated blood levels of UA can result from decreased UA secretion or increased UA production. The development of this condition is associated with factors such as age, ethnicity, sex, and lifestyle, primarily affecting middle-aged males [7].

The progression of HU can be hindered by certain medications, such as xanthine oxidase (XO) inhibitors (e.g., allopurinol), which impede the body's natural UA synthesis. Other medications, such as probenecid and benzbromarone, known as uricosuric drugs, facilitate

UA elimination and benefit patients with under-excretion of UA. However, these medications are associated with side effects, including hypersensitivity and toxicity in the renal and gastrointestinal systems [8, 9].

For example, allopurinol, the preferred medication, can cause gastrointestinal discomfort, hypersensitivity syndromes, bone marrow suppression, hepatitis, and decreased renal function, and only 5% of patients can tolerate it. Patients allergic to allopurinol or who have normal renal function without a history of urolithiasis are treated with uricosuric medications. However, uricosuric drugs, such as benzbromarone, have their drawbacks. Benzbromarone was withdrawn from the market by Sanofi-Synth labo in 2003 due to reports of severe hepatotoxicity. Similar reports of nephrotoxicity have been associated with probenecid and sulfinpyrazone when administered to treat HU in patients with mild chronic renal deficiency. Urate oxidase enzyme treatment is only used for severe cases of HU and is not widely employed [8, 9].

Due to their significant side effects, these medications have limited scientific use. Therefore, exploring alternative anti-hyperuricemic medicines with better toxicity profiles, especially those derived from natural sources, is crucial.

Dandelion, scientifically known as *Taraxacum officinale* Weber, belongs to the genus *Taraxacum* and is a member of the Asteraceae family. It naturally thrives in the humid and warm climates of the northern hemisphere [10]. The various parts of the dandelion plant, including its roots, leaves, and flowers, possess thera-

Khairullah Mohammed Khallawi
medicalresearch77@yahoo.com

peutic properties. The chemical composition of these plant materials is significantly influenced by factors such as environmental conditions, time of day, harvesting methods, and drying techniques. Dandelion is rich in beneficial phytochemicals, including flavonoids, phenolic acids, terpenes, and polyphenolic compounds [11].

The health benefits of dandelion are attributed to its phytochemical properties, which contribute to its strong antioxidant and anti-inflammatory effects. Studies have demonstrated that administering an herbal blend containing dandelion to mice reduced lipid peroxidation in the blood and tissues, increased the activity of antioxidant defense enzymes such as superoxide dismutase (SOD) peroxidase, and decreased levels of glutathione [12].

Moreover, *in vitro* studies have revealed that dandelion leaves can suppress the production of interleukin-1, thereby inhibiting the production of tumor necrosis factor [13].

Recent studies have highlighted the potential antitumor effects of dandelion root extract on aggressive and resistant chronic myelomonocytic leukemia cells, positioning it as a promising candidate for cancer treatment [14]. Despite its extensive use in traditional herbal medicine, limited scientific research has been dedicated to exploring the plant's pharmacological properties [15]. However, dandelion's antioxidant and anti-inflammatory properties form the basis of its cardiovascular benefits. Treatment with various dandelion extracts has been shown to reduce the severity of atherosclerosis, total cholesterol, and triglyceride levels while increasing high-density lipoprotein (HDL) levels [16, 17]. Additionally, dandelion root has recently gained attention as a potential treatment for obesity [10].

In 2022, Yao et al. and others [18-25] conducted studies demonstrating that dandelion can modify pH values, acid contents, polyphenols, sugar contents, flavonoids, phenolic acids, chicoric acids, and various other bioactive ingredients. These modifications increased the antioxidant activity levels against xanthine oxidase (XOD) and azulene. However, the results did not reveal any significant effects on UA production inhibition, limiting their utility for future research. Moreover, dandelion did not exhibit significant effects on the inhibition characteristics of UA. It is essential to increase the amount of dandelion used to enhance bioactive components, contents, and inhibitory activities against XOD in practical applications.

Ma and colleagues conducted a study using *Lactobacillus acidophilus* fermented dandelion to alleviate HU. Their findings indicated that dandelion could address HU through various mechanisms, including reducing XOD levels and UA synthesis, improving liver and kidney functions, promoting UA excretion, enhancing flora diversity, and maintaining intestinal homeostasis. Their results concluded that dandelion holds promise as a potential therapeutic agent for the treatment of HU [26].

This study aimed to examine the anti-hyperuricemic activity of dandelion root and investigate its urate-lowering effect by promoting UA excretion (uricosuric effect) in rats. Additionally, the study aimed to evaluate the impact of dandelion root on liver enzymes and renal function, including UA, creatinine (Cr), aspartate aminotransferase (AST), urea, alanine transaminase (ALT), antioxidant enzymes, and alkaline phosphatase (ALP) levels. Moreover, the study aimed to explore whether the mechanism of action of DA root extends beyond its uricosuric and xanthine oxidase (XOD) inhibitory effects.

Materials and methods. Ethical approval. The study was approved by the College of Pharmacy, University of Basrah (No. #4 of 3/5/293 on 21/10/2021).

Animals. Thirty adult male Swiss rats weighing about 150–180 grams, provided by the animal house of the College of Pharmacy, University of Basrah were included in this study. Before acclimation, the animals were divided into five groups ($n = 6$) and housed in isolated cages for one week. The animals were kept in a room with controlled environmental conditions, including a temperature of 22 ± 2 °C, $30 \pm 14\%$ humidity, and a 12-h dark/12-h light cycle. They had unrestricted access to normal feed and water throughout the experiment. All the animals handling procedures described in this paper were approved by the Basrah University Animal Ethics Committee (No. 2013/32, amended to 2023/32A). The sample size was calculated by using the formula: $n = N / (1 + N(e)^2)$, (n : sample, N : population, e : error (0.05)).

Experiment. The study was conducted between January and February 2022 at the University of Basrah, Iraq. The effect of dandelion on UA levels and urinary creatinine, as well as on UA, XO, and antioxidant enzyme levels in blood, was demonstrated using a modified PO-induced HU in rats [20]. Before medication administration, the animals underwent a 2-hour fasting period without access to food or water.

The rats were divided into five groups. During the 12 days, PO was administered intraperitoneally (i.p.) to groups 2, 3, 4, and 5 every 2 days [18]. Oral treatments were then administered once daily, 1 h after the administration of PO.

The study groups.

- Group 1: Control Group. The animals received only food and water.
- Group 2: Negative Control Group. Rats in this group were intraperitoneally injected with PO for one month.
- Group 3: Dandelion Group 1. Rats were orally administered dandelion at a daily dose of 50 mg/kg for thirty days.
- Group 4: Dandelion Group 2. Rats received oral administration of dandelion at a daily dose of 100 mg/kg for thirty days.
- Group 5: Allopurinol Group. Rats were given the standard drug allopurinol (5 mg/kg) orally every day for 30 days.

Drug and plant administration. PO was administered intraperitoneally (i.p.) at a dosage of 0.25 g/kg, dissolved in a warm normal saline solution [18]. Allopurinol was given orally via gastric intubation at a dosage of 5 mg/kg, dissolved in 5 ml distilled water (DW), while dandelion roots were also administered orally at dosages of 100 and 50 mg/kg, dissolved in 0.5 ml of DW [19]. Dandelion root was obtained from NOW FOODS at 395 S. Glen Ellyn Rd., Bloomingdale, IL 60108, USA. All solutions were freshly prepared before the testing.

Urate-lowering impact therapy. The UA value indicating the need for urate-lowering therapy (ULT) was defined as < 6.0 mg/dl ($360 \mu\text{mol/L}$) for both sexes according to the ACR guidelines [27]. In 2012, the ACR guidelines defined the indications for initiating ULT therapy in adults with gout to include cases with tophi (tophaceous gout), acute gouty arthritis (≥ 2 attacks/year), CKD (stages 2–5), and a history of urolithiasis [27, 28]. ULT the treatment of gout is approached in two ways: first, by educating patients about dietary changes, lifestyle modifications, management of comorbidities, and targeted treatment as a non-pharmacological approach ULT; second, by using XO inhibitors such as allopurinol and febuxostat as a first-line pharmacological approach [27]. In this study, allopurinol (Zyloric)[®] was used for ULT and was administered orally at a dosage of 5 mg/kg, dissolved in 0.5 ml DW PO was dissolved in warm normal saline to achieve a dosage of 0.25 g/kg for intraperitoneal injection.

Dandelion was administered orally at a dosage of 50 and 100 mg/kg, dissolved in 1 ml DW.

Blood sampling. After one month of treatment, the rats were fasted overnight and anesthetized by inhalation of chloroform. Blood samples were obtained directly from the rats' hearts. Approximately 3 mL of

the collected blood was transferred into gel tubes and allowed to clot at room temperature for 30 min. The serum was then separated by centrifugation (at 4000 rpm) for 10 min and stored at -20°C until further analysis of biochemical characteristics.

Collection of urine. The 24-hour urine was collected on days 0, 7, 14, 21, and 28. The collected urine samples were centrifuged at 2,000 rpm to obtain the supernatant for urine creatinine and UA analyses.

Biochemical parameter assays. The following reagents were utilized in this study: serum levels of UA (Catalog No.: 3P39, Abbott Laboratories/USA), Cr (Catalog No.: 3L81, Abbott GmbH & Co. KG/Germany), AST (Catalog No.: 7D81, Abbott Laboratories/USA), urea (Catalog No.: 7D75, Abbott Laboratories/USA), ALT (Catalog No.: 7D56, Abbott Laboratories/USA); rat XO (Catalog No.: E1263Ra, Bioassay Technology Laboratory/China), rat SOD (Catalog No.: E0168Ra, Bioassay Technology Laboratory/China), rat glutathione peroxidase (Catalog No.: E1242Ra, Bioassay Technology Laboratory/China), rat catalase (Catalog No.: E0869Ra, Bioassay Technology Laboratory/China), and ALP (Catalog No.: 7D55, Abbott Laboratories/USA).

All measurements were conducted using enzymatic-colorimetric methods (Biolaboratory, France) and ELISA kits.

Statistical analysis. Results are expressed as mean (M) and standard deviations (SD). Data analysis was performed using the one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's test. Statistical significance was defined as a p -value < 0.05 .

Results. As presented in Table 1, the serum level of XO in group 1 was within the normal range.

Table 1

Biochemical parameters of the studied groups

Group	Xanthine oxidase (IU/L)	UA (mg/dL)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Alkaline Phosphatase (IU/L)	Urea (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)
1	22.3 ± 1.5	2.45 ± 0.9	42.25 ± 3.8	128 ± 8.5	125 ± 9.6	27.5 ± 3.1	0.41 ± 0.1
2	30.25 ± 3.3*	4.87 ± 1.2*	54.11 ± 5.8*	139 ± 9.4*	152 ± 8.6*	39.1 ± 4.5*	0.5 ± 0.2*
3	22.57 ± 3.2*	0.98 ± 0.8*	44.28 ± 4.2*	133 ± 7.3*	134 ± 6.3*	23.6 ± 2.9*	0.37 ± 0.2*
4	21.98 ± 3.4*	1.54 ± 0.3*	49.51 ± 4.8*	125 ± 8.6*	138 ± 6.7*	25.7 ± 3.8*	0.4 ± 0.1*
5	14.54 ± 2.4*	0.65 ± 0.2*	52.45 ± 5.2	134 ± 9.3*	132 ± 7.9*	29.2 ± 3.8*	0.45 ± 0.1*

Values are expressed as mean ± SD, * Significant at $p < 0.05$ by ANOVA

However, there was a significant increase in XO level in group 2 ($p < 0.01$), resulting in increased production of UA compared to group 1. Each blood sample from group 2 had higher UA levels.

Administration of allopurinol, the standard XO inhibitor, resulted in a highly significant decrease

($p < 0.001$) in XO levels in group 5 compared to group 2. When administered at a dose of 100 mg/Kg, dandelion significantly decreased XO enzyme activity ($p < 0.05$). However, when administered at a dose of 50 mg/Kg, dandelion inhibited XO enzyme activity even more significantly ($p < 0.01$) than in group 2.

Moreover, the increase in XO activity by PO-induction resulted in a significant increase ($p < 0.01$) in UA levels in group 2 compared to group 1. However, in group 5, UA levels decreased significantly ($p < 0.001$) compared to group 2. In addition, oral administration of dandelion at a dose of 50 mg/kg in Group 3 and 100 mg/kg in Group 4 resulted in a significant decrease ($p < 0.001$) in UA levels compared to Group 2, primarily due to significant inhibition of XO enzyme activity.

In addition, both the standard and treatment groups showed no significant changes in liver function

markers, including AST, ALP, and ALT, and renal markers, such as urea and Cr, compared with group 1 animals (see Table 1). However, there was a significant increase ($p < 0.001$) in the levels of AST, ALP, and urea in group 2 and a significant increase ($p < 0.01$) in the serum levels of ALT and Cr in the same group.

Analysis of urine markers showed a significant decrease in UUA levels ($p < 0.05$) after 3 days and an even more significant decrease ($p < 0.01$) after 6, 9, and 12 days compared to group 2 and group 1, as shown in Table 2.

Table 2

Urinary uric acid (mg/dl) at different time points in the studied rats

Group	Cr (mg/dl)				
	Day 0	Day 3	Day 6	Day 9	Day 12
1	68.24 ± 5.1	70.21 ± 4.3	66.47 ± 3.8	67.52 ± 4.5	73.39 ± 3.5
2	67.35 ± 5.1	58.36 ± 3.4*	49.72 ± 3.3*	40.65 ± 2.7*	34.93 ± 2.2*
3	69.24 ± 4.1	75.11 ± 3.8*	79.51 ± 4.6*	86.23 ± 5.1*	90.28 ± 5.2*
4	70.65 ± 3.8	74.81 ± 4.7*	75.43 ± 5.2*	80.94 ± 6.2*	83.91 ± 5.2*
5	69.35 ± 4.8	62.35 ± 4.4*	59.46 ± 5.4*	56.35 ± 4.6*	54.24 ± 5.1*

Values are expressed as mean ± SD, * Significant at $p < 0.05$ by ANOVA

In Group 3, sequential administration of 50 mg/kg dandelion to rats increased UA excretion ($p < 0.01$) at 3 and 6 days and even more significantly ($p < 0.001$) at 9 and 12 days. In contrast, administration of 100 mg dandelion in group 4 resulted in a significant ($p < 0.05$) increase in UA excretion at 3 days, an even more significant ($p < 0.01$) increase at 6 and 9 days, and a highly

significant ($p < 0.001$) increase at 12 days compared to rats in group 2. In addition, UA level decreased significantly ($p < 0.05$) after 3, 6, 9, and 12 days in group 5 compared to group 2.

As shown in Table 3, there was a significant decrease in Cr level after 3 days in comparison between group 2 and group 1 ($p < 0.01$).

Table 3

Urinary creatinine (mg/dl) at different time points in the studied rats

Group	UUA (mg/dl) at different time points				
	Day 0	Day 3	Day 6	Day 9	Day 12
1	15.22 ± 2.2	14.85 ± 2.5	15.46 ± 1.9	15.66 ± 1.8	14.92 ± 1.3
2	14.91 ± 1.5	9.52 ± 1.2*	7.41 ± 0.6*	6.85 ± 0.7*	6.31 ± 0.8*
3	14.05 ± 3.5	17.82 ± 1.8*	19.93 ± 2.2*	22.25 ± 3.1*	25.66 ± 3.4*
4	15.28 ± 2.8	16.12 ± 1.3*	17.44 ± 1.7*	19.47 ± 2.9*	21.36 ± 3.3*
5	14.69 ± 1.1	12.52 ± 1.2*	11.61 ± 0.9*	10.32 ± 1.0*	10.75 ± 1.2*

Values are expressed as mean ± SD, * Significant at $p < 0.05$ by ANOVA

This decrease was highly significant after 6, 9, and 12 days, respectively ($p < 0.001$). In addition, there was a highly significant ($p < 0.001$) increase in urinary creatinine levels in groups 3 and 4 compared to group 2 after 3, 6, 9, and 12 days, respectively.

As indicated in Table 4, there was a highly significant decrease ($p < 0.001$) in serum antioxidant enzyme levels, including SOD and glutathione peroxidase, and a highly significant increase ($p < 0.001$) in catalase levels in group 2 compared with group 1.

Table 4

Serum antioxidant enzyme levels in the studied groups

Groups	Glutathione Peroxidase (GPx) (U/ml)	Superoxide Dismutase (SOD) (U/ml)	Catalase (CAT) (U/ml)
1	95.14±6.23	0.65±0.12	1.35±0.82
2	59.23±4.92 *	0.33±0.08 *	8.36±1.12 *
3	91.22 ± 5.25 *	0.45 ± 0.07 *	1.65 ± 0.25 *
4	96.36 ± 6.85 *	0.74 ± 0.09 *	1.52 ± 0.63 *
5	81.4 ± 6.30 *	0.51 ± 0.14 *	1.59 ± 2.50 *

Values are expressed as mean ± SD, * Significant at $p < 0.05$ by ANOVA

Treatment with dandelion resulted in a dose-dependent increase ($p < 0.001$) in the activities of SOD, catalase and GPx. When comparing group 5 with group 2, there was a significant increase ($p < 0.01$) in the blood levels of the antioxidants SOD and glutathione peroxidase, while catalase showed a highly significant decrease ($p < 0.001$).

Discussion. The findings showed that the serum level of XO in group 1 was within the normal range. However, there was a significant increase in XO level in group 2 ($p < 0.01$), resulting in increased production of UA compared to group 1. Furthermore, the administration of allopurinol resulted in a highly significant decrease ($p < 0.001$) in XO levels in group 5. Whereas when administered at a dose of 100 mg/Kg, dandelion significantly decreased XO enzyme activity ($p < 0.05$). These are similar to the suggestion of a previous study, that concluded that high XO activity leads to an excessive generation of UA because xanthine and hypoxanthine are converted into UA [21].

Based on previous research [21-23], the serum level of the parameter in group 1 was considered normal, as indicated in Table 1. In vivo studies have demonstrated that both dosages of DA powder (50 and 100 mg/kg) significantly inhibit XO. Dandelion's phenolic and flavonoid components may play a crucial role in XO inhibition [25]. Therefore, it is worth exploring a new alternative that is free of side effects and offers improved health benefits while suppressing the production of UA.

In this study, the rise in XO activity by PO induction resulted in a significant increase ($p < 0.01$) in UA levels in group 2. However, in groups 3, 4, and 5, UA levels decreased significantly ($p < 0.001$) due to significant inhibition of XO enzyme activity. These could be explained by the PO caused an increase in UA synthesis and a decrease in UA excretion by inhibiting hepatic uricase and reducing renal urine excretion. As a result, there was an accumulation of UA and a subsequent elevation in UA levels, as observed in group 2 [9, 29]. Allopurinol has been shown in previous studies to decrease UA production, as observed in group 5 [30]. In both doses of dandelion, the main components are

chlorogenic acid and flavonoids, which are known to have physiological activity. These phytochemicals have been shown in previous studies to possess UA-reducing properties, leading to the inhibition of SUA [25].

Stimulating HU in rats resulted in a significant decrease in urine production and a notable increase in blood UA levels. These results demonstrate the model's effectiveness in inducing HU, as indicated in a previous study [29]. Additionally, administering a 5 mg/kg dose of allopurinol reduced urate excretion by 35% compared to CG [30, 31].

Analysis of urine markers in our study showed a significant decrease in UA levels in the subsequent days of the study in untreated groups. While in treated groups an increased UA excretion was seen. The administration of dandelion powder showed a dose-dependent improvement in UA clearance and a reduction in blood UA levels. Interestingly, the 50 mg/kg dosage of dandelion was more effective than the 100 mg/kg dosage in reducing UA in urine. Compared to groups 2 and 5, both dosages of dandelion exhibited a highly significant uricosuric effect [25, 32]. This could be attributed to the stronger diuretic effect of dandelion root compared to other plant-based medicines. Additionally, dandelion has been found to provide protective benefits for the kidneys [33]. Previous studies have shown that over 90% of gout patients have impaired UA excretion [34, 35], making the uricosuric activity of dandelion particularly beneficial in treating gout and related conditions.

Although gout and HU are common conditions, only a limited number of available drugs can effectively lower blood UA levels. Unfortunately, these drugs are often associated with adverse side effects, leading to restrictions on their use. Consequently, there is a need to explore natural substances as potential sources of anti-hyperuricemic drugs [34, 35].

PO administration results in the accumulation of UA, decreased urine volume, and reduced clearance of urea and creatinine, indicative of renal damage, as supported by previous studies [36]. While PO can cause renal toxicity [37], using dandelion therapy has shown the potential to mitigate glomerular damage. Another study demonstrated that dandelion therapy can lead to

an increase in renal antioxidant enzymes and a decrease in the production of renal reactive oxygen species, potentially aiding in the prevention of renal ischemia [38-40]. These effects collectively contribute to increased creatinine excretion.

In this work, all the groups showed no significant changes in liver function markers (AST, ALP, and ALT), and renal function tests (urea and creatinine). However, there was a highly significant increase in all test levels in group 2. The same was seen in previous studies [31, 32]. As a result, we suggested that the standard and treatment groups did not exhibit significant differences in liver and kidney function compared to the normal animals. However, the administration of PO, which induces an increase in UA production and the subsequent elevation of free radicals and oxidative stress, resulted in hepatotoxicity and nephropathy in rats [32].

As indicated in Table 4, there was a highly significant decrease in serum antioxidant enzyme levels (SOD and glutathione peroxidase), whereas there was a highly significant increase in catalase levels in group 2 compared with group 1. Treatment with dandelion resulted in a dose-dependent increase ($p < 0.001$) in the activities of SOD, catalase, and glutathione peroxidase. The authors concluded that essential antioxidant enzymes play a crucial role in evaluating the cellular antioxidant defense system and are closely associated with the production of the lipid peroxidation product malondialdehyde [42].

Our findings are supported by a recent experiment that used a PO-induced HU model in rats [43]. A significant decrease in serum SOD levels was observed following PO injection compared to control rats, indicating an increase in oxidative stress [43]. Previous studies have shown that HU enhances the generation of oxygen-free radicals, leading to oxidative stress [44]. Therefore, extracts from the dandelion root may po-

tentially reduce the production of reactive oxygen-free radicals and enhance the activity of antioxidant enzymes, as demonstrated in previous research [45].

Limitations. This study had certain limitations, including a small sample size, limited availability of certain facilities, and potential selection bias in animal selection.

Conclusions. The dandelion root extract has demonstrated promising uricosuric effects, significantly reducing blood UA levels in PO-induced hyperuricemic rats. These results suggest that dandelion powder's uricosuric and XOD inhibitory properties may be primarily responsible for its antihyperuricemic efficacy. Based on the findings, dandelion exhibited a significant reduction in UA levels through its uricosuric activities and notable XO inhibition.

Data availability. The data supporting the findings of this study are openly available in Zenodo at <https://doi.org/10.5281/zenodo.7904950>.

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

Funding source. None.

The authors' contributions.

Khairullah Mohammed Khallawi: data collection and analysis, writing, preparation of the manuscript for publication, and final editing;

Basim Jasim Hameed: data collection and analysis, writing of the clinical case presentation section, preparation of the manuscript for publication, and final editing;

Nadheerah Falih Neamah: analysis of literary sources, preparation of the manuscript for publication, and final editing.

References:

1. Zhao ZA, Jiang Y, Chen YY, Wu T, Lan QS, Li YM, et al. CDER167, a dual inhibitor of URAT1 and GLUT9, is a novel and potent uricosuric candidate for the treatment of hyperuricemia. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Jan;43(1):121-132. doi:10.1038/s41401-021-00640-5.
2. Chen L, Han S, Liu F, Chen S, Chen X, Chen H. Prevalence of hyperuricemia in adolescents from 2000 to 2019 in Asia: A meta-analysis. 2020;1-12. (RESEARCH SQUARE, PREPRINT). doi:10.21203/rs.3.rs-16198/v2.
3. Wang Y, Kong W, Wang L, Zhang T, Huang B, Meng J, Yang B, Xie Z, Zhou H. Multiple-Purpose Connectivity Map Analysis Reveals the Benefits of Esculetin to Hyperuricemia and Renal Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 18;21(20):7695. doi:10.3390/ijms21207695.
4. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H, et al. Comparative Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat in Gout Management. *NEJM Evid.* 2022 Mar;1(3). doi:10.1056/evidoa2100028.
5. Albrecht E, Waldenberger M, Krumsiek J, Evans AM, Jeratsch U, Breier M, et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics.* 2014;10(1):141-151. doi:10.1007/s11306-013-0565-2.
6. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018 Sep;484:150-163. doi:10.1016/j.cca.2018.05.046.
7. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018 May 31;5:160. doi:10.3389/fmed.2018.00160.

8. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 10;57(1):58. doi:10.3390/medicina57010058.
9. Ferrari FC, Lemos Lima Rde C, Schimith Ferraz Filha Z, Barros CH, de Paula Michel Araújo MC, Antunes Saúde-Guimarães D. Effects of *Pimenta pseudocaryophyllus* extracts on gout: Anti-inflammatory activity and anti-hyperuricemic effect through xanthine oxidase and uricosuric action. *J Ethnopharmacol*. 2016 Mar 2;180:37-42. doi:10.1016/j.jep.2016.01.007.
10. González-Castejón M, Visioli F, Rodríguez-Casado A. Diverse biological activities of dandelion. *Nutr Rev*. 2012 Sep;70(9):534-47. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00509.x.
11. Jędrejek D, Kontek B, Lis B, Stochmal A, Olas B. Evaluation of antioxidant activity of phenolic fractions from the leaves and petals of dandelion in human plasma treated with H₂O₂ and H₂O₂/Fe. *Chem Biol Interact*. 2017 Jan 25;262:29-37. doi:10.1016/j.cbi.2016.12.003.
12. Kim S, Kim J, Yun EJ, Kim KH. Food metabolomics: from farm to human. *Curr Opin Biotechnol*. 2016 Feb;37:16-23. doi:10.1016/j.copbio.2015.09.004.
13. Jeon HJ, Kang HJ, Jung HJ, Kang YS, Lim CJ, Kim YM, et al. Anti-inflammatory activity of *Taraxacum officinale*. *J Ethnopharmacol*. 2008 Jan 4;115(1):82-8. doi:10.1016/j.jep.2007.09.006.
14. Menke K, Schwermer M, Felenda J, Beckmann C, Stintzing F, Schramm A, et al. *Taraxacum officinale* extract shows antitumor effects on pediatric cancer cells and enhance mistletoe therapy. *Complement Ther Med*. 2018 Oct;40:158-164. doi:10.1016/j.ctim.2018.03.005.
15. Serhan M, Jackemeyer D, Long M, Sprowls M, Diez Perez I, Maret W, et al. Total Iron Measurement in Human Serum With a Novel Smartphone-Based Assay. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2020 Jun 26;8:2800309. doi:10.1109/JTEHM.2020.3005308.
16. Choi UK, Lee OH, Yim JH, Cho CW, Rhee YK, Lim SI, et al. Hypolipidemic and antioxidant effects of dandelion (*Taraxacum officinale*) root and leaf on cholesterol-fed rabbits. *Int J Mol Sci*. 2010 Jan 6;11(1):67-78. doi:10.3390/ijms11010067.
17. González-Castejón M, García-Carrasco B, Fernández-Dacosta R, Dávalos A, Rodríguez-Casado A. Reduction of adipogenesis and lipid accumulation by *Taraxacum officinale* (Dandelion) extracts in 3T3L1 adipocytes: an in vitro study. *Phytother Res*. 2014 May;28(5):745-52. doi:10.1002/ptr.5059.
18. Mohamed DA, Al-okbi SY. Evaluation of anti-gout activity of some plant food extracts. *Pol J Food Nutr Sci*. [Internet]. 2008;58(3):389-395. Available from: <http://agro.icm.edu.pl/agro/element/bw-metal.element.agro-article-32e1e33d-8431-4edd-a82c-92fe8c8d814c>. (Last accessed: 23.06.2023).
19. Abdel-Magied N, Abdel Fattah SM, Elkady AA. Differential effect of *Taraxacum officinale* L. (dandelion) root extract on hepatic and testicular tissues of rats exposed to ionizing radiation. *Mol Biol Rep*. 2019 Oct;46(5):4893-4907. doi:10.1007/s11033-019-04939-9.
20. Hameed BJ, Ramadhan UH. Xanthine oxidase inhibitory, antihyperuricemic, anti-inflammatory, antinociceptive activity of α -lipoic acid in gouty arthritis model, *Asian J Pharm Clin Res*. 2018;11(12):483-487. doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i12.29160.
21. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
22. Hameed BH, Abood HS, Ramadhan UH. Gout Model, 2018(3): 695-699.
23. Chen M, Ye C, Zhu J, Zhang P, Jiang Y, Lu X, et al. Bergenin as a Novel Urate-Lowering Therapeutic Strategy for Hyperuricemia. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 29;8:703. doi:10.3389/fcell.2020.00703.
24. Waller A, Jordan KM. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Feb;9(2):55-64. doi:10.1177/1759720X16682010.
25. Yao J, Ma Z, Wang Y, Wang Y, Sun L, Liu X. Effects of dandelion addition on antioxidant property, sensory characteristics and inhibitory activity against xanthine oxidase of beer. *Curr Res Food Sci*. 2022 May 30;5:927-939. doi:10.1016/j.crf.2022.05.008.
26. Ma Q, Chen M, Liu Y, Tong Y, Liu T, Wu L, et al. *Lactobacillus acidophilus* Fermented Dandelion Improves Hyperuricemia and Regulates Gut Microbiota. *Fermentation*. 2023; 9(4):352. doi:10.3390/fermentation9040352.
27. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi:10.1002/acr.21772.

28. *Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC.* Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):588-92. doi:10.1002/acr.22469.
29. *Qin Z, Wang S, Lin Y, Zhao Y, Yang S, Song J, et al.* Antihyperuricemic effect of mangiferin aglycon derivative J99745 by inhibiting xanthine oxidase activity and urate transporter 1 expression in mice. *Acta Pharm Sin B*. 2018 Mar;8(2):306-315. doi:10.1016/j.apsb.2017.05.004.
30. *Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44. doi:10.2165/00003088-200746080-00001.
31. *Baumgartner S, Yeh LT, Shen Z, Kerr B, Manhard K, Quart B.* The Effect of Lesinurad in Combination With Allopurinol on Serum Uric Acid Levels in Patients With Gout. *J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;58(9):1164-1170. doi:10.1002/jcph.1124.
32. *Maideen NMP, Balasubramanian R, Muthusamy S.* A Comprehensive Review of the Pharmacologic Perspective on Loop Diuretic Drug Interactions with Therapeutically Used Drugs. *Curr Drug Metab*. 2022;23(3):188-199. doi:10.2174/1389200223666220401092112.
33. *Jalili C, Taghadosi M, Pazhouhi M, Bahrehmand F, Miraghaee SS, Pourmand D, et al.* An overview of therapeutic potentials of *Taraxacum officinale* (dandelion): a traditionally valuable herb with a reach historical background. *World Cancer Res J*. [Internet]. 2020;7:e1679. Available from: <https://www.wcrj.net/wp-content/uploads/sites/5/2020/11/e1679.pdf>. (Last accessed: 23.06.2023).
34. *Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ.* Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med*. 2002 Aug;69(8):594, 597, 600-2 passim. doi:10.3949/ccjm.69.8.594.
35. *Murugaiyah V, Chan KL.* Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents. *J Ethnopharmacol*. 2009 Jul 15;124(2):233-9. doi:10.1016/j.jep.2009.04.026.
36. *Wang MX, Liu YL, Yang Y, Zhang DM, Kong LD.* Nuciferine restores potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jan 15;747:59-70. doi:10.1016/j.ejphar.2014.11.035.
37. *Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, Broczek K, Grodzicki T, Wierucki L, et al.* Prevalence of Hyperuricemia and the Use of Allopurinol in Older Poles-Results from a Population-Based PolSenior Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 6;18(2):387. doi:10.3390/ijerph18020387.
38. *Zafar M, Naz L, Khan NI, Sohail S, Yasmeen G.* Role of *Taraxacum Officinale* Wigg. Against Experimentally Induced Renal Damage Through Carbon Tetrachloride in Rats. *Int J Biol Biotech*. [Internet]. 2019;16(2):307–312. Available from: <https://www.ijbbku.com/assets/custom/journals/2019/2/Role%20of%20Taraxacum%20officinale%20Wigg.%20against%20experimentally%20induced%20renal%20damage%20through%20carbon%20tetrachloride%20in%20rats.pdf>. (Last accessed: 23.06.2023).
39. *Epure A, Parvu A, Vlase L, Benedec D, Hanganu D, Vlase AM, et al.* Polyphenolic Compounds, Antioxidant Activity and Nephroprotective Properties of Romanian *Taraxacum Officinale*. *Farmacia*. 2022;70(1):47–53. doi:10.31925/farmacia.2022.1.7.
40. *Kania-Dobrowolska M, Baraniak J.* Dandelion (*Taraxacum officinale* L.) as a Source of Biologically Active Compounds Supporting the Therapy of Co-Existing Diseases in Metabolic Syndrome. *Foods*. 2022;11(18):2858. doi:10.3390/foods11182858.
41. *Bell PG, Gaze DC, Davison GW, George TW, Scotter MJ, Howatson G.* Montmorency tart cherry (*Prunus cerasus* L.) concentrate lowers uric acid, independent of plasma cyanidin-3-O-glucosiderutinoside. *J Funct Foods*. 2014;11(C): 82–90. doi:10.1016/j.jff.2014.09.004.
42. *Zhuang J, Zhou X, Liu T, Zhang S, Yuan F, Zhang L, et al.* Astaxanthin attenuated hyperuricemia and kidney inflammation by inhibiting uric acid synthesis and the NF- B/NLRP3 signaling pathways in potassium oxonate and hypoxanthine-induced hyperuricemia mice. *Pharmazie*. 2021 Nov 1;76(11):551-558. doi:10.1691/ph.2021.1731.
43. *Holick MF.* Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
44. *Khdhir CJ, Hussein RH, Azeez AH.* Effect of Cherry Extract and Almond Oil on Oxonic cid-Induced Hyperuricemia in Male Albino Rats. *Al-Nahrain J Sci*. 2019;22(4):59–67. doi:10.22401/anjs.22.4.08.
45. *Domiaty D, Althagafi A, Alamoudi M, Al-nahary H, Bakrshoom SF.* Hypoglycemic and protective effects of *Boswellia carterii* against functions and structures of thyroid gland in rat model of type 2 diabetes. *Medical Science*. [Internet]. 2021;25(114):2077-2087. Available from: https://www.researchgate.net/publication/353862183_Hypoglycemic_and_protective_effects_of_Boswellia_carterii_against_functions_and_structures_of_thyroid_gland_in_rat_model_of_type_2_diabetes. (Last accessed: 23.06.2023).



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. Yesilova, I.D. Toprak, Y.E. Uzun, M. Cengiz, B.O. Turkmen, H. Yavuzer, G. Kocak

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.04

Comparison of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in the elderly and younger hospitalized patients

Health Sciences University, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

Citation:

Yesilova A, Toprak ID, Uzun YE, Cengiz M, Turkmen BO, Yavuzer H, Kocak G. Comparison of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in the elderly and younger hospitalized patients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79): 23-31. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.04.

Abstract. Data regarding the epidemiology, causes, and outcomes of acute kidney injury (AKI) are limited, especially in the elderly population. We aimed to investigate the clinical characteristics and early outcomes of AKI and to compare them between elderly and young patients hospitalized in an internal medicine clinic.

Methods. This single-center retrospective study included patients with AKI who were hospitalized in a tertiary hospital. AKI was identified according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria. Sociodemographic, clinical, and laboratory data were recorded. Renal recovery, need for dialysis, and in-hospital mortality were compared between the elderly (>60 years) and younger (≤60 years) patients.

Results. A total of 454 patients (327 elderly and 127 younger) were included in the study. The frequency of AKI in hospitalized patients was 12%. The most common cause of AKI was prerenal (61%). Prerenal AKI due to absolute intravascular volume reduction was the most important cause in both groups. Compared with the elderly patients, younger patients exhibited an increased rate of renal AKI (23% vs. 39%, $p=0.001$) and an increased need for dialysis during hospitalization (21% vs. 31.5% $p=0.027$). The incidence of vasculitis and glomerulonephritis was higher in younger patients with renal AKI than in the elderly patients (12% vs. 1.3% for vasculitis and 24% vs. 4% for glomerulonephritis $p=0.001$). Twenty-four percent of patients required dialysis during hospital stay and 10% required dialysis at discharge. The overall in-hospital mortality was 6.4%. Considering the AKI pathophysiology, the highest mortality rate was observed in AKI patients with renal origin (3.5%). There were no significant differences between elderly and younger patients based on renal recovery (complete recovery, 41% vs. 50%; progression 59% vs. 50%, $p=0.073$), hospital mortality (5.5% vs. 6.7%, $p=0.634$), and the need for dialysis at discharge (14% vs. 8.8%, $p=0.082$).

Conclusions. In our study, we concluded that there was no significant difference between elderly and younger hospitalized patients according to the early outcomes of AKI. However, the younger patients had a higher rate of renal AKI with a more severe course.

Keywords: acute kidney injury, dialysis, elderly, in-hospital mortality, renal recovery.

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

© A. Yesilova, I.D. Toprak, Y.E. Uzun, M. Cengiz, B.O. Turkmen, H. Yavuzer, G. Kocak, 2023.

Correspondence should be addressed to Aylia Yesilova: yesilovaay@yahoo.com

Article history:

Received June 20, 2023,

Received in revised form
July 09, 2023

Accepted July 09, 2023



© Єсілова А., Топрак І. Д., Узун Ю. Є., Ченгіз М., Туркмен Б. О., Явузер Г., Кочак Г., 2023

УДК 616.61-008.6-036.11-053

А. Єсілова, І.Д. Топрак, Ю.Є. Узун, М. Ченгіз, Б.О. Туркмен, Г. Явузер, Г. Кочак

Порівняння клінічних характеристик та наслідків гострого пошкодження нирок у пацієнтів похилого та молодого віку

Університет медичних наук, міська лікарня проф. Джеміля Ташіоглу,
відділення внутрішньої медицини, Стамбул, Туреччина

Резюме. Дані щодо епідеміології, причин та наслідків гострого пошкодження нирок (ГПН) обмежені, особливо у людей похилого віку. Метою цієї роботи було дослідити клінічні характеристики та ранні результати лікування ГПН і порівняти їх між літніми та молодшими пацієнтами, госпіталізованими в клініку внутрішньої медицини.

Методи. Це одноцентрове ретроспективне дослідження включало пацієнтів з ГПН, які були госпіталізовані до лікарні третього рівня. ГПН ідентифікували відповідно до критеріїв KDIGO. Аналізували соціально-демографічні, клінічні та лабораторні дані. Відновлення функції нирок, потребу в діалізі та госпітальну смертність порівнювали між літніми (>60 років) і молодшими (≤60 років) пацієнтами.

Результати. До дослідження включено 454 пацієнти (327 літніх і 127 молодших). Частота ГПН у госпіталізованих пацієнтів становила 12%. Найпоширенішою причиною ГПН була преренальна (61%). Найважливішою причиною в обох групах було преренальне ГПН через абсолютне зменшення внутрішньосудинного об'єму. Порівняно з пацієнтами похилого віку, молодші пацієнти продемонстрували підвищену частоту ГПН (23% проти 39%, $p=0,001$) і підвищену потребу в діалізі під час госпіталізації (21% проти 31,5% $p=0,027$). Захворюваність васкулітом і гломерулонефритом з формуванням ГПН була вищою у молодших пацієнтів, ніж у пацієнтів літнього віку (12% проти 1,3% для васкуліту та 24% проти 4% для гломерулонефриту $p=0,001$). Двадцять чотири відсотки пацієнтів потребували діалізу під час перебування в лікарні та 10% потребували діалізу при виписці. Загальна госпітальна смертність склала 6,4%. З огляду на патофізіологію ГПН найвищий рівень смертності спостерігався у хворих на ГПН ниркового походження (3,5%). Частота відновлення функції нирок не мала суттєвих відмінностей між літніми та молодшими пацієнтами (повне відновлення, 41% проти 50%; прогресування 59% проти 50%, $p=0,073$), госпітальна смертність (5,5% проти 6,7%, $p=0,634$), також потреба в діалізі на момент виписки (14% проти 8,8%, $p=0,082$).

Висновки. У нашому дослідженні ми дійшли висновку, що не було суттєвої різниці між літніми та молодшими госпіталізованими пацієнтами відповідно до ранніх результатів ГПН. Однак у молодших пацієнтів частота ГПН нирок була вищою з більш важким перебігом.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, діаліз, люди похилого віку, госпітальна смертність, відновлення функції нирок.

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is associated with various etiologies and pathophysiological processes, leading to a sudden decrease in kidney function with retention of urea and other nitrogenous waste products and impaired extracellular volume and electrolyte homeostasis.

AKI is a common clinical syndrome prevalent in 7.2% to 34% of hospitalized patients [1-5]. AKI is associated with significant risks of short- and long-term adverse health outcomes, including increased demand for renal replacement therapy, hospital readmission, progression to chronic kidney disease (CKD), and death [3, 4]. In a large multicenter randomized controlled trial (the SALTO study) was shown that severe

AKI in critically ill patients was associated with a high proportion of death within the first 2 months. Moreover, a quarter of long-term survivors after AKI experienced worsening renal function and suffered from a distinguishable impairment of quality of life [6]. CKD, which is one of the important complications of AKI, is found to develop in a respectable number of patients (9.4% after 1-year follow-up and 18.3% after 4-year follow-up) even after a fully recovered non-severe AKI [7]. AKI has been shown to worsen cardiovascular outcomes in those with existing heart disease, and AKI has also been observed to increase the risk of acute cardiovascular events in the medium to long term in patients without pre-existing heart disease [8, 9]. The incidence of cardiovascular events was higher in AKI survivors who progressed to CKD after AKI [7]. It is assumed that advances in supportive care of patients at risk of AKI or patients who developed AKI, such as education, medical treatment, and renal replacement, would significantly improve health outcomes, even in elderly patients who have developed AKI. In the literature, there is limited data regarding the epidemiology, causes, and

Ayilia Yesilova

yesilovaay@yahoo.com

outcomes of AKI, especially in the Turkish elderly population. Given the ever-growing rate of elderly in our country and worldwide and the higher incidence of AKI in this age group it is important to determine the age-specific distribution of early outcomes after AKI and to identify the regional feature of AKI. However, studying AKI in the elderly population would be helpful to recognize opportunities for improvement that would positively impact outcomes.

In this study, we aimed to evaluate the clinical profile and early outcomes of patients with AKI hospitalized in an internal medicine clinic at a tertiary hospital and compare the results between elderly and younger patients.

Material and Methods. This was a retrospective, single-center observational study that included patients diagnosed with AKI who were hospitalized in a tertiary hospital in Istanbul from January to December 2019. This study was conducted following the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of HSU Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital (previously known as Okmeydani Training and Research Hospital) under a broad regulatory protocol allowing for the analysis of patient-level data (Approval No:1035/2019).

Patients. All patients aged ≥ 18 years who were admitted to the Internal Medicine Clinic of our tertiary hospital in Istanbul between January 1 and December 31, 2019, and coded with ICD-10 N17 and N19 were screened. Patients who had all available laboratory data needed for a diagnosis of AKI and fulfilled the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria for a diagnosis of AKI were included in the study. Patients on chronic renal replacement therapy (RRT), stage 4 and 5 CKD or kidney transplantation, pregnant and breastfeeding women, and those who did not have relevant laboratory (the absence of at least two creatinine tests during hospitalization) and clinical data were excluded from the study. For patients who had multiple hospitalizations, only the first admission was analyzed. Informed consent was obtained from each patient enrolled in the study.

Data collection. Researchers collected the patients' demographic, clinical, and laboratory data from medical charts and patients' electronic records ('e-biz'). 'E-nabiz' is a computerized collection of Turkish patients' health records from all national health institutions. The patients' creatinine values at least 3 months before admission to the hospital, on admission, and during hospitalization were documented to confirm the diagnosis and stage of AKI. AKI was identified according to KDIGO criteria [10]. AKI was diagnosed when serum creatinine level increased ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) within 48 hours or ≥ 1.5 fold increase in the previous seven days or a decreased urine volume of <0.5 mL/kg/hour for six hours. The data from previous diagnoses, co-morbidities, and laboratory tests were also reviewed through the 'e-nabiz' system to verify data accuracy and reliability. A nephrologist was consulted in

case of ambivalence about the etiological classification or the distinction between AKI and CKD.

Once AKI was diagnosed, we categorized the severity of AKI into stages 1-3 according to the KDIGO recommendation, using the peak creatinine level after AKI onset [10].

Patients were stratified into two groups according to age: ≤ 60 or >60 years. We used the age cutoff for "elderly" to be 60 years in this study based on socio-cultural references since the retirement age is 58-60 in our country and studies evaluating the elderly population as over 60 years old [11].

Elderly and younger patients were divided into the following subgroups according to the underlying etiology of AKI: prerenal (caused by decreased renal perfusion), renal (renal parenchymal injury), postrenal (excretory system obstruction), and indeterminate (caused by undiagnosed etiology). We examined the main causes of prerenal AKI and classified them as absolute intravascular volume reduction (hemorrhage and volume depletion due to different causes), decrease in cardiac output (heart failure [HF]), systemic vasodilatation and hypoperfusion (cirrhosis, sepsis), and drugs that disrupt autoregulation and glomerular filtration. Renal causes were classified as vasculitis, glomerulonephritis, acute tubular necrosis (ATN), and tubulointerstitial disease (TID). ATN and TID were gathered under the common name 'ATN+TID.'

We collected data on renal outcomes, such as the need for temporary and permanent renal replacement treatment (hemodialysis or hemodiafiltration), recovery pattern of kidney function, and in-hospital mortality comparatively between the elderly and younger groups. Patients who died during hospitalization were excluded from the analysis of the renal outcomes (dialysis at discharge and recovery).

Creatinine values at discharge were obtained to determine the recovery pattern of kidney function.

i) Complete recovery, defined as a return to normal levels of creatinine or baseline creatinine levels in patients with current CKD

ii) Progression, defined as an increase in creatinine levels above baseline (progression to CKD in cases of AKI with no pre-existing CKD or progression of CKD stage in cases of current CKD).

Statistical analysis. Descriptive statistical methods were used to describe the main characteristics of the study population. We used the Student's t-test to compare continuous variables and the chi-square test to compare categorical variables. Continuous values are presented as mean and standard deviation ($M \pm SD$). Statistical significance was set at $p < 0.05$. Data were analyzed using SPSS for Windows version 20.0.

Results. A total of 3741 patients ($n=1541$ for (≤ 60 years and $n=2200$ aged > 60 years) were admitted to the Internal Medicine Clinic during the study period. Among them, 504 were diagnosed with AKI. Fifty patients were excluded from the analysis due to the short length of hospital stay ($n=25$), lack of available data

on serum creatinine on the 3rd day (n=3), misdiagnosis of AKI (progression of CKD misclassified as AKI) (n=21), or a history of prior kidney transplant (n=1) (Fig. 1).

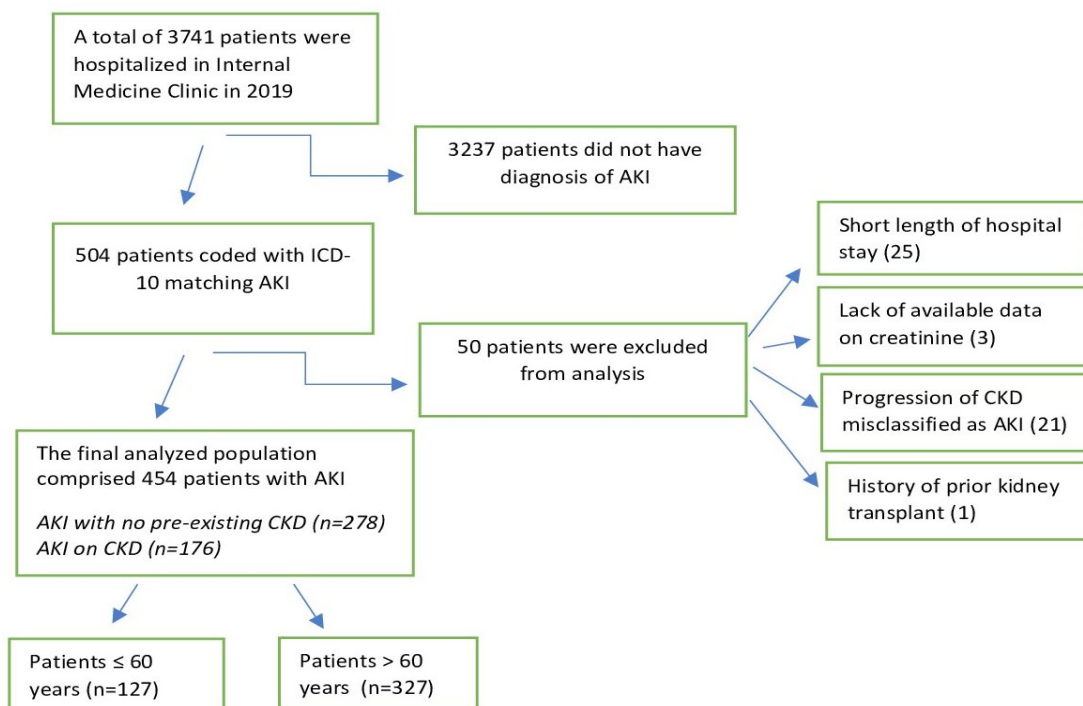


Fig. 1. Flowchart diagram of screening for patients' eligibility.

The demographic characteristics of the included patients are summarized in Table 1.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients with AKI

Variables	All patients (n=454)	Patients aged ≤60 years (n=127)	Patients aged >60 years (n=327)	P-value
Age (M±SD), years	68.5±15.3	47.9±10.9	76.5±7.1	<0.001
Gender				
Male, n (%)	258 (57)	79 (62)	179 (55)	0.170
Education status				
Illiterate	134 (29,7)	10 (8)	124 (38)	
Primary school	250 (55)	60 (47)	190 (58)	
High school	64 (14)	51 (40)	13 (4)	<0.001
University	6 (1.3)	6 (5)	0	
DM[†] , n (%)	167 (37)	47 (37)	120 (37)	0.951
HT[‡] , n (%)	322 (71)	58 (45)	264 (81)	<0.001
Malignancy , n (%)	87 (19)	22 (17)	65 (20)	0.156
HBV[§] , n (%)	9 (2)	4 (3.1)	6 (1.8)	0.447
HCV , n (%)	8 (1.7)	0 (0)	8 (8)	0.113
Basal urea , (M±SD), mg/dL	47.42±26.04	46.62±28.44	47.7±25.08	0.686
Basal creatinine , (M±SD), mg/dL	1.28±1.0	1.32±0.854	1.27±0.67	0.530
The highest urea , (M±SD), mg/dL	144.9±135.0	148.15±65.23	143.68±55.30	0.735
The highest creatinine , (M±SD), mg/dL	4.19±3.3	5.06±3.12	3.85±2.51	<0.001

Abbreviations: [†] DM, Diabetes mellitus; [‡] HT, Hypertension; [§] HBV, Hepatitis B infection; ¶ HCV, Hepatitis C infection.

The rate of AKI and characteristics of the study participants. The frequency of AKI in hospitalized patients was 12%, 8.2% in young patients, and 14.8% in elderly patients, respectively. The rate of AKI was nearly 2.5 times higher in elderly patients than in younger patients. The proportion of patients with impaired kidney function prior to the present hospitalization was similar in both age groups (younger vs. elderly, 66% vs. 59%, $p=0,199$). The rate of hypertension (HT) was significantly higher in the elderly (younger vs. elderly, 45% vs. 81%, $p<0.001$), but there was no difference in rates of diabetes mellitus (DM) and other comorbidities between the age groups. The mean serum creatinine and urea levels at hospital admission were similar between the groups (see Table 1). The proportion of patients with stage 3 AKI was higher in younger patients.

Causes of AKI and their distribution between the age groups. Although the most prevalent type of AKI in patients admitted to the internal medicine clinic was prerenal AKI, there were some differences in the distribution of the causes of AKI between the age groups. Prerenal AKI due to absolute intravascular volume reduction was the most important cause in both groups. Low cardiac output was the second most common prerenal cause and was observed at a higher rate in elderly patients than in younger patients; however, the difference was not significant. AKI due to renal causes is more common in younger patients than in elderly patients because of the higher incidence of vasculitis and glomerulonephritis (GN) (Table 2). Kidney biopsies were performed in 21 patients (19 young and two elderly).

Table 2

The causes of AKI in the study groups

Variables	All patients (n=454)	Patients aged ≤60 years (n=127;8.2%)	Patients aged >60 years (n=327;14.8%)	P- value
AKI †, n (%)				
AKI with no pre-existing CKD ‡	278 (61)	84 (66)	194 (59)	0.199
AKI on CKD	176 (39)	43 (34)	133 (41)	
Causes of AKI, n (%)				0.001
Prerenal	275 (61)	59 (46.5)	216 (66)	
Renal	124 (27)	50 (39)	74 (23)	
Postrenal	48 (10,5)	15 (12)	33 (10)	
Undeterminate	7 (1.5)	3 (2.5)	4 (1)	
Prerenal causes, n (%)				0.271
Absolute intravascular volume reduction	275 162 (59)	59 36 (62)	216 126 (58)	
Decrease in cardiac output	81 (29)	14 (23)	67 (31)	
Systemic vasodilatation	28 (10)	9 (15)	19 (9)	
Autoregulation, glomerular filtration disruption, drugs	4 (2)	0 (0)	4 (2)	
Renal causes, n (%)				0.001
Vasculitis	124 7 (6)	50 6 (12)	74 1 (1.3)	
Primary GN §	15 (12)	12 (24)	3 (4)	
ATN ¶ + TID ¶¶	102 (82)	32 (64)	70 (94.7)	
KDIGO* stages of AKI				<0.001
Stage 1	172 (38%)	29 (22%)	143 (44%)	
Stage 2	82 (18%)	23 (18%)	59 (18%)	
Stage 3	200 (44%)	75 (60%)	125 (38%)	

Abbreviations: †AKI, Acute Kidney Disease; ‡CKD, Chronic Kidney Disease; §GN, Glomerulonephritis; ATN, Acute Tubular Necrosis; T D, Tubulointestinal Disease; *KD GO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Outcomes. The overall in-hospital mortality was 6,4% (29 deaths). Renal recovery rate, need for dialysis at discharge, and in-hospital mortality were not signifi-

cantly different between the age groups. There was also no difference in mortality rates between the age groups, regardless of pre-existing renal dysfunction (Table 3).

Table 3

The outcomes of the patients with AKI

Variable	Overall (n=454)	≤60 years (n=127)	>60 (n=327)	P-value
Dialysis at hospital stay n (%)	109 (24%)	40 (31.5%)	69 (21%)	0.027
Dialysis at discharge n (%)	46 (10%)	18 (14%)	28 (8.8%)	0.082
In-hospital mortality (n,%)	29 (6.4%)	7 (5.5%)	22 (6.7%)	0.634
In-hospital mortality in pure AKI† (n,%)	20 (7.7%)	4 (3%)	16 (4.8%)	0.302
In-hospital mortality in AKI† on CKD‡ (n,%)	9 (2)	3 (2.3)	6 (1.8)	0.690
Mortality according to AKI† causes	29 (6.4%)	7 (5.5)	22 (6.7)	0.002
Prerenal				
Renal	13 (2.8)	0	13 (4)	
Postrenal	16 (3.5)	7 (5.5)	9 (2.7)	
	0	0	0	
Recovery (all surviving patients)	425	120	305	0.073
1. Complete recovery				
2. Progression	203 (48%) 222(52%)	49 (41%) 71 (59%)	154 (50%) 151 (50%)	
Recovery in pure AKI†	258 *	80	178	<0.001
1. Complete recovery	199 (77%)	49 (61%)	150 (84%)	
2. Progression	59 (23%)	31 (39%)	28 (16%)	
Recovery in AKI† on CKD‡	167*	40	127	0.256
1. Complete recovery	4 (2%)	0	4 (3%)	
2. Progression	163 (98%)	40 (100%)	123 (97%)	

Abbreviations: †AKI, Acute Kidney Disease; ‡CKD, Chronic Kidney Disease; * Recovery rates were calculated after excluding patients who died.

Considering the AKI pathophysiology, the highest mortality rate was observed in AKI patients with renal origin (see Table 3). No younger patients with prerenal AKI have died during hospitalization whereas in-hospital mortality in the elderly group occurred mainly in patients with prerenal AKI. Although the frequency of dialysis during the hospital stay due to AKI was significantly higher in young patients, there was no difference in the need for dialysis at discharge. Complete renal recovery was observed in 50 % of the elderly patients and 41 % of the young patients. In addition, almost all patients with CKD in various stages improved after AKI, with progression of the CKD stage. However, in the absence of pre-existing renal dysfunction, the rate of complete recovery was significantly higher in the elderly (see Table 3).

Discussion. In this study, we aimed to determine the demographic characteristics and clinical outcomes of patients with AKI hospitalized in the internal medicine department of a tertiary hospital and to compare these results between elderly and younger patients. We observed that the etiology and severity of AKI were different between younger and elderly hospitalized patients; however, there was no difference in AKI outcomes, except for the frequency of dialysis during their hospital stay.

The frequency of AKI among hospitalized patients varies from 11-34% [3, 5, 10]. In a meta-analysis that included 154 studies and >3.5 million patients, mostly from intensive care units, the incidence of AKI according to the KDIGO definition was detected as 22% [5]. In our study, the frequency of AKI was observed to be 12.1 %, which is similar to current literature data.

Data on the clinical/etiological characteristics of AKI are inconsistent and should be interpreted with caution. The heterogeneity among study findings probably originates from differences in patients' site of admissions (clinic, intensive care unit, etc.) and study designs. For example, some studies have classified AKI according to its underlying disease, while others have classified AKI according to its pathophysiology [3, 5, 7, 12-14]. Furthermore, since the prerenal and renal causes of AKI could be observed simultaneously in one patient, the etiology of AKI has not always been clearly differentiated from each other. Consequently, while in some studies, renal causes were found to be responsible for most AKI types in hospitalized patients, especially in patients admitted to the intensive care unit or after cardiac surgery, prerenal causes were identified as the most common type of AKI in other studies [12-15].

We found that prerenal etiologies were the most important causes of AKI in all our patients, particularly in elderly patients. In a study by Nash et al. including hospitalized patients aged 20–80 years, the most common cause of renal failure was prerenal failure due to decreased renal perfusion, which is similar to our results [14]. However, the etiologies of AKI were not evaluated separately according to the age groups of the patients in this study. Studies investigating the causes of AKI in the elderly have shown that prerenal AKI is the most common cause in this age group [13, 14]. Susceptibility to prerenal AKI in the elderly has been explained by typical age-associated structural and functional changes in the kidneys [16]. Intravascular volume depletion (especially due to dehydration caused by different conditions) and a decrease in cardiac output were the major causes of prerenal AKI in elderly patients in our study. These results highlight the importance of precise volume management, especially in elderly patients with reduced cardiac function.

The renal causes of AKI were found in 27% of all patients. Renal AKI, including vasculitis and primary GN, was significantly higher in the younger group than in elderly patients. Our younger patients had more severe AKI at advanced KDIGO stages, and the frequency of dialysis during hospitalization was higher than that in elderly patients. Dialysis requirements during hospital stay were found to be similar between age groups in some studies, whereas in other studies, younger patients received dialysis more frequently during their hospital stay [17, 18]. The AKI stage, pre-existing renal dysfunction, and burden of comorbidity have been implicated as determining factors for dialysis [18]. In our study, the creatinine level at hospital admission and the frequency of pre-existing renal dysfunction and comorbidities, except for HT, were similar in each group. Therefore, we concluded that an important factor determining the frequency of dialysis in hospitalized patients was the etiology of AKI, regardless of age.

The postrenal causes (10.5%) were at a lower rate compared with renal and prerenal causes of

AKI but in line with the literature data [19]. Although elderly patients were expected to have an increased rate of postrenal AKI owing to numerous urological problems, there was no age-related difference in the rate of postrenal AKI between the groups. The causes of postrenal renal failure are roughly divided into two subgroups: mass compression due to malignancy, and pure urological obstruction. We believe that the presence of similar malignancy rates in both age groups was associated with a similar rate of postrenal AKI among all age groups. In addition, the evaluated data reflected the internal medicine clinic profile of patients who were not hospitalized for pure urological diseases.

Complete renal recovery after AKI is the primary treatment strategy for this condition. A study including data from nine regional central hospitals across China showed that 40% of study patients had their creatinine levels returned to baseline [3]. Likewise, Abebe et al.

showed that 53.2% of the study patients were discharged with a kidney function back to baseline. However, patients with pre-existing CKD were excluded from this study [15]. In our study, the frequency of complete recovery was evaluated separately in patients with normal kidney function and those with pre-existing CKD. We found that the frequency of complete recovery was 48% in all patients. However, when patients were classified according to the presence of underlying renal dysfunction, the rate of complete recovery was 77% in patients with previously normal renal function, whereas this rate decreased to 2% in patients with prior CKD.

In the current literature, there is still debate about whether patient age affects renal outcomes of AKI [14, 20]. While some studies have reported a low frequency of kidney function recovery after AKI in elderly patients, other studies have found no difference in renal recovery status between age groups [20]. In a systematic review and meta-analysis of 17 studies, the frequency of recovery of kidney function to baseline levels was shown to be 31.3% in elderly patients and 26% in younger patients (pooled relative risk, 1.28; 95% confidence interval, 1.06 to 1.55; $p < 0.05$) [20]. Similarly, Lee et al. showed that the recovery rate after AKI was lower in elderly patients than in younger patients [21]. These authors concluded that there was a higher frequency of recovery from AKI in younger people due to fewer comorbidities and better renal function at admission [21]. In our study, we did not observe age-related differences in the overall recovery rates. However, patients with pre-existing renal dysfunction had a higher incidence of renal deterioration in the younger group than in the older group. Since AKI due to renal causes was more common and severe in young patients, we assumed that renal function might show progression in our young patients.

Pre-existing CKD is considered an important risk factor for the development of AKI [7, 22]. Each episode of AKI may lead to the development of de novo CKD or worsening of the underlying CKD [6, 22, 23]. In our study, we demonstrated that all patients with pre-existing CKD, regardless of age, had progressive deterioration of renal function after an episode of AKI. Therefore, we deemed that it is important to prevent AKI in patients with CKD of all ages.

Mortality from AKI has been observed to vary in different studies from 6–60% [1–3, 5, 23–26]. Studies have shown that age is the most important determinant of mortality in AKI [13, 14, 17, 27]. Contrary to the expectation of higher mortality in elderly patients with AKI, we did not find an increase in in-hospital mortality. The fact that most elderly patients had prerenal AKI, less severe AKI, and comorbidity rates almost equal to those of younger patients may be the most reasonable explanation for this discrepancy with the literature. However, similar to our results, some recent studies have emphasized that patient age is not important in determining AKI mortality [11, 14, 28, 29]. Given that the in-hospital mortality rate during AKI in elderly

patients was most likely similar to that in younger patients, it might also be argued that there may be an improvement in the current medical interventions for AKI in elderly patients.

Limitations. The study was conducted at a single medical center; therefore, the results cannot be generalized. Owing to the retrospective nature of the study, urine volume records were not available for all patients, which may have caused an underestimation of AKI in patients. Since patients were selected through administrative coding, mismatching in diagnosis might also cause an underestimation of AKI. Because of the lack of long-term follow-up, there might have also been a dialysis dependence misclassification at discharge since the need for dialysis could end during the long-term follow-up.

Conclusions. In conclusion, AKI remains an important issue in hospitalized patients of all age groups. Our study adds to the current body of evidence that despite the heterogeneity of AKI and the variability of its causes, there were similar outcomes between elderly and younger populations in terms of early outcomes. However, it is assumed that there was an improvement in the renal outcomes and mortality rates associated with AKI in elderly patients. We deemed that the most important determinant of AKI-related renal outcomes, regardless

of the patient's age, is the etiology of AKI and the burden of patients' comorbidities. Thus a critical issue in reducing further progression of kidney damage in hospitalized patients with ongoing AKI is to recognize the underlying diseases in AKI. Moreover, the preventive and therapeutic interventions to facilitate recovery in the event of AKI should be carried out without age-based discrimination.

Conflict of interest statement. The authors report there are no competing interests to declare.

Funding Sources. None.

Data availability statement. The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

The authors' contribution.

Aylya Yesilova: project development, manuscript writing, data collection; **Ilkim Deniz Toprak and Yusuf Emre Uzun:** data collection;

Hakan Yavuzer: project development and manuscript editing;

Mahir Cengiz: statistical analysis and data interpretation;

Gulay Koçak: manuscript editing and data analysis.

All authors have contributed significantly and agree with the content of the manuscript.

References:

1. *Levey AS, James MT.* Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med.* 2017 Nov;167(9):ITC66-ITC80. doi: 10.7326/AITC201711070.
2. *Zhou J, Yang L, Zhang K, Liu Y, Fu P.* Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology (Carlton).* 2012 May;17(4):330-337. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01577.x.
3. *Xu X, Nie S, Liu Z, Chen C, Xu G, Zha Y, et al.* Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep; 10(9): 1510–1518. doi: 10.2215/CJN.02140215.
4. *Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al.* Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013 Jul; 382:170-179. doi:10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
5. *Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al.* Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology; World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
6. *Chaïbi K, Ehooman F, Pons B, Lefevre LM, Boulet E, Boyer A, et al.* Long-term outcomes after severe acute kidney injury in critically ill patients: the SALTO study. *Ann Intensive Care.* 2023 13:18. doi:10.1186/s13613-023-01108-x.
7. *Arias-Cabrales C, Rodriguez E, Bermejo S, Sierra A, Burbulla C, Barrios C, et al.* Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Feb;22(1):61-67. doi: 10.1007/s10157-017-1420-y.
8. *James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, et al.* Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH), Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):409-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970160.
9. *Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, Altman DG, Hopewell S, Emdin CA, et al.* AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan;28(1):377-387. doi:10.1681/ASN.2016010105.
10. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Off J Int Soc Nephrol.* [Internet]. 2012;2(1). 012; Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. (Last accessed: 06.05.2023).
11. *Xu L, Wu Y, Chen Y, Li R, Wang Z, Li Z, et al.* China collaborative study on AKI (CCS-AKI). Is acute kidney injury age-dependent in older adults: an observational study in two centers from North China. *BMC Geriatr.* 2021 Jan 6;21(1):7. doi:10.1186/s12877-020-01906-z.

12. *Koyner JL, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Cantley LG, Peixoto A, et al.* TRIBE-AKI Consortium. Adjudication of etiology of acute kidney injury: experience from the TRIBE-AKI multicenter study. *BMC Nephrol.* 2014 Jul;105. doi: 10.1186/1471-2369-15-105.
13. *Liu JQ, Cai GY, Liang S, Wang WL, Wang SY, Zhu FL, et al.* Characteristics of and risk factors for death in elderly patients with acute kidney injury: a multicentre retrospective study in China. *Postgrad Med J.* 2018 May;94(1111):249-253. doi:10.1136/postgradmedj-2017-135455.
14. *Nash K, Hafeez A, Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002 May;39(5):930-936. doi: 10.1053/ajkd.2002.32766.
15. *Abebe A, Kumela K, Belay M, Kebede B, Wobie Y.* Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital based prospective observational study. *Sci Rep.* 2021 Aug;11(1):15672. doi:10.1038/s41598-021-94946-3.
16. *Denic A, Glasscock RJ, Rule AD.* Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jan;23:19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
17. *Pongsittisak W, Phonsawang K, Jaturapisanukul S, Prommool S, Kurathong S.* Acute kidney injury outcomes of elderly and nonelderly patients in the medical intensive care unit of a university hospital in a developing country. *Crit Care Res Pract.* 2020 Jan;2020:1-7. doi:10.1155/2020/2391683.
18. *Funk I, Seibert E, Markau S, Girndt M.* Clinical course of acute kidney injury in elderly individuals above 80 years. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):947-955. doi: 10.1159/000452599.
19. *Biricik M, Bostan F.* Investigation of acute kidney injury and related factors in hospital patients; single center experience. *Dahuder Medical Journal.* 2022;2(2):36-41. doi:10.56016/dahudermj.1074611.
20. *Schmitt R, Coca S, Kanbay M, Tinetti ME, Cantley LG, Parikh CR.* Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):262-271. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.005.
21. *Lee BJ, Hsu CY, Parikh R, McCulloch CE, Tan TC, Liu KD, et al.* Predicting Renal Recovery After Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep.* 2019 Jan;4(4):571-581. doi:10.1016/j.ekir.2019.01.015.
22. *Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL.* Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014 Jul;371(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1214243.
23. *Abebe A, Kebede B, Wobie Y.* Clinical profile and short-term outcomes of acute kidney injury in patients admitted to a teaching hospital in Ethiopia: a prospective study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021 Jul;14:201-209. doi: 10.2147/IJNRD.S318037.
24. *Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Chertow GM, Go AS.* Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):208-212. doi: 10.1038/sj.ki.5002297.
25. *Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG.* Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol.* 2012 May; 35(4): 349-355. doi: 10.1159/000337487.
26. *Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al.* Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug;294(7):813-818. doi:10.1001/jama.294.7.813.
27. US Centers for Disease Control and Prevention. Number, percent distribution, rate, days of care with average length of stay, and Standard error of discharges from short-stay hospitals, by sex and age: United States, 2010. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/2average/2010ave2_ratesexage.pdf. (Last accessed: 06.06.2023).
28. *Van Den Noortgate N, Mouton V, Lamot C, Nooten GV, Dhondt A, Vanholder R, et al.* Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis: does age make a difference? *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Apr;18(4):732-736. doi:10.1093/ndt/gfg043.
29. *Coca SG.* Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul; 56(1): 122-131. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.034.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

M.Y.N. Al Atbee, I.E. Hassan, H.N. Mnahi, H.A. Nassir, A.A. Yahya,
Z.M. Abdulbari

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.05

Prevalence of hyperuricemia among patients undergoing hemodialysis: Approach to understanding the risk factors

College of Medicine, University of Basrah, Iraq

Citation:

Al Atbee MYN., Hassan IE, Mnahi HN, Nassir HA, Yahya AA, Abdulbari ZM. Prevalence of hyperuricemia among patients undergoing hemodialysis: Approach to understanding the risk factors. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79): 32-38. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.05.

Abstract. *Chronic Kidney Disease (CKD) is closely associated with hyperuricemia. Elevated urate levels and hyperuricemia are common in patients with impaired renal function. Kidney replacement therapies, such as hemodialysis and kidney transplantation, are conventional treatment strategies for end-stage kidney disease (ESKD). The present study aimed to determine the prevalence of hyperuricemia and investigate its correlation with demographic characteristics, clinical comorbidities, and biochemical parameters in patients undergoing hemodialysis.*

Method. *In this retrospective study, we assessed the prevalence of hyperuricemia in 102 hemodialysis patients at the Nephrology and Dialysis Department of Basra Teaching Hospital in Basra, Iraq. We recorded demographic characteristics, such as age and gender, and examined whether there was any correlation with hyperuricemia. Additionally, we assessed the association of hyperuricemia with clinical comorbidities like diabetes and cardiovascular diseases in these patients. Clinical chemistry and electrolyte parameters were analyzed using a high-performance serum work area platform, COBAS C 111.*

Results. *Among all the assessed biochemical parameters, magnesium showed a significant association with hyperuricemia in patients undergoing hemodialysis. We also found a statistically significant association between hyperuricemia and cardiovascular diseases in these patients. These findings underscore the significance of hyperuricemia as both a risk factor and a potential target for therapeutic interventions in managing these comorbidities.*

Conclusion. *This study highlights the importance of monitoring uric acid levels in patients undergoing hemodialysis to gain a more comprehensive understanding of their health, from the cellular to the organ level.*

Key words: hyperuricemia, hemodialysis, CKD, hypomagnesemia.

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

© M.Y.N. Al Atbee, I.E. Hassan, H.N. Mnahi, H.A. Nassir, A.A. Yahya, Z.M. Abdulbari, 2023.

Correspondence should be addressed to Mohammed Younus Naji Al Atbee:
mohammed.naji@uobasrah.edu.iq

Article history:

Received June 09, 2023,

Received in revised form
July 15, 2023

Accepted July 15, 2023



© Аль Атбі М. Й. Н., Хасан І. Е., Мнахі Х. Н., Насір Х. А., Яхья А. А., Абдулбарі З.М., 2023

УДК 616.61-085.38-073.27:616.633.857.5]-08

М.Й.Н. Аль Атбі, І.Е. Хасан, Х.Н. Мнахі, Х.А. Насір, А.А. Яхья, З.М. Абдулбарі

Поширеність гіперурикемії серед хворих, які лікуються методом гемодіалізу: підхід до розуміння факторів ризику

Медичний коледж Університету Басри, Ірак

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) значною мірою пов'язана з гіперурикемією. Підвищена концентрація уратів і гіперурикемія поширені у пацієнтів з порушенням функції нирок. Метою цього дослідження було визначити поширеність гіперурикемії та дослідити її кореляцію з демографічними характеристиками, супутніми захворюваннями та біохімічними показниками у хворих, які лікуються методом гемодіалізу.

Методи. У цьому ретроспективному дослідженні визначали поширеність гіперурикемії у 102 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу у відділенні нефрології та діалізу навчальної лікарні Басри, Басра, Ірак. Демографічні та клінічні характеристики цих пацієнтів також оцінювали залежно від наявності гіперурикемії.

Результати. Встановлено статистично значущу асоціацію між концентраціями магнію та сечової кислоти крові. Також спостерігався статистично значущий зв'язок між гіперурикемією та серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу.

Висновок. Це дослідження підкреслює важливість моніторингу концентрації сечової кислоти крові у пацієнтів на гемодіалізі для більш повного огляду стану пацієнта від клітинного до органного рівня.

Ключові слова: гіперурикемія, гемодіаліз, ХХН, гіномагніємія

Introduction. Uric acid (UA) is a sparingly soluble, weak acidic metabolite of purine metabolism. Due to its high dissociation constant and weak acidic properties, UA circulates predominantly as urate (a monovalent sodium salt) in the plasma at the physiologic pH of 7.4. Urate production depends on the balance between purine ingestion, de novo synthesis in the cells, recycling, and the enzymatic conversion of xanthine by xanthine oxidase in purine metabolism [1].

The evolutionary loss of the uricase enzyme in humans restricts the conversion of urea to the more water-soluble allantoin, which is easily disposed of through urine. As a result, UA becomes the end product of purine metabolism occurring in the liver, intestines, and vascular endothelium, resulting in higher UA levels in humans than in other mammals. Though UA is routinely disposed of through the kidneys (65-75%) and intestines (25-35%), the kidneys reabsorb almost 90% of it [2]. The loss of the uricase enzyme, reabsorption, and excess consumption of high-purine foods all act in concert to induce hyperuricemia. Several factors, including age and gender, influence the reference range for normal or high UA levels in the blood plasma of humans. UA levels of 6.0 mg/dL in women and 7.0 mg/dL in men are conventionally considered hyperuricemic [3]. Though the role of diet in elevating UA levels has not yet been fully elucidated, the consumption of fructose-rich industrialized food, high-purine foods, and high

alcohol consumption have all been implicated in effectively increasing the UA levels in circulation.

Prolonged malfunctioning or failure of the kidneys to eliminate waste products and electrolytes from the blood and regulate the body's fluid and pH balance are manifestations of acute or chronic renal failure [4]. High urate levels have been observed to be prevalent in Chronic Kidney Disease (CKD), with almost 90% of impaired renal function patients afflicted with hyperuricemia [5]. Urinary protein excretion levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR) are used to determine the five stages of CKD (Stages 1-5), the final being End Stage Kidney Disease (ESKD) [6]. The onset of ESKD indicates a reduction in renal function to only 10- 15% of its normal capacity. A complicated interaction of several classic and nontraditional risk factors characterizes end-stage kidney disease (ESKD). Around 70% of patients with stage 4 or 5 CKD have hyperuricemia, which is significantly more common in patients with progressing disease conditions [7, 8].

About 60% of people afflicted with CKD develop hyperuricemia, while 25% develop gout [9]. However, treating hyperuricemia as an etiological agent of renal and metabolic complications is still contested. Extensive clinical trials are required to determine the effectiveness of lowering uric acid levels in hyperuricemic patients with renal and cardiometabolic complications.

Several studies have highlighted the prevalence and significance of electrolyte abnormalities in patients with CKD undergoing treatment [10-13]. Hypernatremia and hypokalemia were found to be strongly associated with the prevalence of hyperuricemia in CKD patients, regardless of their glomerular filtration rate (GFR) [14]. Hypercalcemia was also prevalent in predialysis CKD patients with mineral and bone disorders (MBD) [15]. Serum potassium level aberrations have

Mohammed Younus Naji Al Atbee
mohammed.naji@uobasrah.edu.iq

been linked to adverse outcomes, including cardiovascular disease, increased mortality risk, and hospitalization in CKD patients [16]. The role of magnesium (Mg) as a risk factor in cardiovascular diseases and mortality in CKD patients has been extensively studied, with both hypermagnesemia and hypomagnesemia being observed in dialysis patients [17]. Increased magnesium intake has shown potential in preventing hyperuricemia [18]. Additionally, interactions between serum electrolyte levels, such as phosphate and magnesium, have been implicated in CKD progression [19].

The healthcare costs and financial burden associated with CKD are immense and unsustainable, even in advanced Western nations [20]. Along with the growing global prevalence of CKD, the escalating rates of cardiovascular disease-associated mortality and morbidity, which often culminate in expensive kidney transplantation or dialysis, have significantly aggravated the disease burden worldwide. According to a 2013 survey, chronic renal disease is less prevalent (6.8%) in the province of Basrah than in West Malaysia (9.07%) [21].

Currently, the conventional interventions for treating ESKD are renal replacement therapy (dialysis and renal transplantation) and maintenance hemodialysis (HD). Physicians must now consider alternative treatment strategies and explore drugs in addition to conventional treatments to manage the manifold adverse effects and reduce disease burden effectively.

This retrospective study determines the prevalence of hyperuricemia in patients undergoing hemodialysis. It explores the significant correlations of hyperuricemia with other co-morbidities in these patients. In doing so, **the study aims** to emphasize the role of hyperuricemia as a remedial risk factor in progressing renal and co-existent cardiometabolic diseases.

Methods. Study Design. This is a retrospective study undertaken to determine the prevalence of hyperuricemia among patients undergoing hemodialysis at the Nephrology and Dialysis Department of the Basra Teaching Hospital, Basra, Iraq. Along with ethical approvals from the University of Basrah, College of Medicine, while conducting the study, informed consent was obtained from the 102 participating patients.

Participant details. The study enlisted 102 patients, 55 males, and 47 females, undergoing hemodialysis and examined the prevalence and effects of hyperuricemia in them. The cohort included patients aged

11 to 86 years and was divided into three age groups, each spanning 25 years, viz., 11-36, 36-61, and 61-86 years. The recruited patients were further grouped based on their diagnosis of hyperuricemia into groups referred to as 'hemodialysis' and 'normal uric acid.' The correlations between hyperuricemia and underlying co-morbidities, such as hypertension and cardiovascular diseases, were determined by comparing their individual and combined prevalences in the recruited hemodialysis patients.

Selection Criteria. Patients undergoing hemodialysis were included in the study all patients from 11 years to 86 years underwent hemodialysis for more than 6 months on B Braun Dialog plus machine with a high flux hemodialyzer.

Sample collection and preparation. A gel and clot activator tube was availed for collecting specimens and preparing samples. Following collection, the blood samples were allowed to clot at room temperature for 10 minutes. The clotted blood was centrifuged at 3000-4000 rpm for 10 minutes, and the supernatant was collected without sediment. The COBAS C 111 random access analyzer, manufactured by Roche, Germany, was employed to evaluate the electrolyte parameters and clinical chemistry of the serum obtained after the centrifugation. The following COBAS C 111 analyzer kit was used- PHO\$2, CREJ2, ALT, AST, MG-2, CA2, BILT3. The automated serum work area platform provides precise results within 15 minutes of loading samples.

Statistical analysis. The statistical analyses were conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21. All obtained data were summarized and analyzed through descriptive statistics comprising means, standard deviations, proportions, and correlation calculations. The categorical variables were compared using the Pearson chi-square (2) test. Cox analysis was used to determine the risk of patients' age, gender, and comorbid conditions on hyperuricemia by hazard ratio and 95% confidence interval. Pearson correlation and two-tailed significance tests were conducted to determine the correlations between the levels of electrolytes and other serum constituents of the patients. The P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results. The study population comprised 102 patients undergoing hemodialysis whose demographics have been provided in Table 1.

Table 1

Prevalence of hyperuricemia in the study cohort stratified by age and gender

Variables		Hyperuricemia	Normal uric acid	p-value
		n (%)		
Age (yrs.)	11-36	11 (10.9)	7 (6.9)	0.982
	36-61	37 (36.6)	25 (24.8)	
	61-86	13 (12.9)	9 (7.9)	
Gender	Male	35 (34.3)	20 (19.6)	0.523
	Female	27 (26.5)	20 (19.6)	

The recruited patients ranged from 11 to 86 years of age and were categorized into three age- groups: 11-36, 36-61, and 61-86 years (see Table 1). No statistically significant differences were ($p=0.982$) observed in the distribution of patients among the three age groups of either the hyperuricemic patients or those with normal UA levels. Corresponding to previous reports [22], this study also recorded higher incidences of hyperuricemia in males (35, 34.3%) compared to females (27, 26.5%). However, our study's male predominance was not statistically significant ($p=0.523$).

However, it was interesting to note that the middle-aged group, aged 36-61 years and undergoing hemodialysis, had the highest number of hyperuricemic

and normal UA-level patients. Thirty-seven of the 61 hyperuricemic hemodialysis patients and 25 of the 40 normal UA patients were middle-aged, corresponding to 36.6 and 24.8% of the total patients, respectively.

Hyperuricemia is often concomitant with chronic conditions such as diabetes, cancer, hypertension, and cardiovascular diseases. Underlying conditions of hypertension, hyperglycemia, and cardiovascular diseases were identified in the hemodialysis patients recruited for this study. Table 2 represents the correlations between hyperuricemia and clinical co-morbidities with age and gender of patients. Hypertension was the most prevalent co-morbidity, followed by hyperglycemia.

Table 2

Comorbidities and hyperuricemia in the study cohort

Variables	Hyperuricemia	Normal uric acid	Hazard ratio	95%CI	p-value
	M±SD / n (%)				
Age	51.42±7.85	49.65±8.69	1.133	0.92 – 1.98	0.888
Gender (M:F)	1.3:1	1:1	1.045	0.88 – 1.77	0.867
Hypertension (HT)	43 (42.2)	30 (29.4)	3.433	-5.43 – 7.9	0.966
Hyperglycemia	23 (22.5)	13 (12.7)	2.8	-6.1 – 8.14	0.965
Cardiovascular diseases	18 (17.6)	3 (2.9)	0.687	0.87 – 1.11	0.042

However, no statistically significant correlation between age (HR: 1.133, 95%CI: 0.92 – 1.98, $p=0.888$), gender (HR: 1.045, 95%CI: 0.88 – 1.77, $p=0.867$), HT (HR: 3.433, 95%CI: -5.43 – 7.9, $p=0.966$) and hyperglycemia (HR: 2.8, 95%CI: -6.1 – 8.14, $p=0.965$) and hyperuricemia could be deduced. In contrast, cardiovascular

diseases, the least prevalent co-morbidity observed in the study population, showed a distinct correlation with hyperuricemia (HR: 0.687, 95%CI: 0.87 – 1.11, $p=0.042$).

The levels of the serum's various constituents in hyperuricemic patients and those with normal UA levels were compared to detect significant differences (Table 3).

Table 3

Blood biochemical data of the study cohort stratified by the presence of hyperuricemia

Items, n (%)	Hyperuricemia	Normal uric acid	p-value
Positive HCV	11 (10.8)	10 (9.8)	0.376
Positive HBV	1 (0.98)	-	-
Secondary hyperparathyroidism	44 (43.6)	33 (32.7)	0.467
Vit D deficiency	49 (48.0)	29 (28.4)	0.448
Hypocalcemia	25 (24.5)	15 (14.7)	0.598
Raised AST	5 (4.9)	3 (2.9)	0.270
Raised TSB	5 (4.9)	2 (2.0)	0.742
Raised ALT	5 (4.9)	2 (2.0)	0.495
Hypomagnesemia	14 (13.7)	6 (5.9)	0.005
Hyperphosphatemia	48 (47.0)	27 (26.5)	0.463
Hyponatremia	16 (15.7)	9 (8.8)	0.893
Hyperkalemia	26 (25.5)	12 (11.8)	0.467
Metabolic acidosis	26 (25.5)	19 (18.6)	0.581
Hyperchloremia	14 (13.7)	12 (11.8)	0.392
Leukocytosis	6 (5.9)	5 (4.9)	0.310
Raised Ferritin (male)	2 (3.6)	1 (1.8)	0.532
Raised Ferritin (female)	4 (8.5)	4 (8.5)	-
Anemia	61 (59.8)	39 (38.2)	0.633

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; TSB, total serum bilirubin.

The analysis evaluated electrolyte levels (Ca²⁺, Mg²⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻, PO₄³⁻), metabolic acidosis (raised blood pH), leukocytosis, and anemia. The patients' renal damage was assessed through their secondary hyperparathyroidism and Vitamin D deficiency levels. Raised aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), and total serum bilirubin (TSB) levels and detection of pathogenic etiology (Positive HCV and HBV) indicated potential liver damage. Raised ferritin protein levels were also assessed separately for males and females. None of the variables except magnesium displayed any significant association with elevated UA levels. Lower magnesium levels (hypomagnesemia) were observed to be significantly more prevalent in hyperuricemic hemodialysis patients (13.7%) as compared to those with normal UA levels (5.9%) (p=0.005).

Discussion. The study population consisted of 102 patients undergoing hemodialysis, ranging from 11 to 86 years old, categorized into three age groups. There were no significant differences in the distribution of patients among the age groups or in the gender ratio. The middle-aged group (36-61 years) had the highest number of both hyperuricemic and normal uric acid level patients. Cardiovascular diseases showed a significant association with hyperuricemia. In terms of serum chemistry, lower magnesium levels were significantly more common in hyperuricemic patients compared to those with normal uric acid levels. Other variables did not show a significant association with elevated uric acid levels.

Multiple studies have suggested that elevated levels of uric acid can contribute to the development of various chronic diseases, including diabetes, hypertension, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, and chronic kidney disease (CKD) [23]. In a study conducted by Barman et al., a multivariate logistic regression analysis revealed an independent association between hyperuricemia and CKD, and it was observed that males had a higher prevalence of hyperuricemia compared to females in the adult population of Bangladesh [24]. Similar results were found in the current study where the male-to-female ratio of hyperuricemia prevalence in hemodialysis patients is 1.3, which implies a higher incidence of hyperuricemia among men than women.

Elevated UA levels have been linked to hypertension, a major risk factor for cardiovascular diseases [25]. Impaired nitric oxide bioavailability, oxidative stress, renin-angiotensin system activation, and inflammation are implicated in the development of hypertension due to hyperuricemia. In hemodialytic patients, the coexistence of hypertension and hyperuricemia exacerbates vascular dysfunction, reduces blood flow, and increases peripheral vascular resistance [26]. These detrimental effects further compromise cardiovascular health and dialysis adequacy. Managing UA levels through lifestyle changes and pharmacological interventions may hold promise for mitigating the adverse effects associated

with hyperuricemia and hypertension in this population. However, in the current study, no significant correlation between hypertension and hyperuricemia was found in the hemodialysis patients.

Cardiovascular diseases, especially myocardial infarction (heart attack), are highly prevalent among end-stage kidney disease (ESKD) patients with hyperuricemia who undergo regular hemodialysis sessions [27]. This population is particularly vulnerable to cardiovascular complications due to the combined effects of hyperuricemia, impaired kidney function, and the stress placed on the cardiovascular system during dialysis treatment. Therefore, effective management of hyperuricemia and comprehensive cardiovascular care is essential in reducing the incidence and severity of cardiovascular events in this high-risk population. The current results show a significant association of cardiovascular diseases with hyperuricemia in hemodialysis patients.

The abnormal renal function observed in hemodialysis patients with hyperuricemia disrupts the body's electrolyte balance, leading to various morbidities such as hyperphosphatemia and hyperkalemia [7]. Furthermore, there is a growing body of evidence from observational studies in CKD and ESKD indicating an association between hypomagnesemia and cardiovascular disease and mortality [28]. Despite these associations, the specific mechanisms underlying these relationships have not been fully elucidated. Further research is needed to comprehensively understand the underlying mechanisms by which these electrolyte imbalances, particularly hypomagnesemia, contribute to the development and progression of cardiovascular disease in patients with hyperuricemia and impaired renal function.

The current study showed a statistically significant association between hypomagnesemia and hyperuricemia in the recruited hemodialysis patients. The development of hypomagnesemia in patients with CKD and ESKD may be attributed to the use of certain drugs, including diuretics, calcineurin inhibitors, proton pump inhibitors, and epidermal growth factor inhibitors [29]. Recently, a published protocol outlines a randomized, double-blinded, care-controlled trial aimed at determining the safety and feasibility of gradually increasing magnesium concentrations in hemodialysis-treated patients [30]. However, to comprehensively investigate the effects of magnesium levels in CKD patients and assess its potential as a therapeutic tool for regulating hyperuricemia, further studies, including randomized controlled trials, are warranted. Such studies would contribute to our understanding of the optimal management of magnesium levels and its potential benefits in the treatment of hyperuricemia in CKD patients.

Limitations. This study has several limitations. The sample size was relatively small with only 102 hemodialysis patients, which may limit the generalizability of the findings. In addition, being a single-center study, the results may not fully represent the broader population. The cross-sectional design of the study re-

stricted the ability to establish causal relationships. The lack of longitudinal data and the absence of a control group further limit the study's ability to track long-term outcomes and make robust comparisons. These limitations highlight the need for larger, multicenter studies with longitudinal designs and comprehensive analyses to further understand the associations between hyperuricemia, clinical co-morbidities, and potential interventions in CKD patients.

Conclusion. Despite being a well-established prognostic marker of CKD and renal disorders, the implementation of urate-lowering therapy for impeding renal degeneration in CKD patients is still disputed. Males and middle-aged individuals (36-61 years) are more predisposed toward developing hyperuricemia. Moreover, clinical co-morbidities, such as hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypomagnesemia, and hyperphosphatemia, significantly correlate with hyperuricemia. Though hyperuricemia is still a debatable etiologic agent of renal diseases, CKD, and underlying cardiometabolic disorders, its association with these co-morbidities is undeniable. We suggest a

mandatory follow-up of UA levels in hemodialysis patients besides the renal function test since the UA level is a crucial indicator of an individual's cellular function and physiological conditions.

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

Funding. None

The authors' contribution.

M.Y.N. Al Atbee: conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, original draft writing;

I.E. Hassan: investigation, resources, data curation, original draft writing;

H.N. Mnahi: methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing and editing;

H.A. Nassir: supervision, investigation, resources, data curation, original draft writing and editing;

A.A. Yahya: investigation, resources, original draft writing;

Z.M. Abdulbari: methodology, formal analysis, investigation, resources, data curation.

References:

1. *Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V.* Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
2. *de Oliveira EP, Burini RC.* High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4:12. doi: 10.1186/1758-5996-4-12.
3. *De Giorgi A, Fabbian F, Pala M, Tiseo R, Parisi C, Misurati E, Manfredini R.* Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function «Gout kills more wise men than simple». [Інтернет]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Feb;19(4):640-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753882/>. (Last accessed: 06.06.2023).
4. *Ricci Z, Ronco C.* New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Med Wkly.* 2012 Aug 14;142:w13662. doi:10.4414/smw.2012.13662.
5. *Becker BF.* Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14 (6): 615-631. doi:10.1016/0891-5849(93)90143-i.
6. *Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. [Інтернет]. *Kidney international supplements.* 2013 Jan 1;3(1):1-50. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. (Last accessed: 21.07.2023).
7. *Prasad Sah OS, Qing YX.* Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephrourol Mon.* 2015 May 23;7(3):e27233. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.
8. *Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C.* Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail.* 2014 Oct;36(9):1351-9. doi: 10.3109/0886022X.2014.947516.
9. *Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspa MA, Piani F, Borghi C.* Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep.* 2022 Dec 5;8(2):229-239. doi:10.1016/j.ekir.2022.11.016.
10. *Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, van Manen JG, et al.* PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2909-16. doi: 10.1093/ndt/gfm286.
11. *Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, Jolly SE, Schold JD, Nally JV, et al.* Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2015;41: 456-463. doi:10.1159/000437151.
12. *Mandai S, Kanda E, Iimori S, Naito S, Noda Y, Kikuchi H, et al.* Association of serum chloride level with mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease: the CKD-ROUTE study. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:104-111. doi: 10.1007/s10157-016-1261-0.

13. *Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520-8. doi: 10.1681/ASN.2004070602.
14. *Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al.* Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020 Oct 15;15(10):e0240402. doi: 10.1371/journal.pone.0240402.
15. *Seng JJB, Tan YLC, Lim RW, Ng HTS, Lee PH, Wong J.* Prevalence and risk factors for hypercalcemia among non-dialysis patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Int Urol Nephrol.* 2018 Oct;50(10):1871-1877. doi: 10.1007/s11255-018-1906-x.
16. *Gilligan S, Raphael KL.* Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Sep;24(5):315-318. doi:10.1053/j.ackd.2017.06.004.
17. *Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR.* The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 1969;124:302-11.
18. *Zhang Y, Qiu H.* Dietary Magnesium Intake and Hyperuricemia among US Adults. *Nutrients.* 2018 Mar 2;10(3):296. doi:10.3390/nu10030296.
19. *Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, Tomida K, Kawabata H, Kusunoki Y, et al.* Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:833-42. doi:10.1038/ki.2015.165.
20. *Ojo A.* Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. [Интернет]. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:229-43; discussion 243-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125737/>. (Last accessed: 21.07.2023).
21. *Hooi LS, Ong LM, Ahmad G, Bavanandan S, Ahmad NA, Naidu BM, et al.* A population-based study measuring the prevalence of chronic kidney disease among adults in West Malaysia. *Kidney Int.* 2013 Nov;84(5):1034-40. doi: 10.1038/ki.2013.220.
22. *Xiaoyun Lin, Xiqian Wang, Xin Li, Lili Song, Zhaowei Meng, Qing Yang, et al.* Differences in the Association of Hyperuricemia and Hypertension: A Cross-Sectional Study". *International Journal of Endocrinology.* 2019, Article ID 7545137. doi:10.1155/2019/7545137.
23. *Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al.* Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016 Apr;29:3-8. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.026.
24. *Barman Z, Hasan M, Miah R, Mou AD, Hafsa JM, Trisha AD, et al.* Association between hyperuricemia and chronic kidney disease: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *BMC Endocr Disord.* 2023 Feb 21;23(1):45. doi:10.1186/s12902-023-01304-7.
25. *Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ.* Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol.* 2005 Jan;25(1):3-8. doi: 10.1016/j.seminephrol.2004.09.002.
26. *Feig DI.* Hyperuricemia and hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Nov;19(6):377-85. doi:10.1053/j.ackd.2012.05.009.
27. *Mohammed Walid Khalil Abushunnar.* The Correlation between Hyperuricemia and Cardiovascular Morbidities among Hemodialysis Patients Attending the Academy Charity Teaching Hospital From Jan 2019 - Dec 2019. [Интернет]. *Cardiology and Cardiovascular Medicine.* 2022; 6: 390-397. Available from: <https://fortuneonline.org/articles/the-correlation-between-hyperuricemia-and-cardiovascular-morbidities.pdf>. (Last accessed: 21.07.2023).
28. *Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R.* Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):825-31. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.036.
29. *De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ.* Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
30. *Leenders NHJ, Douma CE, Hoenderop JGJ, Vervloet MG.* Magnesium in chronic haemodialysis (MAGIC-HD): a study protocol for a randomised controlled trial to determine feasibility and safety of using increased dialysate magnesium concentrations to increase plasma magnesium concentrations in people treated with haemodialysis. *BMJ Open.* 2022 Nov 21;12(11):e063524. doi:10.1136/bmjopen-2022-063524.



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

Ergün Parmaksız¹, Elif Torun Parmaksız²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.06

Comparison of sleep quality in patients undergoing hemodialysis and renal transplant recipients

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

²Health Sciences University, Sancaktepe İlhan Varank Training Hospital, Istanbul Turkey

Citation:

Parmaksız E, Parmaksız ET. Comparison of sleep quality in patients undergoing hemodialysis and renal transplant recipients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79): 39-44. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.06.

Abstract. Low sleep quality is a prevalent health issue among patients undergoing kidney replacement therapy. Our objective was to assess and compare sleep quality between patients undergoing hemodialysis (HD) and kidney transplant recipients.

Methods. This observational, cross-sectional study recorded socio-demographic data and medical histories. The study comprised two groups: patients undergoing HD for at least one year and kidney transplant recipients with a successful renal transplant over six months. Each participant completed the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Results. The study encompassed 56 HD patients and 35 age and gender-matched renal transplant recipients. The mean age of the entire study population was 47.97 ± 12.92 years (ranging from 23 to 77), with 49 (53.8%) being males. PSQI scores were ≥ 5 in 57 patients, including 21 transplant recipients and 36 undergoing HD patients. PSQI results exhibited no significant difference between the transplant and HD groups. The mean sleep quality score was 5.69 ± 2.95 in the transplant group and 5.72 ± 3.29 in the HD group, with no statistically significant difference.

Conclusions. PSQI scores were similar in patients undergoing HD and transplant recipients with well-preserved renal functions. Identifying low sleep quality is essential for enhancing the overall quality of life.

Key words: hemodialysis, kidney transplant recipients, sleep quality.

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

© E. Parmaksız, E. T. Parmaksız, 2023.

Correspondence should be addressed to Elif Torun Parmaksız: dreliftorun@yahoo.com

Article history:

Received March 6, 2023

Received in revised form
March 27, 2023

Accepted March 31, 2023



© Пармаксиз Е., Пармаксиз Е. Т., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.61-089.843]:616.8-009.836

Ергюн Пармаксиз¹, Еліф Торун Пармаксиз²

Порівняння якості сну у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу та реципієнтів ниркового трансплантату

¹Університет медичних наук, Каргальська міська лікарня ім. Лютфі Кирдара, Стамбул, Туреччина

²Університет медичних наук, навчальна лікарня Санчактепе Ілхан Варанк, Стамбул, Туреччина

Резюме. Низька якість сну є поширеною проблемою серед пацієнтів, які лікуються нирковою замісною терапією. Метою нашого дослідження було оцінити та порівняти якість сну серед пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) та реципієнтів ниркового трансплантату.

Методи. Це обсерваційне одномоментне дослідження оцінювало соціодемографічні та медичні дані двох груп пацієнтів: пацієнтів, які лікувались ГД протягом щонайменше одного року, та реципієнтів ниркового трансплантату, які успішно перенесли трансплантацію нирки понад шість місяців тому. Кожен учасник заповнював опитувальник якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI).

Результати. Дослідження включало 56 ГД пацієнтів та 35 пацієнтів з трансплантованою ниркою, співставлених за віком та статтю. Середній вік всієї когорти становив $47,97 \pm 12,92$ років, з яких було 49 (53,8%) чоловіків. $PSQI \geq 5$ балів було визначено у 57 пацієнтів, включаючи 21 реципієнта ниркового трансплантату та 36 ГД пацієнтів. Результати $PSQI$ не продемонстрували статистично значущої різниці між досліджуваними групами. Середня оцінка якості сну становила $5,69 \pm 2,95$ балів у групі пацієнтів з трансплантованою ниркою і $5,72 \pm 3,29$ балів у групі ГД пацієнтів.

Висновки. Якість сну хворих, які лікуються методом ГД та пацієнтів з трансплантованою ниркою та збереженою функцією нирок була схожою. Виявлення низької якості сну є необхідним для поліпшення загальної якості життя.

Ключові слова: гемодіаліз, одержувачі трансплантованих нирок, якість сну.

Introduction. End-stage kidney disease is a major worldwide health problem and has profound effects on the routine lives of patients. It is characterized by the irreversible loss of endogenous renal functions and has to be treated with any form of kidney replacement therapy (KRT) [1].

Sleep is a basic physical and psychological need. Sleep quality is among the most frequent predictors of mental and physical well-being. Sleep-related complaints are common conditions deteriorating the quality of life in KRT patients, and a substantial part of the daytime symptoms may be attributed to concomitant sleep problems [1]. Sleep disorders are reported to be highly prevalent problems in KRT patients (20–83%) [2, 3] and poor sleep quality may have negative effects on physical well-being.

The most widely used KRT is hemodialysis (HD). Previous studies have stated that sleep quality is disturbed in many undergoing HD patients [4, 5].

Renal transplantation is accepted as the best treatment of choice in KRT [6]. Patients treated with either modality have to experience significant lifestyle changes that seriously affect their physical or psychological well-being. Health-related quality of life has been reported to be highly affected [7]. Socio-demographic characteristics, presence of comorbidities, duration of the KRT, dialysis, or underlying psychological problems may be associated with quality of life [8, 9]. The quality of life has been reported to improve in patients after kidney transplantation compared to those on dialysis [10]. The kidney functions are replaced in both of the therapies, however, the substantial psychological burden of the disease persists [7].

The present study aimed to evaluate the symptoms of sleep disturbances in patients treated with HD and renal transplant recipients and to compare sleep quality in these two groups matched for age, gender, and comorbidities.

Methods. Study design and population. This observational, cross-sectional study included patients undergoing HD and renal transplant recipients. The data were collected from adult patients (>18 years of age) followed up in the Nephrology department in our hospital. The patients with previous diagnoses of mental and psychological diseases, neurological impairment, and cognitive dysfunction, patients taking sleep

Elif Torun Parmaksız
dreliftorun@yahoo.com

medication, and those who were unable to finish the questionnaire were not included in the study. The HD group consisted of subjects who had been on the HD treatment for at least one year period. The transplan-

tation group included kidney recipients who received a successful renal transplant over six months. The patients with rejection were excluded from the study group (Fig. 1).

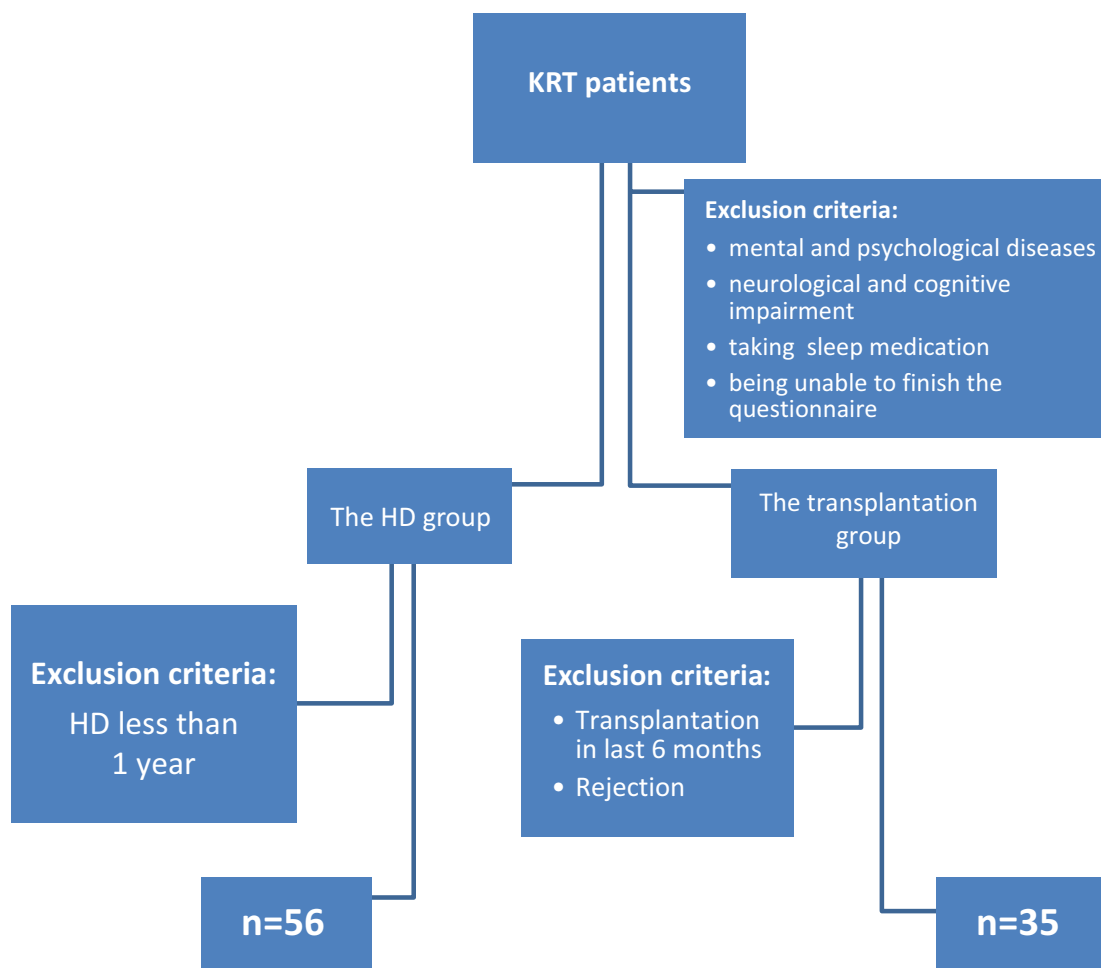


Fig. 1. The flow diagram of the study population.

All participants provided informed consent, and the study received approval from the local ethics committee under reference number 2021/514/208/2, dated May 25, 2021.

Study instruments. The inquiries have been individually explained to the patients. All participants were interviewed by the same clinician on socio-demographic characteristics, education, employment, and family status, and the data were recorded. The etiology of the KRT and medications were obtained from the medical history.

Each participant was delivered the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [11]. Turkish version of PSQI was used to assess sleep quality [12]. PSQI is a self-reported questionnaire designed to measure sleep disturbances and sleep habits over one month. It consists of 19 items rated on a 5-point Likert scale. A total score equal to or more than 5 indicates poor sleep quality.

Statistical Analysis. The socio-demographic characteristics were evaluated by descriptive statistics. Continuous data were expressed as mean and standard deviation ($M \pm SD$). Sleep disturbances were expressed regarding mean scores of PSQI. The statistical analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (version 19), and p -values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results. A total of 91 patients participated in the study, comprising 56 patients undergoing HD and 35 kidney transplant recipients. The mean age of the entire study population was 47.97 ± 12.92 years, ranging from 23 to 77, with 49 (53.8%) being male. In the transplant group, the mean age was 44.80 ± 12.21 , while in the HD group, it was 49.95 ± 13.06 ($p=0.06$). There were 20 male cases (57%) in the transplant group and 29 cases (52%) in the HD group.

Table 1 displays the PSQI results for the total study population and the two patient groups.

Table 1

Pittsburgh Sleep Quality Index in the study population

	All participants	Transplantation Group	HD Group	P-value
Pittsburgh Sleep Quality Index	5.78±3.14	5.69±2.95	5.72±3.29	0.81
1 Subjective sleep quality	1.11±0.84	1.20±0.93	1.05±0.80	0.44
2 Sleep latency	1.45±0.98	1.51±1.01	1.41±0.96	0.63
3 Sleep duration	0.63±0.93	0.46±0.81	0.73±0.99	0.15
4 Habitual sleep efficiency	0.31±0.69	0.23±0.54	0.36±0.78	0.35
5 Sleep disturbances	1.45±0.62	1.43±0.60	1.46±0.63	0.78
6 Use of sleep medication	0.14±0.56	0.17±0.70	0.13±0.47	0.73
7 Daytime dysfunction	0.66±0.80	0.69±0.79	0.64±0.81	0.80

The results indicate no significant differences in sleep quality among transplant and HD patients in terms of subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction. PSQI scores were ≥ 5 in 57 patients; 21 were transplant recipients, and 36 were undergoing HD patients, meaning that 60% of transplant recipients and 64% of HD patients had poor sleep quality.

In the HD group, 13 participants (23.3%) reported fairly or very bad subjective sleep quality, compared to 25.7% (n=9) in the transplant group. Sleep latency was normal in 19.6% (n=11) of HD patients and 14.3% (n=5) of transplant recipients. Sleep duration was equal to or less than 7 hours/night in 42.9% (n=24) of HD patients and 28.6% (n=10) of transplant recipients. Thirteen (23.2%) of HD patients and 6 (17%) of transplant recipients had sleep efficiency less than 85%. One participant in each group reported undisturbed sleep. The majority of participants did not use sleep medications (91% of HD patients and 94.3% of transplant recipients). Thirty-one HD patients (55.4%) and 18 transplant recipients (51.4%) reported no daytime dysfunction.

Discussion. In this study, we compared sleep quality between patients undergoing HD and kidney transplant recipients. The mean sleep quality score was 5.69±2.95 in the transplant group and 5.72±3.29 in the HD group. The difference was not statistically significant. Sleep quality was found to be compromised in KRT patients regardless of the treatment modality. PSQI was found to be similar in undergoing HD patients and transplant recipients with well-preserved renal functions.

Sleep problems are common in subjects with chronic medical problems and contribute to the burden of the pre-existing pathology. Sleep quality has hetero-

geneous definitions, and it mainly includes problems related to initiating or maintaining sleep, waking early or late, sleep fragmentation, unsatisfactory sleep, and daytime sleepiness and tiredness. Sleep restores the energy to feel ready to start a new day, therefore defects in sleep quality prevent individuals from feeling active and fresh. The consequences of disturbed sleep are tiredness, anxiety, exhaustion, concentration difficulties, and depression [5].

Sleep problems are common in patients undergoing HD [4, 5]. Despite geographical heterogeneity, more than half of the patients have been reported to complain of poor sleep quality [5].

Renal transplantation is the treatment of choice in restoring renal functions, however, even successful transplantation may not be sufficient for all psychological problems to resolve. Anxiety about graft survival, the use of immunosuppressant agents and facing their potential side effects or complications, need for hospitalization due to comorbidities are ongoing stressors. Sleep quality may be considered to form the top of the iceberg of psychological well-being. Sleep problems have been reported to persist even after transplantation in kidney recipients. In a report from China, renal transplant recipients had poorer sleep quality than the general population. Nearly one-third of transplant cases showed impaired sleep quality [13]. This ratio was higher in our study group. We have observed that sleep problems are not ameliorated even if the uremia control is successful (in successful transplant recipients).

In a study evaluating the effect of kidney transplantation on the quality of sleep, the investigators assessed kidney transplant recipients with the PSQI 1-month before, and 3 and 6 months after transplantation. They have shown that sleep quality improved significantly 6 months following transplantation [14]. In our study, at least 6 months have elapsed after the transplant surgery

in the latter group. This seems to be sufficient time for this group of patients to start and adapt to their new lives. In a study to evaluate the sleep quality of kidney transplant recipients, the mean PSQI of kidney transplant patients was 6.46+/-3.71, which was found to be significantly lower than the patients undergoing HD (8.52+/-3.81, $p < 0.001$) [15].

In the study by Liaveri et al, the authors observed that despite improving kidney functions and several aspects of quality of life, transplantation did not appear to have any beneficial effect on self-reported sleep quality [16]. Brekke et al. reported that poor sleep quality was common in kidney transplant recipients, and sleep quality improved in only about half of the patients after kidney transplantation [17].

Some limitations of our study need to be mentioned. First, the study population included is not very large. Another fact is that the outcomes reflect self-report inventories and are subjective, therefore a recall bias should be considered. However, self-reported questionnaires are widely used methods to measure depression and anxiety.

References:

1. Roumelioti ME, Argyropoulos C, Buysse DJ, et al. Sleep quality, mood, alertness and their variability in CKD and ESRD. *Nephron Clin Pract.* 2010;114:277-287. doi: 10.1159/000276580.
2. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2007;14:82-99. doi: 10.1053/j.ackd.2006.10.001.
3. Williams S, Han M, Ye X, Zhang H, Meyring-Wösten A, Bonner M, et al. Physical Activity and Sleep Patterns in Hemodialysis Patients in a Suburban Environment. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):235-243. doi: 10.1159/000452751.
4. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2008.Mar;23(3):998-1004. doi: 10.1093/ndt/gfm630.
5. Mirghaed MT, Sepehrian R, Rakhshan A, Gorji H. Sleep Quality in Iranian Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2019 Nov 7;24(6):403-409. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_184_18.
6. World Health Organization: Human organ transplantation. <http://www.who.int/transplantation/organ/en/>
7. Kovacs AZ, Molnar MZ, Szeifert L, Ambrus C, Molnar-Varga M, Szentkiralyi A, et al. Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life—a cross-sectional comparison between renal transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1058-1065. doi: 10.1093/ndt/gfq476.
8. Franke GH, Reimer J, Philipp T, et al. Aspects of quality of life through end-stage renal disease. *Qual Life Res.* 2003;12:103-115. doi: 10.1023/a:1022238707028.
9. Pretto CR, Winkelmann ER, Hildebrandt LM, Barbosa DA, Colet CF, Stumm EMF. Quality of life of chronic kidney patients on hemodialysis and related factors. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020;28:e3327. doi:10.1590/1518-8345.3641.3327.
10. Rosenberger J, van Dijk JP, Prihodova L, Majernikova M, Nagyova I, Geckova AM, et al. Differences in perceived health status between kidney transplant recipients and dialyzed patients are based mainly on the selection process. *Clin Transplant.* 2010 May-Jun;24(3):358-65. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01080.x.
11. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.

Conclusions. Sleep patterns serve as reliable indicators of overall well-being and have a significant impact on both physical and mental health. Recognizing sleep-related disturbances and enhancing sleep quality can play a vital role in improving the physical and psychological health of individuals with kidney disease. As a result, assessing sleep behavior should be a key consideration during the follow-up of patients undergoing either HD or renal transplantation. While conducting detailed investigations to diagnose sleep problems in kidney patients can be challenging, evaluating sleep quality through brief and straightforward interviews can offer valuable clinical insights.

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

Funding source. No funding has been received.

The authors' contributions.

E. Parmaks z: Data collection and analysis;

E. T. Parmaks z: The study design, writing.

12. Ağargün My, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. Turk Psikiyatri Derg. 1996;7:107-15.
13. Xie J, Wang L, Tang X, Yi Y, Ding S, Yan J, et al. Sleep Quality and Related Psychosocial Variables Among Renal Transplant Patients. Transplant Proc. 2018 Dec;50(10):3426-3433. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.030.
14. Hasanzamani B, Pourranjbar E, Rezaei Ardani A. Comparing Sleep Quality in Patients Before and After Kidney Transplantation. Iran J Kidney Dis. [Internet]. 2020 Mar;14(2):139-144. Available from: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/viewFile/4776/1137>. (Last accessed: 26.06.2023).
15. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, Gallo R, Cianciaruso B, Fuiano G, et al. Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. Nephrol Dial Transplant. 2005 Jan;20(1):194-8. doi: 10.1093/ndt/gfh604.
16. Liaveri PG, Dikeos D, Ilias I, Lygkoni EP, Boletis IN, Skalioti C, et al. Quality of sleep in renal transplant recipients and patients on hemodialysis. J Psychosom Res. 2017 Feb;93:96-101. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.12.013.
17. Brekke FB, Waldum-Grevbo B, von der Lippe N, Os I. The effect of renal transplantation on quality of sleep in former dialysis patients. Transpl Int. 2017 Jan;30(1):49-56. doi: 10.1111/tri.12866.



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. Nesen, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, Yu. Yakymenko,
V. Chernyshov

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.07

Correction of the prooxidant-antioxidant balance disorders in patients with diabetic kidney disease

State Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Citation:

Nesen A, Semenovykh P, Galchiskaya V, Yakymenko Yu, Chernyshov V. Correction of the prooxidant-antioxidant balance disorders in patients with diabetic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):45-53. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.07.

Abstract. *The present study aimed to evaluate the effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin therapy on the prooxidant-antioxidant balance (PAB) in patients with diabetic kidney disease.*

Methods. *A total of 88 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN) were included in this single-center randomized open-label prospective study. All patients were randomly divided into 2 groups: 45 patients received a standard course of treatment, which included antidiabetic drugs, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, and HMG-CoA reductase inhibitors (statins). In addition to the standard therapy, the remaining 43 patients were prescribed the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 10 mg per day. Patients were re-examined after 6 months of treatment. The blood PAB was calculated as the ratio of total hydroperoxides (THP) to total antioxidant activity (TAA). The level of THP and TAA was determined by the colorimetric method.*

Results. *PAB was significantly elevated in type 2 DM patients with nephropathy due to TAA decrease and THP level increase when compared to the control group. The highest values of PAB were found in the late stages of DN in patients with glomerular filtration rates <60 ml/min/1.73m². In patients who received dapagliflozin, significant PAB elevation by 30,55% ($p < 0.05$) was observed as well as THP decrease and TAA increase in blood. In the standard therapy group, no significant changes in PAB parameters were detected.*

Conclusions. *Add-on treatment with dapagliflozin resulted in a more significant improvement of the PAB in patients with DN in comparison with standard treatment.*

Key words: *diabetic nephropathy, dapagliflozin, prooxidant-antioxidant balance, diabetes.*

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

© A. Nesen, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, Yu. Yakymenko, V. Chernyshov, 2023.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: polinasemenovykh@ukr.net

Article history:

Received July 15, 2023,

Received in revised form

June 29, 2023

Accepted June 29, 2023



© Несен А. О., Семенових П. С., Гальчінська В. Ю., Якименко Ю. С., Чернишов В. А., 2023

УДК: 616.61:616.379-008.64-092-085

А.О. Несен, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Ю.С. Якименко, В.А. Чернишов

Корекція порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у хворих на діабетичну хворобу нирок

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Резюме. *Мета роботи:* визначення впливу медикаментозної терапії з додатковим призначенням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НКЗТГ-2) дапагліфлозину на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу (ПАБ) у хворих на діабетичну хворобу нирок.

Методи. До одноцентрового рандомізованого відкритого проспективного дослідження включено 88 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з діабетичною нефропатією (ДН). Всі хворі випадковим чином були розподілені у 2 групи: 45 пацієнтів отримували стандартний курс лікування, який включав антидіабетичні препарати, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статири). Решті, 43 хворим, додатково до стандартної терапії було призначено інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Повторне обстеження пацієнтів проводили після 6 місяців лікування. Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів (ТГП) до тотальної антиоксидантної активності (ТАА). Вміст ТГП та ТАА визначали колориметричним методом.

Результати. У хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок має місце зростання ПАБ крові за рахунок зниження ТАА та підвищення рівня ТГП в порівнянні з групою контролю. Найвищі значення ПАБ виявлено на пізніх стадіях ДН у хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1.73м². В групі хворих, які отримували дапагліфлозин, спостерігалось вірогідне підвищення показника ПАБ на 30,55%, $p < 0,05$ на фоні зменшення вмісту ТГП в крові та збільшення ТАА. В групі зі стандартною терапією суттєвих змін показників ПАБ виявлено не було.

Висновки. Комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину в порівнянні зі стандартним лікуванням сприяла більш суттєвому покращенню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові у хворих на ДН.

Ключові слова: діабетична нефропатія, дапагліфлозин, прооксидантно-антиоксидантний баланс, цукровий діабет.

Вступ. Глобальне зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) і пов'язаних з ним метаболічних розладів призводить до істотного росту діабетичних ускладнень, які значно погіршують якість життя і підвищують рівень смертності пацієнтів [1]. Поширеність ЦД 2 типу в Україні досить висока і становить близько 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах [2].

Важливо, що саме ЦД 2 типу становить близько 90% всіх випадків діабету і, за результатами численних досліджень, є системним кардіометаболічним захворюванням, яке характеризується розвитком макро- та мікросудинних ускладнень [3].

Діабетична хвороба нирок, також відома як діабетична нефропатія (ДН) – це ураження нирок, викликане діабетом, яке характеризується склеротичними, запальними та фібротичними змінами

в тканині нирок, прогресивним зниженням фільтраційної функції нирок, наслідком чого є розвиток хронічної ниркової недостатності. Клінічно ДН проявляється альбумінурією, артеріальною гіпертензією і зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). За даними різних авторів дане ускладнення розвивається у 20-40% пацієнтів з ЦД [4]. Відзначається, що ДН супроводжується більш різким, в порівнянні з недіабетичними нефрологічними захворюваннями, погіршенням функції нирок [5]. Крім того, діабетичне ураження нирок призводить до високої серцево-судинної захворюваності та смертності і суттєвого зниження якості життя хворих. В результаті ДН стає важким економічним тягарем як для хворого, так і для держави в цілому.

Важливу роль в патогенезі ДН відіграє накопичення вільних радикалів на фоні функціональної недостатності антиоксидантних ферментів з подальшим розвитком оксидативного стресу (ОС). Доведено, що ОС призводить до значних розладів гомеостазу та може стати однією з основних причин несприятливого перебігу діабетичних ускладнень. За несприятливих умов формуються моле-

Поліна Семенових
polinasemenovkh@ukr.net

кули, що містять активні форми кисню (АФК) які ушкоджують ліпідний шар мембран клітин [6].

До АФК відносяться іони кисню, вільні радикали, перекиси як органічного, так і неорганічного походження. Як правило, це невеликі молекули з високою реактивністю завдяки наявності на зовнішньому електронному рівні неспареного електрона. АФК ініціюють вільно-радикальне окислення та в якості вторинних месенджерів регулюють перебіг метаболічних процесів, пов'язаних з фосфорилуванням білків, індукують клітинні сигнали, модулюють фактори транскрипції, впливають на гідроліз фосфоліпідів. Патологічній дії АФК протистоїть потужна багатокомпонентна антиоксидантна система, представлена високомолекулярними і низькомолекулярними сполуками, які проявляють специфічну і неспецифічну антиоксидантну активність [7].

Оцінка прооксидантного та антиоксидантного статусу у хворих на ДН знаходиться в фокусі інтенсивних досліджень. Раннє виявлення порушень антиоксидантної системи, які з'являються вже на стадії доклінічних проявів, дозволять запобігти або покращити перебіг ускладнень, пов'язаних з ЦД [8]. В той же час, визначення АФК в якості біомаркерів ОС викликає певні труднощі, оскільки ці сполуки надзвичайно реактивні та нестабільні.

В ряді досліджень продемонстровано досить ефективний метод оцінки ОС шляхом розрахунку показника прооксидантно-антиоксидантного балансу (ПАБ) крові. Останній визначається як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів (ТГП) до тотальної антиоксидантної активності (ТАА) [9].

Слід зазначити, що в сучасних клінічних рекомендаціях серцево-судинні та ниркові порушення визнані одними з найважливіших факторів, що впливають на вибір тактики лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Мета лікування фокусується на корекції факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ожиріння, артеріальна гіпертензія, паління). В свою чергу цукрознижувальна терапія, яка призначається на додаток до модифікації способу життя, повинна мати доведені переваги щодо зниження частоти кардіоренальних подій і не мати пов'язаних з ними негативних побічних ефектів. В цьому аспекті значний інтерес представляє відносно нова група препаратів з антидіабетичною дією - інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2). В кількох масштабних клінічних дослідженнях останніх років отримано обнадійливі результати щодо кардіо- та нефропротекторних ефектів інгібіторів НЗКТГ-2 як при ЦД, так і при хронічній хворобі нирок (ХХН) [10]. Однак особливості впливу даної групи препаратів на показники ОС при ЦД 2 типу вивчено недостатньо.

Мета роботи: визначення впливу інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину на стан ПАБ у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

Пацієнти та методи. Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи персоналізованого лікування та профілактики діабетичної нефропатії з урахуванням генетичної детермінованості», 2021-2023рр., № держреєстрації 0121U000019. Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу (протокол засідання Комісії з питань етики та деонтології № 28 від 15 квітня 2020р.)

В процесі виконання відкритого рандомізованого одноцентрового дослідження обстежено 88 хворих на ДН, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Критеріями включення пацієнтів були: наявність ЦД 2 типу, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів були: вік менше 18 років, вагітні жінки, хворі з декомпенсацією ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Вік хворих коливався від 43 до 80 років та становив в середньому ($62,02 \pm 10,21$) роки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Серед хворих на ДН було 46 жінок та 42 чоловіка. Всі хворі випадковим чином були розподілені у 2 групи:

1 група (n = 43) отримували стандартний курс лікування, який включав антидіабетичні препарати, ефективність яких забезпечувала досягнення і підтримку задовільної компенсації ЦД, блокатори РААС (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II) та інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статиї);

2 група (n = 45) додатково до стандартної терапії отримувала інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10мг на добу.

Повторне обстеження пацієнтів проводили після 6 місяців лікування.

План обстеження включав: вивчення антропометричних показників; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою ЕРІ [11]; дослідження альбумінурії; визначення параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; електрокардіографія; ехокардіографія.

Всім залученим у дослідження хворим виконано антропометричні вимірювання з визначенням

росту і маси тіла та наступним обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла (кг) до росту (м), піднесеному в квадрат.

Для проведення біохімічних досліджень брали венозну кров вранці натщесерце, відокремлювали сироватку центрифугуванням і зразки сироватки заморожували при температурі мінус 80°C.

ПАБ сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту ТГП в крові до ТАА та визначали в умовних одиницях (у.од.) [9]. Вміст ТГП (мкмоль/л) визначали колориметричним методом в реакції з пероксидазою хрому з використанням у якості хромогенного субстрату 3,3,5,5-тетраметилбензидіну дигідрохлориду. Діапазон вимірювання (5,0-1000) мкмоль/л, чутливість 5,0 мкмоль/л. ТАА (мкмоль тролокс-еквівалент) визначали колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням ТМБ у якості хромогенного субстрату. Діапазон вимірювання (10,0-700,0) мкмоль тролокс-еквівалент, чутливість 10,0 мкмоль тролокс-еквівалент.

Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р.).

Вміст альбуміну у сечі визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Альбумін-ІФА» виробництва «Гранум», Україна, серія 956/2. Діапазон визначення кон-

центрації від 0 мкг/мл до 400 мкг/мл. Чутливість – 0,5 мкг/мл.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів програм IBM®SPSS® Statistics 23.0. Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Різницю між групами в сукупностях з нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Стьюдента. В групах, які не відповідали нормальному розподілу, кількісні показники в нез'язаних вибірках порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна—Уїтні. Для зв'язаних вибірок (динаміка лікування) використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Дані наведені як середні величини та їх похибки ($M \pm SD$) за нормального розподілу даних та як медіана (Me) й інтерквантільний діапазон (Q_{25} – Q_{75}) за розподілу, відмінного від нормального. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною за рівня критерію значущості $p < 0,05$.

Результати. На початку дослідження ми не виявили суттєвих розбіжностей за основними клініко-лабораторними параметрами між групою, яка отримувала дапагліфлозин, та пацієнтами зі стандартним лікуванням. Зокрема, групи вірогідно не відрізнялись за віком, статтю, показниками артеріального тиску, ІМТ, функціональним станом нирок, параметрами вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 1).

Таблиця 1

Основні демографічні та клініко-лабораторні характеристики обстежених хворих на початку дослідження

показник	1 група (n=43)	2 група (n=45)	p
Стать, чоловіки, % (n)	44,2 (19)	51,1 (23)	0,53
Вік, роки	62,67 ± 10,75	61,40 ± 11,23	0,61
Тривалість ЦД, роки	9 (6 – 13)	10 (7 – 15)	0,46
САТ, мм рт. ст.	138,34 ± 12,53	142,22 ± 15,32	0,64
ДАТ, мм рт. ст.	88,92 ± 8,47	94,56 ± 10,14	0,72
ІМТ, кг/м ²	32,20±0,89	30,85±0,67	0,75
Креатинін, мкмоль/л	91,14 (83,12-113,44)	89,04 (69,52-104,31)	0,85
Сечовина, ммоль/л	7,70 (6,20-9,70)	7,15 (5,58-9,85)	0,96
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	68,89 (52,64-94,25)	70,68 (55,54-89,18)	0,63
альбумінурія, мг/л	335,83 ± 12,16	348,19 ± 11,34	0,74
HbA1c, %	7,85±5,44	7,76±6,15	0,97
ЗХС, ммоль/л	6,11 ± 2,17	6,28 ± 1,81	0,86
ТГ, ммоль/л	2,98 ± 0,17	3,14 ± 0,24	0,93
ЛПВЩ, ммоль/л	0,93 ± 0,06	0,98 ± 0,05	0,77

Примітки: ЦД – цукровий діабет, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ІМТ – індекс маси тіла, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, HbA1c – глікований гемоглобін, ЗХС – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Аналіз параметрів ОС показав, що розвиток нефропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу супроводжується

вірогідним зниженням ТАА на фоні зростання вмісту ТГП в крові (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПАБ крові у хворих ЦД 2 типу з ДН

Показник	ДН (n=88)	Контроль (n=20)	p
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	370,6 (211,1 - 424,2)	670,4 (520,6 - 784,8)	p<0,01
ТГП, мкмоль/л	132,9 (96,5 - 147,6)	98,4 (72,2 - 110,8)	p<0,05
ПАБ, у.од.	0,35 (0,45 - 0,34)	0,15 (0,11 - 0,16)	p<0,01

Примітки: ТАА тотальна антиоксидантна активність, ТГП – тотальні гідропероксида.

Крім того, як показали результати дослідження, при ДН має місце значне порушення ПАБ в порівнянні зі здоровими особами (табл. 2).

Як вже було зазначено вище, окислювально-відновлювальний потенціал визначається як співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними агентами. В патологічних умовах цей стан може змінюватись. На тлі гіперглікемії активуються численні патогенетичні шляхи утво-

рення АФК, прискорюється розвиток судинного запалення та ендотеліальної дисфункції, що призводить до стрімкого виснаження компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту та активації оксидативних процесів.

В нашому дослідженні аналізувались показники ПАБ залежно від ШКФ нирок у хворих на ЦД з нефропатією (рис. 1).

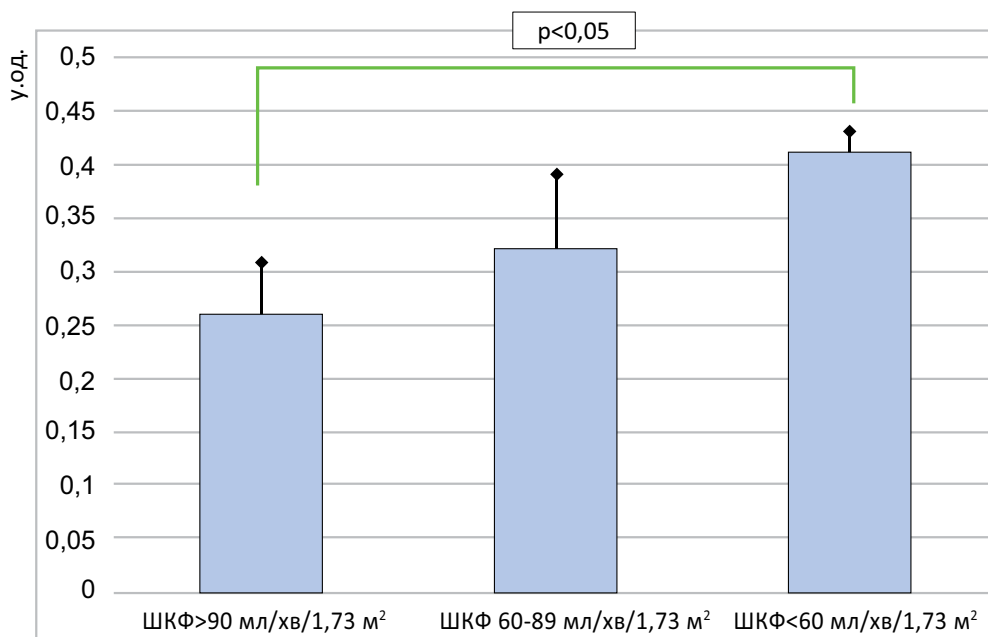


Рис. 1. ПАБ (у.од.) крові хворих на ДН в залежності від функціонального стану нирок.

У хворих на ДН найвищі значення ПАБ відмічались у осіб зі ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² та становили 0,41 (0,37-0,43), що вірогідно більше, ніж у осіб з нормальною ШКФ – 0,26 (0,19-0,31), p<0,05. У хворих на ДН зі ШКФ в межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв показник ПАБ склав 0,32 (0,24-0,39). Вірогідних відмінностей досліджуваного параметра в порівнянні з групами обстежених з нормальною ШКФ та ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² виявлено не було.

В цілому, аналіз отриманих даних показав, що порушення окислювально-відновлювальної рівноваги має місце вже на ранніх етапах діабетичного ураження нирок та підсилюється по мірі прогресу-

вання захворювання. Механізми розвитку ОС при ДН знаходяться в фокусі інтенсивних досліджень і не повністю з'ясовані. Передбачається, що активація окислювальних процесів опосередковується численними сигнальними шляхами, які включають, зокрема, мітохондріальну дисфункцію, підвищену активність NADPH оксидази, порушення синтезу ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і недостатність механізмів антиоксидантного захисту.

Виходячи з того, що підвищення рівню ТГП і зменшення ТАА певною мірою відображають функціональні зміни в нирках у хворих на ЦД 2 типу, порушення ПАБ може свідчити про прогресування ДН.

В даному дослідженні ми порівнювали вплив різних режимів лікування на основні клініко-лабораторні параметри. Особливу увагу приділяли

показникам функціонального стану нирок та метаболічним характеристикам. Отримані дані представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників функціонального стану нирок, антропометричних характеристик та метаболічних параметрів під впливом різних режимів лікування

Показник	стандартна терапія (n=43)		p	стандартна терапія + дапагліфлозин (n=45)		p
	до лікування	через 6 місяців		до лікування	через 6 місяців	
Креатинін, мкмоль/л	91,12 (83,05-113,11)	92,14 (85,55-114,60)	p=0,59	89,04 (69,52-104,31)	87,15 (66,40-102,06)	p=0,34
Сечовина, ммоль/л	7,70 (6,20-9,70)	7,94 (6,13-10,47)	p=0,92	7,15 (5,58-9,85)	6,85 (5,22-9,44)	p=0,12
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	68,89 (52,64-94,25)	69,19 (54,16-91,57)	p=0,82	70,68 (55,54-89,18)	68,34 (53,08-86,51)	p=0,16
альбумінурія, мг/л	335,83 ± 12,16	302,81 ± 4,46	p=0,24	348,19 ± 11,34	277,45 ± 2,15	p<0,05
ІМТ, кг/м ²	32,20±0,89	31,47±0,93	p=0,12	30,85±0,67	27,41±0,72	p<0,01
НbA1c, %	7,85±5,44	7,31±5,68	p<0,05	7,76±6,15	7,22±5,31	p<0,01
ЗХС, ммоль/л	6,11 ± 2,17	5,74 ± 1,01	p<0,05	6,28 ± 1,81	5,54 ± 1,17	p<0,05
ТГ, ммоль/л	2,98 ± 0,17	2,47 ± 0,20	p<0,05	3,14 ± 0,24	2,52 ± 0,28	p<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	0,93 ± 0,06	0,99 ± 0,11	p=0,65	0,98 ± 0,05	1,03 ± 0,08	p=0,56

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ІМТ – індекс маси тіла, НbA1c – глікований гемоглобін, ЗХС – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Як видно з даних наведених в таблиці 2, застосування, як стандартної терапії, так і комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, сприяло суттєвому покращенню вуглеводного та ліпідного обмінів в усіх групах обстежених хворих.

Комплексне лікування зі застосуванням дапагліфлозину виявилось більш ефективним у порівнянні зі стандартною терапією щодо впливу на альбумінурію і на масу тіла хворих. Зокрема, в групі хворих на ДН застосування базового лікування сприяло зменшенню екскреції альбуміну з сечею на 9,85 %. А додаткове призначення дапагліфлозину призводило до зниження альбумінурії на 20,4 % (p<0,05).

ІМТ в групі зі стандартним лікуванням за 6 місяців практично не змінився, в той же час в групі дапагліфлозину було виявлено вірогідне зниження даного показника на 12,9 % (p<0,01).

Вірогідної динаміки ШКФ під впливом обох схем медикаментозної терапії впродовж 6 місяців не виявлено. Слід зазначити, що ШКФ поступово знижується з віком навіть у здорових людей. При ЦД темпи падіння фільтраційної функції нирок зростають [4]. Виявлена на даному етапі стабілізація ШКФ свідчить про ефективність обраних режимів лікування.

Дослідження динаміки показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, зокрема, ТАА та вмісту ТГП в крові під впливом різних режимів лікування представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив лікування на рівні ТАА та ТГП периферичної крові хворих на ДН

Показник	стандартна терапія (n=43)		p	стандартна терапія + дапагліфлозин (n=45)		p
	до лікування	через 6 місяців		до лікування	через 6 місяців	
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	378,26 (295,56-465,73)	459,12 (392,65-501,34)	p<0,05	363,03 (278,64-424,54)	374,82 (296,19-425,61)	p=0,98
ТГП, мкмоль/л	138,50 (106,19-145,41)	112,28 (96,57-133,76)	p<0,01	126,37 (101,05-144,50)	119,01 (102,15-128,95)	p=0,56

Примітки: ТАА – тотальна антиоксидантна активність, ТГП – тотальні гідропероксиди.

Встановлено, що комплексна терапія з додатковим застосуванням дапагліфлозину виявилась більш ефективною щодо впливу на основні показники прооксидантної та антиоксидантної активності у порівнянні зі стандартним лікуванням.

Зокрема ТАА підвищилась на 21,42 % в групі хворих, що отримували дапагліфлозин. Водночас рівень ТГП знизився на 18,84 %.

Застосування стандартної базової терапії також призводило до незначного покращення досліджуваних показників ОС, однак ці зміни не були достовірними (рис. 2).

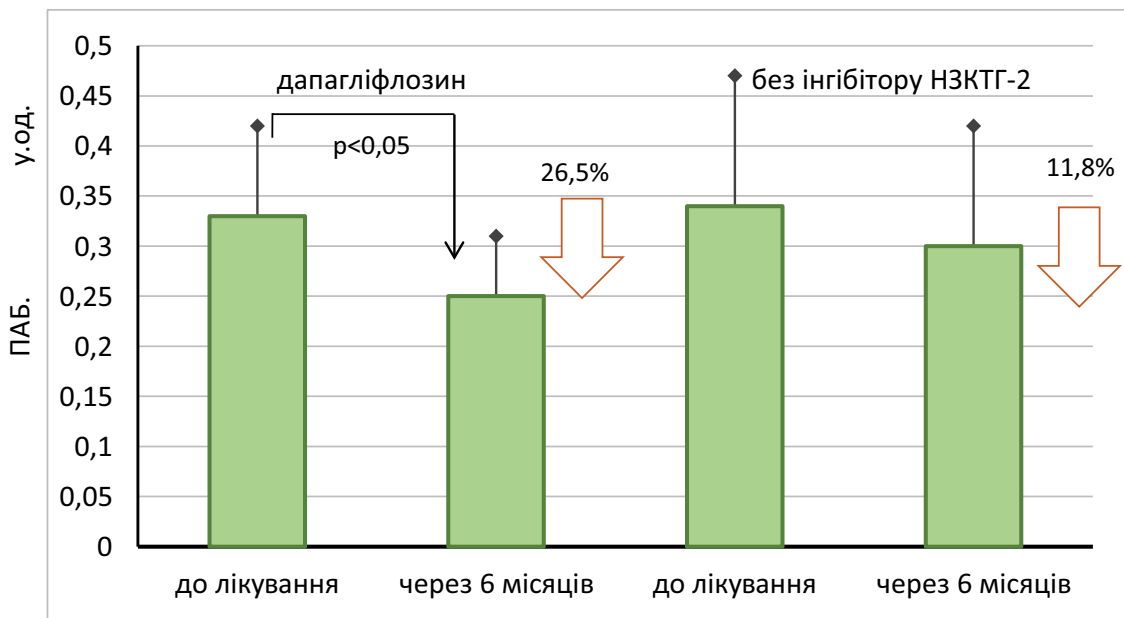


Рис. 2. Вплив комплексної терапії з додатковим призначенням дапагліфлозину на показник ПАБ крові хворих на ДН.

Так, на фоні лікування дапагліфлозином показник ПАБ зменшився на 26,5 % з 0,34 (0,26-0,42) до 0,25 (0,20-0,31), $p < 0,02$, а під впливом стандартного лікування на 11,8 % з 0,34 (0,29-0,47) до 0,30 (0,26-0,42), ($p > 0,05$).

Обговорення. Наше дослідження показало, що у хворих на ДН комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину виявилась більш ефективною щодо покращення функціонального стану нирок, метаболічних параметрів, зменшення ваги та відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в порівнянні зі стандартним лікуванням.

Отримані в цьому дослідженні дані узгоджуються з нашими попередніми результатами. Зокрема, нещодавно ми продемонстрували, що комплексна терапія зі застосуванням дапагліфлозину сприяла більш суттєвому зниженню рівня важливого біомаркера судинних уражень копептину в сироватці крові хворих на ДН в порівнянні зі стандартним лікуванням незалежно від функціонального стану нирок [12].

В нашій роботі виявлено суттєве зниження рівнів глікованого гемоглобіну та альбумінурії у хворих на ДН під впливом дапагліфлозину. Слід зазначити, що метаболічні та ренопротекторні ефекти інгібіторів НЗКТГ-2 підтверджені в кількох масштабних клінічних дослідженнях.

Зокрема, у випробуванні EMPA-REG OUTCOME лікування хворих на ЦД 2 типу емплагліфлозином у порівнянні з плацебо сприяло зниженню сумарної частоти ниркових ускладнень (макроальбумінурія, зниження ШКФ, початок замісної ниркової терапії, смерть, викликана патологією нирок) на 39% [13].

В дослідженні CREDENCE у пацієнтів з ЦД 2 типу, альбумінурією і середньою ШКФ 56 мл/хв/1,73м² канагліфлозин знижував не тільки ризик несприятливих ниркових подій, але і серйозних серцево-судинних ускладнень у порівнянні з плацебо [14]. У більш пізньому дослідженні DAPA-SKD у пацієнтів з альбумінурією та важкою ХХН (середня ШКФ у дослідженні складала 25 мл/хв/1,73м²) лікування дапагліфлозином супроводжувалося зниженням ризику прогресування ХХН до кінцевої стадії [15].

В якості можливих механізмів нефропротекторної дії інгібіторів НЗКТГ-2 розглядаються зменшення гіперфільтрації в нефроні, обмеження тубулоінтерстиційного пошкодження, пригнічення індукованої гіперглікемією продукції АФК і ангіотензиногена, гальмування процесу пошкодження мітохондрій і зміна сигнальних механізмів при обмеженні надходження в клітину енергетичних субстратів і кисню [16].

Виявлені нами антиоксидантні та нефропротекторні ефекти дапагліфлозину підтверджуються як експериментальними роботами інших авторів, так і клінічними випробуваннями останніх років.

Зокрема, роль інгібіторів НЗКТГ2 у запобіганні ОС при патології нирок досліджували Nasan та співавтори. В експерименті на щурах автори запропонували модель хронічного пошкодження нирок, викликаного введенням ізопреналіну, неселективного агоніста β -адренорецепторів, який викликає активацію ОС, запалення та апоптоз. Дана модель імітує особливості окислювального пошкодження нирок у людей. Введення ізопреналіну призвело до підвищення вмісту малонового діальдегіду в плазмі крові, активації окислення білків, а також до зростання активності мієлопероксидази у гомогенатах ниркової тканини. Інгібітор НЗКТГ-2 канагліфлозин нівелював практично всі вищепераховані небажані явища, які виникли після введення ізопреналіну. Застосування канагліфлозину супроводжувалась посиленням механізмів антиоксидантного захисту за рахунок активації аденозинмонофосфат кінази та eNOS, а також зменшенням утворення продуктів прискореного глікозування та окислення. Інфільтрація нирок запальними клітинами та площа фіброзу в гістологічній картині також помітно зменшувалися під впливом канагліфлозину [17].

Sugizaki et al. (2017) в експериментальній діабетичній моделі на db/db мишах, які отримували дієту з високим вмістом жирів, довели, що інгібітори НЗКТГ-2 покращують окислювально-відновлювальну рівновагу і зменшують ушкодження нирок вільними радикалами [18].

Shigiyama та ін. нещодавно продемонстрували, що додавання дапагліфлозину до терапії метформіном зменшує ендотеліальну дисфункцію на ранній стадії ЦД 2 типу. Автори вважають, що дапагліфлозин може покращити функцію ендотелію шляхом зниження ОС, який визначається рівнями 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі [19].

Оцінка ефективності інгібітору НЗКТГ-2 у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу показала, що терапія дапагліфлозином упродовж 6 місяців призводила до більш суттєвого покращення функції ендотелію, зниження маси тіла та зменшення ОС у порівнянні зі стандартним лікуванням [20].

Слід зазначити, що проведені в світі дослідження впливу інгібіторів НЗКТГ-2 на показники ОС мають переважно експериментальний характер та як правило виконані на тваринах. На відміну від попередніх робіт, нами було продемонстровано антиоксидантні ефекти дапагліфлозину саме в клінічних умовах. Отримані нами дані розширюють уявлення про особливості нефропротекторної дії інгібіторів НЗКТГ-2 у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

Механізми антиоксидантної дії інгібіторів НЗКТГ-2 до кінця не з'ясовані. Передбачається,

що терапія дапагліфлозином може зменшити ОС за допомогою кількох шляхів, включаючи покращення глікемічного контролю, підвищення рівня адипонектину, а також зниження вмісту тригліцеридів, артеріального тиску, маси тіла та об'єму вісцерального жиру. Загалом світові дослідження дозволяють розглядати інгібітори НЗКТГ-2 в якості потужних антиоксидантних агентів, які здатні захистити тканини від окислювального ураження не тільки за рахунок гіпоглікемічних ефектів, але й внаслідок зниження утворення вільних радикалів та потенціального впливу на антиоксидантну систему [16, 21].

Загалом, отримані нами дані та результати проведених в світі досліджень дають підставу вважати, що більш активне застосування інгібіторів НЗКТГ-2 в щоденній клінічній практиці дозволить збільшити тривалість і покращити якість життя хворих на ЦД 2 типу та ХХН.

Представлена робота має певні обмеження, зокрема відсутність плацебо-контролю, одноцентровий і «несліпий» дизайн дослідження, що, втім, цілком допустимо для пілотних випробувань, спрямованих на підтвердження робочої гіпотези.

Висновки. У хворих на ЦД 2 типу з ДН має місце підвищення показника ПАБ крові за рахунок дисбалансу ТАА та ТГП у порівнянні з групою контролю. Найвищі значення ПАБ виявлено на пізніх стадіях ДН у хворих зі ШКФ < 60 мл/хв/1.73м². Комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину у порівнянні зі стандартним лікуванням, сприяла суттєвому відновленню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів хворих на ДН. Перспективним напрямком подальших наукових та клінічних досліджень є пошук нових підходів до діагностики, лікування та профілактики кардіоренальних уражень при ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи персоналізованого лікування та профілактики діабетичної нефропатії з урахуванням генетичної детермінованості», 2021-2023рр., № держреєстрації 0121U000019.

Інформація про внесок кожного учасника.

А.О. Несен: концепція та дизайн дослідження;

П.С. Семенових: вступ, обговорення, формулювання висновків, оформлення тексту роботи;

В.Ю. Гальчінська: визначення ТАА, ТГП в крові, аналіз отриманих даних;

Ю.С. Якименко: статистичний аналіз отриманих даних;

В.А. Чернишов: обговорення.

Література (References):

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>. (Last accessed: 16.07.2023).
2. *Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A.* Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.* 2020;20:409-416. doi.org/10.1186/s12913-020-05261-y.
3. *Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ.* Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients.* 2019;11(4):766. doi:10.3390/nu11040766.
4. *Samsu N.* Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;8:1497449. doi:10.1155/2021/1497449.
5. *Thipsawat S.* Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(6):14791641211058856. doi:10.1177/14791641211058856.
6. *Fang YZ, Yang S, Wu G.* Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872–879. doi:10.1016/s0899-9007(02)00916-4.
7. *Su H, Wan C, Song A, Qiu Y, Xiong W, Zhang C.* Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:585-604. doi:10.1007/978-981-13-8871-2_29.
8. *Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B.* Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):975-991. doi:10.1007/s00467-018-4005-4.
9. *Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G.* A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin. Biochem.* 2007;40(3-4):248-254. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017.
10. *Kuriyama S.* Protection of the kidney with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(3):304-312. doi:10.1007/s10157-018-1673-0.
11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”. Kidney International.* 2012. vol. 3, supplement 3, pp. 1–150.
12. *Nesen AO, Semenovykh PS, Savicheva KO, Halchinska VYu.* Vplyv kompleksnoi terapii z dodatkovym pryznachenniam dapahliflozynu na vmist kopeptynu v syrovattsi krovi khvorykh z diabetichnoiu nefropatiieiu. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* [Internet]. 2023;2:17-22. Available from: <http://utj.com.ua/article/view/282916>. (Last accessed: 16.07.2023). [In Ukrainian].
13. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
14. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.* CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
15. *Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.* DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
16. *Tsai KF, Chen YL, Chiou TT, Chu TH, Li LC, Ng HY, Lee WC, Lee CT.* Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1166. doi:10.3390/antiox10081166.
17. *Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, Gumprecht J, Stompór T.* Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10822. doi:10.3390/ijms221910822.
18. *Sugizaki T, Zhu S, Guo G, Matsumoto A, Matsumoto A, Zhao J, Endo M, et al.* Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:12. doi:10.1038/s41514-017-0012-0.
19. *Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, Hirose T.* Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycaemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. doi:10.1186/s12933-017-0564-0.
20. *Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al.* The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147-2156. doi:10.2169/internalmedicine.0701-17.
21. *Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ.* Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules.* 2022;12(1):143. doi:10.3390/biom12010143.



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

L. Denova

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08

Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Denova L. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: mechanisms, biomarkers, and clinical implications. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):54-67. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.

Abstract. CKD is a global health concern with significant implications for patients' well-being, morbidity, and mortality. The underlying mechanism of CKD development often involves progressive interstitial fibrosis. Understanding the processes and factors influencing fibrogenesis is crucial. This review aims to analyze recent literature on the pathophysiological mechanisms, early diagnosis, prevention, and treatment of renal fibrosis in CKD patients. It explores various aspects of kidney fibrogenesis, highlighting key pathogenic factors and signaling pathways that warrant further investigation.

The review emphasizes the potential of urinary uromodulin (uUmod) as a biomarker for early renal fibrosis diagnosis and delves into the role of anemia, kidney hypoxia, vitamin D, and unique aspects of fibrosis development in diabetic kidney disease patients. Furthermore, it underscores the importance of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) as a strategy for fibrosis prevention and attenuation.

Keywords: chronic kidney disease, uromodulin, macrophages, renal fibrosis, hypoxia, autophagy, transforming growth factor- β , monocyte chemoattractant protein 1, paraoxonase, miRNA, diabetic renal fibrosis, renin-angiotensin system, vitamin D.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© L. Denova, 2023.

Correspondence should be addressed to Lidia Denova: marbua18@gmail.com

Article history:

Received July 24, 2023,

Received in revised form

August 13, 2023

Accepted August 15, 2023



© Денова Л. Д., 2023

УДК: УДК: 616.61-092+616.61-008.64

Л.Д. Денова

Розвиток фіброзу нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок: механізми, біомаркери та клінічні наслідки

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я, що негативно впливає на якість життя пацієнтів, захворюваність та смертність. Оскільки в основі розвитку ХХН лежить прогресуючий інтерстиціальний фіброз, дослідження механізмів розвитку фіброгенезу та факторів, що на нього впливають є актуальним. Мета цього огляду — проаналізувати останні данні літератури щодо патофізіологічних механізмів розвитку, ранньої діагностики, профілактики та лікування фіброзу нирок у пацієнтів з ХХН.

В цій статті висвітлені деякі моменти патогенезу, діагностики, профілактики фіброгенезу нирок для поглиблення знань про цей патологічний процес. Обговорюються важливі фактори розвитку і "основні сигнальні шляхи" фіброгенезу нирок, які потребують подальших досліджень. Уромодулін в сечі (*uUmod*) може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси в ранній діагностиці фіброзу нирок. Також, в статті приділено увагу ролі анемії, гіпоксії нирок, вітаміну D, особливостям розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН). Акцентовано увагу на важливість інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) для профілактики та пом'якшення фіброзу нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, уромодулін, макрофаги, фіброз нирок, гіпоксія, аутофагія, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1, параоксонази, мікроРНК, діабетичний нирковий фіброз, ренін-ангіотензинова система, вітамін D.

Вступ. ХХН — глобальна проблема охорони здоров'я, яка характеризується високою поширеністю, захворюваністю та смертністю [1]. ХХН є поширеним мультифакторним прогресуючим запальним захворюванням, з комплексною етіологією, для якого характерно поступове зниження функції нирок та розвиток фіброзу останніх, що викликає втрату маси нирок, зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і призводить до термінальної ниркової недостатності. Спостерігається зростання захворюваності і поширеності ХХН у всьому світі, кількість людей, які страждають на ХХН - більше 800 мільйонів (приблизно 11,7%–18% населення світу) і цей відсоток збільшується зі старінням [1-5]. Наприклад, 19 мільйонів людей у Сполучених Штатах страждають на ХХН, яка, за прогнозами, протягом наступних 10 років має збільшитись вдвічі. У Сполучених Штатах, близько 1 із 7 дорослих старше 30 років має ХХН [6-10]. Пацієнти з ХХН в групі ризику розвитку ускладнень, таких як мінеральні та кісткові розлади при ХХН (СКД-MBD), серцево-судинні захворювання та гіпертонія. На жаль, в наш час найефективніше лікування ХХН є діаліз або трансплантація нирки [6].

У пацієнтів з ХХН нерідко виникає хронічне запалення, яке суттєво впливає на виникнення та прогресування ураження нирок на тлі ХХН, за ра-

хунок підвищеного утворення активних форм кисню (АФК) і зниження антиоксидантного захисту. Кардіотонічні стероїди (КТС), які значно підвищені при ХХН, є важливими медіаторами оксидантного стресу та розвитку запального стану в нирках. КТС мають прозапальний ефект та підсилюють фіброгенез нирок за рахунок зв'язування та передачі сигналу через натрій/калій-аденозинтрифосфатази ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$) [7, 11].

Механізми розвитку фіброзу нирок. В основі розвитку ХХН лежить прогресуючий інтерстиціальний фіброз. Інтерстиціальні фіброblastи здорових нирок забезпечують нормальну архітектоніку органу [9, 12-14]. У пацієнтів з ХХН нерідко виявляється пошкодження каналців нирок з периферичною активацією фіброblastів [8]. Фактор росту фіброblastів23 (FGF23), фосфати, парат гормон (ПТГ), Klotho, а також вік та стать впливають на фіброгенез нирок [1, 15]. Фіброз нирок, як правило, є превалюючою складовою термінальної стадії ХХН [10].

Фіброз — це відповідь на пошкодження тканин, яка характеризується надмірним відкладанням ЕСМ (компонентів сполучної тканини матриксу), переважно, локальними мезенхімальними клітинами, що викликає порушення функції органу і є наслідком патологічного процесу дезадаптивної репарації, який може відбуватися як під час, так і після запальної відповіді [1, 3, 5].

Фіброгенез характеризується заміною функціональної чашки нирки сполучною тканиною, що руйнує архітектоніку нирки, зменшуючи кровопостачання та негативно відображається на функції нирок, і призводить до незворотної ниркової недо-

Лідія Денова
marbua18@gmail.com

статності, внаслідок враження всіх відділів нирки: каналців, клубочків, інтерстицію та ниркових судин. Різні тригери, такі як: запалення, інфекція, аутоагресія, травма, рана, СКД-MBD, метаболічні розлади та інші, які створюють молекулярні сигнали, що відповідальні за фіброгенез нирок, під час якого мезенхімальні клітини, такі як фібробласти та міофібробласти, рекрутуються різними типами клітин, таких як: запальні клітини, ендотеліальні і епітеліальні [1, 5, 12].

До фіброзу і недостатності нирок при ураженні нирок приводить цитокіновий каскад, інфільтрація клітинами запалення та наступний перехід, в подальшому, епітелію в мезенхіму (EMT). Активіацію рецептора епітеліального фактору росту (EGFR) відносять до механізмів репарації каналців. Хронічна активація рецептора EGFR стимулює фіброгенез нирок на відміну від гострої активації рецептору, яка є корисною на ранніх стадіях ураження нирок. Хронічна активація рецептору EGFR, збільшуючи експресію трансформуючого фактору росту бета1 (TGF- β 1), опосередковано сприяє проліферації інтерстиціальних міофіброblastів та секреції колагену та інших протеїнів ЕСМ, що викликає функціональну недостатність нефронів та інтерстиціальний фіброз нирок [1, 3, 4, 13].

Нирковий фіброгенез має п'ять стадій:

- i) інфільтрація в нирці моноцитів і макрофагів в надмірній кількості з подразненням тубулярного уроепітелію внаслідок запального процесу;
- ii) поява надлишкової кількості профіброгенних факторів і тригерів, таких як, фактор росту, фіброгенні цитокіни та інші;
- iii) основною стадією пошкодження структури і функції нирок є стадія збільшення відкладання з наступним накопиченням в нирковому інтерстиції ЕСМ (внаслідок дисбалансу синтезу та деградації останнього);
- iv) стадія мезенхімальних змін в нирках і зменшення маси нирок;
- v) стадія мікроангіопатія нирок з розвитком ішемії і, навіть, аноксії інтерстицію нирок [10].

Роль гіпоксії нирок в фіброгенезі. Гіпоксія — це патологічний стан тканин, органів або організму, який виникає при дефіциті кисню. Фізіологічно, нирка знаходиться в стані гіпоксії, не дивлячись на те, що майже 20% циркулюючого об'єму крові припадає на нирки. Енергетичні потреби клітин внутрішня стійкість клітин до гіпоксії, локальна напруга кисню впливають на стан гіпоксії нирки. Найбільш чутливими до гіпоксичного ураження в нирках є проксимальні тубулоцити, ступінь ураження каналців впливає на прогноз захворювання нирок. У відповідь на гіпоксію перидити диференціюються в активовані міофібробласти в інтерстиції, що закінчується фіброзом нирок [8, 16].

Кровопостачання впливає на стійкість нирки до гіпоксії. Нирка вживає не більше 10% кисню,

який транспортується нирковою артерією. Розподіл кисню в нирці наступний: переважна частина крові в нирках припадає на кору нирок, і лише 10–15% крові — на мозкову речовину нирок. Венозні та артеріальні судини у нирці знаходяться паралельно і близько один до одного. У медулярній частині нирки з-за артеріовенозного шунта напруга кисню в нирковій тканині може знижуватися, приблизно, до 10 мм рт.ст. В кірковій частині нирки напруга кисню знаходиться в широкому діапазоні (середній парціальний тиск кисню складає близько 30 мм рт.ст.). На транспортування кисню в тубулоінтерстиціальну ділянку має вирішальне значення постгломерулярний капілярний кровотік, тобто напруга кисню негайно зменшиться в тубулоінтерстиції внаслідок обструкції вище за течією. Різні фактори, такі як: активність шляхів фактора, індукованого гіпоксією (HIF) та швидкість клітинного метаболізму, впливають на чутливість до гіпоксії різних типів клітин [8, 16].

Зниження напруги кисню та гіпоксія досить часто виявляються при ХХН. Зокрема, на гемодіалізі, у пацієнтів спостерігалися порушення конвективного та дифузійного транспортування кисню. Ще один важливий фактор при хронічній нирковій гіпоксії — втрата перитубулярних капілярів, яка є наслідком гіпоксії з одного боку, а з іншого, посилює гіпоксію, сприяючи тим самим прогресуванню ХХН. Накопичення ЕСМ, яке активує гіпоксію, збільшує дифузійну відстань між нефронами та функціональними кровоносними судинами, тим самим посилюючи гіпоксію. Інтерстиціальний фіброз негативно впливає на дифузію кисню через велику відстань між клітинами каналців та капілярами, знижуючи тубулоінтерстиціальний кровотік (дисбаланс вазоактивних речовин: активація ендотеліну, RAAS, обструкція перитубулярних капілярів у пошкоджених клубочках, тощо) [8, 16].

Тромбування клубочкових капілярів або гломерулярний склероз можуть індукувати пошкодження каналців через зниження постачання кисню перитубулярними капілярами. І, навпаки, тубулоінтерстиціальне пошкодження обов'язково приведе до структурної або функціональної втрати клубочків. Транспортування рідини до *macula densa* збільшується внаслідок тубулярної атрофії, що веде до зниження клубочкової фільтрації (каналцево-клубочковий зворотний зв'язок). При тубулоінтерстиціальному фіброзі зменшується кровопостачання перитубулярних капілярів, внаслідок чого виникає ішемічне ураження нефрону зі зниженням рШКФ [8].

При гіпоксії переважна більшість клітин переходять з аеробного на анаеробний метаболізм, де гліколіз є основним способом утворення енергії. Гліколіз утворює лише 2 моль аденозинтрифосфату (АТФ) на моль глюкози, що є неефективним способом утворення енергії, в порівнянні з утворенням глюкози під час аеробного дихання (приблизно 36

моль АТФ/моль). В процесі адаптації при хронічній гіпоксії відбуваються зміни в моделях експресії генів (транскрипційна активація генів, індукованих гіпоксією стабілізація HIF та стабілізація HIF). Обмеження споживання енергії відбувається через пригнічення процесів, завдяки HIF-незалежним шляхам, таких як: активність іонних каналів, біогенез рибосом, трансляція матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) та поділ клітин. Накопичення проміжних речовин при гіпоксії та метаболічні аномалії відіграють важливу роль в ушкодженні нирок. Цікаво, що відновлення нирки після ушкодження теж викликає стан відносної гіпоксії, який може ініціювати аеробний гліколіз. В світлі деяких даних, які свідчать про те, що пошкодження нирок індукує репаративні процеси в пошкодженій нирці з наступним стимулюванням аеробного гліколізу і проліферації клітин, чітке розуміння кисневого гомеостазу є важливим для покращення профілактики та лікування ХХН [8, 17].

В стані гіпоксії підвищується активність елемента реакції на гіпоксію (HRE (сайт зв'язування ДНК HIF)), який керується репортерним геном. Однією з головних мішеней гіпоксії є ендотеліальні клітини. При гіпоксії відбувається стимуляція p38 мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), активація рецептору для кінцевих продуктів прогресуючого глікування (RAGE) і транслявання сигналів ядерного фактора каппа В (NF-κB), що пришвидшує ниркову недостатність [8].

При ХХН спостерігається порушення регуляції ангіогенезу внаслідок тубулоінтерстиціальної гіпоксії і зменшення перитубулярних капілярів. При гіпоксії такі фактори, як: ангіопоетини, фактор росту ендотелію судин (VEGF) (Flt1 бере участь в активації, HIF може збільшувати транскрипцію VEGF), вплив на міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин, регуляція синтаз оксиду азоту індукують ангіогенез. В каналцевих і ендотеліальних клітинах, подоцитах експресується VEGF-A, який знижується на останніх стадіях ХХН. В клубочкових і ендотеліальних клітинах та перитубулярних капілярах відбувається експресія рецептору VEGF (VEGFR). У пацієнтів із ХХН Експресія VEGFR підвищується внаслідок чого виникає ендотеліальна дисфункція. Надмірна експресія ангіотензину2 (Ang2), а також сприяти пошкодження подоцитів та пригнічувати регуляцію нефрину і VEGF. У пацієнтів із ХХН спостерігаються підвищення рівнів Ang2 і зниження рівнів Ang1 [8].

Трансформація хелперних Т-клітин типу 1 (Th1) в хелперні Т-клітини типу 2 (Th2) (посилення імунної відповіді цитотоксичних Т-клітин та макрофагів) активується збільшенням HIF-1α в Т-клітинах. HIF-1α може виступати негативним регулятором адаптивної імунної системи за допомогою збільшення рівнів аденозину (інгібування ефекторних Т-клітин) та індукції проліферації і диференціації регуляторних Т-клітин [8, 18].

У пацієнтів із ХХН анемія є мультифакторне захворювання. Недостатність еритропоєтину (ЕРО) є одним із найважливіших патологічних чинників. Регулятор індукції ЕРО є, переважно, гіпоксія (HIF-2α регулює експресію ЕРО). HIF може використовуватися для лікування анемії у пацієнтів з ХХН [8].

Залізо займає важливе місце в еритропоезі. Експресія гена HIF2 виступає регулятором експресії гена метаболізму заліза в гепатоцитах, і стимулює вироблення дуоденального цитохрому В і експресію транспортера двовалентного металу1, та сприяє синтезу ЕРО в печінці і нирках. У пацієнтів із ХХН причини дефіциту заліза, як правило, наступні: втрата крові, недостатнє надходження/всмоктування заліза з їжею. Щоб транспортуватися Fe²⁺ трансферином (ТФ) до місця призначення потрібен феропортин (FPN). HIF може бути негативним регулятором гепсидину та підвищувати експресію FPN та ТФ. Гіпоферемія, зниження FPN та підвищення рівнів сироваткового гепсидину при хронічному запальному процесі можуть сприяти появі анемії. Гіпоксія активує рецептор ЕРО (EPOR) (регулювання синтезу гемоглобіну) [8].

Роль вітаміну D в розвитку фіброзу нирок. В метаболізмі кісток та гомеостазі кальцію вітамін D відіграє значну роль. «Некласичні ефекти» вітаміну D в інших тканинах і системах теж мають велике значення. В шкірі, вітамін D3 (холекальциферол) синтезується або надходить з їжею, як вітамін D2 (холекальциферол або ергокальциферол). В печінці, вітаміни D2 і D3 (неактивні форми вітаміну D) метаболізуються до 25-гідроксивітаміну D (основна форма вітаміну D). В нирках 25-гідроксивітаміну D трансформується в 1,25-дигідроксивітамін D (кальцитріол), що є найбільш активним природним метаболітом вітаміну D. Для виробництва позаниркового та ниркового кальцитріолу потрібна «достатня кількість 25-гідроксивітаміну D» [1].

Такі чинники як: блокування ЕМТ, дисрегуляція RAAS вітаміну D, інгібіція вітаміном D запалення, зниження рівня ПТГ впливає на здатність активаторів рецепторів вітаміну D позитивно впливати на стан нирок [1].

Запобігання транскрипції регулятора активності нормальної експресії і секреції Т-клітин (RANTES) (секретується та експресується нормальними Т-клітинами, регулюється активацією), цитокину (секретується та експресується активованими Т-лімфоцитами) реалізується через активацію рецептора вітаміну D (VDR) парикальцитолом, який секвеструє фактор транскрипції NF-κB. У нирках антифіброзними проявами VDRA є:

- i) пригнічення: колагену I, тромбоспондейну1, TGF-β1 та ADAM17;
- ii) антипроліферативний ефект на мезангіальні клітини разом із зменшенням лейкоцитарної інфільтрації;
- iii) збереження структури подоцитів і зменшення їх гіпертрофії;

iv) та індукція секреції та експресії фактора росту гепатоцитів (HGF) (ендогенного антифіброзного фактора) [1, 4].

Вітамін D є негативним регулятором RAAS (безпосередньо пригнічуючи транскрипцію та знижуючи експресію гена реніну). Зменшуючи зміни в ЕМТ, парикальцитол запобігає інтерстиціальному фіброзу, шляхом інгібіції синтезу протеїнів матриці (TGF- β 1, колагени I, III), а в тубулярних епітеліоцитах – зберігав Е-кадгерин, шляхом відміни TGF- β -опосередковане пригнічення Е-кадгерину [1].

Регуляція транспортера глюкози4 (GLUT4) і секреції інсуліну відбувається через зв'язок між метаболізмом глюкози та VDRA. Виявлено, що додавання VDRA пацієнтам з цукровим діабетом тип (ЦД) 2 може зменшувати запалення, шляхом зниження експресії гена RAGE в мононуклеарних клітинах та зниження рівнів сироваткових фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α) і кінцевих продуктів розширеного глікування (AGES) [1].

Вітамін D задіяний у кількох стадіях фіброзу нирок. Шляхи-регулятори «класичних та не-класичних» ефектів вітаміну D дерегулюються в умовах дефіциту вітаміну D. Використання VDRA може полегшити фіброз нирок. В нирках, жіночі гормони можуть мати ренопротекторний ефект у пацієнтів з ХХН [1].

Особливості розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з ДХН. У всьому світі на ЦД хворіють 463 мільйони людей, що робить його одним із основних неінфекційних захворювань. Є припущення, що у 2045 році це число зростає до 700 мільйонів. ЦД є одним з найсерйозніших чинників захворюваності та смертності, яка пов'язана з захворюванням нирок [1, 19].

Значне місце в вивченні розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з ХХН займає діабетичний нирковий фіброз, який виникає на пізній стадії діабетичної нефропатії.

При діабетичному нирковому фіброзі спостерігається масивне відкладання колагену з накопиченням ЕСМ та заміщення ниркової паренхіми сполучною тканиною з утворенням рубця. Гіперглікемія є тим самим сприятливим фоном для різноманітних патогенних тригерів, які сприяють патологічній трансформації ниркових ендотелію і ЕМТ та активують перичити з фібробластами з наступним переродженням останніх в міофіброласти, що в свою чергу призводить до накопичення і відкладання білків ЕСМ, таких як фібронектин і колаген. I, як наслідок, гломерулосклероз з фіброзом каналців, судин та інтерстицію нирок [2, 9, 12, 19-23].

Значну роль у фіброзі нирок при ЦД відіграє накопичення AGES як у позаклітинному, так і внутрішньоклітинному просторах. В умовах гіперглікемії відбувається утворення незворотних сполук (AGE) шляхом накопичення продуктів Амадори та основ Шиффа шляхом неферментативних реакцій

відновлюючих цукрів з нуклеїновими кислотами, аміногрупами в протеїнах, ліпідах через каскад проміжних реакцій. Їда теж може бути джерелом AGE. Патологічна дія AGE може реалізуватися, в основному, двома шляхами:

i) Такі ознаки діабетичної нефропатії, як потовщення базальної мембрани, розширення мезангіалу та підвищення проникності судин для альбуміну, індукуються неферментативною глікацією ламініну та колагену. Інгібування у нирках неферментативної глікації ламініну та колагену може зменшити негативний вплив AGE [1].

ii) Взаємодія AGE, головним чином, з RAGE (для AGE є мембранним мультилігандним рецептором), пов'язана з індукцією оксидантного стресу (утворення АФК) та фіброгенезом. Ниркова недостатність та гломерулосклероз теж пов'язані з надмірною експресією RAGE. Можна зменшити клубочкові структурні зміни в нирках з ранньою дисфункцією шляхом пригнічення RAGE [1, 11].

Ожиріння є фактором ризику ЦД, на кожен кілограм збільшення ваги тіла, ризик ЦД зростає на 4,5%. При ожирінні часто спостерігаються коморбідні стани: поєднання ожиріння з дисліпідемією, резистентністю до інсуліну, метаболічною дисфункцією, окислювальним стресом, гіперглікемією натщесерце; підвищення тиску у цих пацієнтів пов'язане з гломерулярною гіперфільтрацією, яка індукуює фіброз нирок, через шляхи гіпертрофії подцитів, гіпоксію та запалення каналців [1].

Система RAAS, шляхом активізації TGF- β 1 та фібронектину, сприяє розвитку діабетичного ниркового фіброзу. Зміни в шляхах деградації білка (наприклад, убіквітин-протеасомного шляху) опосередковано підвищує, у нирках, регуляцію профіброзних факторів. У клубочкових мезангіальних клітинах через активацію AGE/RAGE збільшуються експресії тромбоцитарного фактора росту, інсуліноподібного фактора росту I і II, TGF- β 1 та убіквітування, а потім, опосередкована індукція фібронектину, ламініну, колагену та деградація мовчазного інформаційного регулятору2-пов'язаного з протеїном1 (Sirt1) (опосередковану протеасомою), який пригнічує експресію профіброзних маркерів та має цитопротекторний ефект при оксидантному стресі [1, 11, 24].

Взаємодія шляхів та факторів фіброгенезу нирок. До основних факторів фіброгенезу нирок і ендотеліальної дисфункції відносять: Ang2, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн1 (MCP₁), TGF- β , фактори адгезії (внутрішньоклітинна молекула адгезії (ICAM₁), молекула адгезії судинних клітин (VCAM₁)), асиметричний диметиларгенін (ADMA), RANTES, інтерлейкіну (IL)₆, VEGF, гомоцистеїн (HCYST), інгібітор активатору плазміногену (PAI-I), фактор Віллебранда (FW), металопротеїнази (MMP) [10, 24].

При запальній відповіді нирок, ген Ccl_2 кодує моноцитарний MCP₁ – ключовий хемоаттрактантний регулятор макрофагів, який можна вважати новим біомаркером при гострому ураженні нирок. Підвищення експресії Ccl_2 інформаційної РНК (іРНК) в інфільтруючих макрофагах корелює з прогресуванням фіброзу нирок. Вищий рівень MCP₁ асоційований зі суттєвим передбачуваним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, збільшенням частоти розвитку і прогресування ХХН [10].

Параоксонази. Параоксонази (PON) – це сімейство ферментів, які представлені трьома членами, PON₁, PON₂ і PON₃. PON₁ – це протеїн (фермент), який кодується геном PON₁ (коротке плече 7-ї хромосоми у людини). Фермент відноситься до класу арилдіалкілфосфатаз (арилестераз), є унікальним сировотковим гідролітичним ферментом лактонозою, який синтезується в печінці та транспортується ліпопротеїдами високої щільності. Є зв'язок між зниженням циркулюючого PON₁ і прогресуванням ХХН. PON₁ (синоніми: арилестераза, А-естераза, гомоцистеїнтіолактоназа або арилдіалкілфосфатаза) гідролізує фосфорорганічні сполуки. Є припущення, що PON₁ може відігравати суттєву роль в розвитку хронічного запального стану, який лежить в основі ХХН. Оксидантний стрес на тлі атеросклерозу знижує активність PON₁. PON₁ має нефропротекторну дію, зниження циркулюючої активності PON₁ значно нижча у пацієнтів з ХХН порівняно зі здоровими людьми і прогнозує розвиток захворювання і смертність у пацієнтів з ХХН [7, 11].

TNF-альфа-перетворюючий фермент. Ще один важливий фактор, який приймає участь в запаленні і фіброгенезі нирок, відноситься до сімейства дезінтегрину та металопротеїнази (ADAM), і називається TACE (фермент, який конвертує фактор TNF- α) або ADAM₁₇, який вивільняє проформи EGFR та TNF- α , сприяючи тим самим виробленню активних розчинних ліганд. При будь-якому ураженні нирок спостерігається стійке підвищення рівнів ADAM₁₇ і його його субстратів TNF- α та амфірегуліну з відповідними рецепторами. З-за чого, EGFR, як основний ліганд амфірегуліну, постійно активується, запускаючи каскад профіброзних та прозапальних факторів. І, навпаки, пригнічення ADAM17 у проксимальному каналці запобігає цим процесам [1].

Основні сигнальні шляхи фіброгенезу нирок. Відносно недавно з'явилось поняття “основний сигнальний шлях”, що визначається як “основний шлях для перетворення початкового стимулу в патологічний фіброз”. Поняття “регуляторний шлях” визначає фактори, які здатні “впливати на основний шлях”, але не мають можливості перетворювати початковий стимул у патологічний фіброз [1].

Класичні сигнальні шляхи при фіброзі нирок: TNF- α , NF- κ B, Hedgehog, Notch, фосфатидилінозитол3-кіназу (PI3K/АКТ), Янус-кіназу/сигнальні

перетворювачі та активатори транскрипції (JAK-STAT), TGF- β_1 /Smad, Wnt та спіральна кіназа RHO/Rho (ROCK) [10, 24-27].

Міофібробласти (які мають α -SMA) виробляють надмірну кількість позаклітинного матриксу (ECM), TGF- β забезпечує свою передачу сигналів шляхом взаємодії з рецептором TGF- β типу 2 (T β R₂), потім зв'язує T β R₁ і активує Smad_{2/3} і кілька MAPK (в тому числі, регульовану екстрацелюлярним сигналом кіназу-1 і -2 (ERK_{1/2}), p₃₈ MAPK та N-кінцеву кіназу c-Jun (JNK)) [6, 20].

Роль екзосом в активації сигнальних шляхів фіброгенезу нирок. Екзосоми – позаклітинні мембранні везикули, діаметром 40-100 нм, приймають участь в транспортуванні до клітин-реципієнтів протеїнів, ліпідів та РНК (сотні мікроРНК (miR) та тисячі видів іРНК). Остеопонтин відіграє значну роль в фіброгенезі нирок за рахунок зв'язування екзосомального остеопонтину з CD₄₄, сприяючи активації і проліферації фібробластів. Екзосоми сечі пацієнтів з ХХН негативно корелюють з функцією нирок та суттєво прискорюють фіброгенез нирок за рахунок переносу N-кінцевого фрагменту остеопонтину. У тубулярних клітинах екзосоми активуються β -катеніном. Опосередкована активація осі OPN/CD₄₄ екзосомами, яка контролюється β -катеніном, впливає на фіброгенез нирок. Фіброз нирок значно зменшувався при видаленні (або делеції) гена β -катеніну в тубулярних клітинах (Ksp- β -катенін -/-) або гена CD₄₄ (CD₄₄-/-) [21, 27, 28].

Вплив miR на фіброгенез нирок. miR – це невеликі одноланцюжкові (некодуєчі) молекули РНК, які складаються із 21–25 нуклеотидів, що є негативними регуляторами експресії своїх цільових генів. miR беруть участь у фіброгенезі (як стимулятори так і інгібітори фіброзного процесу) [1, 4].

«Основний сигнальний шлях» TGF- β_1 регулює частину miR, сприяючи надмірному відкладенню колагену та фіброзу тканин, і можливе полегшення процесу ЕМТ. Надмірна експресія одних miR індукує фіброз нирок і серця: miR₄₃₃, miR₂₁₄, miR₁₉₉, miR₁₉₂, miR₁₃₂, miR₃₄, miR₂₁, і зниження їх регуляції, навпаки – зменшення фіброзу нирок та серця [1].

Інші miR діють як інгібітори фіброгенезу, які захищають нирки та серце від фіброгенезу: miR_{221/222}, miR₂₀₀, miR₃₀, miR₂₉, Let₇. Найбільш вивчених в цьому плані є сімейство miR₂₉. Для індукції фіброзу важливим є інгібіція miR₂₉ TGF- β_1 /Smad₃ і, навпаки, підвищення рівнів miR₂₉ пригнічує фіброгенез, знижуючи регуляцію цільових генів, що кодують MMP₂ та колаген типів I і IV [1, 24, 29].

Є декілька miR, які можуть бути потенційними кандидатами для діагностики та прогнозу фіброзу нирок: miR₂₁ і miR_{29c}. Парадокс, який можна спостерігати в деяких випадках, а саме, зміни рівнів miR у тканині є протилежні їх рівням у сироватці

крові, можна пояснити вивільненням miR в кровотік з тканини, що потребує додаткового дослідження [1].

RAAS, як один з «основних» сигнальних шляхів фіброгенезу нирок. Існує два шляхи RAAS: класичний та альтернативний. Класичний шлях RAAS починається з синтезу Ang та реніну. Юкстагломерулярні клітини нирок секретують ренін (аспартилпротеаза), основною функцією якого є продукція Ang₁. Ang₁ — це фрагмент з 10 амінокислотних пептидів ангіотензиногену, що розщеплюється нирковим реніном. Потім Ang₁ перетворюється завдяки ангіотензинперетворюючому ферменту (АПФ) в октапептид Ang₂, який є активним компонентом в розвитку гіпертонії. Ang₂ проявляє свої ефекти через взаємодію з двома рецепторами, які пов'язані з G-білком - рецептором Ang₂ типу 1 (AT₁R) і типу 2 (AT₂R). Сигнальний шлях Smad стимулюється (через TGF-β1-незалежного механізму) завдяки впливу Ang₂ на синтез фібронектину та колагену. Шлях TGF-β1 теж активується Ang₂, тож RAAS можна вважати одним з «основних» сигнальних шляхів фіброгенезу [1, 20, 24].

Продукт альтернативного шляху RAAS ACE₂ - Ang (1-7), який взаємодіє з семітрансмембранним рецептором, зв'язаним з G-білком, Mas-рецептор. Нефропротекторний ефект має вісь рецепторів ACE₂/Ang (1-7)/Mas, протидіючи ефектам класичного шляху RAAS. Експериментальний дефіцит ACE₂ призводить до прогресування серцевого та ниркового фіброзів у мишей [1].

Активіація RAAS має прозапальні і профіброзні якості, в тому числі, і за рахунок активації ADAM₁₇ (індукує транслокацію ADAM₁₇ і міграцію до клітинної мембрани) [1].

Інгібітори АПФ, інгібітори реніну, антагоністи мінеральних рецепторів, блокатори рецепторів Ang₂ (БРА) можуть послабити або запобігти фіброгенезу нирок та серця за рахунок контролю об'єму

позаклітинної рідини, гіпертензії, запалення та фіброзу нирок і серця [1].

FGF₂₃ у нирках, опосередковано через Klotho і активацію TGF-β, індукує профіброзні сигнальні каскади. ПТГ, FGF₂₃, Klotho і фосфату взаємопов'язані, ПТГ відіграє важливу роль у фіброгенезі нирок. Вторинний гіперпаратиреоз, у пацієнтів з ХХН, асоціюється з фіброгенезом [1, 15].

Частою ознакою прогресуючої ХХН є тубулоінтерстиціальний фіброз нирок, який характеризується надмірним відкладенням ЕСМ в ділянці інтерстицію. Інтерстиціальний фіброз також може бути ознакою неадаптивного відновлення нирок після гострого пошкодження нирок (ГПН), яка включає досить складну взаємодію між декількома шляхами, такими як: зупинка клітинного циклу, запалення, аутофагія, пошкодження мітохондрій та старіння [5, 18, 20, 25, 26, 30-34].

Аутофагія — це лізосомальна деградація компонентів цитоплазми, яка є внутрішнім еволюційним захисним механізмом і є важливою для нирок. Однак її роль в фіброгенезі суперечлива і незрозуміла, наприклад, при гострому ушкодженні нирок аутофагія виникає у тубулярних клітинах, сприяє атрофії каналців, загибелі клітин під час хронізації патології нирок, що призводить до фіброзу нирок. Але в той самий час, аутофагія може руйнувати такі білки ЕСМ, як колаген типу I, пригнічуючи фіброз [30, 32, 33, 34].

Вплив Klotho та пептиду, який з нього отримано на сигнальні шляхи розвитку фіброзу нирок. Klotho — це однопрохідний трансмембранний протеїн (β-глюкуронидаза), що запобігає старінню, який експресується в каналцевим епітелієм нирок і функціонує як корецептор для FGF₂₃, відіграючи значну роль у фосфатному гомеостазі. Ще існує розчинний Клото (sKlotho), який має екстрацелюлярний домен у кровообігу (рис. 1).

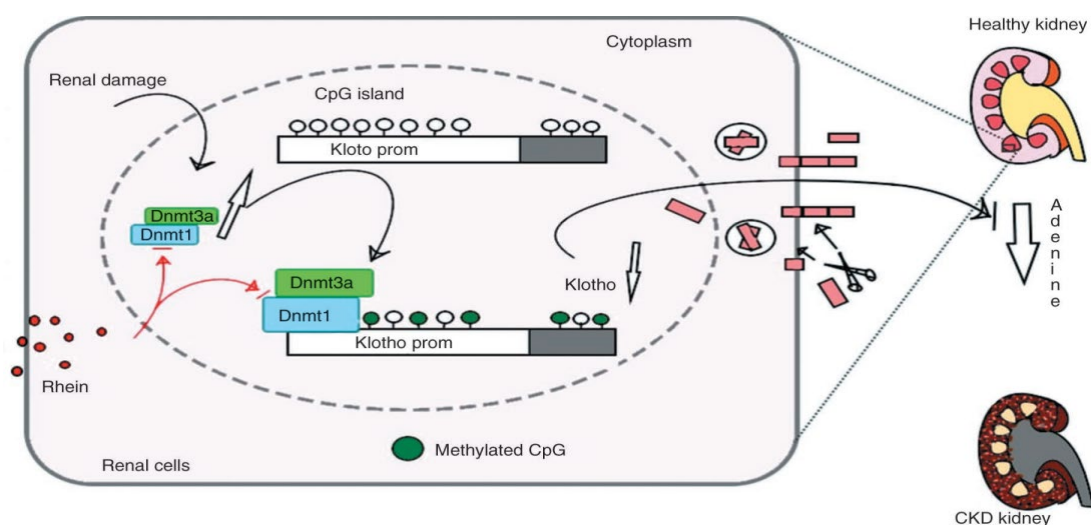


Рис. 1. Синтез Klotho.

Примітки: CpG — цитозин-фосфат-гуанін; Dnmt — DNA(deoxyribonucleic acid)methyltransferase [15].

Через пошкодження нирок або з віком експресія Klotho сильно знижується. Інгибування передачі сигналів Wnt, TGF- β і FGF₂ сприяють антифіброзному ефекту Klotho у пацієнтів з ХХН (табл. 1) [6, 15, 35].

Таблиця 1

Сигнальні шляхи та ефекти Klotho [15]

Генетична модифікація/розчинний білок	Експериментальні тварини	In vitro/ in vivo	Захворювання/ патологічний стан	Сигнальні шляхи, які задіяні для реалізації ефекту	Отримані ефекти
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	Апоптоз в кардіоміоцитах, який викликаний стресом	Інгібіція p38, JNK	Пригнічення стресу і апоптозу ендоплазматичного ретикулуму
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	Гіпертрофія серця, експериментальна гіпертонія при дефіциті Klotho	Інгібіція кальційового каналу, TRPC6, FGFR1	Попередження гіпертрофії, нормалізація артеріального тиску (АТ)
Розчинний білок	Миші клітини H9c2 і неонатальні кардіоміоцити	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Пошкодження серцевого м'язу, яке викликане гіперглікемією	Пригнічення фіброзу, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції і інгібіція запалення, яке індуковане активацією NF- κ B і ROS	Попередження пошкодження серцевого м'язу
Розчинний білок	Миші db/db (модель ЦД 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Підвищений систолічний тиск, фіброз і гіпертрофія нирок, гіперглікемія,	Посилення експресії Klotho і супероксид дисмутази, пригнічення експресії фібронектину, HIF, TGF- β 1 і TNF- α , фосфорилування mTOR та Akt в нирках,	Попередження фіброзу нирок і нормалізація АТ
Розчинний білок	Миші db/db (модель ЦД 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Гіперглікемія		Часткова нормалізація рівня цукру, посилення секреції інсуліну.
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	ЦД індукований введенням стрептозотоцину		Попередження апоптозу в -клітинах підшлункової залози
Розчинний білок	Миші db/db	<i>In vivo</i>	ЦД	Дефіцит Klotho супроводжується активацією NF- κ B	Дефіцит Klotho супроводжується запальними процесами в нирках
Розчинний білок/КЛ1 домен	Імунодефіцитні миші nude	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Рак молочної залози людини	Інгібіція зв'язування IGF-1 з його рецептором	Тормозить розвиток пухлин <i>in vivo</i> і ріст ракових клітин в культурі
Розчинний білок/КЛ1 домен	Миші	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Рак підшлункової залози	Модуляція bFGF та IGF-I сигнальних шляхів	тормозить проліферацію ракових клітин <i>in vitro</i>
Генетична модифікація	Криси	<i>In vivo</i>	ЦД індукований введенням стрептозотоцину	Інгібіція Rho-associated coiled-coil kinase	Попереджає фіброз нирок, гіпертрофію нирок

Продовження таблиці 1

Генетична модифікація/розчинний білок	Експериментальні тварини	In vitro/ in vivo	Захворювання/ патологічний стан	Сигнальні шляхи, які задіяні для реалізації ефекту	Отримані ефекти
Генетична модифікація	Миші	In vivo	Демієлінізація	Інгібіція Akt і ERK	Посилення ремієлінізації
Генетична модифікація	Миші	In vivo	Когнітивні порушення, епілептична активність	Збільшує експресію GluN2B субодиниць NMDA-рецепторів	Зменшення частоти епілептичних нападів, збільшення просторової пам'яті,
Генетична модифікація/трансфекція	Мезенгіальні клітини людини	in vitro	Гіперглікемія	Інгібіція Egr-1, TGF 1/SMAD3 сигнального шляху	Пригнічує фіброзні процеси

Примітки: p38 — мітоген-активована протеїнкіназа; JNK — N-кінцева кіназа c-Jun; GluN2B — іонотропний рецептор глутамату (NMDA 2B); NMDA — N-метил-D-аспарат; Akt — протеїнкіназа B; ERK — позаклітинна сигнал-регульована кіназа; IGF-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; bFGF — базовий фактор росту фібробластів; Egr-1 — транскрипційний фактор ранньої реакції росту 1; SMAD3 — матері проти декапентаплегічного гомолога 3; NF-κB — ядерний фактор каппа B; HIF — фактор, індукований гіпоксією; TGF-β1 — трансформуючий фактор росту бета-1; TNF-α — фактор некрозу пухлини альфа; mTOR — механічна мішень рапаміцину; ROS — активні форми кисню; TRPC6 — канонічний транзиторий рецепторний потенціал 6; FGFR1 — рецептор фактора росту фібробластів 1; KL — позаклітинний домен протеїну-*Klotho*.

Відкриття пептиду₁ (KP₁), який було отримано з *Klotho*, є важливим, оскільки KP₁ захищає нирки через вплив на передачу сигналів TGF-β (інгібує активацію фібробластів шляхом зв'язування з рецептором TGF-β2 (TβR₂), наслідком чого є порушення взаємодії TGF-β/TβR₂). І, як результат, KP₁ виключає активацію Smad_{2/3} і мітоген-активованих протеїнкіназ TGF-β, оскільки контролює експресію “профіброзних” генів, за допомогою Smad-залежних і незалежних шляхів. Обмеження передачі сигналів TGF-β є мішенню для розробки ефективного лікування фіброзу нирок [6].

Є цікаві дані, що малі пептиди *Klotho*, імітуючи антифіброзну дію *Klotho* нормальної довжини, але без небажаних ефектів, є досить ефективні у пригніченні активації фібробластів і передачі сигналу TGF-β₁, і полегшенні фіброзу нирок як in vivo, так і in vitro [6, 15].

Шлях Piezo1. Загальновідомий факт, що епітелій здатен перетворювати за допомогою механорецепторів (рецептори, пов'язані з G-білком, іонні канали, глікокалікс, інтегрини і ін.) зовнішні механічні сигнали у внутрішньоклітинні електронні і хімічні сигнали. Нещодавно відкритий механочутливий неселективний катіонний канал — Piezo₁, який розповсюджений в багатьох типах клітин і тканин. Напруга бінарного шару клітинної мембрани безпосередньо налаштовує та керує Piezo₁. Такі фізичні сили, як напруга стиснення, зсуву, розтягнення та осмотичний стрес, індикують зміну натягу мембрани внаслідок чого відкривається канал Piezo₁, для потрапляння катіонів: Ca²⁺, Na⁺, K⁺ та Mg²⁺ (з невеликою перевагою Ca²⁺). Piezo₁

відіграє значну роль в осморегуляції сечі, а також в гомеостазі артеріального тиску та стані судин. В проксимальному та дистальному звивистих каналцях, кортикальній та медулярній збірних протоках, ниркових тільцях, було виявлено експресію білка Piezo1 [36].

Жорсткість ниркової кори в нормі близько 4 кПа, але може підвищуватися до 35 кПа в пацієнта з фіброзним процесом в нирках. Для правильного функціонування нефронів і каналців ниркові епітеліоцити мають реагувати на зміни тиску та натягу стінки в просвіті каналців та зміни потоку рідини в каналцях. При фіброзі нирка стає жорсткішою з-за ремоделювання колагеном з наступною активацією трансляції сигналів ЕСМ, внаслідок чого відбувається заміна певних клітин жорстким матриксом. Додатково збільшується жорсткість матриксу через шлях перехресного зшивання цих фібрил матриксу [36].

Виявлено зв'язок між активацією Piezo₁ та передачею сигналів, які пов'язані з інтегрином. Інтегрини — це механорецептори (трансмембранні білкові комплекси, які утворені субодиницями α і β). Цитоплазматичний домен взаємодіє з цитоскелетом, а позаклітинний домен інтегрину взаємодіє з білками ЕСМ, внаслідок чого зовнішні механічні сигнали можуть транслюватися в клітину, активуючи тим самим інтегрин-залежну внутрішньоклітинну кіназу. Внутрішньоклітинний домен інтегринів активується внутрішньоклітинними сигналами (особливо кальцієвими сигналами), внаслідок чого відбувається кластеризація інтегринів (підвищена спорідненість інтегринів до ліганду ЕСМ) [36].

В клітинах каналців нирок через активацію сигнальних шляхів кальцію/кальпаїну/інтегрину стимуляцією Piezo1 активуються профіброзні фенотипові зміни. Шлях Piezo1 може стати новою таргетною терапією для полегшення фіброзу нирок [36].

Роль рецептору дискоїдинового домену1 в фіброгенезі нирок. Пошкоджені проксимальні тубулярні епітеліоцити індукують каскад із прозапальних та профіброзних цитокінів (включаючи рецептори ЕСМ) на який мають вплив численні фактори. Серед цих рецепторів привертає увагу рецептор дискоїдинового домену1 (DDR₁), який є рецептором тирозинкінази, що взаємодіє з колагеном. В інтактних органах DDR₁ експресується, зазвичай, на низькому рівні, але позитивно корелює при хворобі та ушкодженні. DDR₁ стимулює інфільтрацію запальних клітин, секрецію профіброзних цитокінів і фіброз тканин при ХХН. Інгібітори DDR₁, як показав аналіз рівнів експресії генів у пошкоджених нирках, пригнічують профіброзні та прозапальні гени, які були активовані ушкодженням, що дозволяє розглядати DDR₁ як перспективний терапевтичний засіб [37].

На фіброгенез впливають інтрацелюлярні сигнальні шляхи, які індукуються колаген-опосередкованою активацією DDR₁ (сприяння транслокації до ядра і взаємодії DDR₁ з β-актином і нем'язовим міозином II (NM II)), який сприяє фіброзу шляхом збільшення транскрипції колагену та збільшення утворення TGF-β1. Транскрипція колагену IV (основний колаген, який активується при фіброзному процесі) полегшується при взаємодії DDR₁ з хроматином у ядрі. Для опосередкованого DDR₁ ущільнення колагенових волокон теж потрібна взаємодія DDR₁ з NM II. Є припущення, що експресія DDR₁ відбувається на ушкоджених резидентних тубулярних епітеліоцитах, а не на інфільтруючих макрофагах [37].

Роль макрофагів у патогенезі розвитку фіброзу нирок. Адаптивний та вроджений імунітет грають важливу роль на ранніх стадіях фіброгенезу нирок. Макрофаги M₁ і репаративні макрофаги M₂ забезпечують ранню запальну фазу реакції загоєння рани. Фіброз, на відміну від гострої запальної реакції, зазвичай, є наслідком хронічного запалення на ранніх стадіях ураження нирки, при якому імуноопосередковане ремоделювання тканини, запалення та процеси репарації відбуваються одночасно, протягом тривалого часу (декілька місяців). Тому хронічне запалення, яке, майже, завжди спостерігається при ХХН, часто є тригером фіброгенезу нирок. Ендотеліоцити та епітеліоцити ініціюють каскад прозапальних медіаторів (включно з цитокінами та хемокінами), з залученням в цей процес поліморфноядерних лейкоцитів, тучних клітин, лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів, та базофілів та звільненням TGF-β₁, який є одним із важливих фіброгенних факторів (збільшує синтез білків

ЕСМ шляхом активації фібробластів) [1, 4, 12, 24, 31, 33, 38].

Активовані міофіброласти відіграють ключову роль в фіброгенезі нирок. Для міофібробластів характерна наявність різних джерел походження:

- i) епітелій через ЕМТ;
- ii) ендотелій через ендотеліально-мезенхімальний перехід;
- iii) проліферація ниркових фібробластів або перичитів;
- iv) нещодавно виявлений перехід макрофаг-міофіброласт (ММТ) [10, 13, 21, 27].

При фізіологічному варіанті загоєння рани, репаративна відповідь закінчується тоді, коли пошкоджена тканина відновлюється і міофіброласти піддаються апоптозу. При патологічному варіанті – накопичення міофібробластів та фіброзне ремоделювання пошкодженої тканини продовжується і цей процес стає неконтрольованим [1].

Запальна стимуляція макрофагів призводить до ММТ. Такі трансформовані клітини здатні виробляти колаген і відрізняються наявністю експресії маркера макрофагів (кластер диференціювання антигенів лейкоцитів людини 68 (CD₆₈)) і маркера міофібробластів (альфа-актин гладкої мускулатури (α-SMA)) та відіграють суттєву роль у фіброгенезі нирок [10, 20].

Макрофаги є гетерогенними (фенотипово). Мікроочотчення макрофагів можуть поляризувати останніх в прозапальний фенотип M₁ або проти-запальний фенотип M₂. Макрофаги M₂ можуть секретувати TGF-β₁ та IL₁₀, щоб стимулювати проліферацію міофібробластів, а, також, можуть експресувати проколаген I, який сприяє фіброгенезу нирок. При гломерулонефриті інфільтруючі макрофаги є основним джерелом TGF-β₁. TGFβ₁ відіграє суттєву роль у фіброгенезі нирок [4, 10, 24, 39].

Макрофаги кісткового мозку також можуть безпосередньо сприяють фіброгенезу нирок за рахунок ММТ. Виснаження клітин мієлоїдного ряду мало негативний ефект на виникнення міофібробластів (внаслідок ММТ) та фіброгенез нирок. В інтактних нирках людини та в нирках пацієнтів з хворобою мінімальних змін не було зафіксовано ММТ. Є припущення про екстраренальне походження міофібробластів, які виробляють колаген I при нирковому фіброгенезі. При інтерстиціальному фіброзі нирок, вважається, що значна частка припадає, саме, на ММТ, в тому числі і при інтерстиціальному фіброгенезі при хронічному відторгненні алотрансплантата [10].

Уромодулін як можливий біомаркер розвитку фіброзу нирок. Umod (протеїн Тамма-Хорсфолла) – це нефроспецифічний глікопротеїн, який синтезується, переважно, у товстому висхідному відділі петлі Генле та, в меншій кількості, – в дистальному звивистому каналці, і використовується як біомаркер для оцінки функціональної тубулярної

маси. Umod впливає на інгібування літогенезу в сечовивідних шляхах (СВШ), натрій та артеріальний тиск, імунний гомеостаз та захист від інфекцій СВШ. Існує два шляхи вивільнення Umod: апікальний (більша частина) - з апікальної мембрани епітеліальних клітин в люмен каналців (Umod є найбільш поширеним білком в сечі за фізіологічних умов) та базолатеральний (менша частина) - виділяється з базолатерального боку епітеліоцитів у кровотік. Рівні Umod в сироватці крові та сечі корелюють з кількістю інтактних нефронів [15, 22, 40, 41].

Канальцевими епітеліоцитами товстого висхідного відділу петлі Генле і, початкового відділу звивистого дистального каналця секретується Umod – це трансмембранний глікопротеїн (сімейство глікопротеїнових імуноглобулінів), який складається з 640 амінокислот (молекулярна маса 85–100 кДа), включно з 48 цистеїновими залишками, які формують дисульфідні містки, що відповідають за формування тривимірної структури. В нормі добова сеча містить 20–70 мг Umod, це, майже, 40% від протеому сечі, що дозволяє вважати Umod самим поширеним протеїном сечі (рис. 2) [15, 22, 41].

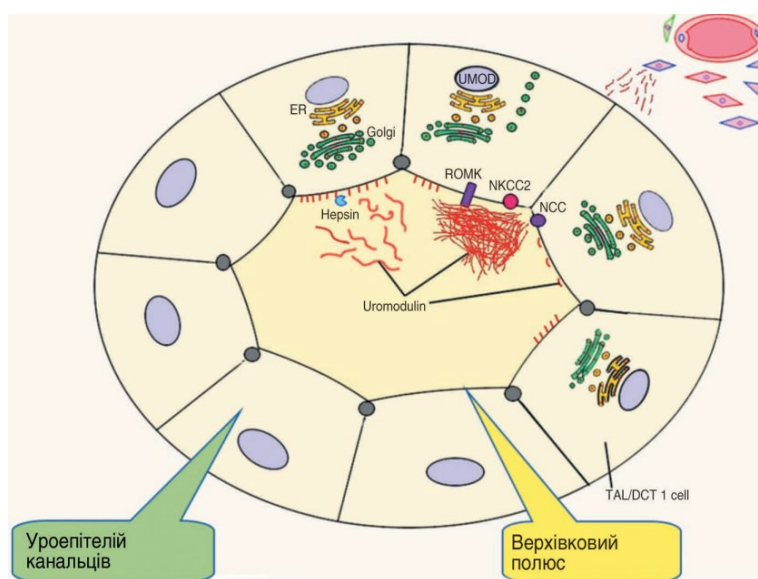


Рис. 2. Синтез umod тубулярними епітеліоцитами.

Примітки: ER – ендоплазматичний ретикулум; Golgi – апарат Гольджі; UMOD – ген Umod; TAL/DCT1 cell - thick ascending limb/distal convoluted tubule 1; NCC – натрій-хлор-котранспортер; NKCC2 – натрій-калій-хлор-котранспортер2; ROMK – зовнішній медулярний калієвий канал нирки [15].

Сигнальна трансдукція взаємодії з цитокінами та клітинна адгезія формується Umod. Umod пригнічує агрегацію кристалів кальцію (знижує преципітацію оксалатів кальцію), захищаючи від ниркового літогенезу. В висхідній частині петлі Генле, на поверхні клітин, Umod утворює гель, який має водонепроникні властивості (попередження агрегації кристалів оксалату кальцію). Umod попереджає утворення мікробних біоплівки (в тому числі *Escherichia coli*) дякуючи здатності зв'язуватись з типом 1 фібрії кишкової палички. Дієта з великим вмістом білка і солі, а, також, петльові діуретики стимулюють секрецію Umod [15, 41].

Причиною Umod-накопичувальних хвороб є мутації в гені UMOD. Виявлено асоціацію ХХН з поодинокими нуклеотидними поліморфізмами в гені UMOD, рівень сироваткового Umod (sUmod) підвищувався [15, 41].

Umod взаємодіє з імуноглобуліном G, IL1, IL2, TNF, лімфоцитами, нейтрофілами, моноцитами. На синтез IL8 впливає зв'язування Umod з нейтрофілами, який стимулює фагоцитоз та хемотаксис

та індукує дегрануляцію, та модулюючи імунну реакцію, яка може сприяти тубулоінтерстиційному пошкодженню і прогресуванню ХХН. uUmod може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси (Prujijm і ін.) [15, 41].

Висновки та перспективи подальших досліджень фіброгенезу нирок. Рання діагностика ХХН, профілактика розвитку фіброзу нирок, виявлення пацієнтів високих груп ризику, у яких вона може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності, є важливими. Рання профілактика розвитку фіброзу нирок позитивно вплине на перебіг ХХН та відтермінує термінальну стадію ХХН, що потребує НЗТ. Але, на жаль, рутинні показники такі, як рівень креатиніну, рШКФ та протеїнурія, не завжди задовільняють клінічні потреби. Пошук нових біомаркерів для ранньої діагностики розвитку фіброзу нирок є актуальним. uUmod може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси в ранній діагностиці фіброзу нирок.

Також, враховуючи важливий вплив RAAS на розвиток фіброгенезу нирок, в профілактиці і ліку-

ванні фіброзу нирок мають бути обов'язково присутні інгібітори RAAS (прямі інгібітори реніну, інгібітори АПФ, блокатори БРА і ін.).

Перспективним напрямком в профілактиці та лікуванні фіброзу нирок є подальші дослідження факторів розвитку і “основні сигнальні шляхи” фіброгенезу нирок для покращення діагностики, профілактики і лікування фіброзу нирок. Наприклад, КРІ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охоро-

ни здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою “Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу”.

Інформація про внесок кожного учасника. Робота виконана одноосібно, автору належать концептуалізація, збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку. Автор висловлює подяку завідувачу кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій НМУ ім. О.О. Богомольця, професору д.мед.н. Іванову Д.Д. за підтримку ідеї написання статті та наукові коментарі щодо зміста рукопису.

Література (References):

1. Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, Cannata P, Martín-Carro B, Fernández-Martín JL, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 2;22(1):408. doi:10.3390/ijms22010408.
2. Sun YC, Qiu ZZ, Wen FL, Yin JQ, Zhou H. Revealing Potential Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration in Patients with Renal Fibrosis Based on Machine Learning Analysis. *J Immunol Res.* 2022 Apr 20;2022:3027200. doi:10.1155/2022/3027200.
3. Li Y, Zhang L, Xiong W, Gao X, Xiong Y, Sun W. A Molecular Mechanism Study to Reveal Hirudin's Downregulation to PI3K/AKT Signaling Pathway through Decreasing PDGFRβ in Renal Fibrosis Treatment. *Biomed Res Int.* 2022 Sep 7;2022:5481552. doi:10.1155/2022/5481552.
4. Hao X, Luan J, Jiao C, Ma C, Feng Z, Zhu L, et al. LNA-anti-miR-150 alleviates renal interstitial fibrosis by reducing pro-inflammatory M1/M2 macrophage polarization. *Front Immunol.* 2022 Aug 5;13:913007. doi:10.3389/fimmu.2022.913007.
5. Qiang P, Hao J, Yang F, Han Y, Chang Y, Xian Y, et al. Esaxerenone inhibits the macrophage-to-myofibroblast transition through mineralocorticoid receptor/TGF-β1 pathway in mice induced with aldosterone. *Front Immunol.* 2022 Sep 6;13:948658. doi:10.3389/fimmu.2022.948658.
6. Yuan Q, Ren Q, Li L, Tan H, Lu M, Tian Y, et al. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF-β signaling. *Nat Commun.* 2022 Jan 21;13(1):438. doi:10.1038/s41467-022-28096-z.
7. Khalaf FK, Mohammed CJ, Dube P, Connolly JA, Lad A, Ashraf UM, et al. Paraoxonase-1 Regulation of Renal Inflammation and Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 30;11(5):900. doi:10.3390/antiox11050900.
8. Wang B, Li ZL, Zhang YL, Wen Y, Gao YM, Liu BC. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 2022 Mar;77:103942. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103942.
9. Braga PC, Alves MG, Rodrigues AS, Oliveira PF. Mitochondrial Pathophysiology on Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 4;23(3):1776. doi:10.3390/ijms23031776.
10. Wei J, Xu Z, Yan X. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis. *Front Immunol.* 2022 Aug 5;13:934377. doi:10.3389/fimmu.2022.934377.
11. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review). *Kidneys.* 2022;1(11):53-61. doi:10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.
12. Wang S, Liang Y, Dai C. Metabolic Regulation of Fibroblast Activation and Proliferation during Organ Fibrosis. *Kidney Dis (Basel).* 2022 Mar 3;8(2):115-125. doi:10.1159/000522417.
13. Zhou J, Jiang H, Jiang H, Fan Y, Zhang J, Ma X, et al. The ILEI/LIFR complex induces EMT via the Akt and ERK pathways in renal interstitial fibrosis. *J Transl Med.* 2022 Jan 29;20(1):54. doi:10.1186/s12967-022-03265-2.
14. Yao L, Zhao R, He S, Feng Q, Qiao Y, Wang P, Li J. Effects of salvianolic acid A and salvianolic acid B in renal interstitial fibrosis via PDGF-C/PDGFR-α signaling pathway. *Phytomedicine.* 2022 Nov;106:154414. doi:10.1016/j.phy-med.2022.154414.
15. Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Kidneys.* 2022;2(11):68-80. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.

16. Li QY, Liu F, Tang X, Fu H, Mao J. Renoprotective Role of Hypoxia-Inducible Factors and the Mechanism. *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Nov 23;8(1):44-56. doi:10.1159/000520141.
17. Ren Y, Wang J, Guo W, Chen J, Wu X, Gu S, et al. Renoprotection of Microcystin-RR in Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Fibrosis: Targeting the PKM2-HIF-1 α Pathway. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 9;13:830312. doi:10.3389/fphar.2022.830312.
18. Bondi CD, Rush BM, Hartman HL, Wang J, Al-Bataineh MM, Hughey RP, Tan RJ. Suppression of NRF2 Activity by HIF-1 α Promotes Fibrosis after Ischemic Acute Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Sep 14;11(9):1810. doi:10.3390/antiox11091810.
19. Hsu YC, Ho C, Shih YH, Ni WC, Li YC, Chang HC, Lin CL. Knockout of KLF10 Ameliorated Diabetic Renal Fibrosis via Downregulation of DKK-1. *Molecules*. 2022 Apr 20;27(9):2644. doi:10.3390/molecules27092644.
20. Wang J, Li J, Zhang X, Zhang M, Hu X, Yin H. Molecular mechanisms of histone deacetylases and inhibitors in renal fibrosis progression. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 6;9:986405. doi:10.3389/fmolb.2022.986405.
21. Wei HT, Xu Y, Tan XY, Jing HY, Ma YR. ShenKang Injection Attenuates Renal Fibrosis by Inhibiting EMT and Regulating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Jun 28;2022:9705948. doi:10.1155/2022/9705948.
22. Amatruda JG, Katz R, Sarnak MJ, Gutierrez OM, Greenberg JH, Cushman M, et al. Biomarkers of Kidney Tubule Disease and Risk of End-Stage Kidney Disease in Persons With Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Apr 5;7(7):1514-1523. doi:10.1016/j.ekir.2022.03.033.
23. Zhang Y, Jin D, Duan Y, Zhang Y, Duan L, Lian F, Tong X. Bibliometric Analysis of Renal Fibrosis in Diabetic Kidney Disease From 1985 to 2020. *Front Public Health*. 2022 Feb 4;10:767591. doi:10.3389/fpubh.2022.767591.
24. Zou J, Zhou X, Chen X, Ma Y, Yu R. ShenKang Injection for Treating Renal Fibrosis-Metabonomics and Regulation of E3 Ubiquitin Ligase Smurfs on TGF- β /Smads Signal Transduction. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 2;13:849832. doi:10.3389/fphar.2022.849832.
25. Wang C, Wu S, Li J, Ma Y, Huang Y, Fang N. Bioinformatics analysis of the potential regulatory mechanisms of renal fibrosis and the screening and identification of factors related to human renal fibrosis. *Transl Androl Urol*. 2022 Jun;11(6):859-866. doi:10.21037/tau-22-366.
26. Yu XY, Sun Q, Zhang YM, Zou L, Zhao YY. TGF- β /Smad Signaling Pathway in Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 24;13:860588. doi:10.3389/fphar.2022.860588.
27. Feiteng C, Lei C, Deng L, Chaoliang X, Zijie X, Yi S, Minglei S. Relaxin inhibits renal fibrosis and the epithelial-to-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Ren Fail*. 2022 Dec;44(1):513-524. doi:10.1080/0886022X.2022.2044351.
28. Chen S, Zhang M, Li J, Huang J, Zhou S, Hou X, et al. β -catenin-controlled tubular cell-derived exosomes play a key role in fibroblast activation via the OPN-CD44 axis. *J Extracell Vesicles*. 2022 Mar;11(3):e12203. doi:10.1002/jev2.12203.
29. Wu W, Wang X, Yu X, Lan HY. Smad3 Signatures in Renal Inflammation and Fibrosis. *Int J Biol Sci*. 2022 Mar 28;18(7):2795-2806. doi:10.7150/ijbs.71595.
30. Fu Y, Xiang Y, Wu W, Cai J, Tang C, Dong Z. Persistent Activation of Autophagy After Cisplatin Nephrotoxicity Promotes Renal Fibrosis and Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol*. 2022 May 30;13:918732. doi:10.3389/fphar.2022.918732.
31. Mutsaers HAM, Nrregaard R. Prostaglandin E2 receptors as therapeutic targets in renal fibrosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2022 Jan;41(1):4-13. doi:10.23876/j.krcp.21.222.
32. Dai R, Zhang L, Jin H, Wang D, Cheng M, Sang T, et al. Autophagy in renal fibrosis: Protection or promotion? *Front Pharmacol*. 2022 Aug 24;13:963920. doi:10.3389/fphar.2022.963920.
33. Zheng CM, Lu KC, Chen YJ, Li CY, Lee YH, Chiu HW. Matrix metalloproteinase-7 promotes chronic kidney disease progression via the induction of inflammasomes and the suppression of autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113565. doi:10.1016/j.biopha.2022.113565.
34. Liang S, Wu YS, Li DY, Tang JX, Liu HF. Autophagy and Renal Fibrosis. *Aging Dis*. 2022 Jun 1;13(3):712-731. doi:10.14336/AD.2021.1027.
35. Kim SH, Jin JA, So HJ, Lee SH, Kang TW, Lee JU, et al. Urine-Derived Stem Cell-Secreted Klotho Plays a Crucial Role in the HK-2 Fibrosis Model by Inhibiting the TGF- β Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 30;23(9):5012. doi:10.3390/ijms23095012.
36. Zhao X, Kong Y, Liang B, Xu J, Lin Y, Zhou N, et al. Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis. *JCI Insight*. 2022 Apr 8;7(7):e152330. doi:10.1172/jci.insight.152330.

37. *Borza CM, Bolas G, Bock F, Zhang X, Akabogu FC, Zhang MZ, et al.* DDR1 contributes to kidney inflammation and fibrosis by promoting the phosphorylation of BCR and STAT3. *JCI Insight*. 2022 Feb 8;7(3):e150887. doi:10.1172/jci.insight.150887.
38. *Zeng H, Gao Y, Yu W, Liu J, Zhong C, Su X, et al.* Pharmacological Inhibition of STING/TBK1 Signaling Attenuates Myeloid Fibroblast Activation and Macrophage to Myofibroblast Transition in Renal Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 18;13:940716. doi:10.3389/fphar.2022.940716.
39. *Wei W, Zhao Y, Zhang Y, Jin H, Shou S.* The role of IL-10 in kidney disease. *Int Immunopharmacol*. 2022 Jul;108:108917. doi:10.1016/j.intimp.2022.108917.
40. *Chan J, Svensson M, Tann s TM, Waldum-Grevbo B, Jenssen T, Eide IA.* Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am J Nephrol*. 2022;53(2-3):108-117. doi:10.1159/000521757.
41. *Denova LD.* Uromodulyн kak potentsyalnyi kandydat-marker prohnozyrovanyia techenyia khronycheskoi bolezny pochek. *Kidneys*. 2021;4(10):237-243. doi:10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

S. P. Fomina¹, N. V. Reshetylo²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.09

Chronic kidney disease in children: Vaccination – strategy, current recommendations and potentialities

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

²CE «Volyn Regional Territorial Medical Community for Motherhood and Childhood Protection» the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

Citation:

Fomina SP, Reshetylo NV. Chronic kidney disease in children: Vaccination – strategy, current recommendations and potentialities. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):68-87. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.09.

Abstract. *The Immunization Schedule with additional vaccinations against certain infections is recognized as an effective strategy for preventing complications in children with Chronic Kidney Disease (CKD). The aim of this study is to highlight international experience regarding the immunization status of such patients in order to optimize the vaccinations process in Ukraine.*

The current Immunization Schedule for pediatric CKD, approved in international practice, is presented and has been compared to the national one. The approaches to the use of live and inactivated vaccines, to the immunization of persons on immunosuppressive therapy and the additional protective measures are clearly outlined. The international experience in the major vaccine-controlled disease prevention in children with CKD includes routine immunization (tuberculosis, hepatitis B, diphtheria, whooping cough, tetanus, poliomyelitis, measles, mumps, rubella, hemophilic infection), additional vaccination of immunocompromised hosts (influenza, pneumococcal infection, chicken pox) and in groups with risk factors (meningococcal, papillomavirus, rotavirus infections, hepatitis A, etc.) are summarized. It is emphasized that the optimal window of opportunity for vaccinations is the early stages of CKD or at least the pre-transplant time. The key principles of vaccine control prior and after kidney transplantation have been given.

Increasing knowledge on protection from vaccine-controlled infections involved in children with CKD, including at the immunosuppressive therapy stage and kidney replacement therapy, makes implementation of current recommendations easier and advances the prevention strategy for this sensitive cohort. The process of harmonization of national recommendations on the vaccine status formation in this group of patients based on international experience and Ukrainian capabilities is proposed to initiate.

Key words: *immunization schedule, vaccine-preventable diseases, immunosuppression, kidney transplantation, age.*

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

© S.P. Fomina, N.V. Reshetylo, 2023.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua

Article history:

Received July 16, 2023,

Received in revised form

July 28, 2023

Accepted July 29, 2023



© Фоміна С. П., Решетило Н. В., 2023

УДК 616.61-036.12-053.2:615.371

С. П. Фоміна¹, Н. В. Решетило²

Хронічна хвороба нирок у дітей: вакцинація – стратегія, поточні рекомендації і можливості

¹Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Комунальне підприємство «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна

Резюме. Дотримання календаря щеплень з додатковою імунізацією проти окремих інфекцій визнано ефективною стратегією попередження ускладнень у дітей з хронічною хворобою нирок (ХХН). Метою даної роботи стало висвітлення міжнародного досвіду щодо вакцинального статусу таких пацієнтів для оптимізації процесу щеплень в Україні.

Було представлено актуальний календар щеплень педіатричних пацієнтів з ХХН, прийнятий міжнародною спільнотою, та проведено його співставлення з національною практикою. Наочно викладено особливості застосування живих та інактивованих вакцин, підходи до імунізації осіб, які отримують імуносупресивну терапію, додаткові заходи захисту. Підсумовано міжнародний досвід по профілактиці основних вакцин-контрольованих захворювань у дітей з ХХН з урахуванням рутинної імунізації (проти туберкульозу, гепатиту В, дифтерії, коклюшу, правця, поліомієліту, кору, епіпаротиту, краснухи, гемофільної інфекції), додаткової вакцинації імунокомпрометованих осіб (проти грипу, пневмококової інфекції, вітряної віспи) та в групах ризику (проти менінгококової, папіломавірусної, ротавірусної інфекцій, вірусного гепатиту А, інших). Підкреслено, що оптимальним вікном можливостей для щеплень є ранні стадії ХХН або хоча б період до трансплантації нирки. Наведено ключові принципи вакцинального контролю перед та після трансплантації нирки.

Поглиблення знань по захисту від вакцин-контрольованих інфекцій у дітей з ХХН, зокрема на етапі імуносупресивної терапії та замісної ниркової терапії, полегшує впровадження поточних рекомендацій та сприяє прогресу стратегії попередження для цієї чутливої когорти. Запропоновано ініціювати створення вітчизняних рекомендацій щодо формування вакцинального статусу цієї групи пацієнтів на основі міжнародного досвіду та українських можливостей.

Ключові слова: календар щеплень, вакцин-контрольовані захворювання, імуносупресія, трансплантація нирки, вік.

Ефективним механізмом попередження інфекційних ускладнень у світі визнано вакцинацію, яка набуває особливої ваги у імунокомпрометованих осіб та хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), що часто є поєднаними станами. Діти з такою патологією в Україні, як правило, належать до групи з порушеним календарем щеплень, що зумовлено різноманітними, як об'єктивними (відтермінування при імуносупресії високими дозами або активному запальному процесі), так і суб'єктивними (відмова через перестороги) причинами. У оновленому в 2023 році вакцинальному гіді National Kidney Foundation підкреслює: «Вашій дитині потрібні ті самі вакцини, що й дітям без захворювання нирок» [1]. Без завершення курсу планових щеплень ризик вакцин-контрольованих інфекцій при ХХН зростає, а при приєднанні

імуносупресії (для терапії захворювання чи після трансплантації/Тх) – може становити небезпеку для життя [2-4]. Дотримання рекомендацій щодо вакцинації з національними та локальними особливостями є єдиною стратегією попередження захворювань, визнаною у світі [5]. **Метою даної роботи** стало висвітлення міжнародного досвіду щодо вакцинального статусу дітей з ХХН для оптимізації процесу щеплень в Україні.

Першим кроком для оцінки готовності дитини до зустрічі з вакцин-контрольованим захворюванням є відповідність її особистої Карти профілактичних щеплень (переліку отриманих вакцин-доз-дат) Національному календарю, оновленому на сайті МОЗ України останній раз в 2018 році (табл. 1) [6]. Безпосередньо особи з ХХН згадані в наказі № 2070 (zareestrovaniy в Міністерстві юстиції України 26.11.2019), де зазначена необхідність дотримання загального календаря та використання додаткових вакцин.

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

Таблиця 1

Національний календар профілактичних щеплень (модифіковано)

Захворювання	Вік вакцинації										
	дні		місяці					роки			
	1	3-5	2	4	6	12	18	6	14	16	+кожні 10
Гепатит В	#1		#2		#3						
Туберкульоз		#1									
Кір-епідпаротит-краснуха						#1		#2			
Дифтерія-правець			#1	#2	#3		#4	#5		#6	#7 і далі
Коклюш			#1	#2	#3		#4				
Поліомієліт*			#1	#2	#3		#4	#5	#6		
Гемофільна інфекція)			#1	#2		#3					

Примітка 1. #номер (черга) дози.

Примітка 2. *#1 і 2: ИПВ (інактивована поліомієлітна вакцина), #3-6: ОПВ (оральна поліомієлітна вакцина).

Додаткові щеплення (проти вітряної віспи, гепатиту А, грипу, пневмококової, менінгококової, папіломавірусної, ротавірусної інфекцій та інші) залучають для посилення захисту імуноскомпро-

метованої дитини за індивідуальним планом. Актуальний календар щеплень педіатричних пацієнтів з ХХН, прийнятий міжнародною спільнотою, представлено в табл. 2 (адаптовано [2]).

Таблиця 2

Календар щеплень педіатричних пацієнтів з ХХН

Захворювання або збудник	Номер дози: вік введення	Вакцина
Туберкульоз	#1: день народження	БЦЖ* (якщо вакцина доступна)
Вірусний гепатит В (контроль антитіл)	#1: день народження	Engerix B
	#2: 1 місяць після #1 #3: 2 місяць після #1	Engerix B або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/НepB (Infanrix hexa)
	#4: 12 місяць після #1 (вік до 15 років)	Engerix B
Дифтерія	#1: 2 місяць (8 тижнів) #2: 3 місяць (12 тижнів) #3: 4 місяць (16 тижнів)	5-в-1й DТаP/IPV/Hib (Infanrix-IPV Hib) або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/НepB (Infanrix hexa)
	#4: з 3 років 4 місяців до 6-ти років (початок школи)	4-в-1й DТаP/IPV (Repevax) або DТаP/IPV (Infanrix-IPV)
	#5: ≥14 років	3-в-1й TdP/IPV (Revaxis)
Правець	#1: 2 місяць #2: 3 місяць #3: 4 місяць	5-в-1й DТаP/IPV/Hib (Infanrix-IPV Hib) або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/НepB (Infanrix hexa)
	#4: з 3 років 4 місяців до 6-ти років (початок школи)	4-в-1й DТаP/IPV (Repevax) або DТаP/IPV (Infanrix-IPV)
	#5: ≥14 років	3-в-1й TdP/IPV (Revaxis)
Коклюш	#1: 2 місяць #2: 3 місяць #3: 4 місяць	5-в-1й DТаP/IPV/Hib (Infanrix-IPV Hib) або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/НepB (Infanrix hexa)
	#4: з 3 років 4 місяців до 6-ти років (початок школи)	4-в-1й DТаP/IPV (Repevax) або DТаP/IPV (Infanrix-IPV)

Продовження таблиці 1

Захворювання або збудник	Номер дози: вік введення	Вакцина
Поліомієліт	#1: 2 місяць #2: 3 місяць #3: 4 місяць	5-в-1й DТаP/IPV/Hib (Infanrix-IPV Hib) або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/HepB (Infanrix hexa)
	#4: з 3 років 4 місяців до 6-ти років (початок школи)	4-в-1й DТаP/IPV (Repevax) або DТаP/IPV (Infanrix-IPV)
	#5: ≥14 років	3-в-1й TdP/IPV (Revaxis)
Гемофільна паличка	#1: 2 місяць #2: 3 місяць #3: 4 місяць	5-в-1й DТаP/IPV/Hib (Infanrix-IPV Hib) або 6-в-1й DТаP/IPV/Hib/HepB (Infanrix hexa)
	#4: 12-13 місяць	Hib/MenC (Menitorix)
Пневмокок	#1: 2 місяць #2: 4 місяць #3: 12-13 місяць	PCV13 (Prevenar)
	#4: після 2х років (за наявності вакцинації PCV13; через ≥2 місяці після PCV13)	полісахаридна вакцина PPV (Pneumovax II)
	#5: через 5 років (при нефротичному синдромі)	
Ротавірус*	#1: 2 місяць (8 тижнів) #2: 3 місяць (12 тижнів)	Rotarix
Менінгокок групи В	#1: 2 місяць (8 тижнів) #2: 4 місяць (12 тижнів) #3: 12-13 місяць	MenB (Bexsero)
Менінгокок групи С	#1: 3 місяць	MenC (Neisvac-C або Menjugate)
	#2: 12-13 місяць	Hib/MenC (Menitorix)
Менінгокок групи А, С, W, Y	#1: ≥14 років	MenACWY (Nimenrix, Menveo, Menactra)
Грип	#1: 6 місяць #2 і далі: щорічно	інактивована парентеральна вакцина проти грипу
Кір, краснуха, епіпаротит* (контроль антигін в 14 років і старше)	#1: 12-13 місяць #2: з 3 років 4 місяців до 6-ти років (початок школи)	MMR VaxPro або Priorix
Вітряна віспа* (контроль антигін)	#1: 12-13 місяць #2: через 4-8 тижні після #1	Varilrix або Varivax
Папіломавірус	дівчата: #1: 12-13 років #2: через 6-12 місяців після #1	Gardasil
	дівчата, не вакциновані в 12-13 років: #1: 15-26 років #2: через 6-12 місяців після #1	
	#3: через 6-12 місяців після #2	

Примітка 1. *жива вакцина.

Примітка 2. Скорочення в назвах вакцин: D Diphtheria, T tetanus, P Pertussis, IPV Inactivated Poliovirus Vaccine, Hib Haemophilus influenzae type b, HepB Hepatitis B, Men Meningococcus, MMR Measles/Mumps/Rubella, PCV Pneumococcal Conjugate Vaccine, PPV Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.

Різниця в представлених календарях первинно обумовлена тим, що національний календар сформовано для імунокомпетентних осіб, а спектр, послідовність, дози, інтервали в табл. 2 розраховані

для спеціальних когорт пацієнтів, значною мірою імунокомпроментованих (тобто мають ослаблений імунітет через вроджений імунодефіцит або імуносупресивну хворобу, або імуносупресивну

терапію). Основна відмінність в застосуванні більшості рутинних вакцин за умови ХХН – це зменшення інтервалів між дозами в перші 6 місяців життя та додатково – збільшення кількості доз до 12-ти місяців чи відміна/відтермінування після 18-ти місяців (див. табл. 1 і 2). В Україні подібні заходи (щодо мінімальних інтервалів між щепленнями та кількості доз) також передбачені для імуноскомпроментованих осіб [6]. Значна частина додаткових для хворих на ХХН вакцин чи їх аналогів зареєстрована в Україні, а з огляду на те, що у більшості дітей з патологією нирок календар щеплень порушений і потребує індивідуальної корекції, міжнародні рекомендації щодо цієї специфічної когорти аргументовано стають в нагоді (див. табл. 2).

У імуноскомпроментованих осіб, які отримують імуносупресивну терапію, відмова від щеплень через очікування меншої ефективності або непевність в їх безпеці не виправдана. Так, захворювання змінює, а імуносупресивні лікарські засоби по-

слаблюють формування відповіді на вакцину, але ризику, пов'язані з більш частими інфекційними епізодами через пропущенні з різних причини щеплення, у таких осіб значно зростають. Мінімальна імуносупресія («низькодозова») не є протипоказанням до щеплень, в тому числі і живими вакцинами [2]. Вчасна вакцинація навіть на високих дозах препаратів часто має переваги над її відтермінуванням [7]. На жаль, клінічна практика в цій області залишається далекою від оптимальної – наявні рекомендації базуються на доказах, однак вони отримані в дослідженнях із значними обмеженнями [2, 5, 7-11]. Як наслідок – в кожній конкретній ситуації оцінка ризиків-переваг та відповідальність за прийняте рішення покладається на клініциста (в ідеалі – на мультидисциплінарну команду). Ключові принципи імунізації імуноскомпроментованих дітей представлено в табл. 3 [2, 5, 6, 8-14], а можливості застосування основних вакцин при ХХН, зокрема після Тх нирки, – в табл. 4 [2, 7, 9].

Таблиця 3

Імунізація імуноскомпроментованих дітей: take home points

Перелік необхідних щеплень: згідно національних рекомендації (рутинні), додаткові обов'язкові (наприклад: проти пневмококової інфекції), додаткові поза віком і в групах ризику (наприклад: проти гемофільної палички після 12-ти місяців); перевага надається інактивованим вакцинам як більш безпечним, але за певних умов можливе використання живих вакцин.

Індивідуальний план щеплень: враховує фармакокінетику імуносупресивних препаратів, тривалість індукованою вакциною вірусемії (для живих вакцин – застосовують обмежено, за життєвими показаннями), особливості імунної відповіді кандидата на щеплення.

Терміни щеплення: проводять тоді, коли очікують максимальної імунної відповіді

- найраніше при можливому несприятливому перебігу захворювання,
- до початку імуносупресії при її плануванні,
- на мінімальних дозах імуносупресії,
- під час тимчасової відміни імуносупресії,
- під час ремісії захворювання,
- до планованої Тх.

Щеплення проводять за загальним календарем, якщо доза глюкокортикостероїдів (ГКС) не є імуносупресивною:

тривалість лікування <14 днів
використовують як замісну терапію постійно
використовують місцево, а не per os чи per rectum

Щеплення проводять на фоні імуносупресії в низьких дозах:

ГКС <20 мг/доба або <2 мг/кг/доба за преднізолоном до 14 днів (високою дозою вважають: ≥2 мг/кг/доба за преднізолоном або ≥20 мг/доба при вазі дитини >10 кг, яку отримують протягом ≥14 днів)
метотрексат за тиждень <0.4 мг/кг або 15 мг/м ² , або 25 мг
циклоспорин А ≤2.5 мг/кг за добу
такролімус ≤1.5 мг за добу
мікофенолату мофетил (ММФ) за добу <30 мг/кг або ≤1000 мг
циклофосфамід (per os) ≤ 2 мг/кг за добу
азатиоприн <3 мг/кг за добу
6-меркаптопурин <1.5 мг/кг за добу

Продовження таблиці 3

Щеплення живими вакцинами після відміни імуносупресії:					
ГКС	через ≥ 3 місяці (можна розглянути індивідуально вже через 1 місяць)	доза >40 мг/доба за преднізолоном або 2 мг/кг/добу (діти з вагою ≤ 20 кг) протягом ≥ 7 днів доза >20 мг/доба за преднізолоном або 1 мг/кг/добу (діти з вагою ≤ 20 кг) протягом ≥ 1 місяць (допускають можливість після 2 тижнів) пульс-терапія			
гідроксихлорохін	інтервал мінімальний чи відсутній	доза не уточнена			
метотрексат		доза ≤ 20 мг за тиждень			
ритуксимаб	через $\geq 5-6$ місяців після останньої дози (відновлення лікування не раніше, ніж через 4 тижні)				
азатиоприн	через ≥ 3 (бажано ≥ 6) місяців				
ММФ					
циклофосфамід					
інгібітори кальцинейрину					
інгібітори кальцинейрину					
<p>Відповідь на щеплення може бути підтверджена через 1-3 місяці появою антитіл в певних випадках (наприклад: після вакцинації проти гепатиту В, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, правцю, дифтерії), однак рівень антитіл не завжди відображає стан імунної відповіді (обмеження, притаманне всім сурогатним маркерам).</p> <p>Відповідь на щеплення може бути недостатньою, можлива потреба в додаткових бустерних дозах або збільшенні разової дози (наприклад: вакцинації проти гепатиту В, пневмококу), чи зменшенні інтервалів між дозами.</p> <p>Додаткові заходи захисту при контакті з інфекційними хворими:</p> <table border="1"> <tr> <td>введення імуноглобуліну</td> </tr> <tr> <td>введення патоген-специфічного імуноглобуліну (наприклад: після контакту з вітряною віспою або гепатитом В, після травми з ризиком правця)</td> </tr> <tr> <td>ізоляція та уникнення місць скупчення людей</td> </tr> </table> <p>Мета: забезпечення максимально можливого захисту при мінімізації шкоди.</p>			введення імуноглобуліну	введення патоген-специфічного імуноглобуліну (наприклад: після контакту з вітряною віспою або гепатитом В, після травми з ризиком правця)	ізоляція та уникнення місць скупчення людей
введення імуноглобуліну					
введення патоген-специфічного імуноглобуліну (наприклад: після контакту з вітряною віспою або гепатитом В, після травми з ризиком правця)					
ізоляція та уникнення місць скупчення людей					

Таблиця 4

Вакцин-контрольовані інфекційні захворювання при ХХН

Захворювання/збудник (вакцини*)	Клінічна група			
	ХХН** 1-5		ХХН 5Т (після Тх)	
	показано	можливо	показано	можливо
Віспа		x	0	0
Вітряна віспа (Varivax, Varilrix, BB, MMRV)		x	0	0
Гемофільна паличка тип b (Hiberix, Infanrix-IPV Hib, Синфлорикс, Infanrix hexa, Menitorix, Нехахім, Pentaxim)		x		x
Гепатит А (Avaxim, Navrix, Epraxal, Твінрікс, Нер А, Vaqta paediatric)		x		x
Гепатит В (Engerix B, Твінрікс, HB-Vax-Pro, Infanrix hexa, Recombivax HB, Нехахім)	x		x	
Грип (парентеральна Ваксигрип тетра)	x		x	
Грип (назальна)		x	0	0

Продовження таблиці 4

Захворювання/збудник (вакцини*)	Клінічна група			
	ХХН** 1-5		ХХН 5Т (після Тх)	
	показано	можливо	показано	можливо
Дифтерія-коклюш-правець (АКДП, АаКДП1, Infanrix, Infanrix-IPV Hib, Infanrix hexa, Infanrix-IPV, Tetraxim, Rerevax, Нехахім, Pentaxim, ТDaР), правець-дифтерія (ТD, АДП, АДП-М)	x	x	x	
Жовта лихоманка (Aglvax, Stamaril)		x	0	0
Кір, паротит, краснуха (MMR VaxPro, Priorix, MMR, MMRV, КПК)		x	0	0
Менінгокок (Meningitec, Menjugate, ACWY Vax, Вехсеро, Neisvac-C, Menitorix, Nimenrix, Menveo, Menactra, Мен В, Мен АВWУ)		x		x
Оперізуєчий герпес (LZV, RZV, Zostavax)		x	0	0
Папіломавірус людини (Gardasil 9, HPV2, HPV4)	x	x	x	
Пневмокок (ППВ, ПКВ, Prevenar 13, Pneumovax II, Синфлорикс, PCV13, PCV 20, PPSV23)	x		x	
Поліомієліт (ІПВ, ІРV/Salk, Infanrix-IPV Hib, Infanrix hexa, Rerevax, Infanrix-IPV, Revaxis, Нехахім, Pentaxim, Бустрикс Tetraxim)		x		x
Поліомієліт оральна (ОПВ)		x	0	0
Ротавірус (Rotarix)		x	0	0
Сибірська виразка (Anthrax)		x		x
Сказ (anti-Rabies vaccines)		x		x
Тиф (інекційна: Typhum Vi)		x		x
Тиф (оральна: Vivotif)		x	0	0
Туберкульоз (БЦЖ, BCG, BCG SSI)		x	0	0

Примітка 1. *жирним шрифтом виділені вакцини з діючою реєстрацією в Україні.

Примітка 2. **без імуносупресії.

Примітка 3. x – дозволено, 0 - протипоказано.

У дорослому віці, як у дітей, за відсутності протипоказань проводять всі щеплення проти інфекцій, якими пацієнти не хворіли, або не сформовано достатній захист (за титром специфічних антитіл), або відсутня інформація щодо щеплень.

Використання вакцин різних типів (живих чи інактивованих) при ХХН має свої особливості (табл. 5) [1-3, 5, 7, 9-11, 15-17].

Таблиця 5

Інактивовані і живі вакцини при ХХН: take home points

Особливості інактивованих вакцин: не завжди забезпечує достатній захист; дані по ефективності часто обмежені; потенційні переваги вище можливих ризиків; безпечні для введення у імуноскомпрометованих осіб (зокрема після Тх нирки).

Особливості живих вакцин: більш ефективні в напрацюванні захисту (імуногенні) через здатність імітувати природну інфекцію; викликають віремію (тривалість залежно від збудника – від 10 до 40 днів, та віку – не часто у дітей); можуть викликати захворювання проти якого застосовані (неконтрольована реплікація); доцільне використання при домінуванні індивідуальних переваг над потенційними ризиками.

Приклади вакцин:

інактивовані	грип (парентерально), поліомієліт (парентерально), дифтерія, гепатит А і В, пневмокок кон'югована та кон'югована полісахаридна, правець (анатоксин), черевний тиф (полісахаридна), вірус папіломи людини, менінгокок, коклюш, кліщовий енцефаліт
живі	кір, епідемічний паротит, краснуха, поліомієліт (оральна), тиф (оральна), БЦЖ, віспа, жовта лихоманка, оперізуючий герпес, ротавірус, вітряна віспа, грип (інтраназально), віспа, черевний тиф (оральна), японський енцефаліт

Відтермінування при застосуванні інактивованих вакцин:

планована імуносупресія	початок через ≥ 2 тижні після щеплення (бажано)
введення імуноглобуліну	без змін (за інструкцією)
планування Тх	через ≥ 2 тижні (виключення БЦЖ: через ≥ 3 місяці)
після Тх	щеплення через ≥ 3 –6 місяці, в особливих випадках – через ≥ 2 місяці (виключення – вакцинація проти грипу: через ≥ 1 місяць при несприятливій епідемічній ситуації)

Відтермінування при застосування живих вакцин:

планована імуносупресія	початок через ≥ 4 тижні після щеплення (оптимально – враховувати тривалість вірусемії)
попереднє лікування ГКС per os або per rectum	щеплення через ≥ 3 місяців з урахуванням дози та тривалості лікування (див. табл. 3)
попередня інша імуносупресія	щеплення через ≥ 3 місяців (див. табл. 3)
введення імуноглобуліну	щеплення через ≥ 3 місяців після останньої ін'єкції (для парентеральних вакцин), без змін - для пероральних та інтраназальних вакцин
планування Тх	через ≥ 4 тижні (виключення БЦЖ: через ≥ 3 місяці)

Живі вакцини протипоказані (дозвіл може бути наданий за особливих обставин): після Тх, ВІЛ-інфікованим пацієнтам, особам, які отримують імуносупресію.

Нижче наведено основні дані по профілактиці окремих вакцин-контрольованих захворювань у дітей з ХХН з урахуванням рутинної імунізації (А), додаткової вакцинації імуноскомпрометованих осіб (Б) та в групах ризику (В).

А. Рутинна імунізація (згідно національних рекомендацій).

Туберкульоз (збудник: *Mycobacterium tuberculosis*) [2, 7, 18]. БЦЖ (бацила Кальмета-Жерена/*Bacillus Calmette–Guerin*: живий аттенуова-

ний штам *Mycobacterium bovis*, що використовують для профілактики захворювання переважно у дітей) в Україні є обов'язковою (див. табл. 1), але у світовій практиці її застосовують у новонароджених в ендемічних районах (див. табл. 2). За рахунок формування нестерильного імунітету вакцина в частині випадків попереджує розвиток туберкульозу при контакті, частково - полегшує перебіг захворювання. У імуноскомпрометованих осіб БЦЖ не використовують через високу вірогідність дисемінації захворювання (табл. 6).

Таблиця 6

Профілактика туберкульозу у дітей з ХХН: take home points

Щеплення після Тх: протипоказано.

Щеплення відсутні: можливе введення вакцини у віці до 6-ти років до Тх нирки у разі відсутності імунокомплексної чи аутоімунної патології, у осіб без імуносупресії і при негативному шкірному тесті на гіперчутливість до туберкуліну (туберкулінова проба).

Комбінація вакцини: можлива з іншою живою вакциною (або через 4 тижні).

Туберкулінова проба проводиться: у осіб віком до 6 років перед імунізацією, якщо дитина народилася або ≥ 3 місяців знаходилася в країні з високою захворюваністю; не раніше, ніж через 4 тижні після щеплення живою вакциною.

Латентний туберкульоз: перший крок в діагностиці - QuanitFERON тест (гама-інтерферон звільняючий тест).

Тх після щеплення: через ≥ 3 місяці.

Після Тх нирки: щорічний контроль інфекційного стану (туберкулінова проба або QuanitFERON тест).

Гепатит В (збудник: Hepatitis B Virus – HBV) [2, 3, 7-11, 14, 16, 20]. Рекомендації щодо HBV залишаються незмінними протягом багатьох років – вакцинацію мають отримати всі пацієнти з ХХН, а тим більш – всі потенційні кандидати на Тх нирки, у будь-якому віці (див. табл. 1, 2). Клінічна практика різнить-

ся в різних країнах, але (оскільки підтверджено нижчу імуногенність вакцини проти HBV після Тх) її рекомендують вводити превентивно, поки швидкість клубочкової фільтрації залишається відносно високою. Послідовність заходів залежить від інформації щодо попереднього інфекційного статусу (табл. 7, 8).

Таблиця 7

Профілактика вірусного гепатиту В у дітей з ХХН: take home points

Щеплення за календарем завершені або виконані частково: перевірка імунного статусу (серологічна відповідь – наявність антитіл (Ab) до HBsAg) та залежно від результату – спостереження з контролем Ab HBsAg щорічно або бустерна доза/ревакцинація:

100 мМО/мл і вище	«захисний» титр* (умовно) - ревакцинація через 5 років
10-100 мМО/мл	ревакцинація через 1 та 5 років
<10 мМО/мл	ревакцинація

* Ab HBsAg >10 мМО/мл вважають достатнім для захисту у імунокомпетентних осіб, але при порушенні формування імунної відповіді рівні титрів нижчі, тому перед прийняттям рішення щодо вакцинації показана серія досліджень та можливі повторні щеплення вже при титрі <100 мМО/мл (застосовують в частині педіатричних центрів).

Щеплення відсутні: вакцинація за прискороною схемою – модифікований протокол (табл. 7) та контроль Ab HBsAg через 6-12 тижнів після останньої дози (надалі щорічно):

діти до 15-ти років перед Тх	0-1-2 місяць, 12й місяць – бустерна доза
підлітки перед Тх	0-1-2-6 місяць
перитрансплантаційно	перед Тх: 0-1-2 місяць, після Тх бустерна доза (6 або 12 місяць – залежно від віку)
після Тх через 3-6 місяців	0-1-6 місяць

Інформація про щеплення відсутня: контроль Ab HbsAg – за відсутності захисного титру вакцинація за прискороною схемою.

Зміна дози: для збільшення ймовірності сероконверсії при використанні прискороеної схеми доцільно збільшити дозу вакцини (зі стандартних 10–20 мкг поверхневого антигену – до 40 мкг).

Продовження таблиці 7

<p>Зміна кількості бустерних доз: збільшується ситуаційно через зменшення тривалості імунної відповіді у імуноскомпрометованих осіб з постійним ризиком інфікування (контроль Ab HBsAg щорічно).</p> <p>Мінімальний інтервал між дозами при щепленні: 1 місяць.</p> <p>Додатковий ризик захворювання: подорожі чи проживання в ендемічних регіонах; медичний персонал; інфіковані члени родини; наркоманія інекційна із залежністю; гомосексуалізм; підтверджений контакт з хворим.</p> <p>Контакт із хворим: контроль Ab HbsAg – за відсутності захисного титру введення патоген-специфічного імуноглобуліну і вакцини, наступний контроль HBsAg щотижня протягом 3 місяців.</p> <p>Діаліз у HBsAg-позитивних хворих (підтверджених або можливо інфікованих): окреме приміщення та обладнання.</p> <p>Перебування в ендемічній місцевості (наприклад: Близький та Далекий Схід): контроль Ab HBsAg разово.</p> <p>Отримання крові чи її компонентів особами з групи ризику: введення двох доз імуноглобуліну проти гепатиту В з перервою в 1 місяць.</p> <p>Наявність захисту у контактних осіб: щеплення з досягненням достатнього титру антитіл в родині, медичного персоналу.</p> <p>Пригнічує формування імунної відповіді на щеплення: ГКС.</p>
--

Таблиця 8

Прискорена схема щеплень проти вірусного гепатиту В для пацієнтів з ХХН у віці до 18-ти років (адаптовано [2])

Клінічна група	Послідовність: термін	Схема	Доза разова (мкг) Engerix B (HBvaxPrO)
Новонароджені	#1: новонароджений #2: через 1 місяць після #1 #3: через 1 місяць після #2 #4: 12 місяць	0-1-2-12 місяць	10 (5)
Діти від 1 місяця до 15 років	#1: початок #2: через 1 місяць після #1 #3: через 1 місяць після #2 #4: через 10 місяців після #3		
16–17 років	#1: початок #2: через 1 місяць після #1 #3: через 1 місяць після #2 #4: через 4 місяці після #3	0-1-2-6 місяць	40 (10)

Примітка. #номер (черга) дози.

Дифтерія-коклюш-правець (Diphtheria-Pertussis-Tetanus; збудники: Corynebacterium diphtheriae-Bordetella pertussis-Clostridium tetani) [6-11]. Обов'язкове дотримання календаря щеплень для загальної популяції (див. табл. 1, 2). Через до-

ведене послаблення набутого імунітету до правця та дифтерії протягом перших 3-х років після Тх розглядають можливість більш частого введення бустерних доз, ніж у здорових (табл. 9).

Таблиця 9

Профілактика дифтерії-коклюша-правця у дітей з ХХН: take home points

Мінімальний інтервал між дозами:		
дифтерія-коклюш-правець	#1-#2, #2-#3: 1 місяць; #3-#4: 6 місяців	діти віком 2 місяці-7 років
дифтерія-правець (АДП)	#1-#2: 1 місяць; #2-#3: 9 місяців	
дифтерія-правець (АДП-М)	#1-#2: 1 місяць; #2-#3: 6 місяців	вік 7-18 років

#номер (черга) дози.

Щеплення після Тх: через ≥ 6 місяців; розглянути введення бустерних доз через 5-7 років (а не через 10).

Контроль імунного статусу (IgG до правцевого анатоксину): діти-кандидати на Тх нирки.

Травма з ризиком правця: щеплення та додаткове ведення патоген-специфічного імуноглобуліну.

Пригнічує формування імунної відповіді на щеплення від правця: ММФ.

Поліомієліт (збудник: Poliovirus hominis) [6-9, 11]. Щеплення проводять за календарем для загальної популяції (див. табл. 1, 2). У імунос-

компрометованих осіб (зокрема після Тх) можна застосовувати тільки інактивовану вакцину (ІVP) (табл. 10).

Таблиця 10

Профілактика поліомієліту у дітей з ХХН: take home points

Мінімальний інтервал між дозами при вакцинації: 1 місяць для #1-#2 і #2-#3, 6 місяців для #3-#4.
Щеплення після Тх: через ≥ 6 місяців (жива оральна вакцина заборонена); розглянути введення бустерних доз через 5-7 років (а не через 10).
Додаткові заходи: обмежити контакти з особами, які отримали живу оральну вакцину; уникати ендемічних регіонів; уникати подорожей в регіони застосування живої оральної вакцини.

Кір-епідпаротит-краснуха (Measles-Mumps-Rubella; збудники: Morbillivirus-Rubulavirus-Rubivirus) [2, 7, 9-11, 18]. Рекомендовано дотримання календаря щеплень для загальної популяції (див. табл. 1, 2) з корекцією при імуносупресії (табл. 11). Навіть у осіб із завершеною вакцинаці-

єю, ці збудники залишаються небезпечними, особливо загрозливі - для вразливих груп населення, тож пошук більш ефективної тактики і формування доказової бази у імуноскомпрометованих осіб (зокрема після Тх) продовжується.

Таблиця 11

Профілактика кору-епідпаротиту-краснухи у дітей з ХХН: take home points

Мінімальний інтервал між дозами: 1 місяць.
Тх після щеплення: ≥ 4 тижні.
Комбінація вакцини: можлива з вакциною проти вітряної віспи (або через 4 тижні).
Прискорене щеплення в ендемічному регіоні дитини до 12-ти місяців: у віці 6 місяців (доза розцінюють як «нульову», а не першу за віком), подальше щеплення за віком згідно календаря (інтервал перед початком ≥ 1 місяць).
Прискорене щеплення дітей 1-го року життя перед Тх нирки (без імуносупресії): з 6-ти місячного віку доза #1; якщо Тх не проведено до 12 місяців – введення #2 (інтервал: ≥ 4 тижні).
Щеплення перед Тх проти кору: можливе (1-2 дози) після контролю імунного статусу, особливо тих, хто мешкає в регіонах підвищеної активності вірусу або подорожує.

Продовження таблиці 11

Контроль імунного статусу (IgG до вірусу кору): після 14-ти років (за потреби раніше) при додержанні календаря щеплень; після Тх перед випискою, потім щорічно та при контакті з хворим, або при посиленні імуносупресії (надвисокі дози ГКС, антитимоцитарний глобулін).

Термінове щеплення неімунних осіб (відсутній титр антитіл, відсутні дані про перенесене захворювання): в перші 3 доби після контакту з хворим або пізніше - за відсутності проявів захворювання (рішення на основі балансу ризику-преваги).

Додаткові заходи після контакту імуноскомпроментованих осіб з хворим на кір: якщо IgG до вірусу

відсутні або статус не уточнено	введення найшвидше (не пізніше 6 діб) гама-глобуліна, імуноглобуліна або патоген-специфічного імуноглобуліна
є	введення імуноглобуліну не показано

Щеплення після Тх: протипоказане, але можна розглянути в індивідуальному порядку за життєвими показаннями (спалах епідемії) або у дітей, які отримують низькодозову імуносупресію.

Планове щеплення неімунних (відсутні антитіла до вірусу) підлітків (і дорослих до 55 років): введення 1-2 доз.

Обмеження контактів: уникати ендемічних регіонів.

Гемофільна інфекція типу b (збудник: *Haemophilus influenzae B*) [7-11, 14]. Попри дотримання календаря щеплень для загальної популяції (див. табл. 1, 2) у імуноскомпроментованих осіб

розглядають можливість додаткової вакцинації поза віковим календарем (після 12-ти місяців життя) за потребою (табл. 12).

Таблиця 12

Профілактика гемофільної інфекції у дітей з ХХН: take home points

Відтерміноване щеплення: введення 2 доз, а не 3-х

доза #1 після 12-ти місяців життя (зокрема дорослим)	доза #2 через ≥ 6 місяців
введення тільки дози #1 до 12-ти місяців життя	доза #2 через ≥ 1 місяць (вік ≥ 12 місяців)

Бустерна доза: 1 раз на 5 років.

Щеплення після Тх: через ≥ 6 місяців.

Б. Додаткова обов'язкова імунізація імуноскомпроментованих осіб.

Грип (Influenza; збудник: Influenzavirus A, B і C) [1, 3, 5, 7, 10, 11, 15, 18]. Вакцинація проти грипу - одна з найбільш досліджених, з підтвердженою безпечністю для пацієнтів з ХХН і після Тх, та вищою ефективністю в педіатричній когорті (порівняно з дорослими). Щеплення показано всім дітям віком від 6-ти місяців щорічно як додаткова вакцина (див. табл. 2). З огляду на індивідуальні

особливості завжди є вірогідність, що імунізація «не спрацює», але грип є настільки частим захворюванням з високим потенціалом негативних наслідків у імуноскомпроментованих осіб, що в правилах щеплень, написаних для хворих на ХХН та трансплантованих осіб, саме для нього прийняті виключення (табл. 13).

Таблиця 13

Профілактика грипу у дітей з ХХН: take home points

Щеплення відсутні: можливо введення доз #1 і #2 з інтервалом 4 тижні.

Час щеплення: щорічно до початку сезонних захворювань.

Щеплення перед Тх: обов'язкове, не пізніше 3-х місяців до планованого втручання

Термінове щеплення після Тх: інактивована (парентеральна) вакцина через 1 місяць за відсутності попередніх щеплень в умовах пандемії/епідемії (не залежно від інтенсивності імуносупресії: виключення із загального правила «не проводити щеплень в перші 3-6 місяців після Тх»), можливо введення дози #2 з інтервалом ≥ 4 тижні (особливо при продовженні сезону грипу).

Щеплення після Тх: щорічно (інактивована парентеральна вакцина).

Щеплення контактних осіб: родина, медичний персонал, дитячі колективи – щорічно (інактивована вакцина).

Щеплення живою аттенуйованою вакциною (інтраназально): можливо як виключення (наприклад: за відсутності іншої вакцини) на додіалізованому етапі чи у хворих, які отримують гемодіаліз.

Пригнічує формування імунної відповіді на щеплення: інгібітори рапаміцину (mTOR), ММФ, метотрексат в дозі 16-20 мг/тиждень, інгібітори кальцинейрину, ГКС в дозі ≥ 10 мг/доба.

Пневмококова інфекція (збудник: Streptococcus pneumoniae) [1-3, 5, 7-11, 15, 18]. Загальні рекомендації не змінюються тривалий час (див. табл. 2) – через небезпечність захворювання всі кандидати на Тх повинні отримати щеплення превентивно (захворюваність на інвазивну пневмококову інфекцію після Тх в 45 разів вище, ніж в загальній популяції, з трагічними наслідками). В Україні вакцинацію проти пневмококу поки розглядають як додаткову опцію. Основними доступними вак-

цинами є кон'югована (PCV13: Prevenar) і полісахаридна 23-валентна (PPV: Pneumovax II, включає додаткові серотипи, в т. ч. Streptococcus pneumoniae; не використовують для первинної вакцинації у віці до 2х років). Особливу увагу приділяють хворим на нефротичний синдром - їм показано подовження щеплення додатковою 5-ю дозою. Особи з порушеним чи не уточненим статусом щодо пневмококової інфекції отримують щеплення за індивідуальним календарем з урахуванням термінів (табл. 14).

Таблиця 14

Профілактика пневмококової інфекції у дітей з ХХН: take home points

Щеплення відсутні (оптимальна схема перед Тх):

#1	PCV13
#2	PPV ≥ 8 тижнів після #1
#3	PPV через 5 років після #1 (імунокомпрометовані особи)

Щеплення виконані частково (особи у віці 2 роки і старше):

є 1-2 дози PPV	PCV13 ≥ 12 місяців (≥ 6 місяців дітям з групи ризику)
є 1-2 дози PCV13	PPV ≥ 8 тижнів

Щеплення після Тх: PCV13 через 3-6 місяців або PPV через 12 місяців.

Щеплення після Тх у не вакцинованих: через 3-6 місяців #1 PPV, через 8 тижнів #2 PCV13, через 5 років #3 PPV.

Щеплення за наявності ризик-факторів після 16-ти років з не уточненим вакцинальним анамнезом: 1 доза PCV13 або 2 дози PPV (у віці після 65-ти років – 1 доза).

Комбінація щеплень: ведення PCV13 перед PPV підвищує імуногенність.

Бустерна доза: мінімальний інтервал після PCV13 перед PPV - 8 тижнів; після PPV перед PCV13 – 5 років.

Бустерна доза у осіб з високим ризиком (наприклад: нефротичний синдром, після Tx): PPV 1 раз на 3-5 років.

Бустерна доза у осіб з щепленням ≥ 5 років тому: PPV 1 раз на 3-5 років.

Пригнічує формування імунної відповіді на щеплення: інгібітори кальцинейрину, ГКС в дозі ≥ 20 мг/доба, ММФ, метотрексат.

Вітряна віспа та оперізуючий герпес (збудник: Varicella Zoster Virus - VZV) [2, 3, 7, 9-11, 15, 18]. Жива вакцина проти вітряної віспи в міжнародній практиці є обов'язковою в календарі щеплень на 2-му році життя чи у імунонегативних (без антитіл) дітей з ХХН (див. табл. 2). Вакцинація на фоні іму-

носупресії і після Tx протипоказана (табл. 15), але через небезпечність вітряної віспи для цієї когорти пацієнтів та їх високу уразливість, цю можливість зараз активно вивчають, напрацьовано певний позитивний досвід на рівні обсерваційних досліджень.

Таблиця 15

Профілактика інфікування Varicella Zoster Virus у дітей з ХХН: take home points

Контроль імунного статусу (IgG VZV) та контроль рівня лімфоцитів крові (цільовий рівень $>1.2 \times 10^9/л$):

перед Tx	до вакцинації
	через 2-3 місяці після завершення вакцинації
після Tx	перед випискою
	контакт із хворим на вітряну віспу чи оперізуючий герпес
	посилення імуносупресії (пульс-терапія ГКС, антитимоцитарний глобулін)
	1 раз на рік планово

Комбінація щеплень: з вакциною проти кору (-паротиту-краснухи) вводять одночасно або з інтервалом 4 тижні.

Щеплення проти вітряної віспи у неімунних осіб (не залежно від віку): початковий курс 2 дози з інтервалом 4–8 тижні (можна вводити одночасно з вакциною проти кору), за відсутності антитіл - введення дози #3.

Щеплення проти оперізуючого герпесу у неімунних осіб: у дітей не показано (у дорослих - перед Tx у віці ≥ 50 (60) років; перед початком імуносупресивної терапії за 2-4 тижні).

Щеплення проти оперізуючого герпесу у осіб з IgG VZV після Tx: можливо через ≥ 3 -6 місяці у дітей (за окремих умов) та дорослих; 2 дози з інтервалом 8 тижнів (інактивована вакцина).

Tx після щеплення: оптимально – після підтвердження наявності антитіл, але не раніше ніж через 1 місяць (в окремих випадках: через 2 тижні).

Щеплення проти вітряної віспи протипоказано: після Tx та особам ≥ 16 -ти років, яким необхідно приймати саліцилати (загроза розвитку синдрому Рея).

Відтермінування щеплення: на ≥ 6 тижнів після відміни саліцилатів; на ≥ 3 місяці після введення специфічного імуноглобуліну або переливання крові/компонентів.

Контакт із хворим на вітряну віспу чи оперізуючий герпес: введення патоген-специфічного імуноглобуліну особам:

з наявними антитілами (IgG VZV)	не показано
серонегативним	показано (не пізніше 10-ї доби*)
з невідомим серологічним статусом протягом 12-ти місяців та відсутністю можливості його термінового уточнення	
з невідомим серологічним статусом протягом 12-ти місяців та посиленням імуносупресії	

* при введенні після 4-ї доби (інтервал 96 годин) або при інтенсивній імуносупресії: з 7-го дня контакту профілактика ацикловіром (20 мг/кг 4 рази на добу протягом 7 днів) або іншими препаратами (валацикловір, фамцикловір).

Додаткові заходи: обмеження контактів, уникнення ендемічних регіонів, щеплення членів родини (будь-якою вакциною, припинити контакти лише з тими, у кого після щеплення з'явилися висип - до зникнення шкірних проявів), неімунним особам з близького оточення введення імуноглобуліну при контакті з інфекційними хворими.

Зменшує формування імунної відповіді на щеплення: ацикловір, валацикловір та інші протівірусні лікарські засоби (за можливості припиняють прийом за ≥ 24 години до введення вакцини та не відновлюють ще протягом 14 днів).

Слід пам'ятати, що після Тх серопозитивні особи як правило мають захист проти повторного

епізоду вітряної віспи, але схильні до розвитку оперізуючого герпесу.

В. Додаткова імунізація в групах ризику.

Менінгококова інфекція (збудник: *Neisseria meningitidis*) [2, 7, 9-11, 14, 15, 16, 18]. Імунізацію в світі проводять відповідно до національних рекомендацій рутинно, а в Україні вона обов'язкова при окремих станах, і спирається на міжнародні стандарти (див. табл. 2). За відсутності закінченої

схеми щеплення вірогідність розвитку менінгокової інфекції у імуноскомпроментованих осіб з наявними факторами ризику зростає в тисячі разів. Схеми щеплень мають певні відмінності в різних клінічних центрах (табл. 16).

Таблиця 16

Профілактика менінгокової інфекції у дітей з ХХН: take home points

Планові щеплення: рекомендовані всім імуноскомпроментованим особам.

Щеплення обов'язкові за наявності високого ризику інфікування при планованій спленектомії; перед використанням екулізумабу у пацієнтів з атипичним гемолітико-уремічним синдромом; перед використанням екулізумабу при лікуванні відторгнення; при С3 гломерулопатії; наявності вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ); запланованій подорожі в ендемічні регіони.

Планові щеплення за наявності високого ризику (зокрема у хворих з атипичним гемолітико-уремічним синдромом): схеми застосування вакцини проти

серотипи ACWY	при початку у віці 2 місяці: 4 дози за схемою 2-4-6 і 12-15 місяців
	при початку після 7-ми місяців: 2 дози з інтервалом 12 тижнів
серотип В	після 2-х місячного віку: 2 дози з інтервалом 12 тижнів, можлива ревакцинація

Щеплення не проведені до 12-ти місячного віку*: схеми застосування вакцини проти

серотипи ACWY	до 2-х років: доза #1, бустерна доза (#2) через 3 роки
	після 2-х років: 1 доза
	у імуноскомпроментованих осіб, які отримують імуносупресію: 2 дози з інтервалом 2 місяці
серотип В	2 дози з інтервалом ≥ 8 тижнів

* обов'язкові особам у віці від 16 до 23 років (оптимально до 18-ти років). в групах ризику щеплення показані до досягнення 50-ти років.

Пришвиджене щеплення при планування терапії екулізумабом: не залежно від віку вакцинація проти менінгококу групи В та серотипів ACYW із завершенням схеми за ≥ 2 тижні до початку лікування; додатково: антибіотикопротифілактика.

Щеплення після Тх: через ≥ 6 місяці.

Комбінація щеплень: інтервал з PCV13 ≥ 4 тижнів.

Ревакцинація: кожні 5 років (обов'язково кандидатам на Тх та після Тх).

Папіломавірусна інфекція (збудник: Human papilloma virus) [2, 9-11, 18]. В загальній популяції щеплення рекомендоване жінкам через високі онкологічні ризики в разі інфікування. В педіатричній практиці є обов'язковою профілактичною

опцією у дівчат з ХХН, у віці ≥ 12 років (див. табл. 2). В той же час багатьма експертами визнано необхідною вакцинація імуноскомпроментованих хлопчиків (зокрема кандидатів на Тх чи після Тх) через ризик пов'язаних новоутворень (табл. 17).

Таблиця 17

Профілактика папіломавірусної інфекції у дітей з ХХН: take home points

Щеплення обов'язкові: у не вакцинованих імунокомпроментованих осіб (зокрема: кандидати на Тх, після Тх) - жінок віком 15-26 років, чоловіків віком 15-21 рік і за наявності ризик-факторів - до 26 років; після 27 років – рекомендовано, але не обов'язково (до 45 років).

Прискорене щеплення: 3 дози за схемою 0, 2, 6 місяці.

Щеплення після Тх: через 3-6 місяці.

Вибір вакцини: перевага вакцинам з максимальною валентністю.

Зменшує формування імунної відповіді на щеплення: ММФ, висока концентрація такролімусу.

Вірусний гепатит А (збудник: Hepatitis A virus) [7, 9, 11, 18]. Щеплення рекомендоване за наявності ризиків, зокрема після Тх (табл. 18).

Таблиця 18

Профілактика вірусного гепатиту А у дітей з ХХН: take home points

Високий ризик інфікування (у дітей): поїздки чи проживання в ендемічних районах, хронічних захворюваннях печінки, специфіка сексуальної активності.

Щеплення при хронічних захворюваннях печінки: початок після 12-ти місяців.

Планове щеплення перед поїздкою в ендемічні регіони: 2 дози.

Термінове щеплення перед поїздкою в ендемічні регіони: 1 доза за ≥ 2 тижні до подорожі.

Тривалість захисту після щеплення та бустерної дози: до 2-х років, через 2 роки можлива ревакцинація.

Додаткові заходи захисту: введення гама-глобуліну, уникнення контакту, контроль продуктів харчування та питної води.

Пригнічує формування імунної відповіді на щеплення: метотрексат в дозі 15 мг/тиждень.

Ротавірусна інфекція (збудник: Rotavirus) [2, 18]. В Україні щеплення не включені в національний календар, а розглядаються як додаткові. У світовій практиці їх планово проводять у немовлят (див. табл. 2), але не застосовують, якщо 1-а доза не введена до 15-го тижня життя. При ХХН щеплення рекомендовано у всіх кандидатів на Тх (табл. 19).

Таблиця 19

Профілактика ротавірусної інфекції у дітей з ХХН: take home points

Щеплення після Тх: протипоказане.

Щеплення контактним особам: безпечно для імунокомпроментованих осіб (зокрема після Тх).

Додаткові заходи захисту: 4 тижні уникати контакту з фекаліями та підгузниками вакцинованих осіб, гігієна рук.

Сказ (збудник: *Neurospora rabiei*) [2, 5, 7-10, 18]. Вакцина ймовірно безпечна у імунокомпроментованих осіб і після Тх. За наявності показань щеплення проводять згідно інструкції (табл. 20).

Таблиця 20

Профілактика сказу у дітей з ХХН: take home points

Профілактичне щеплення: 3 дози перед тривалою подорожжю з високим ризиком контакту з хворими тваринами (собаки, кажани, єноти, скусни, інші); схема – 1, 7, 21 дні.

Щеплення після контакту: початок в найкоротший термін - 5 доз (замість типових 4-х у імунокомпетентних осіб) разом з антирабічним імуноглобуліном.

Окрім зазначених вище, треба не забувати про інфекції, що не типові для нашої країни, але з якими діти можуть зустрітися в подорожах (табл. 21). Часто їх профілактика включає спеціальну вакци-

націю, яку складно реалізувати через відсутність даних про безпеку та ефективність цих щеплень у дітей загалом, при ХХН та після Тх в тому числі [2, 5, 7, 9, 10, 18].

Таблиця 21

Профілактика окремих небезпечних інфекцій у дітей з ХХН: take home points

Сибірська виразка (збудник: *Bacillus anthracis*): дослідження специфічної вакцини у дітей з ХХН та після Тх не проводили, однак, оскільки вакцина не жива, то очікується її безпечність.

Черевний тиф (збудник: *Salmonella enterica* серотипу Typhi): інактивована парентеральна вакцина безпечна у імуноскомпроментованих осіб віком від 2 років (1 доза за ≥ 2 тижні до подорожі, ревакцинація кожні 2 роки при тривалому відвідуванні ендемічних регіонів).

Холера (збудник: *Vibrio cholerae*): інактивовані оральні вакцини застосовують у дорослих (1 доза), але безпека та ефективність її в дитячому віці не уточнена.

Натуральна віспа (збудник: *Strongiloplasma variola majoris*), **японський енцефаліт** (збудник: *Flavivirus*), **жовта лихоманка** (збудник: *Viscerophilus tropicus*): живі вакцини протипоказані імуноскомпрометованим особам, зокрема після Тх. Інактивовану вакцину проти вірусу японського енцефаліту застосовують з 2-х місячного віку при подорожах тривалістю ≥ 1 місяць в ендемічні (особливо сільські) регіони (2 дози: 0 та 28 день; при постійному ризику – щорічна ревакцинація).

Малярія (збудник: *Plasmodium*): специфічна вакцинація відсутня, за ≥ 2 тижні до подорожі в ендемічні регіони рекомендовано почати прийом протималярійних лікарських засобів (при імуносупресії інгібіторами кальцинейрину необхідний додатковий контроль концентрації циклоспорину/такролімусу та корекція дози).

Інформація щодо станів, пов'язаних з COVID-19, детально обговорюється в науковому і практичному просторі, однак в даній публікації ми не будемо зупинятися на ній через об'єм та неоднозначність даних - після зміни в 2023 році статусу захворювання і пов'язаних з ним ризиків, поточні рекомендації щодо щеплень частково скасовані, частково в процесі оновлення (детальніше див. [21, 22]).

Окрім нозології, які призводять до необхідності замісної ниркової терапії і Тх в тому числі, потребують персоналізованого підходу до щеплень та корекції календаря [2]. Як вже було згадано, при гемолітико-уремічному синдромі, порушенні системи комплементу з нирковою маніфестацією – обов'язкові додаткові щеплення проти менінгококу (всі доступні серотипи) та папіломавірусної інфекції. При нефротичному синдромі надважливо не тільки завершити вакцинацію до Тх (із включенням додаткової 5-ї дози проти пневмококу), але й оцінити формування імунної відповіді (наявність

антитіл); при збереженні протеїнурії нефротичного рівня рекомендують розглянути можливість нефректомії як методу зменшення втрати білку, що сприяє зростанню ефективності щеплень. При прогресуванні ХХН у новонароджених імунізацію починають якнайшвидше (в тому числі і немовлятам з неврологічними проблемами), щоб виконати максимальну кількість щеплень в термін до 16 місяців, коли дитина досягне антропометричних показників, достатніх для Тх.

Кожна особа з ХХН повинна розглядатися як кандидат на Тх нирки. Коли буде досягнута межа і чи припаде Тх на вік до 18-ти років – залежить від багатьох факторів, серед яких – індивідуальний рівень імунокомпетентності, особливості нозології, обсяг та якість терапевтичного супроводу. Формування захисного фону за допомогою щеплень оптимально виконати до початку замісної ниркової терапії, зокрема до Тх нирки. Дані щодо ефективності, тривалості та безпеки вакцин у дітей з ХХН 5 обмежені - вони можуть мати нижчі рівні антитіл

після вакцинації або швидше знижувати захисний рівень порівняно з імунокомпетентними однолітками, однак визнано, що імунна відповідь на вакцину до Тх є більш стійкою, ніж після [1, 3-5].

В чинних наказах МОЗ інформація щодо щеплень осіб до та після Тх солідних органів обмежена двома абзацами з регламентацією інтервалів (4

тижні перед Тх: вакцинація проти кору, епіпаротиту, краснухи, вітряної віспи; після Тх інактивовані – через ≥ 2 місяці, проти грипу через ≥ 4 тижні) та протипоказаннями до щеплень живими вакцинами [6]. Тому звертаємо увагу на ключові фактори при підготовці хворого до зустрічі з вакцин-контрольованими інфекціями (табл. 22) [2, 3, 5, 7-10, 15, 16].

Таблиця 22

Вакцинальний контроль перед та після Тх нирки у дітей: take home points

Оптимальне вікно можливостей для щеплень: ранні стадії ХХН або принаймні до Тх.

Етап ХХН 1-4 (до замісної ниркової терапії):

- завершити щеплення, передбачені національним календарем (див. табл. 1, 2),
- корекція щеплень за потреби на 1-му році життя (наприклад: кір-краснуха-епідпаротит – початок з 6-ти місяців, 2 дози через 4 тижні; вітряна віспа – початок в 9 місяців, 2 дози через ≥ 4 тижні), однак ці щеплення не враховують в подальшому (так звані «нульові»), якщо Тх не проведена, і імунізацію проводять за прийнятним календарем,
- провести за необхідності щеплення за прискороною схемою (гепатит В),
- провести обов'язкові додаткові щеплення (пневмокок, вітряна віспа, грип),
- контроль наявності антитіл в достатньому для захисту титрі (до вірусу гепатиту В, кору, можливо – гепатиту А, вітряної віспи, правця) та необхідності ревакцинації,
- провести додаткові спеціальні щеплення у випадку високого ризику (проти менінгококу якщо передбачається застосування екулізумабу).

Етап ХХН 4 (включення в лист очікування):

- перевірити особисту Карту щеплень і оновити її.

Контактні особи (родина, медичний персонал):

- до Тх оцінити вакцинальний статус та оновити його за календарем (жива вакцина проти поліомієліту протипоказана),
- щорічна вакцинація проти грипу (перевага інактивованій вакцині, за її відсутності – жива, з обмеженням контакту на період віремії),
- за потреби - вакцинація проти жовтої лихоманки та черевного тифу,
- заходи безпеки при вакцинації живими вакцинами, контакті з хворим на вітряну віспу чи кір, контакті з особами з висипкою після введення живих вакцин, при подорожах в ендемічні регіони.

Після Тх:

- живі вакцини протипоказані (окрім особливих випадків),
- продовження щеплень інактивованими вакцинами згідно графіку через 3-6 місяців чи пізніше (після зменшення рівня імуносупресії до підтримуючих доз та підтвердження стабільного стану),
- щеплення проти грипу (інактивована вакцина) щорічно, початок можливий через 1 місяць після Тх (за епіпоказаннями),
- розглянути можливість скорочення інтервалу до ревакцинації (наприклад: дифтерія-коклюш-правець та поліомієліт: не 10 років, а 5-7),
- регулярне оновлення щеплення (кожні 3-5 років) проти пневмококу, гемофільної інфекції, менінгококу серотипів ACWY,
- щорічно контроль туберкулінових проб (або QuantIFERON тест),
- щорічно контроль титру антитіл та за необхідності ревакцинація/бустерна доза (гепатит В),
- найшвидший початок заходів постконтактного захисту при інформації про хворого на вітряну віспу та/чи кір в оточенні,
- контроль подорожей, контактів (хворі, щеплені проти ротавірусної інфекції, особи з висипкою після введення живих вакцин), факторів ризику (за показаннями щеплення проти сказу, кліщового менінгоенцефаліту, японського енцефаліту - інактивована вакцина, менінгококу, пневмококу, черевного тифу – інактивована вакцина).

З детальною інформацією про щеплення (за віком, при порушенні календаря, при ХХН і підготовці до Tx) можна додатково ознайомитись на сайті Center for Disease Control and Prevention (CDC), де оприлюднено оновлені в 2023 році спільні клінічні рекомендації щодо прийняття рішень (Shared Clinical Decision-Making Recommendations) [22].

Світова практика дотримується попереджувальної стратегії у відношенні вакцин-контрольованих інфекцій – щеплення є простим і в більшості безпечним способом захисту дітей з ХХН. Упереджене ставлення або очікування остаточного формування доказової бази в цій чутливій області у невизначений термін з відмовою від вакцинації призводить до додаткових невиправданих ризиків в цій когорті. Так, процес оптимізації календаря щеплень для імуноскомпроментованих осіб та хворих на ХХН (в першу чергу дітей) не завершено, кожний день приносить нові докази та знання, що потребують опрацювання. Але вже сьогодні дотримання національних рекомендацій та додат-

кові заходи, прийняті міжнародною спільнотою, з корекцією на технічні можливості країни повинні рятувати життя дітей. Сподіваємось, що матеріали щодо управління вакцин-контрольованими інфекціями, викладені в статті, допоможуть поглибленню знань клініцистів, задіяних в супроводі дітей з ХХН, зокрема на етапі імуносупресивної терапії, діалізу, Tx нирки, та ініціюють створення вітчизняних рекомендацій щодо формування вакцинального статусу цієї групи пацієнтів на основі міжнародного досвіду та українських можливостей.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана за власні кошти авторів.

Інформація про внесок кожного учасника.

С. П. Фоміна: концепція, дизайн публікації, аналіз міжнародних джерел, підготовка до друку;

Н. В. Решетіло: опрацювання національного сегменту.

Література (References):

1. A Guide for Children with Kidney Disease, Kidney Failure, or a Kidney Transplant National Kidney Foundation Inc. [Internet]. 2023. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/vaccinationschild>. (Last accessed: 26.06.2023).
2. Immunization schedule for children with Chronic Kidney Disease. In: Paediatric Nephrology. L Rees, D Bockenhauer, NJA Webb, MG Punaro: 3rd Edition 2019. Oxford University Press. P. 509-18.
3. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. Clin. J Am Soc Nephrol. 2012;7(12):2058-70. doi:10.2215/CJN.04410512.
4. Feldman AG, Curtis DJ, Moore SL, Kempe A. Under-immunization of pediatric transplant recipients: a call to action for the pediatric community. Pediatr Res. 2020;87(2):277-281. doi:10.1038/s41390-019-0507-4.
5. Scaggs Huang FA, Danziger-Isakov L. Infectious disease risks in pediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2019;34(7):1155-66. doi:10.1007/s00467-018-3951-1.
6. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro poriadok provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini ta kontrol yakosti y obihu medychnykh imunobiologichnykh preparativ» №595 vid 16.09.2011 (zi zminamy) [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>. (Last accessed: 26.07.2023). [In Ukrainian].
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
8. Moore DL. Immunization of the immunocompromised child: Key principles. Paediatr Child Health. 2018;23(3):203–5. doi:10.1093/pch/pxx180.
9. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation - what is necessary and what is safe? Nat Rev Nephrol. 2014;10:555–62. doi:10.1038/nrne-ph.2014.122.
10. Jain SR, Kumar D. Vaccination for the post-kidney transplant population. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019;28(6):581-6. doi: 10.1097/MNH.0000000000000546.
11. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. J Cutan Med Surg. 2019;23(1):50-74. doi:10.1177/1203475418811335.
12. MacDonald SE, Palichuk A, Slater L, Tripp H, Reifferscheid L, Burton C. Gaps in knowledge about the vaccine coverage of immunocompromised children: a scoping review. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(1):1-16. doi:10.1080/21645515.2021.1935169.
13. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. Eur J Pediatr. 2021;180(7):2035-47. doi:10.1007/s00431-021-03997-1.
14. Marinho AKBB. Vaccination in children with immune-mediated disorders. J Pediatr. (Rio J). 2023;99(Suppl 1):S62-S69. doi:10.1016/j.jpmed.2022.11.008.

15. Katz DT, Torres NS, Chatani B, Gonzalez IA, Chandar J, Miloh T, et al. Care of Pediatric Solid Organ Transplant Recipients: An Overview for Primary Care Providers. *Pediatrics*. 2020;146(6):e20200696. doi:10.1542/peds.2020-0696.
16. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13563. doi:10.1111/ctr.13563.
17. Kumar D, Ferreira VH, Blumberg E, Silveira F, Cordero E, Perez-Romero P, et al. A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1322-9. doi:10.1093/cid/ciy294.
18. Fox TG, Nailescu C. Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):579-91. doi:10.1007/s00467-018-3953-z.
- 19.
20. Miller-Handley H, Paulsen G, Hooper DK, Lake M, Lazear D, Danziger-Isakov L. Durability of the hepatitis B vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(5):e13247. doi:10.1111/ctr.13247.
21. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [Internet]. NICE guideline [Published: 23 March 2021; last updated: 22 June 2023]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG191>. (Last accessed: 26.07.2023).
22. Child and Adolescent Immunization Schedule by Age. Center for Disease Control and Prevention [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Disease; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#birth-15>. (Last accessed: 26.07.2023).



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.10

Onconephrology: Acute kidney injury in cancer patients

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

Citation:

Kolesnyk M. Onconephrology: Acute kidney injury in cancer patients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):88-96. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.10.

Abstract. *Acute kidney injury (AKI) is a common complication of cancer, occurring in up to 50% of neoplastic patients during the natural course of their disease. Furthermore, it has a significant impact on key outcomes, such as overall prognosis, length of hospitalization, and costs. AKI in cancer patients has various causes, including patient-related, tumor-related, or treatment-related factors.*

Patient-related risk factors for AKI are similar to those in the general population. Tumor-related risk factors can involve compression, obstruction, direct kidney infiltration by the tumor, as well as precipitation, aggregation, crystallization, or misfolding of paraproteins in conditions like multiple myeloma. Treatment-related risk factors are the most commonly observed in clinical practice and can present as features of tumor lysis syndrome or, for example, immune checkpoint inhibitor-related AKI.

In the absence of validated biomarkers for AKI, a multidisciplinary clinical approach involving oncologists, intensivists, nephrologists, or onconephrologists is essential. This approach incorporates thorough assessment, the use of appropriate preventive measures, and early intervention to reduce the incidence of AKI in cancer patients. Understanding the essence of preventive measures, timely initiation of treatment, and knowing when to terminate treatment will reduce the frequency of this life-threatening condition and improve the effectiveness of cancer treatment and the quality of life and life expectancy of cancer patients.

This work aims to improve physicians' awareness of the latest data on the prevention, diagnosis, and treatment of AKI specifically related to oncopathology, tumor lysis syndrome, and acute kidney injury induced by cancer immunotherapy drugs.

Keywords: acute kidney injury, tumor lysis syndrome, immune checkpoint inhibitors.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© M. Kolesnyk, 2023.

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



Article history:

Received June 06, 2023,

Received in revised form

June 18, 2023

Accepted June 19, 2023

© Колесник М. О., 2023

УДК: 616.61-006:616.61-008.6-036.11

М. Колесник

Онконєфрологія: гостре пошкодження нирок у онкохворих

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Гостре пошкодження нирок (ГПН) – найчастіше життєзагрожуюче ускладнення у онкохворих, виникає більше ніж у 50% з них та суттєво впливає на ефективність терапії, тривалість госпіталізації, і т.ч. на загальну вартість лікування. Причини виникнення ГПН можуть бути пацієнт асоційовані, обумовлені онкопроцесом або його лікуванням.

Пацієнт асоційовані ризики, - такі ж як у загальній популяції. Ризики, пов'язані з онкопроцесом – це компресія нирок, обструкція сечовивідних шляхів, інфільтрація нирок пухлинними клітинами, преципітація та агрегація кальцію, кристалізація сечової кислоти або відкладання парпротеїнів у хворих на мієломну хворобу. Фактори пов'язані з терапією, обумовлені прямою дією протипухлинних лікарських засобів (тубуло-інтерстиціальні ураження хіміотерапевтичними засобами) або опосередкованою (синдром лізису пухлин, тромботична мікроангіопатія).

Оскільки валідні біомаркери розвитку ГПН відсутні, альтернативою покращення діагностики може бути мультидисциплінарний підхід (онколог, нефролог, інтенсивіст) або ж здійснення функцій мультидисциплінарної групи онконєфрологом.

Розуміння суті та здійснення превентивних заходів і своєчасний початок лікування та його припинення дозволять зменшити частоту, виникнення цього життєзагрожуючого стану, підвищать ефективність лікування, якість і тривалість життя онкохворих.

Ця робота має мету покращити інформованість лікарів про новітні дані щодо профілактики, діагностики та лікування ГПН притаманних лише онкопатології, синдрому лізису пухлин (СЛП) та ГПН індукованої лікарськими засобами інгібіторів імунних контрольних точок.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, синдром лізису пухлин, інгібітори імунних контрольних точок.

Гостре пошкодження нирок у онкохворих. За даними Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) з 2007 по 2014 рік серед 163 тис онкохворих гостре пошкодження нирок (ГПН) спостерігалося у 10% з них (найвищий рівень захворюваності був серед пацієнтів з множинною мієломою, раком сечового міхура або нирок і гострим лейкозом) [1].

У роботі, з дослідження пацієнтів з солідними пухлинами госпіталізованими до відділення інтенсивної терапії, третя стадія ГПН була діагностована у 28% хворих, 42% з яких померли. Частота ГПН (з урахуванням всіх стадій) у онкохворих на тлі сепсису, гіповолемії, обструкції сечовивідних шляхів,

синдрому лізису пухлини (СЛП) та гіперкальціємії склала 59%, а смертність протягом 90 днів – 37% [2]. У хворих на ГПН, які потребували діалізу, рівень госпітальної смертності онкохворих склав 87% порівняно з 14% для пацієнтів без ГПН [3].

Критерії ГПН та її стадій визначені рекомендаціями KDIGO прийнятні для онкопацієнтів.

Діагностичний алгоритм ГПН у онкохворих такий же, як і для інших груп пацієнтів, і розпочинається з встановлення його причини/причин: преренальних, ренальних, постренальних або комбінованих (рис. 1).

Микола Колесник
director@inephrology.kiev.ua

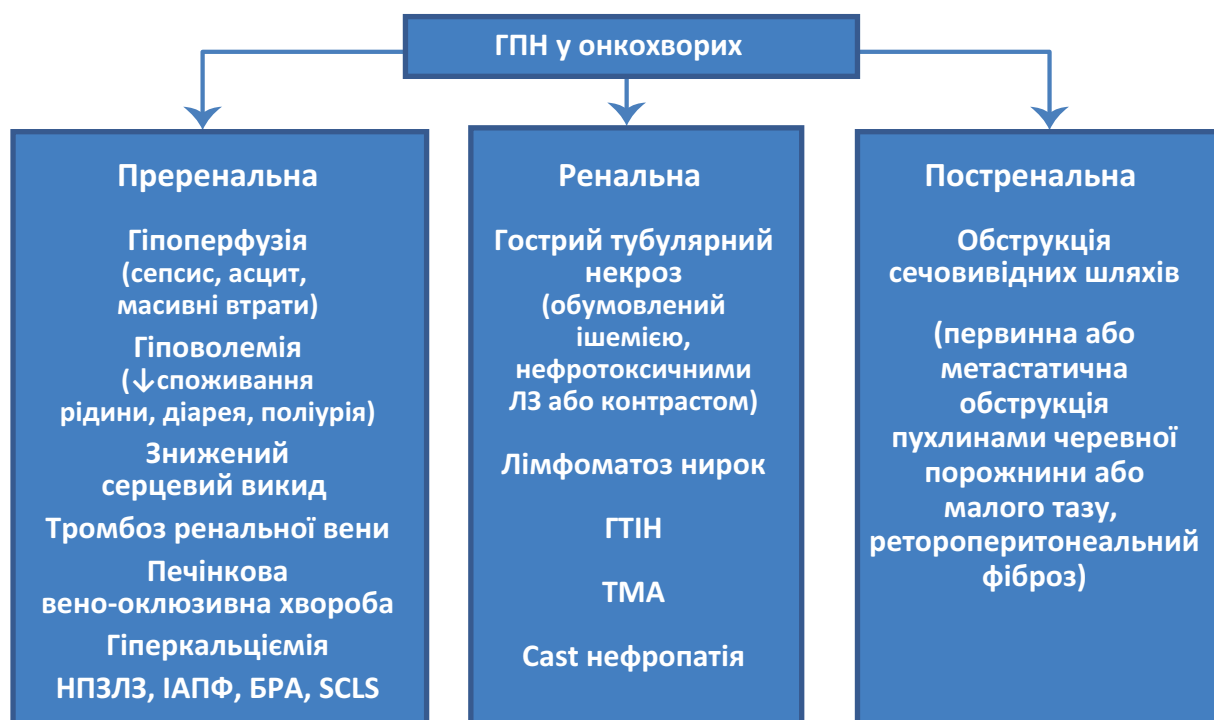


Рис. 1. ГПН у онкохворих

У цій роботі ми розглянемо останні дані щодо ГПН унаслідок синдрому лізису пухлини або асоційованого із застосуванням імунотерапевтичних лікарських засобів протипухлинної дії.

Синдром лізису пухлини. Синдром лізису пухлини (СЛП) – це життєзагрожуючий стан, який може виникнути спонтанно або після хіміо або радіотерапії внаслідок лізису великої кількості пухлинних клітин [4].

Фактори ризику СЛП наведені у табл. 1 [4].

Таблиця 1

Фактори ризику СЛП

Фактори ризику, обумовлені онкопатологією	Фактори ризику, обумовлені особливостями хворого
Тип пухлини та її розміри >10 см	Чоловіча стать
Лейкоцити > 25.000	Вік > 65 років
Лімфома Беркітта, лімфобластна дифузна В-клітинна лімфома	Креатинін перед лікуванням > 123 ммоль
Метастатична хвороба	Сечова кислота перед лікуванням > 446 ммоль/л
Множинне пухлинне навантаження	Гіпотензія, гіповолемія
ЛДГ > 2 разів верхньої межі норми, як прояв швидкопроліферації пухлинних клітин	ХХН
Чутлива до хіміотерапії пухлина	
Медіастинальні метастази	

СЛП класифікується за критеріями Каїра-Бішоп [5] (табл. 2).

Таблиця 2

Критеріальність лабораторного та клінічного СЛП за Каїр-Бішоп

Лабораторний СЛП - метаболічні зміни асоційовані з СЛП без клінічної симптоматики - наявність хоча б 2 параметрів протягом 24 годин	Гіперурикемія (≥ 476 ммоль/л або 25% підвищення від вихідного рівня)
	Гіперкаліємія (≥ 6 ммоль/л або 25% підвищення від вихідного рівня)
	Гіпокальціємія ($\leq 1,75$ ммоль/л або 25% зниження від вихідного рівня) (між 3-7 днем після початку хіміотерапії)
25% зміна від базової величини параметрів протягом 9 днів перед або 7 днів після початку лікування	Фосфати $\geq 1,45$ або 25% підвищення від вихідного рівня
Клінічний СЛП – лабораторний СЛП+дисфункція 1 органу або наявність життєзагрозуючого стану (наприклад аритмії)	Кардіальна дисфункція (аритмії) Дисфункція нирок (креатинін $> 1,5$ разів від N та/або олігурія) Неврологічні прояви (судоми, включаючи тетанію) Раптова смерть

Лізіс пухлинних клітин спричиняє підвищення в крові калію і фосфатів, а розпад білкових структур збільшує концентрацію пуринів, які трансформуються у сечову кислоту [6]. Надмірна екскреція фосфатів призводить до кальцієво-фосфатного нефрокальцинозу і гіпокальціємії [7-10]. Механізми ГПН пов'язані з підвищеним рівнем сечової кислоти також включають вивільнення цитокінів та нефрокальциноз; надмірна концентрація сечової кислоти призводить до внутрішньоканальцевого блоку, запалення і зниження ШКФ [11].

Клінічна маніфестація СЛП може бути як до початку протипухлинного лікування так і через 12-72 години після неї [12]:

- нудота і блювання
- діарея
- анорексія
- прояви гіпергідратації
- синкопи

- застійна серцева недостатність
- летаргія
- гематурія
- порушення ритму
- м'язеві судоми
- тетанія

Високий ризик СЛП спостерігається за наявності ВurKitt лімфоми/лейкемії, гострої лімфобластичної лейкемії (ГЛЛ), дифузної великоклітинної лімфоми (ДВКЛ), гострої мієломної лейкемії (ГМЛ), хронічної лімфоцитарної лімфоми (ХЛЛ), Ходжкінської або агресивної Неходжкінської Т-клітинної лімфоми, пацієнти з лімфоною ліковані венетоклаксом.

За даними [13] перелік пухлини, які асоціюються з високою вірогідністю розвитку СЛП виглядає відповідно даним таблиці 3. Для створення персоналізованого підходу до профілактики СЛП запропонована стратифікація ризиків [14] таблиця 3.

Таблиця 3

Стратифікація онкопацієнтів за вірогідністю розвитку СЛП

Високий ризик >5%	Середній ризик* $\geq 1\% \leq 5\%$	Низький ризик* <1%
ВurKitt лімфома/лейкемія	Рання стадія НХЛ і Т-клітинної лімфоми ЛДГ $> N < 2N$	Неактивна НХЛ, мієлома, хронічна фаза ХЛЛ
ГЛЛ Лейкоцити $\geq 10 \times 10^9$ або ЛДГ ≥ 2 рази N	ГЛЛ Лейкоцити $< 100 \times 10^9$ ЛДГ $\leq 2 \times N$	ГЛЛ Лейкоцити $\leq 50 \times 10^9$
ГМЛ Лейкоцити $\geq 100 \times 10^9$	ГМЛ Лейкоцити $> 25 < 100 \times 10^9$ або ЛДГ $\leq 2 \times N$	ГМЛ Лейкоцити $< 25 \times 10^9$ або ЛДГ $< 2 \times N$
Прогресуюча Неходжкінська лімфома (ПНХЛ) ЛДГ ≥ 2 рази N	ХЛЛ у разі застосування флударобіна, рітуксимаба, леналідоміда або лейкоцити $\geq 50 \times 10^9$	ХЛЛ у разі застосування алкілюючих ЛЗ
ХЛЛ у разі застосування венетоклаксу	Інші онкогематологічні хвороби і солідні пухлини зі швидким темпом проліферації і очікуваною високою чутливістю до терапії	Інші онкогематологічні хвороби і солідні пухлини не класифіковані в групі середнього або високого ризику

Профілактичні заходи для попередження СЛП визначаються наявністю у пацієнта ризиків його розвитку (рис. 2).

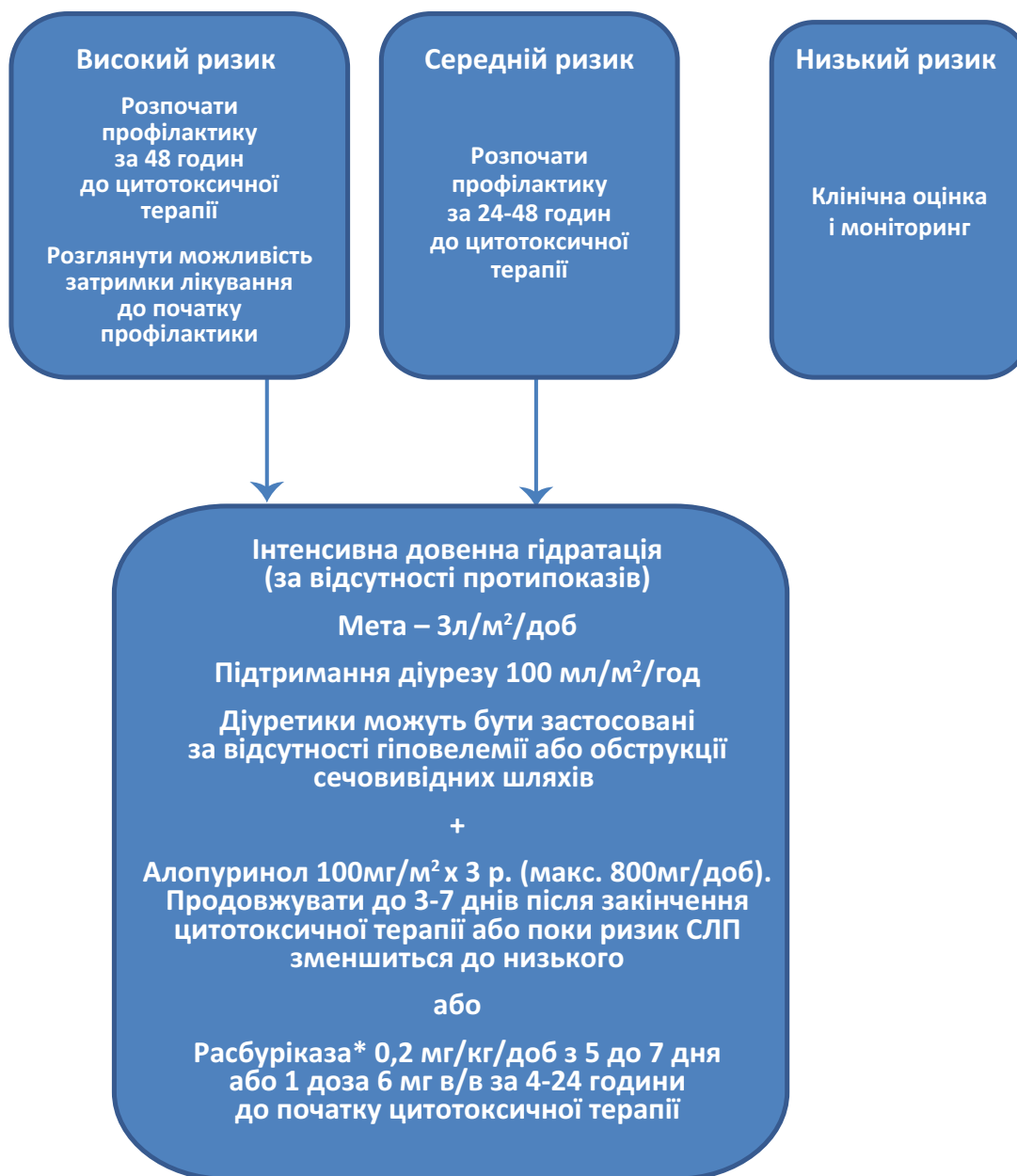


Рис. 2. Профілактика СЛП залежно від групи ризику [12].

Примітки: *перш за все для хворих з ЛСЛП або КСЛП у яких не можливо виконати вище перелічені рекомендації, * розглянути застосування расбурікази, якщо гіперурикемія зберігається на фоні алопуринолу

Для хворих з рівнем сечової кислоти (>8 мг/дл), лікування рекомбінантною уратоксидазою (расбуріказою) рекомендується для швидкого (протягом 24 годин) зниження рівня сечової кислоти. Расбуріказою перетворює сечову кислоту в розчинну сполуку (алантоїн), яка легко виводиться з сечею. Зниження рівня сечової кислоти може покращити перебіг ГПН, хоча дані, що расбуріказою скорочує терміни відновлення функції нирок відсутні. У тих випадках, якщо расбуріказою або недоступна, або протипоказана, слід розглянути доцільність профілактичного гемодіалізу перед хіміотерапією [15].

ГПН, асоційоване з імунотерапією. Інгібітори імунних контрольних точок (ІКТ) драматично покращили лікування раку. Вони прямо інгібують імунні контрольні точки, дозволяючи Т-клітинам залишатися активними та елімінувати ракові клітини. Однак для цих препаратів було описано багато імунно-медійованих побічних реакцій [16], включаючи ІКТ-асоційоване ГПН (ІКТ-ГПН). Більшість ниркових імунно-медійованих побічних реакцій пов'язані із гострим інтерстиціальним нефритом (ГІН) [17].

Велике багатоцентрове ретроспективне дослідження проаналізувало більше 400 випадків пацієнтів із ГПН, пов'язаних із ПКТ [17]. Її порівнювали з контрольною групою хворих, які отримували ПКТ, але ГПН у них не виникло. ПКТ-ГПН сформувалось, в середньому, через 16 тижнів (міжквартильний розмах [МКР] 8-32). Факторами ризику ПКТ-ГПН були застосування інгібіторів протонної помпи, передіснююче зниження еШКФ та наявність екстраренальних імуніопосередкованих побічних ефектів, найчастіше за даними біопсії нирки виявляли ГН (83% пацієнтів). Лікування ПКТ-ГПН стероїдами протягом 14 днів після встановлення діагнозу призводило до підвищення відсотку одужань. Із 121 пацієнта, яким терапію поновили, у 16,5% розвинулося повторне ПКТ-ГПН. Не було встановлено різниці між виживанням пацієнтів, яким поновили лікування, та тих, у яких його не поновлювали [18].

Нещодавній мета-аналіз оцінив вплив ГПН на результати пацієнтів, лікованих ПКТ. Цей мета-аналіз включав 7 досліджень (3767 пацієнтів, які продемонстрували ПКТ-ГПН легкого або середнього ступеня важкості у більшості випадків, хоча його частота складала до 43% для стадії 2 ГПН та до 57% для стадії 3) [19]. Біопсія нирки була виконана у 43% пацієнтів, найчастіше діагностувалося тубулоінтерстиціальне ураження. Наявність та важкість ГПН впливають на смертність від усіх причин, а відсутність відновлення функції нирок було предиктором підвищеної смертності. Раннє встановлення діагнозу ГПН та своєчасний початок лікування можуть покращити клінічний прогноз. Тривалість терапії стероїдами не є чітко визначеною. Одноцентрові та багатоцентрові дані свідчать, що коротший курс стероїдів із швидкою відміною є еквівалентним до більш тривалого курсу лікування стероїдами при ПКТ-ГПН [20, 21].

Поєднання ПКТ з стандартною хіміотерапією покращило загальне виживання та виживання без прогресування у пацієнтів із метастатичним непліскоклітинним недрібноклітинним раком легень незалежно від експресії апоптоз-ліганд1 [21]. Ризик ГПН був підвищеним у хворих, які отримують комбіновану терапію, таку як потрійна терапія пембролізумабом, пеметрекседом та платиною. Нещодавно опубліковані дані продемонстрували, що обидві групи (монотерапії та потрійної терапії) мали однаковий розподіл важкості ГПН. Однак, ГПН раніше розвивалося на потрійній терапії (105 проти 202 діб). Біопсійні дані продемонстрували тубулярне та інтерстиціальне ураження частіше, ніж тільки ГН [22]. Деякі дослідження підтвердили безпечність застосування ПКТ у пацієнтів із ТХХН, тому що частота імуні-пов'язаних побічних ефектів у них не відрізнялася від такої в загальній популяції. Це, очевидно, пов'язано із головним механізмом кліренса ПКТ – через протеолітичний катаболізм та рецептор-медіований ендцитоз [23-26].

В ідеалі, неінвазивний тест – предиктор пов'язаних із нирками побічних ефектів – може стати важливим для цих пацієнтів. Нещодавнє дослідження Isik et al. визначило роль звичайних доступних лабораторних тестів, таких як С-реактивний протеїн та ретинол-зв'язуючий протеїн сечі, як предикторів ПКТ-ГПН [27]. Підвищений С-реактивний білок із підвищеним ретинол-зв'язуючим протеїном сечі успішно ідентифікували хворих на ПКТ-ГПН. Ще новітніше дослідження продемонструвало, що рівень розчинного рецептора до інтерлейкіна-2 в периферичній крові був достовірно вищим у пацієнтів із ПКТ-пов'язаним нефритом порівняно із ПКТ-лікованими хворими контрольною групою та пацієнтами із гемодинамічним ГПН [28]. Рівень розчинного рецептора до інтерлейкіна-2 в периферичній крові в 1,75 разів вище верхньої межі норми був високо діагностично цінним у разі ПКТ ГН (площа під кривою - area under the curve [AUC] >96%) порівняно з ПКТ-лікованими пацієнтами або хворими контрольною групою з гемодинамічним ГПН. Встановлені за допомогою флоуцитометричного аналізу периферичної крові низька абсолютна кількість CD8+ Т клітин, CD45RA+CD8+ Т клітин, CD27+ В клітин пам'яті та експансія плазмобластів були яскравими рисами ПКТ ГН порівняно з ПКТ-лікованими пацієнтами контрольною групою. Ще одним обнадійливим параметром є рівень ФНП- α в сечі, оскільки його рівень був достовірно підвищеним при ПКТ ГН порівняно з ГПН іншої етіології [29]. ФНП- α у сполученні із специфічною Т-клітинною відповіддю беруть участь в ПКТ-ГПН та можуть потенційно слугувати мішенями для терапевтичної інтервенції, як і потенційні біомаркери.

КТ та позитронна емісійна томографія, були оцінені в одноцентровому дослідженні великої когорти хворих [30]. Білатеральне збільшення розмірів нирок, структурні зміни навколонирикової тканини, та білатеральні клиноподібні гіпоехогенні кортикальні ділянки можуть спостерігатися у разі ПКТ-пов'язаного ГН. На позитронно-емісійній томографії-КТ спостерігається дифузне підвищення поглинання радіоактивної речовини корковою речовиною та зниження радіоактивної активності в мисковій системі [31].

Новітні таргетні лікарські засоби можуть викликати псевдо-ГПН [32]. Три класи лікарських засобів (ЛЗ), – інгібітори тирозинкінази, інгібітори поліадеозин-діфосфат-рібозо-полімерази та інгібітори циклін-залежних кіназ 4 і 6, пов'язують із псевдо-ГПН (асимптомним підвищенням рівня креатиніну сироватки [SCr]) [33]. Глибинні механізми псевдо-ГПН асоціюються із інгібіцією ниркових транспортерів, таких як органічний катіон-транспортер-2, мультипрепарат- та токсин-екструзія-2, мультипрепарат- та токсин-екструзія-2Л [32], які призводять до зворотного підвищення SCr [34–37]. Однак, підтверджені біопсією випадки го-

строго пошкодження каналців були описані у разі застосування інгібіторів циклін-залежних кіназ 4 і 6 [38].

Диференціювання “псевдо-ГПН” від істинного ГПН може бути проблемним. Одночасне визна-

чення SCr, ниркового кліренсу іоталамату та/або еШКФ на основі рівня цистатину С можуть допомогти в диференційній діагностиці [39]. В таблиці 4 подані нефротоксичні ефекти стандартної хіміотерапії та лікування новітніми антираковими ЛЗ.

Таблиця 4

Нефротоксичні ефекти імунотерапевтичних ЛЗ

Клас ЛЗ	Назва ЛЗ	Механізм ураження	Нефротоксичні прояви
Терапія CAR-T	Аксикабтаген, цілолеуцель, ідекаптаджен віклеуцель, брексукаптаджен аутолеуцель, тізадженлеклеуцель	Системний гіперзапальний стан, ішемічне ураження	ГПН, гемодинамічне медіоване ГПН
Інгібітор ЦТЛАП 4	Іпілімуаб, тремелімуаб	Ураження каналців, ендотеліальне ураження, ураження подоцитів	ГТІН, ГПН, ХМЗ, люпус-подібний ГН, некротизуючий ГН, ТМА
Інгібітори PD-1	Пембролізуаб, цеміплімаб, ніволумаб	Ураження каналців, ендотеліальне ураження, ураження подоцитів	ГТІН, ГПН, ХМЗ, IgA нефропатія, ФСГС, некротизуючий ГН, амілоїдоз, імунокмплексно-медіований ГН
Інгібітор PDL-1	Атезолізуаб, авелумаб, дурвалумаб,	Ураження каналців	ГТІН, ГПН

Примітки: АТФ – аденозин-5-трифосфат; ГН – гостре тубулярне пошкодження нирок; ННЦД – нефрогенний нецукровий діабет; ТМА – тромботична мікроангіопатія; АГ, артеріальна гіпертензія; БТК – Брун-тирозинкіназа; СНЕАДГ – синдром неадекватної екскреції антидіуретичного гормону; СЕФР – судинний ендотеліальний фактор росту; ГТІН – гострий тубулоінтерстиціальний нефрит; ФСГС – фокально-мезантарний гломерулосклероз; КРГПК ABL-1 – кластерний регіональний ген протеїнкінази ABL-1; BRAF – рото-онкоген B-Raf; GBCL-2 – ген В-клітинної лімфоми -; СЛП – синдром лізису пухлин; АЛК, анапластична лімфомна кіназа; ЦЗК -4/6 - циклін-залежна кіназа 4/6; МАТЕ – екструзія мультипрепаратів та токсинів; ПАРП – полі-АДФ-рібозо-полімераза; МЕТ – мезенхімально-епітеліальний танзит; РЕФР-рецепторепідермального фактора росту; ДЗК – дистальні звивисті каналці; mTOR-mammalian target of rapamycin – савцевамішень рапаміцину; ЕПЕ-1, -eЕПЕ-1г протеїне ЕПЕ-1rtin 1; CAR-T, хімічний антиген-рецептор Т клітин; ЦТЛАП 4, цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований протеїн 4; ХМЗ – хвороба мінімальних змін; PD-1, апоптозний протеїн 1; ФСГС – фокально-сегментарний гломерулосклероз; PDL-1 – апоптозний ліганд-1; ЕСРК – екстрацелюлярна сигнал-регульована кіназа.

Таким чином, встановлення наявності ГПН, індукованого імунотерапевтичними лікарськими засобами є основою вибору тактики лікування. У свою чергу тактика лікування визначається морфологічною основою ГПН (тубуло-інтерстиці-

альний нефрит, кортикальний некроз) та стадією ГПН.

Лікування має бути персоналізованим; його об'єм визначає мультидисциплінарна група (онколог, нефролог, інтенсivist) чи онконефролог.

Література (References):

1. Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):727-736. doi: 10.1093/jnci/djy167.
2. Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, Zafrani L, Venot M, Teixeira L, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumours. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):1997-2005. doi: 10.1093/ndt/gfy051.
3. Libório AB, Abreu KL, Silva GB Jr, Lima RS, Barreto AG, Barbosa OA, et al. Predicting hospital mortality in critically ill cancer patients according to acute kidney injury severity. *Oncology.* 2011;80(3-4):160-6. doi: 10.1159/000329042.
4. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther.* 2017;10:597-605. doi: 10.2147/OTT.S103864.

5. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012;188(1):51-7. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
6. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):929-37. doi: 10.1515/cclm-2015-0994.
7. Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ, Jacobsen S, Chang A, Landman J, Kalantar-Zadeh K. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(3):135-45. doi: 10.1038/nrneph.2013.273.
8. Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, et al. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):70-83. doi: 10.1093/ckj/sfaa127.
9. Madore F. Plasmapheresis in cast nephropathy: yes or no? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(2):177-82. doi: 10.1097/MNH.000000000000101.
10. Markowitz GS, Bombardieri AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1291-9. doi: 10.2215/CJN.00860115.
11. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(9):796-804. doi: 10.1097/MCG.0000000000000880.
12. Body JJ, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1639-1649. doi: 10.1007/s00520-016-3543-1.
13. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy.* 2014;34(5):427-39. doi: 10.1002/phar.1360.
14. Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. Estimation of Kidney Function in Oncology: Implications for Anticancer Drug Selection and Dosing. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):587-595. doi: 10.2215/CJN.11721018.
15. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022;10(5):1012. doi: 10.3390/biomedicines10051012.
16. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435-446. doi: 10.1681/ASN.2019070676.
17. Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Med.* 2021;3(6):1074-1081. doi: 10.1016/j.xkme.2021.08.008.
18. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al; ICPi-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2021;9(10):e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467.
19. Bonilla M, Gudsoorkar P, Wanchoo R, Herrmann SM, Jhaveri KD. Onconephrology 2022: An Update. *Kidney360.* 2023;4(2):258-271. doi: 10.34067/KID.0001582022.
20. Kanbay M, Copur S, Siritopol D, Yildiz AB, Berkkkan M, Papa R, et al. The association between acute kidney injury and outcomes in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2022;16(5):817-826. doi: 10.1093/ckj/sfac194.
21. Lee MD, Seethapathy H, Strohhahn IA, Zhao SH, Boland GM, Fadden R, et al. Rapid corticosteroid taper versus standard of care for immune checkpoint inhibitor induced nephritis: a single-center retrospective cohort study. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4):e002292. doi: 10.1136/jitc-2020-002292.
22. Gupta S, Garcia-Carro C, Prosek JM, Glezerman I, Herrmann SM, Garcia P, et al; ICPi-AKI Consortium Investigators. Shorter versus longer corticosteroid duration and recurrent immune checkpoint inhibitor-associated AKI. *J Immunother Cancer.* 2022;10(9):e005646. doi: 10.1136/jitc-2022-005646.
23. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
24. Gupta S, Strohhahn IA, Wang Q, Hanna PE, Seethapathy R, Prosek JM, et al; ICPi-AKI Consortium. Acute kidney injury in patients receiving pembrolizumab combination therapy versus pembrolizumab monotherapy for advanced lung cancer. *Kidney Int.* 2022;102(4):930-935. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.019.
25. Kitchlu A, Jhaveri KD, Sprangers B, Yanagita M, Wanchoo R. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. *Clin Kidney J.* 2021;14(9):2012-2022. doi: 10.1093/ckj/sfab090.
26. Hirsch JS, Wanchoo R, Ng JH, Khanin Y, Jhaveri KD. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in End Stage Kidney Disease Patients, Single Center Experience and Review of the Literature. *Kidney360.* 2020;1(5):399-402. doi: 10.34067/KID.0000422020.

27. Centanni M, Moes DJAR, Troc niz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):835-857. doi: 10.1007/s40262-019-00748-2.
28. Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S, et al. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):1022-1031. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.013.
29. Sise ME, Wang Q, Seethapathy H, Moreno D, Harden D, Smith RN, et al. Soluble and cell-based markers of immune checkpoint inhibitor-associated nephritis. *J Immunother Cancer.* 2023;11(1):e006222. doi: 10.1136/jitc-2022-006222.
30. Farooqui N, Zaidi M, Vaughan L, McKee TD, Ahsan E, Pavelko KD, et al. Cytokines and Immune Cell Phenotype in Acute Kidney Injury Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Kidney Int Rep.* 2022;8(3):628-641. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.020.
31. Awiwi MO, Abudayyeh A, Abdel-Wahab N, Diab A, Gjoni M, Xu G, Vikram R, et al. Imaging features of immune checkpoint inhibitor-related nephritis with clinical correlation: a retrospective series of biopsy-proven cases. *Eur Radiol.* 2023;33(3):2227-2238. doi: 10.1007/s00330-022-09158-8.
32. Mohan A, Herrmann SM. Capmatinib-Induced Pseudo-Acute Kidney Injury: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(1):120-124. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.009.
33. Chappell JC, Turner PK, Pak YA, Bacon J, Chiang AY, Royalty J, et al. Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1187-1195. doi: 10.1002/cpt.1296.
34. Bruin MAC, Korse CM, van Wijnen B, de Jong VMT, Linn SC, van Triest B, et al. A real or apparent decrease in glomerular filtration rate in patients using olaparib? *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(2):179-188. doi: 10.1007/s00228-020-03070-0.
35. Zibetti Dal Molin G, Westin SN, Msaouel P, Gomes LM, Dickens A, Coleman RL. Discrepancy in calculated and measured glomerular filtration rates in patients treated with PARP inhibitors. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(1):89-93. doi: 10.1136/ijgc-2019-000714.
36. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
37. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
38. Gupta S, Caza T, Herrmann SM, Sakhiya VC, Jhaveri KD. Clinicopathologic Features of Acute Kidney Injury Associated With CDK4/6 Inhibitors. *Kidney Int Rep.* 2021;7(3):618-623. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.033.
39. Gulturk I, Yilmaz M, Ozmen A, Tacar SY, Erdal GS, Tural D. Ribociclib induced acute kidney injury: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(8):2023-2026. doi: 10.1177/10781552211007202.

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

Ключові слова. Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за 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. Автори можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не її авторами.

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

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

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

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

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела 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.

