

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- THROMBOLYSIS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN EARLY POST-RENAL TRANSPLANT PERIOD – A CASE REPORT**
V.K.B. Bandi, M.S. Shekar, R.E. Elumalai, V.M. Mamidi, V.K.M. Makkena (India) 3
- РЕЦИДИВНИЙ ТРОМБОЗ АРТЕРІО-ВЕНОЗНОЇ ФІСТУЛИ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ МУТАЦІЙ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ – КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**
І.А. Палієнко, О.В. Карпенко, М.О. Маласаєв, Ю.В. Миколаєнко (Україна) 7

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- SERUM S100P AND C4D PROTEINS AS MARKERS FOR ACTIVE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS EGYPTIAN PATIENTS**
Mahmoud M. Elnokeety, Noha Khalil, and Ahmed Fayed (Egypt) 13
- MODIFICATION OF FAST TRACK SURGERY DURING PARTIAL NEPHRECTOMY**
Voylenko O.A., Pikul M.V., Semko S.L., Stakhovskiy O.E., Hrechko B.O., Tymoshenko A.V., Koshel D.O., Kononenko O.A., Vitruk Iu.V., Stakhovskiy E.O. (Ukraine) 24
- OXIDATIVE STRESS AS THE BRIDGE BETWEEN DYSLIPIDEMIA AND PERITONEAL ULTRAFILTRATION FAILURE: A BI-CENTER CROSS-SECTIONAL STUDY**
N. Stepanova, L. Korol, O. Burdeyna, A. Rysyev, V. Filonov, I. Poperechny (Ukraine) 34
- ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ОЦІНКА ЧАСТОТИ ТА РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСОВАНОВОГО ЛІКУВАННЯ МІНЕРАЛЬНО-КІСТКОВИХ РОЗЛАДІВ: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ІСТОРИЧНИМ КОНТРОЛЕМ**
М.Л. Анкін, Т.М. Петрик, С.Л. Дудар, В.О. Ладика (Україна) 46
- УКРАЇНА: ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ - РЕТРОСПЕКТИВА І ПРИОРИТЕТИ**
С. П. Фоміна, О. В. Лавренчук, І. В. Багдасарова, Н. О. Волошина (Україна) 54
- ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ ТА КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**
І.О. Дудар, О.М. Лобода, І.М. Шіфріс, Ю.І. Гончар (Україна) 66
- MYELOPEROXIDASE/PARAOXONASE RATIO AS A PROGNOSTIC MARKER FOR POST-COVID SYNDROME IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS: A CROSS-SECTIONAL COHORT STUDY**
L. Korol, N. Stepanova, O. Popova, N. Malashevskaya, V. Vasylchenko, T. Ostapenko, A. Rysyev, M. Kolesnyk (Ukraine) 78

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- PRESCRIBING PATTERNS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**
O. Chernatska (Ukraine) 86

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 92



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

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (80) 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

Дріянська Вікторія Євгенівна

Дудар Ірина Олексіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Король Леся Вікторівна

Лісовий Володимир Миколайович

Мартинюк Лілія Петрівна

Сагалевич Андрій Ігорович

Стаховський Едуард Олександрович

Фоміна Світлана Петрівна

R.T. Krediet

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 № 6 від 01.11.2023 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 10.11.2023. Підписано до друку 28.11.2023
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 12,5. Замовлення № 281123

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**
 **ISSN 2616-7352**

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

№ 4 (80) 2023

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief: Mykola Kolesnyk
Deputy Editor: Natalia Stepanova
Executive secretary: Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Nadiia Demikhova	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 № 6 dated November 01, 2023).

Edition 500 copies

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

Put in a set on November 10, 2023. **Signed to print** November 28, 2023.
Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 12,5. Order № 281123

Print Ltd “Poligraf plus”

Certificate of entry into the State Register of publishing entities №. 5041 (DK series) dated January 26, 2016.
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in the original language
(Ukrainian 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

V.K.B. Bandi, M.S. Shekar, R.E. Elumalai, V.M. Mamidi,
V.K.M. Makkena

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.01

Thrombolysis for acute myocardial infarction in early post-renal transplant period: A case report

Sri Ramachandra Medical College, Chennai, India

Citation:

Bandi VKB, Shekar MS, Elumalai RE, Mamidi VM, Makkena VKM. Thrombolysis for acute myocardial infarction in early post-renal transplant period: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.01.

Article history:

Received August 03, 2023,

Received in revised form
August 22, 2023

Accepted August 23, 2023

Abstract. Cardiovascular disease is a major contributor to morbidity and has become the leading cause of death among renal transplant patients. This paper presents a case of acute myocardial infarction occurring three weeks after a renal transplant. A 45-year-old male recipient experienced acute chest pain, hypotension, and atrial fibrillation, leading to a diagnosis of inferior-posterior wall myocardial infarction. Thrombolysis with Tenectapase was administered, resulting in the development of a perinephric hematoma six hours later. The patient underwent transfusions and pigtail drainage of the hematoma. Following hematoma resolution, the pigtail catheter was removed, and the patient was started on dual anti-platelets. Upon discharge, the patient exhibited stable renal function. In conclusion, thrombolysis in the early post-transplant period poses significant risks. This case highlights the use of thrombolytic therapy during this period and the successful management of associated complications.

Keywords: myocardial infarction, renal transplant, thrombolysis.

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

© V.K.B. Bandi, M.S. Shekar, R.E. Elumalai, V.M. Mamidi, V.K.M. Makkena, 2023.

Correspondence should be addressed to Varun Kumar Bandi: varun.vims@gmail.com



© В.К.Б. Банді, М.С. Шекар, Р.Є. Елумалай, В.М. Маміді, В.К.М. Маккена, 2023

УДК: 616.127-005.8-036.11:616.61-089.843

В.К.Б. Банді, М.С. Шекар, Р.Є. Елумалай, В.М. Маміді, В.К.М. Маккена

Тромболізис в ранньому посттрансплантаційному періоді у пацієнта з гострим інфарктом міокарда: клінічний випадок

Медичний коледж Шрі Рамачандра, Ченнаї, Індія.

Резюме. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності пацієнтів після трансплантації нирки. У цій статті представлено випадок гострого інфаркту міокарда, який стався через три тижні після трансплантації нирки. У 45-річного чоловіка-реципієнта виник гострий біль у грудній клітці, артеріальна гіпотензія та фібриляція передсердь, було діагностовано інфаркт міокарда нижньої та задньої стінки. Пацієнту проведено тромболізис тенектаплазою, що призвело до розвитку навколонирикової гематоми через шість годин. Після розршення гематоми на фоні її дренування та гемотрансфузій пацієнту призначено подвійну антиагрегантну терапію. Виписаний зі стаціонару зі стабільною функцією нирок. На закінчення, тромболізис в ранньому посттрансплантаційному періоді становить значні ризики. Цей випадок підкреслює можливість застосування тромболітичної терапії протягом цього періоду та успішне лікування супутніх ускладнень.

Ключові слова: інфаркт міокарда, трансплантація нирки, тромболізис.

Introduction. Cardiovascular disease is a significant cause of morbidity and is now the leading cause of death in patients with renal transplants [1, 2] and, consequently, one of the leading causes of renal allograft failure [3]. Diabetic renal transplant recipients have a 3-5 times higher risk of cardiovascular disease than non-diabetic recipients [4]. End-stage kidney disease confers a higher risk of developing cardiovascular disease (CVD) because of the well-known “traditional” risk factors [5], as also the non-traditional factors such as oxidative stress, hyper-homocysteinemia, calcium-phosphate derangement, and others. Candidate risk factors for post-transplant myocardial infarction (PTMI) include characteristics of the recipient, the kidney donor, transplantation management, and transplant course. Time on dialysis before transplantation [6], donor history of hypertension [7], immunosuppressive regimen [8], quality of allograft function [9], and post-transplantation diabetes [10, 11] are also implicated as mediators of cardiovascular risk in this population. However, managing acute myocardial infarction (MI) in the post-transplant period remains challenging. Herein, we report a case of a patient who underwent deceased donor renal transplantation (DDRT) and developed AMI three weeks post-transplant.

Case Report. A 45-year-old man presented with sudden onset left-sided chest pain associated with vomiting and diaphoresis. He was a known case of Type 2 Diabetes Mellitus and hypertension. He was diagnosed with chronic kidney disease two years back when he was initiated on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

His cardiac function was evaluated three months before admission and found normal with left ventricular systolic ejection function (LVSEF) of 63%, normal treadmill test, and a normal myocardial perfusion – single photon emission computed tomography (SPECT) scan. In addition, a repeat electrocardiogram and echocardiography were found to be normal before the transplant. He underwent a Deceased Donor Renal Transplant (DDRT) three weeks before admission, with Basiliximab induction and triple immunosuppression protocol (Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, and Prednisolone). He had no postoperative complications and was discharged in two weeks with a creatinine of 0.7mg/dl.

On examination, he had a pulse rate of 110/min, irregularly irregular, with a blood pressure (BP) of 90/60 mmHg and a pulse deficit of 19/min. Systemic examination revealed signs of atrial fibrillation, and the transplanted kidney was palpable in the right iliac fossa, non-tender with a clean and healed surgical wound.

ECG was done, which revealed tachycardia, Atrial fibrillation (AF), and ST elevation in leads II, III, aVf, and in the chest leads v4-v6, with ST depression in leads I, aVL, and v2. In addition, a 2D-Echocardiogram showed concentric left ventricular hypertrophy, trivial mitral and tricuspid regurgitation, normal pulmonary artery pressure, and hypokinesia of the inferior-posterior wall with a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55%.

The options of bypass grafting surgery, primary angioplasty, or thrombolysis were discussed with the cardiologists and attendants. After a multi-disciplinary discussion, the patient was planned for thrombolysis. Thrombolysis with Tenecteplase was administered on 13/07/2015, within 90 min of the onset of chest pain. There were no complications during thrombolysis, BP reverted to normal, and sinus rhythm was restored. There was also a partial resolution of ST elevation on the ECG.

Varun Kumar Bandi
varun.vims@gmail.com

However, the investigations showed a drop in hemoglobin from 11g/dl to 9g/dl at 6 hours post-thrombolysis. An ultrasound (USG) of the abdomen and

pelvis was performed, which showed a perinephric collection measuring 8.7x5.6x8.6 cm (approx 220 ml), suggestive of a hematoma (Fig. 1).

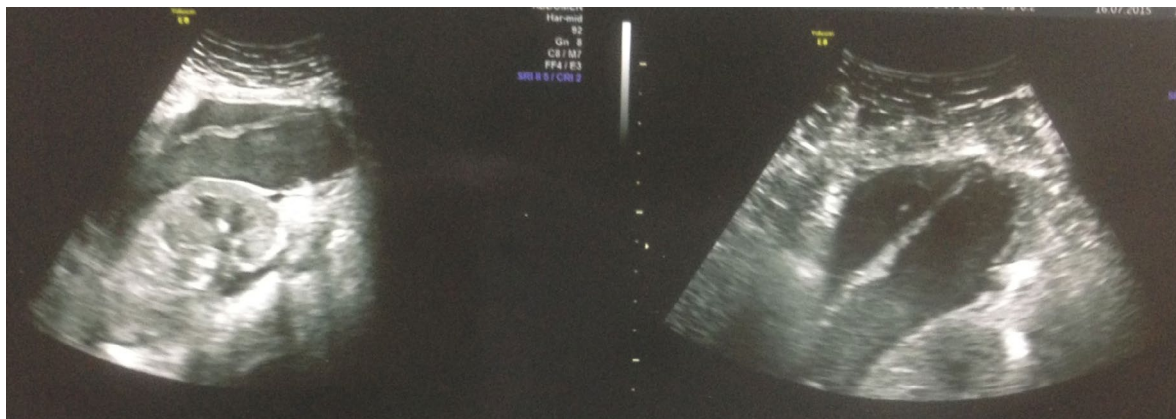


Fig. 1. Ultrasound showing collection around the transplanted kidney (a) with thin septations (b).

A repeat USG abdomen and pelvis 14 hours later showed an increasing hematoma size with a collection measuring 11x5.5x11 cm (approx 354 ml) and moderate hydronephrosis (HUN) of the transplanted kidney. His hemoglobin decreased to 6.8 g/dl, and serum creatinine increased from 0.8 to 1.5 mg/dl.

Given the increasing hematoma and HUN, a USG-guided 10F pigtail catheter was inserted in the peri-nephric collection, and about 1600ml of hemorrhagic fluid was aspirated. He was transfused two units of packed red cells. There was no BP drop, and hemoglobin stabilized around 10.8mg/dl. Pigtail drainage decreased gradually to about 30ml by day 3. Repeat USG on day 5 showed a collection of size 4.5x1.5x4.7 cm in the perinephric region, with no HUN. Pigtail drainage ceased, the catheter was removed on day 8 with USG showing no collection, and serum creatinine decreased to 0.7mg/dl with a hemoglobin of 11.2mg/dl. He was started on dual anti-platelets (aspirin and clopidogrel) on day 11 and discharged on day 13 with no further bleeding manifestations, stable renal function, and an LVEF of 59%.

Discussion. The risk of CVD in renal transplant recipients is being increasingly appreciated [12]. However, evidence-based data on the appropriate therapy and the benefits of primary or secondary prevention in such patients is not yet adequate to formulate a guideline [13]. The increasing awareness also raises the issue of whether such a cohort of patients has a different pathophysiological basis for CVD compared to the general population [13]. There is an increasing need for cardiovascular outcome studies in renal transplant recipients. Still, the generalized applicability of the outcomes of such studies is hampered by the size of the sample population. Previous studies have reported aggressive surgical and revascularization attempts in the early post-transplant period, but they could not be employed in our case due to logistic difficulties.

The above case illustrates a few key issues. Firstly, CKD patients may have advanced cardiac disease by the time they are allotted a deceased donor kidney, irrespective of the previous clinical or investigative features. Secondly, pre-operative investigations, especially non-invasive assessment, may not accurately predict the post-transplant CVD risk in diabetic CKD patients. Thirdly, non-surgical revascularization procedures may have an outcome like the non-renal population but are associated with increased risks. Finally, with the increasing awareness of the risk of CVD in the post-transplant period, the ideal time for initiating a preventive approach is during the early stages of CKD rather than during the post-transplant period. The increased evaluation of CVD risk factors and their adequate management with the use of anti-hypertensives, statins, etc., will contribute to improved survival of the transplant population, as much as the advances in immunosuppression.

Conclusion. Our patient represents a case of severe cardiovascular complication in the early post-transplant period. A detailed assessment of the coronary arteries is essential in high-risk patients, especially diabetic CKDs. There is an unmet need to develop reliable risk estimates for CVD in the post-transplant population [14]. Thrombolysis in the early post-transplant period is considered a very high-risk procedure and is associated with significant risks. Our case illustrates the use of thrombolytic therapy in the early post-op period and the successful management of the attendant complications.

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

Sources of funding: None.

The authors' contributions.

V.K.B. Bandi: data acquisition, data analysis/interpretation, manuscript writing ;

M.S. Shekar: conceptualization, supervision, manuscript review;

R.E. Elumalai: conceptualization, supervision, manuscript review;

V.M. Mamidi: data acquisition, data analysis/interpretation;

V.K.M. Makkena data acquisition, data analysis/interpretation.

References:

1. Sertić Z, Letilović T, Kanižaj TF, Knotek M, Hadžibegović I, Starovečki I, et al. Cardiovascular mortality in liver and kidney transplant recipients: A retrospective analysis from a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e26019. doi:10.1097/MD.00000000000026019.
2. Aakhus S, Dahl K, Wideroe T. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Transplant Recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:648–654. doi:10.1093/ndt/14.3.648.
3. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Turfveson G, Person Nh, Lundgren G. Ischemic Heart Disease-Major Cause of Death and Graft Loss After Renal Transplantation In Scandinavia. *Transplantation*. 1995; 60: 451–457. doi:10.1097/00007890-199509000-00008.
4. Rao VK. Posttransplant medical complications. *Surg Clin North Am*. 1998; 78: 113–132. doi:10.1016/s0039-6109(05)70638-1.
5. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknayan G, Foley RN, Kasiske BL Jr, et al. Controlling The Epidemic Of Cardiovascular Disease In Chronic Renal Disease: What Do We Know? What Do We Need To Learn? Where Do We Go From Here? National Kidney Foundation Task Force On Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32: 853–906. doi:10.1016/s0272-6386(98)70145-3.
6. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk Factors For Late Kidney Allograft Failure. *Kidney Int*. 2002; 62: 1848–1854. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00612.x.
7. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular Disease After Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 158–165. doi:10.1681/ASN.V71158.
8. Kramer BK, Zulke C, Kammerl MC, Schmidt C, Hengstenberg C, Fischeder M, Marienhagen J. Cardiovascular Risk Factors And Estimated Risk For CAD In A Randomized Trial Comparing Calcineurin Inhibitors In Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3: 982–987. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00156.x.
9. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B. Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine Therapy Is Associated With A Significant Protection Against Long-Term Renal Allograft Function Deterioration. *Transplantation*. 2003; 75: 1341–1346. doi:10.1097/01.TP.0000062833.14843.4B.
10. Moore R, Boucher A, Carter J, Kim SJ, Kiberd B, Loertscher R, et al. Diabetes Mellitus In Transplantation: 2002 Consensus Guidelines. *Transplant Proc*. 2003; 35: 1265–1270. doi:10.1016/s0041-1345(03)00434-2.
11. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient Survival After Renal Transplantation: IV. Impact Of Post-Transplant Diabetes. *Kidney Int*. 2002; 62:1440–1446. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid582.x.
12. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol*. 2019;32(3):389–399. doi: 10.1007/s40620-018-0549-4.
13. Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischaemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 269–277. doi:10.1093/ndt/15.2.269.
14. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001; 286: 180–187. doi:10.1001/jama.286.2.180.



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

I.A. Paliienko¹, O.V. Karpenko¹, M.O. Malasayev²,
Y.V. Mykolaenko²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.02

Recurrent arteriovenous fistula thrombosis: The role of genetic mutations and hyperhomocysteinemia – a clinical case

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis, Kyiv Ukraine

Citation:

Paliienko IA, Karpenko OV, Malasayev MO, Mykolaenko YV. Recurrent arteriovenous fistula thrombosis: The role of genetic mutations and hyperhomocysteinemia – a clinical case. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):7-12. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.02.

Abstract. *Thrombophilia denotes an increased predisposition to the formation of blood clots within blood vessels, stemming from genetic or acquired abnormalities in the hemostasis system. The challenge of establishing durable vascular access for hemodialysis in patients is compounded by various detrimental factors affecting the vascular wall, with vascular wall remodeling and hemostasis system disruptions being paramount among them. This clinical case report outlines our findings in a rare instance of recurrent thrombosis in an arteriovenous fistula.*

The objective of this study is to present a clinical case involving repeated arteriovenous fistula thrombosis in a patient with chronic kidney disease, exacerbated by a confluence of hyperhomocysteinemia and mutations in hemostasis-related genes: F13A1 (103G>T) (heterozygous carrier of blood coagulation factor XIII), FGB-fibrinogen (455G>A) (heterozygous carrier of coagulation factor I), and Serpin1 (PAI-1) (675 5G>4G) (homozygous carrier of tissue plasminogen activator antagonist). Additionally, we aim to illustrate the diagnostic exploration for coagulopathy causes in cases of chronic recurrent thrombosis, emphasizing the importance of utilizing modern genetic tests for diagnosing thrombophilias and urging healthcare professionals to consider these advanced diagnostic possibilities.

Keywords: *chronic kidney disease, arterio-venous fistula, coagulopathy, thrombophilia, genetic analysis.*

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

© I.A. Paliienko, O.V. Karpenko, M.O. Malasayev, Y.V. Mykolaenko, 2023.

Correspondence should be addressed to Olena Karpenko: karpenko05.12@ukr.net

Article history:

Received October 07, 2023,

Received in revised form
October 26, 2023

Accepted October 28, 2023



© Палієнко І. А., Карпенко О. В., Маласаєв М. О., Миколаєнко Ю. В., 2023

УДК: 616.61-036.12-08:616.151.5

І.А. Палієнко¹, О.В. Карпенко¹, М.О. Маласаєв², Ю.В. Миколаєнко²

Рецидивний тромбоз артеріо-венозної фістули: роль генетичних мутацій та гіпергомоцистемії — клінічний випадок

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ Україна

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

Резюме. Тромбофілія — підвищена схильність до утворення тромбів у кровоносних судинах внаслідок генетичних або набутих дефектів системи гемостазу. Проблема ефективності постійного судинного доступу у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД), зумовлена низкою несприятливих факторів на стан судинної стінки, серед яких провідне місце займають ремоделювання судинної стінки та порушення системи гемостазу. У цій статті ми представляємо результати клінічного випадку пацієнта з рецидивним тромбозом артеріо-венозної фістули (АВФ). Мета роботи — повідомити про клінічний випадок рецидивного тромбозу АВФ у хворого на хронічну хворобу нирок (ХХН) на тлі поєднання гіпергомоцистемії та мутацій генів системи гемостазу: *F13A1* (103G>T) (фактор XIII згортання крові — гетерозиготний носій), *FGB*-фібриноген (455G >A) (фактор згортання крові I — гетерозиготний носій), *Serp11*(PAI-1) (675 5G>4G) (антагоніст тканинного активатора плазміногену — гомозиготний носій). Робота демонструє діагностичний пошук причин коагулопатії при хронічних рецидивних тромбозах та привертає увагу лікарів до сучасних можливостей діагностики тромбофілій за допомогою генетичних тестів.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріо-венозна фістула, коагулопатія, тромбофілія, генетичний аналіз.

Вступ. Тромбофілія — це підвищена схильність до розвитку тромбів у кровоносних судинах внаслідок генетичних або набутих дефектів системи гемостазу [1, 2]. Серед методів замісної ниркової терапії на сьогоднішній день переважає ГД, а АВФ визначена як найкращий та оптимальний судинний доступ для проведення ГД [2, 3]. Проблемним питанням є те, що при застосуванні АВФ виникає багато ускладнень, в основному пов'язаних із тромбозом, коли не тільки факт венепункції може виступати тригерним фактором тромбозу. Проблема ефективності постійного судинного доступу у пацієнта, який лікується ГД обумовлена низкою несприятливих факторів на стан судинної стінки, серед яких провідне місце займають ремоделювання судинної стінки та порушення системи гемостазу. Тому ідентифікація факторів ризику тромбоутворення може призвести до своєчасної оцінки стану постійного судинного доступу та оптимізації антитромботичної терапії [1].

Для хронічної уремії притаманний дисбаланс в системі гемостазу як за рахунок клітинної ланки гемостазу — підвищення прокоагуляційного потенціалу тромбоцитів, так і плазменних факторів згортання крові — збільшення рівнів фібриногену, тканинного фактора, факторів XIIa, VIIa, D-димерів, протромбінового фрагмента, активування комп-

лексу протеїну C, комплексу тромбін-антитромбін, зниження активності антитромбіну [2].

Ризик тромбозів судинного доступу, окрім коагулопатії, може бути обумовлений рядом факторів — нестабільністю артеріального тиску (АТ) (епізоди гіпотензії як під час сеансу ГД, так і в міждіалізний період, висока частота ортостатичної гіпотензії у пацієнтів на ХХН), процесом ультрафільтрації (що може стати причиною згущення крові та зниження АТ), часте травмування судинної стінки з активізацією тромботичних процесів (пункція вен для проведення процедури ГД), використанням еритропоєтинів (можливі коливання гематокриту з тенденцією до згущення крові), хронічною ендотеліальною дисфункцією та зміною функціональних властивостей тромбоцитів (тромбоцитопатії на тлі хронічної інтоксикації).

Слід також зазначити вплив на тромбоутворення запалення судин у хворих з вторинними ураженнями нирок, зокрема, у хворих на системні васкуліти, наявність первинного чи вторинного антифосфоліпідного синдрому, який виявляється у 15,7% таких хворих, а також мутацій генів системи згортання крові, що визначають у 20% пацієнтів [3]. Досить часто вказані фактори поєднуються, зумовлюючи різноманітний спектр тромбофілій у цих хворих [4].

При діагностиці тромбозу судин серед загально-доступних візуалізаційних методик обстеження судин з є ультрасонографія судин, а серед скринінгових методів оцінки стану системи гемостазу є параметри коагулограми, числа тромбоцитів, визначення Д-дімеру. Але нерідко при виконанні вищезазначених методик причина тромбофі-

Олена Карпенко
karpenko05.12@ukr.net

лії залишається нез'ясованою. Наводимо власне клінічне спостереження етапів діагностичного пошуку резидивуючого тромбозу АВФ у хворого на ХХНВстадії, який лікується ГД. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінгської Декларації щодо проведення біомедичних досліджень. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на публікацію результатів його обстеження.

Мета роботи – повідомити про клінічний випадок рецидивного тромбозу АВФ у хворого на ХХНВстадії, який лікується ГД на тлі поєднання гіпергомоцистемії та мутацій генів системи гемостазу: F13A1 (103G>T) (фактор XIII згортання крові – гетерозиготне носійство), FGB-фібриноген (455G>A) (фактор I згортання крові – гетерозиготне носійство), серпін1(PAI-1) (675 5G>4G) (антагоніст тканинного активатора плазміногена – гомозиготне носійство). Крім того, ми мали на меті продемонструвати діагностичний пошук причин коагулопатії по типу хронічних рецидивуючих тромбозів та пригорнути увагу лікарів до сучасних діагностичних можливостей тромбофілій за допомогою генетичних тестів.

Клінічний випадок. Пацієнт С., чоловік, 36 років перебуває на лікуванні в Київському міському центрі нефрології та діалізу з діагнозом ХХНВстадії, ГД (з 14.12.2022 р.): гломерулонефрит, АГ. За перші 6 місяців відбулось 2 епізоди тромбозу АВФ з потребою у повторну формуванні нового судинного доступу. Перший епізод тромбозу відбувся на додіалізному етапі планової підготовки до методів замісної ниркової терапії – у хворого на 5 день післяопераційного періоду (01.09.22 – формування АВФ в нижній частині лівого передпліччя) виник тромбоз АВФ. 06.09.22 – проведено ревізію АВФ, тромбектомія. Другий епізод тромбозу стався на 5 місяці від початку ініціації діалізу (сеанси ГД 3 рази на тиждень по 4 години на стандартній дозі гепарину). Виконано повторну операцію формування АВФ в

середній третині передпліччя. В анамнезі – в 12 років переніс геморагічний васкуліт після ангіни з ураженням шкіри, суглобів, нирок. Згідно виписки з дитячої лікарні ревматологічного відділення, описана як важка форма з використанням глюкокортикостероїдів. Спадковий анамнез – немає даних за епізоди тромбофілії у родичів. До Київського міського центру нефрології та діалізу звернувся в листопаді 2022р., коли рШКФ була 20,4 мл/хв/1,73м². Серед методів замісної ниркової терапії було обрано метод ГД та планування формувати постійний судинний доступ.

Враховуючи епізоди тромбозів та васкуліт в анамнезі проведено ретельне комплексне обстеження пацієнта з метою пошуку причини тромбофілії – верифікація варіанту системного васкуліту, верифікація наявності антифосфоліпідного синдрому та ретельний аналіз стану системи гемостазу в наступній хронології. На першому етапі загальноклінічні методи дослідження не виявили патологічних відхилень (коагулологічне дослідження крові, Д-дімер, кількість тромбоцитів).

На другому етапі, враховуючи анамнез проведено верифікацію системних васкулітів та антифосфоліпідного синдрому (визначення антинейтрофільних антитіл - Ig G до мієлопероксидази та Ig G до протеїнази-3, діагностичні панелі показників антифосфоліпідного синдрому – вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну IgM та IgG, антитіла до β2-глікопротеїну IgG). Оскільки у хворого дитинстві був діагностований геморагічний васкуліт, а за даними літератури тромботичні та тромбоемболічні ускладнення найчастіше зумовлюють васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) [5], було проведено дослідження титрів протеїнази-3 та мієлопероксидази в крові, як класичних лабораторних касифікаційних критеріїв системних АНЦА – асоційованих васкулітів [6], яке не виявило відхилень від норми (табл.1).

Таблиця 1

Визначення системних васкулітів – ANCA

Показник	Результат	Одиниці виміру	Референтний інтервал
Мієлопероксидаза (МРО), антитіла IgG	<2	Од/мл	<20,0 – негативний результат ≥20,0 – позитивний результат
Протеїназа-3 (PR3), антитіла IgG	<2	Од/мл	
Базальна мембрана гломерулярного апарату (GBM), антитіла IgG	<2	Од/мл	

Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA). Реагенти: Euroimmun (Німеччина). Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer (Німеччина).

Наступним етапом діагностичного пошуку було оцінити ймовірність антифосфоліпідного синдрому як причини рецидивуючих тромбозів. Підвищення рівня вовчакового антикоагулянта в крові (табл.2) розглядається, згідно класифікацій-

ними критеріями антифосфоліпідного синдрому (2023), як один із вхідних критеріїв цього захворювання [7], однак у хворого не виявилось достатньо інших критеріїв для підтвердження вказаної патології.

Таблиця 2

Діагностика антифосфоліпідного синдрому

Показник	Результат	Одиниці виміру	Референтний інтервал	Коментарі
Вовчаковий антикоагулянт (первинна проба – венозна кров)	1,232		<1,2	<1,2 – негативний 1,2-1,5 – слабкопозитивний 1,5-2,0 – помірно позитивний >2,0 – високо позитивний
Вовчаковий антикоагулянт (підтверджуючий тест)	1,121		<1,2	
Нормалізоване ВА співвідношення	1,099		<1,2	
Антитіла до кардіоліпіну IgM (первинна проба – венозна кров)	1,3	MPL-U/мл	<10	<10 – негативний 10-40 – сумнівний >40 – позитивний
Антитіла до кардіоліпіну IgG (первинна проба – венозна кров)	2,7	GPL-U/мл	<10	<10 – негативний 10-40 – сумнівний >40 – позитивний
Антитіла до до β 2-глікопротеїну IgG (первинна проба – венозна кров)	4,0	U/мл	<7	<7 – негативний 7-10 – сумнівний >10 – позитивний

Метод: Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA). Реагенти: Euroimmun (Німеччина). Аналізатор: EUROIMMUN Analyzer (Німеччина).

На наступному етапі діагностичного пошуку хворому було призначено визначення рівня гомоцистеїну крові. Підвищення рівня гомоцистеїну,

виявлене у хворого (табл.3), можна розглядати як істотний фактор, який підвищує ризик тромбоутворення.

Таблиця 3

Визначення рівня гомоцистеїну крові

Показник	Результат	Референтний інтервал
Гомоцистеїн, мкмоль/л	34,4	Діти <15 років : <10,0 Дорослі 15-65 років: <15,0 більше 65 років: <20,0 Вагітні жінки: <10,0

Відомо, що концентрація гомоцистеїну в крові зростає пропорційно прогресуванню ХХН [8]. Слід також зауважити, що у 20% хворих, які лікуються ГД виявляється мутація гену метилентетрагідрофолат-редуктази, яка зумовлює суттєве зростання концентрації гомоцистеїну в крові і в 2-3 рази підвищує ризик тромбоутворення [3].

На наступному етапі діагностичного пошуку причин тромбофілії хворому запропоновано обсте-

ження на генетичний аналіз мутацій генів системи гемостазу. Пошук мутацій генів плазматичних факторів згортання крові виявив поліморфізм наступних генів: F13A1 (103G>A) (фактор XIII згортання крові – гетерозиготне носійство), FGB-фібриноген (455G>A) (фактор I згортання крові – гетерозиготне носійство), Серпін1(PAI-1) (675 5G>4G) (антагоніст тканинного активатора плазміногена – гомозиготне носійство) (табл.4).

Таблиця 4

Генетичний аналіз мутацій генів системи гемостазу

Показник	Мутація (відсутня/виявлена)	Коментар
Ген F2-протромбін (20210 G>A) фактор II згортання крові	відсутня	Відсутність мутації – норма
Ген F5(1691 G>A) фактор V згортання крові	відсутня	
Ген F7(10976 G>A) фактор VII згортання крові	відсутня	
Ген F13 A1 (103 G>T) фактор XIII згортання крові	виявлена (гетерозиготне носійство)	Гетерозиготне носійство – ризик
Ген FGB-Фібриноген (455 G>A) фактор I згортання крові	виявлена (гетерозиготне носійство)	
Ген GP1 BA (482 C>T) тромбоцитарний глікопротеїн 1b	відсутня	Гомозиготне носійство – ризик
Ген Серпін1 PAI-1 (675 5G>4G) антагоніст тканинного активатора плазміногена	виявлена гомозиготне носійство)	
Ген ITGB3- -інтегрин(1565 C>T) тромбоцитарний рецептор фібриногену	відсутня	

Методика: метод полімеразної ланцюгової реакції

В корекції гіпергомоцистемії провідне значення має терапія фолатами [9], яка була призначена хворому в дозі 400 мкг. При цьому впродовж останніх 4 місяців терапії фолатом повторних тромбозів не спостерігалось.

Наведений клінічний випадок рецидивуючого тромбозу АВФ у хворого на ХХНВ стадії, який лікується ГД має велике практичне значення через те, що в переважній кількості випадків тромбофілії причини захворювання залишаються не діагностованими та погіршують прогноз пацієнта. Проведені обстеження не дозволяють остаточно визначити роль окремих чинників тромбофілії у виникненні тромбозів у даного хворого, однак наявні можливості терапевтичних втручань в таких хворих все ж дозволяють здійснювати, в деяких випадках, цілеспрямовану корекцію гемокоагуляційних порушень. В описаному випадку потрібне тривале подальше спостереження щодо ефективності фолатів в профілактиці тромбозу АВФ.

Обговорення. Найбільш оптимальним доступом для проведення ГД вважається АВФ, яка здатна забезпечити ефективний кровообіг в екстракорпоральному контурі та має менше інфекційних ускладнень. Надзвичайно актуальна проблема це загроза тромбозів АВФ через низку факторів, серед яких переважають порушення в системі гемостазу та ремоделювання судинної стінки. Порушення в системі гемостазу – коагулопатії можливі у таких пацієнтів як по типу тромбозів, так і кровотеч. Причинами тромбозів АВФ часто виступають як окремі фактори або їх поєднання – епізоди гіпотензії як під час сеансу ГД, так і в междіалізний період, ультрафільтрація (можливе згущення крові та зниження АТ), часте травмування судин-

ної стінки з активізацією тромбоцитних процесів, використанням еритропоетинів та ендотеліальна дисфункція [3, 4].

Вплив на тромбоутворення запалення судин у хворих на системні васкуліти, наявність первинного чи вторинного антифосфоліпідного синдрому, а також мутації генів системи згортання крові [3] слід брати до уваги при обстеженні пацієнта з тромбофілією. В нашому випадку проведений покроковий діагностичний пошук з урахуванням анамнезу хворого та динамічного спостереження.

В літературних джерелах наводяться дані щодо істотної ролі різних спадкових тромбофілій в генезі тромбоцитних ускладнень при нирковій патології [10] та сполученню їх з набутими тромбофіліями, зокрема, у виникненні тромбозу АВФ [11]. Однак аналогічних описаному численних тромбофілічних порушень у даного контингенту хворих в даних літератури нами не знайдено.

Висновки. Враховуючи високу частоту коагулопатій у пацієнта на ХХН необхідний алгоритм діагностичного пошуку рівня ураження системи гемостазу при тромбофілії: параметри тромбоцитів, коагулограма, Д-дімер, панель системних васкулітів, панель антифосфоліпідного синдрому, гомотестин, генетичний аналіз мутацій генів системи гемостазу. Окрім рутинних методів дослідження на сьогоднішній день доступними стали методики генетичного дослідження мутацій генів, що відповідають за певний дефект різних ланок системи гемостазу: ген F2-протромбін, ген F5, ген F7, ген F13 A1, ген FGB-Фібриноген, ген GP1 BA, ген Серпін1 PAI1, ген ITGB3-β-інтегрин.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Всі автори схвалили остаточний варіант рукопису і надали згоду на публікацію.

Джерела фінансування. Джерелом фінансування публікації статті є кошти авторів.

Інформація про внесок кожного учасника.

І.А. Палієнко: концептуалізація, алгоритм дослідження, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, аналіз інформації, написання статті;

О.В. Карпенко: збір та аналіз інформації, обстеження та лікування пацієнта, написання статті;

М.О. Маласасв: обстеження та оперативне лікування пацієнта, пошук та опрацювання фахової літератури за темою;

Ю.В. Миколаєнко: обстеження та лікування пацієнта (ведення хворого у відділенні ГД, участь в оперативному лікуванні), пошук та опрацювання фахової літератури за темою, участь у лабораторних дослідженнях.

Література (References):

1. Zhang Y, Yi J, Zhang R, Peng Y, Dong J, Sha L. Risk Factors for Arteriovenous Fistula Thrombus Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(11):643-653. doi:10.1159/000526768.
2. Dudar IO, Mykhaloiko IS. Rol hemostaziolohichnykh porushen v prohresuvanni khronichnoi khvoroby nyrok. *Ukrainskyi Zhurnal Nefrolohii ta Dializu.* 2019; 4(64): 49-55. doi:10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07. [In Ukrainian].
3. Grupp C, Troche-Polzien I, Stock IJ, Bramlage C, Mller GA, Koziolek M. Thrombophilic risk factors in hemodialysis: Association with early vascular access occlusion and patient survival in long-term follow-up. *PLoS One.* 2019 Sep 20;14(9):e0222102. doi:10.1371/journal.pone.0222102.
4. Fekih-Mrissa N, Sayeh A, Baffoun A, Beji M, Mrad M, Hmida J, Nsiri B. Association Between Thrombophilic Gene Mutations and the Risk of Vascular Access Thrombosis in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2016 Apr;20(2):107-11. doi:10.1111/1744-9987.12379.
5. Arsenev EV, Topolyanskaya SV. Tromboticheskie i tromboembolicheskie sostoyaniya pri sistemnykh vaskulitah. *Klinitsist.* 2017;11(2):24-32. doi:10.17650/1818-8338-2017-11-2-24-32. [In Russian].
6. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi:10.1136/ard-2022-223764.
7. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702. doi:10.1002/art.42624.
8. Perna AF, Ingrosso D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):673-675. doi:10.1007/s40620-019-00622-1.
9. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4149-4164. doi:10.1007/s12325-020-01474-z.
10. Wu T, Tang LV, Hu Y. Venous Thromboembolism in Kidney Diseases and Genetic Predisposition. *Kidney Dis.* 2022 May; 8(3): 181-189. doi:10.1159/000523777.
11. Anapalli SR, Harini DN, Sarmac P, Srikanth L, Kumar V. Thrombophilic risk factors and ABO blood group profile for arteriovenous access failure in end stage kidney disease patients: a single-center experience. *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):34-42. doi:10.1080/0886022X.2021.2011746.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.03

Mahmoud M. Elnokeety¹, Noha Khalil², Ahmed Fayed¹

Serum S100P and C4d proteins as markers for active proliferative lupus nephritis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus

¹Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

²Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Citation:

Elnokeety MM, Khalil N, Fayed A. Serum S100P and C4d proteins as markers for active proliferative lupus nephritis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):13-23. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.03.

Abstract. *Lupus nephritis (LN), occurring in approximately 50% of individuals with systemic lupus erythematosus (SLE), significantly influences therapy and prognosis. Proliferative LN, more prevalent than non-proliferative LN, is associated with a poorer prognosis. This study aimed to investigate the potential correlation between serum levels of the pro-inflammatory proteins human calcium-binding S100P (S100P) and Human complement Fragment 4 (C4d) and confirmed proliferative LN through biopsy. The objective was to evaluate their reliability as biomarkers for disease activity in proliferative LN.*

Methods. *Serum S100P and C4d were measured using enzyme-linked immunosorbent assay in 100 female patients with established SLE. Among these, 50 had confirmed proliferative LN through biopsy, and 50 did not. A control group of 50 healthy female donors' plasma samples was included.*

Results. *SLE patients with proliferative LN exhibited significantly higher serum levels of S100P ($P < 0.001$) and C4d ($P < 0.001$) compared to SLE patients without LN and controls. Serum S100P demonstrated a significantly higher positive correlation with the activity index in renal biopsies ($r = 0.784$) compared to serum C4d ($r = 0.416$). Additionally, serum S100P had a significantly higher positive correlation with SLEDAI-R than serum C4d ($r = 0.651$ vs. $r = 0.257$). Both serum S100P and C4d showed promise as reliable biomarkers for the diagnosis of active proliferative LN, as indicated by the ROC curve and AUC assessments.*

Conclusion. *Serum concentrations of S100P and C4d emerge as useful indicators for identifying SLE patients with active proliferative LN.*

Keywords: *systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, calcium-binding protein S100P, C4d fragment.*

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

© M.M. Elnokeety, N. Khalil, A. Fayed, 2023.

Correspondence should be addressed to Mahmoud Elnokeety: mnokeety77@yahoo.com

Article history:

Received August 29, 2023

Received in revised form
September 18, 2023

Accepted September 18, 2023



© Елнокіті М. М., Халіл Н., Фаїд А., 2023.

УДК: 616.611-002.524+616.5-002.525.2(620)

Махмуд М. Елнокіті¹, Ноха Халіл², Ахмед Фаїд¹

Протеїни сироватки S100P і C4d як маркери активного проліферативного люпус нефриту у пацієнтів з системним червоним вовчаком з Єгипту

¹Відділення нефрології, кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет, Каїрського університету, Каїр, Єгипет

²Відділення ревматології та клінічної імунології, відділення внутрішньої медицини, медичний факультет, Каїрський університет, Каїр, Єгипет

Резюме. Люпус нефрит (ЛН) діагностується приблизно у 50% пацієнтів з системним червоним вовчаком (СЧВ) та суттєво впливає на вибір лікування і прогноз. Проліферативний ЛН є більш поширеним ніж непроліферативний та асоційований з гіршим прогнозом. Це дослідження мало на меті дослідити потенційний зв'язок прозапального протеїну S100P (S100P) і фрагменту комплемента людини 4 (C4d) з проліферативним ЛН, підтвердженням за допомогою біопсії та оцінити їх надійність як біомаркерів активності захворювання.

Методи. Сироваткові S100P і C4d визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу у 100 пацієнтів із встановленим СЧВ. Серед включених у дослідження пацієнтів 50 хворих мали проліферативний ЛН, тоді як 50 не мали ураження нирок. Контрольну групу склали 50 умовно-здорових жінок.

Результати. Пацієнти з СЧВ та проліферативним ЛН продемонстрували значно вищі рівні S100P ($P < 0,001$) і C4d ($P < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами з СЧВ без ЛН та контрольною групою. Сироватковий S100P мав позитивний кореляційний зв'язок з індексом гістологічної активності захворювання ($r = 0,784$) та був більш значущим у порівнянні з C4d ($r = 0,416$). Крім того, S100P мав більш значущий кореляційний зв'язок з SLEDAI-R, ніж сироватковий C4d ($r = 0,651$ проти $r = 0,257$). Обидва маркери продемонстрували статистично значущу надійність для діагностики активного проліферативного ЛН за результатами ROC аналізу.

Висновки. Концентрації S100P і C4d сироватки крові є корисними індикаторами для ідентифікації СЧВ пацієнтів з активним проліферативним ЛН.

Ключові слова: системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, кальційзв'язуючий білок S100P, C4d фрагмент.

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the archetypal case of a systemic autoimmune disease, affecting multiple systems and producing a large variety of autoantibodies. Up to 50% of the SLE population may have lupus nephritis (LN) [1]. Despite significant advancements in the treatment of SLE patients, there is still a need for precise early diagnostic, sub-classifying, monitoring, and forecasting biomarkers for everyday clinical use [2]. One of the most often targeted organs is the kidney. In the US, LN is the main cause of morbidity and mortality [3]. End-stage kidney disease (ESKD), which requires dialysis or kidney transplantation, affects a sizable fraction of patients despite great advances in our understanding of the etiology of LN [4].

S100 proteins are being investigated as potential diagnostic and prognostic indicators for a range of inflammatory diseases and cancers. The S100A protein family is a huge calcium-binding protein subfamily that controls many physiological processes. Members of this family act as damage-associated molecular patterns

(DAMPs), which are largely engaged in innate immune responses. Many different types of cells and tissues contain these small, acidic proteins (10–12 kDa). Through interactions with various effector proteins, they control homeostasis, the cell cycle, migration, phosphorylation, and the release of a range of proteins [5]. Among additional S100 proteins that bind calcium are S100 A4, A7, A9, A11, A12, B, and S100P. S100 proteins control a variety of biological processes, including calcium homeostasis, cell division and apoptosis, cell invasion and motility, cancer metastasis, angiogenesis, cytoskeleton connections, protein phosphorylation, transcription factor regulation, autoimmune, chemotaxis, and inflammation [6, 7]. A distinctive characteristic of S100 proteins is their capacity to form dimers. Many of these proteins' biological activities seem to be dependent on dimerization, which may be because it interferes with their ability to bind to target structures [8, 9]. The prior investigation of S100A8/A9 and S100A12 in SLE and glomerulonephritis (GN) has been documented by Tyden et al. In that paper, the levels of S100 proteins were found to exhibit no disparity based on the presence or absence of nephritis, while variations were observed contingent only on the existence of immunosuppression [10]. Also, Davies and his colleague investigated S100A8/A9 and S100A12 with Real disease activity based on BILAG-BR scores not confirmed by renal

Mahmoud M. Elnokeety
mnokeety77@yahoo.com

biopsy [11]. S100P is expressed in various normal tissues including the placenta, lung, heart, kidney, bladder, skeletal muscle, and other organs, and has been associated with migration, invasion, proliferation, and progression of several types of cancer including pancreatic, prostate, non-small cell lung, breast, and colorectal cancer. S100 P role has been investigated in the pathogenesis of malignancy and response to treatment but not investigated before in SLE patients. The pathogenesis of LN involves immune complex deposition, which strongly activates complement and thus incites inflammatory mechanisms contributing to the severity of the disease [12]. Complement component 4 (C4) is a protein that is derived from the human leukocyte antigen (HLA) system and is a component of the complex complement system in humans. It carries out several crucial functions in immunity, tolerance, and autoimmunity with the assistance of other numerous components. It's crucial for linking the other innate immune response effector proteins to the recognition pathways that are activated by antibody-antigen (Ab-Ag) complexes throughout the whole system [13].

C3 and C4 levels can be affected by inflammation and don't reflect the activation of complement accurately in SLE patients. C3 and C4 have low sensitivity in the follow-up of SLE patients and were unable to predict the recurrence of LN as stand-alone markers [14]. Plasma levels of C4d, which is the final cleavage fragment of C4 exclusively arise from complement activation [15].

Martin and his colleagues detected that the plasma C4d level is negligible in healthy control, and C4d levels were significantly higher in LN patients than in patients without renal involvement, good correlation with anti-dsDNA antibodies, and can distinguish between remission and flare, as well as predict future LN flares in relapsing patients in SLE [16].

Martin et al, found that the C4d plasma levels are higher in SLE with LN than in SLE patients with non-renal manifestations, which may be a better measure for active LN than for chronic presentation. However, he did not analyze associations between specific non-renal manifestations and C4d findings [30].

To our knowledge, serum levels of S100P in active SLE patients with proliferative LN have not been investigated. This investigation aimed to assess serum levels of S100P and C4d in relation to renal disease activity with an emphasis on biopsy-proven proliferative LN and their correlation with the NIH lupus activity index in renal biopsy and proteinuria. Also, analyze associations between non-renal SLE manifestations and both S100P and C4d.

Patient and methods. This cross-sectional study included 100 female patients diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) based on The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria. The participants were recruited from the rheumatology and nephrology clinics at Cairo University hospitals over a six-month period. Group I com-

prised 50 SLE patients without lupus nephritis (LN), and Group II comprised 50 SLE patients with biopsy-proven LN (ISN/PRS class III and IV), all testing positive for antinuclear antibody (ANA) and anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA). A control group (Group III) consisted of 50 age-matched healthy female participants. The study adhered to ethical standards set by the Internal Medicine department's ethical committee (Cairo University) and followed the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2008. Informed consent was obtained from all participants. SLE patients with proliferative LN were not on immunosuppressive drugs (only receiving anti-malarial treatment with Hydroxychloroquine) when blood samples were collected, while SLE patients without LN were on anti-malarial treatment (Hydroxychloroquine) and small doses of oral prednisolone ranging from 5 to 10 mg per day.

The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) was utilized to assess disease activity. SLEDAI-2K items on the involvement of specific organs or tissues were consolidated into distinct domains, including neuropsychiatric features (seizure, psychosis, organic brain syndrome, cranial nerve disorder, lupus headache, cerebrovascular accident), renal features (hematuria, proteinuria, pyuria, urinary casts), serositis (pleurisy, pericarditis), and hematological features (thrombocytopenia, leukopenia) [18].

LN activity was also assessed using the SLE Disease Activity Index Renal Domain (SLEDAI-R). Each of the four SLEDAI-R items obtains a score of 4 for the SLEDAI-R score (range 0-16; 0 indicates inactive LN): cellular casts, hematuria, and pyuria (both > 5 cells/high power field) [19]. All SLE patients' demographic and clinical data, including age at diagnosis, duration of the disease, SLE disease activity as determined by the SLEDAI-2K, SLEDAI-R score for LN, and individual organ-specific disease involvement, laboratory data, and current medications, were gathered at the time of visits. Renal biopsy was performed for SLE patients with proteinuria greater than 0.5 g/day or active urine sediment. Additionally, nrSLEDAI-2K, or non-renal SLEDAI-2K, was estimated. NIH Lupus Activity Index (NIH-AI) (score of 24) and NIH Lupus Chronicity Index (NIH-CI) (score of 12), both of which were evaluated by a renal pathologist, were modified National Institutes of Health activity and chronicity indices [20].

All SLE patients and healthy controls had their blood drawn, centrifuged, and stored at -20 °C until analysis. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were used to measure serum S100 P and C4d levels per the manufacturer's instructions (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd.). The AU system with reagents (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) was used to measure complement levels. The reference range for serum C3 was 90-120 mg/dl, while serum C4's range was 10-20 mg/dl.

Statistical analysis. The statistical analysis was conducted using IBM SPSS version 26 (IBM SPSS,

Armonk, NY, USA). Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test with a significance threshold of 5%. Continuous variables were presented using the interquartile range (IQR) and median value. Categorical data were summarized using absolute frequencies and percentages. Correlations between nonparametric data were analyzed using Spearman's rank-order correlation test. Mann-Whitney U and Wilcoxon signed-rank tests were applied for statistical analyses. The chi-squared test was employed for comparing qualitative data. Spearman and Pearson correlation analyses were

used to assess linear relationships between parameters, with correlation coefficients (r) interpreted as very weak (<0.2), weak ($0.2-0.4$), moderate ($0.4-0.6$), high ($0.6-0.8$), and very high (>0.8). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis determined the accuracy of distinguishing SLE patients with LN from those without LN. The significance threshold was set at a two-tailed p -value of 0.05 or less.

Results. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients and healthy controls are summarized in Tables 1 and 2.

Table 1

Studied participants' demographics and clinical data

Variables	SLE without LN (n = 50)	SLE with proliferative LN (n = 50)	Age-Matched control (n = 50)	P-value
Age (Years)	22 (8)	23.5 (8)	22 (10)	0.5839
Weight (kg)	65 (13)	65 (14)	64 (10)	0.7776
Duration of SLE (months)	6.5 (6)	7 (8)	-	0.4514
Duration of LN (months)	-	4 (3)	-	-
SLEDAI-2K score	16 (3)	10 (7)	-	< 0.001
SLEDAI-R score	0	8 (8)	-	< 0.001
nrSLEDAI-2K	16 (3)	2.5 (2)	-	< 0.001
Seizure (N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Psychosis (N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Organic brain syndrome(N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Visual disturbance (N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Cranial nerve damage (N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Lupus headache (N,%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Cerebrovascular accident (N,%)	14 (28 %)	0 (0 %)	-	-
Vasculitis (N,%)	44 (88 %)	0 (0 %)	-	-
Arthritis (N,%)	13 (26 %)	0 (0 %)	-	-
Myositis (N,%)	16 (32 %)	0 (0 %)	-	-
Kidney involvement (N,%)	0 (0%)	50 (100%)	-	-
Rash (N,%)	13 (26 %)	1 (2 %)	-	-
Alopecia (N,%)	11 (22 %)	1 (2 %)	-	-
Oral Ulcer (N,%)	14 (28 %)	0 (0%)	-	-
Pleurisy (N,%)	12 (24 %)	8 (16 %)	-	-
Pericarditis (N,%)	13 (26 %)	8 (16 %)	-	-
Low complement C3or C4 (N,%)	17 (34 %)	50 (100 %)	-	-
Increase DNA binding (N,%)	50 (100%)	50 (100%)	-	-
Fever (N,%)	24 (48 %)	3 (6 %)	-	-

Continuation of Table 1

Variables	SLE without LN (n = 50)	SLE with proliferative LN (n = 50)	Age-Matched control (n = 50)	P-value
Thrombocytopenia (N,%)	4 (8 %)	5 (10 %)	-	-
Leukopenia (N,%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Renal biopsy class III (N,%)	-	31 (62%)	-	-
Renal biopsy class IV (N,%)	-	19 (38%)	-	-
Activity index (/24)	-	13 (2)	-	-
Chronicity index (/12)	-	0 (1)	-	-

All table values are expressed as median (IQR) for continuous variables and number (percent) for categorical variables.

Abbreviations: SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLEDAI-R: SLE Disease Activity Index Renal Domain; SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephritis. nrSLEDAI-2K: non-renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

Table 2

Studied participants' laboratory data

Variables	All SLE patients (n = 100)	Control (n = 50)	P-value	SLE without LN (n = 50)	SLE with proliferative LN (n = 50)	P-value
Urea, mg/dL	27.5 (20)	13.5 (5)	< 0.001	24 (13)	32 (31)	0.076
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.4)	0.8 (0.1)	< 0.001	0.8 (0.2)	1.05 (0.95)	< 0.001
Uric Acid, mg/dl	4.9 (1)	4.5 (1.1)	0.26	4.9 (2)	4.9 (1)	0.722
ALT, IU//L	20.5 (11)	18.5(6)	0.0609	21 (9)	20.5 (15)	0.344
AST, IU//L	22 (11)	20.2(8)	0.0445	21.5 (9)	22.5 (12)	0.893
Hemoglobin, g/dL	11.9 (3.53)	12.9 (0.5)	< 0.001	12 (2.55)	11 (4.75)	0.213
WBCs, ×10 ⁹ /ml	7.60 (3.65)	6.4 (1.3)	< 0.001	7.80(3.38)	6.6 (4.13)	0.702
Platelet count, ×10 ⁹ /ml	220 (167)	325 (87)	< 0.001	172 (34)	305 (134)	< 0.001
Corrected Ca, mg/dL	8.4 (0.9)	9.1(0.6)	< 0.001	8 (0.52)	8.9 (0.93)	< 0.001
Phosphorus, mg/dL	4.0 (0.68)	3.6(0.4)	< 0.001	4.4 (1.2)	4 (0.52)	< 0.001
ESR, mm/h	53 (50)	4 (2)	< 0.001	66 (44)	50 (47)	0.72
CRP, mg/dl	1.65 (3.78)	0.8 (0.8)	0.0059	1.20(2.17)	1.95 (4.47)	0.332
Urinary protein, g/24 h	1.05 (2.8)	-	-	0.2 (0.2)	3 (1.05)	< 0.001
Serum C3, mg/dL	98.15 (45)	-	-	113 (44)	84 (35.5)	< 0.001
Serum C4, mg/dL	14 (16)	-	-	16 (2.6)	9.1 (17)	0.636
S100P, 0.05-10ng/m	13.15(10.2)	0.06(0.02)	< 0.001	10.90(1.3)	20.8 (5.2)	< 0.001
C4d, 0.05-15U/L	17.55(2.67)	0.06(0.02)	< 0.001	16.65(2.6)	18.45(3.175)	< 0.001

All values are expressed as median (IQR) for continuous variables and number (percent) for categorical variables.

Abbreviations: ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; WBC: white blood cell; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; Corrected Ca: Corrected calcium; Serum C3: serum complement 3; Serum C4: serum complement 4; S100P: Human calcium-binding S100P protein, C4d: Human complement Fragment 4.

One hundred SLE female patients with a disease duration of 1 to 28 months were split into two groups according to the presence or absence of proliferative LN as determined by a biopsy. With LN durations ranging from 1 to 9 months, 50 of them had active proliferative LN (focal or diffuse proliferative LN; ISN/PRS classes III and IV), 31 of whom had Class III, and 19 of whom had Class IV. The median activity index score for the kidney biopsy was 13 (range: 8–16), and the median chronicity index score was 0 (range: 0–4). With a statistically significant difference ($p < 0.001$), the median

SLEDAI-2K score for SLE patients without LN was 16 (range: 12–26), while the median score for SLE patients with active proliferative LN was 10 (range: 6–17). For an SLE with an active proliferative LN, the median SLEDAI-R score was 8, with a range of 4 to 12. Serum S100P levels were significantly different between SLE with active proliferative LN and SLE without LN, as shown by Table 2 and Fig. 1 (median 20.8 ng/ml [range between 12.8–45] versus 10.9 ng/ml [range between 9.5–13.5]; $P < 0.001$).

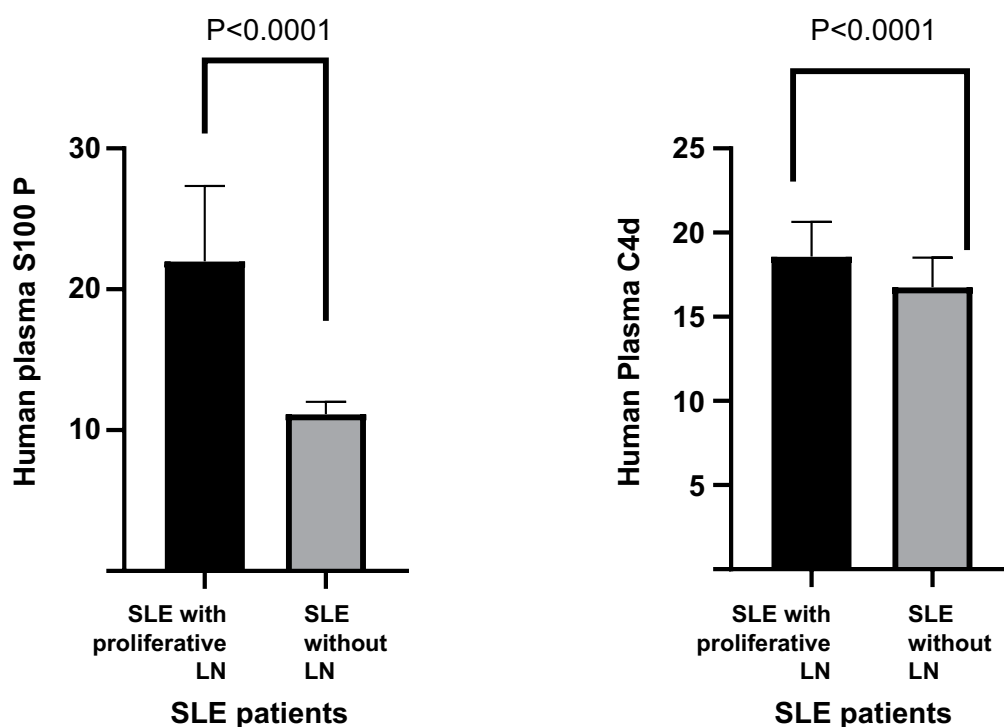


Fig. 1. Difference in serum level of S100P and serum level of C4d in SLE patients with and without LN.

Abbreviations: SLE: systemic lupus erythematosus, LN: lupus nephritis, S100P: Human calcium-binding S100P protein, C4d: Human complement Fragment 4.

Additionally, there was a significant difference between SLE with active proliferative LN and SLE without LN in terms of serum C4d levels (median 18.45 U/L [range: 15.9–24] versus 16.6 U/L [range: 10.6–20.6]; $P < 0.001$). In SLE patients with active proliferative LN, serum levels of S100P protein and C4d protein had a positive correlation with the SLEDAI-R score ($r = 0.651$ and $r = 0.257$, respectively; $P < 0.001$), a strong positive correlation with 24-hour urinary protein (for S100P is $r = 0.755$, $P < 0.001$; for C4d is $r = 0.386$, $P < 0.001$) and positive correlation with anti-DNA (for S100P is $r = 0.543$, $P < 0.001$; for C4d is $r = 0.397$, $P < 0.001$). While there were substantial negative associations with SLEDAI-2K (for

S100P is $r = -0.564$, $P < 0.001$; for C4d is $r = -0.387$, $P < 0.001$), nrSLEDAI-2K (for S100P is $r = -0.763$, $P < 0.001$; for C4d is $r = -0.409$, $P < 0.001$). Additionally, the serum S100P level showed a weak negative correlation with C3 ($r = -0.319$, $P < 0.001$), a moderate positive correlation with LN Duration ($r = 0.643$, $P < 0.001$), a high positive correlation with the NIH-lupus activity index score in renal biopsy ($r = 0.784$, $P < 0.001$), and no correlation with C4. Serum C4d protein levels were moderately positively correlated with LN duration ($r = 0.443$, $P < 0.001$), and NIH-lupus activity index score in renal biopsy ($r = 0.416$, $P < 0.001$), but not with C3 or C4 levels ($r = -0.0913$, $P = 0.368$) (Table 3).

Table 3

Correlation between S100P, C4d, and different variables in SLE patients with active proliferative nephritis

Variables	S100P		C4d	
	r	P-value	r	P-value
Age (Years)	0.180	0.105	− 0.034	0.814
Body weight	0.112	0.76	− 0.021	0.885
Duration of LN (months)	0.643	< 0.001	0.443	0.659
SLEDAI-2K	− 0.564	< 0.001	− 0.387	< 0.001
nrSLEDAI-2K	− 0.763	< 0.001	0.409	< 0.001
SLEDAI-R	0.651	< 0.001	0.257	< 0.001
24-hour urinary protein (g/day)	0.755	< 0.001	0.386	< 0.001
Anti-DNA	0.543	< 0.001	0.397	< 0.001
NIH-lupus activity index score in Biopsy	0.784	< 0.001	0.416	< 0.001
Complement C3	− 0.319	< 0.001	− 0.091	0.368
Complement C4	0.187	0.263	0.265	0.29

P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Abbreviations: SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLEDAI-R: SLE Disease Activity Index Renal Domain; SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephritis. nrSLEDAI-2K: non-renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, S100P: Human calcium-binding S100P protein, C4d: Human complement Fragment 4.

In SLE without LN, only S100P had a statistically significant weak correlation with SLEDAI-2K and nrSLEDAI (r = 0.372, P = 0.008), C4d had a negative correlation with 24 h urine protein (r = − 0.421,

P = 0.02). Both S100P and C4d had a significant correlation with anti-dsDNA antibodies (for S100P is r = 0.279, P = 0.029; for C4d is r = − 0.115, P = 0.048) (Table 4).

Table 4

Correlation between S100P, C4d, and different variables in SLE patients without LN

Variables	S100P		C4d	
	r	P-Value	r	P-Value
Age (Years)	− 0.341	0.115	0.135	0.352
Body weight	− 0.110	0.446	0.125	0.388
Duration of LN (months)	0.058	0.689	− 0.026	0.858
SLEDAI-2K	0.372	0.008	0.095	0.511
nrSLEDAI-2K	0.372	0.008	0.095	0.511
24-hour urinary protein (g/day)	0.143	0.323	− 0.421	0.02
Anti-DNA	0.279	0.029	− 0.115	0.048
Complement C3	− 0.152	0.292	0.060	0.676
Complement C4	− 0.132	0.360	0.115	0.427

P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Abbreviations: SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLEDAI-R: SLE Disease Activity Index Renal Domain; SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephritis. nrSLEDAI-2K: non-renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, S100P: Human calcium-binding S100P protein, C4d: Human complement Fragment 4.

S100P and C4d proteins were investigated for their potential as diagnostic biomarkers to forecast active proliferative LN using ROC curve analysis. The opti-

mal cutoff for the S100P levels was 13.15 ng/ml, and the area under the curve (AUC) was 0.999 with a sensitivity and specificity of 98% and 98%, respectively (Fig. 2A).

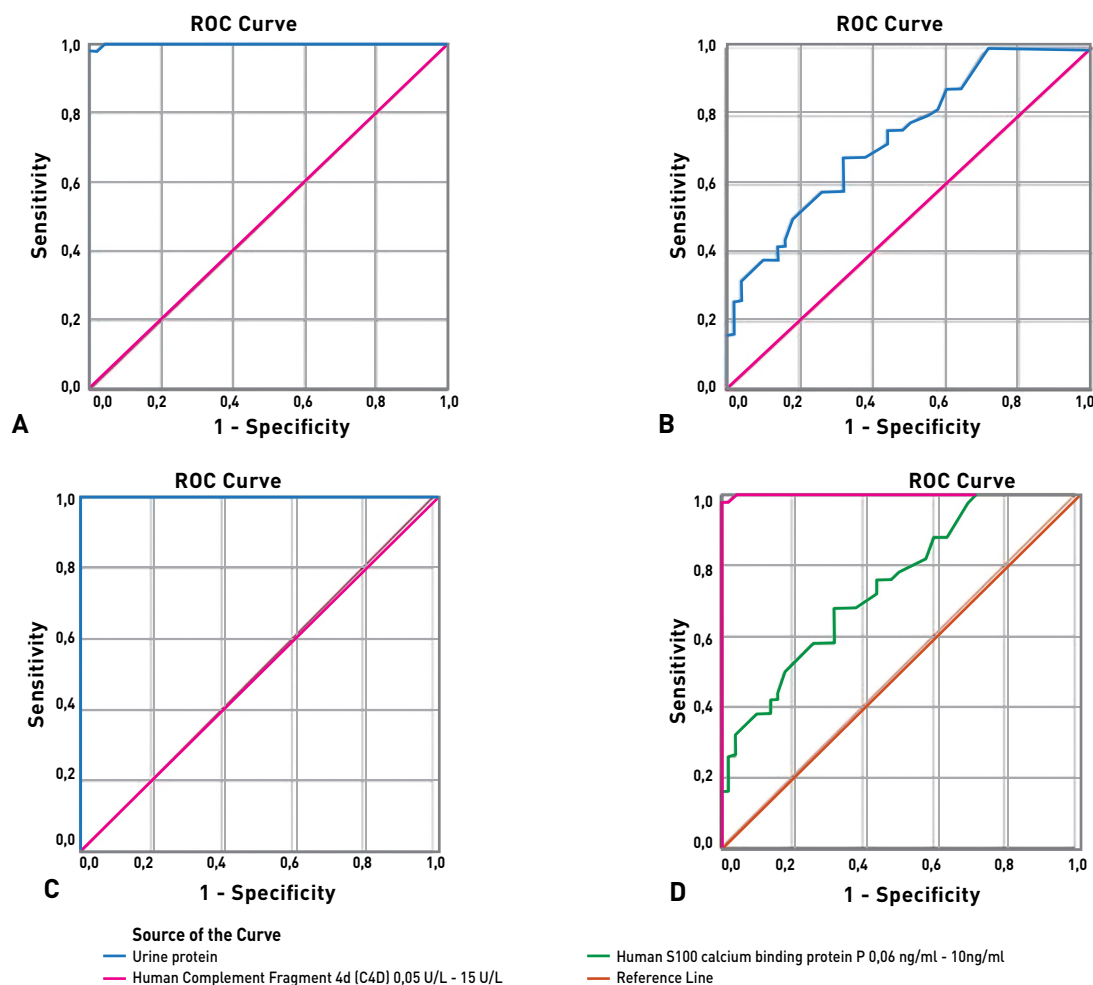


Fig. 2. ROC curve analyses for (A) S100P, (B) C4d protein, (C) 24-h urine protein, and (D) S100P and C4d protein and 24-h urine protein.

Abbreviations: Human calcium-binding S100P protein, C4d: Human complement Fragment 4.

The optimum cutoff was 17.05 U/L, and the AUC for the serum C4d level was 0.741 with a sensitivity of 76% and a specificity of 56% (Fig. 2B). Compared the S100P ROC curve to the 24-hour urinary protein ROC curve which showed that the optimal cutoff was 1.05 g/day, and AUC was 1 with 100% sensitivity and 100 % specificity for diagnosing active proliferative LN (Fig. 2C). This finding shows that S100P is promising for clinical application to predict active proliferative LN.

Discussion. One of the worst clinical manifestations of SLE is lupus nephritis, which affects 30–50% of patients with the condition [21]. In a single study, LN was discovered in 60% of lupus patients [22]. Immune complex deposition, which aggressively activates complement and results in high amounts of C4d, plays a role in the pathogenesis of LN [12]. Patients with SLE who have previously experienced LN are more likely to experience renal flares again and typically have a worse prognosis [14]. Renal biopsy is the gold standard for LN activity diagnosis and surveillance, with results inter-

preted in accordance with the 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) classification [23]. The National Institutes of Health activity index (NIH-AI), with a range of 0–24 and 0 denoting no active LN characteristics, classifies active signs of inflammation on biopsy [24]. Noninvasive clinical and laboratory LN activity markers are neither sensitive nor specific enough to accurately track the progression of LN [25]. Therefore, precise noninvasive biomarkers are required to identify LN activity. Although they were proposed as biomarkers for the activity of renal illness, anti-dsDNA, and anti-nucleosome antibodies failed to convince as a solitary biomarker [26]. In contrast to healthy controls, SLE patients had significantly higher levels of S100P protein, according to our study analysis. Additionally, it was positively correlated with the NIH-lupus activity index in biopsy-proven proliferative LN, positively correlated with SLEDAI-R, and negatively correlated with disease activity as determined by SLEDAI-2K in SLE with proliferative LN as compared to SLE patients without LN.

S100P is involved in many biological processes, however, its precise function or mode of action is still completely unclear. It has also been researched as a biomarker and its function in some tumors' aggressive characteristics, tumor growth, and treatment response or resistance [27, 28]. As far as we are aware, serum S100P has never been used to forecast active proliferative LN in SLE patients. SLEDAI-2K and lupus nephritis have been linked to other S100 proteins from the S100 family, including S100A4, S100A6, S100A8/9, and S100A12. These proteins have been examined in the blood of SLE patients. These calcium-binding S100 proteins are a varied category that is mostly expressed by phagocytes. SLEDAI-R score was used by Jessica et al. to test the serum of patients with child onset SLE and LN for the presence of the five types of S100 proteins (S100A4, S100A6, S100A8/9, and S100A12), and they discovered that these patients had higher serum levels of these proteins than healthy controls and that these levels did not correlate with disease activity [29].

According to our findings, the C4d protein level was also significantly higher in SLE patients compared to healthy controls ($P < 0.001$; see Table 2). Additionally, it was favorably linked with the NIH-lupus activity index in proliferative LN and statistically substantially greater in SLE patients with active proliferative LN compared to SLE patients without LN ($P < 0.001$). The optimum cutoff was 17.05 U/L, and the AUC for the serum C4d protein level was 0.741 with a sensitivity of 76% and specificity of 56%. This is consistent with the findings of Martin et al, who discovered that serum C4d levels were minimal in healthy control subjects and significantly elevated in SLE patients ($P < 0.0001$) [30], as well as Petri et al, who discovered that serum C4d levels can distinguish between LN and SLE without LN ($P = 0.003$), with a sensitivity of 79% and specificity of 58% to detect patients with nephritis [17]. In the follow-up of SLE, particularly in the LN, C4d, a proteolytic fragment of C4 produced exclusively upon complement activation, appears to be a useful marker. In line with Senaldi et al. and Petri et al., who discovered that serum C4d levels correlate with disease activity and rise before renal flares so they have the potential to predict the recurrence of LN, we also discovered that there was a positive correlation with SLEDAI-R and a negative cor-

relation with SLEDAI-2K [17, 31]. When SLE patients are followed up on, C3 and C4 levels show limited sensitivity with wide reference intervals for healthy people [32]. Martin et al. discovered a negative link between C4d and both serum C3 and C4 while we found no association between serum C4d protein and either serum C3 or C4 [17]. C4d deposition in glomerular capillaries of LN does not indicate the current disease activity but may be a useful marker to predict the prognosis of LN, according to research by Tahereh Malakoutian and colleagues who examined the staining of C4d positivity in renal biopsy of 72 patients with different classes of LN. Additionally, there was no connection seen between the low complement levels and C4d positive [32].

The modest number of participants in our study is one of its drawbacks. Also, Our study had primarily focused on a relatively youthful demographic and exclusively targeted female participants since SLE is more common in females. We need a bigger, longitudinal, and prospective cohort of SLE patients with various types of biopsy-proven LN to confirm our findings.

Conclusions. When compared to healthy people, SLE patients had statistically significantly higher levels of the serum proteins C4d and S100P. Serum concentrations of S100 P and C4d seem to show promise for clinical application for identifying SLE patients with active, biopsy-proven proliferative LN.

Conflict of interest statement. The authors declare that there are no competing interests associated with the manuscript.

Data availability statement. The data sets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Sources of funding: The authors declare that there are no sources of funding to be acknowledged.

The authors' contributions.

Mahmoud M. Elnokeety: Study design, writing the manuscript, data interpretation, drafting, and revising of the work;

Noha Mohamed Khalil: Samples collection and data curation;

Ahmed Fayed: Study design, writing the manuscript, data interpretation, drafting, and revising of the work.

All authors read and approved the final manuscript.

References:

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
2. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Aug;5(4):210-33. doi:10.1177/1759720X13485503.
3. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2154-60. doi:10.1002/art.38006.
4. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1432-41. doi:10.1002/art.39594.

5. *Sedaghat F, Notopoulos A.* S100 protein family and its application in clinical practice. [Інтернет]. Hippokratia. 2008;12(4):198-204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19158963/>. (Last accessed: 15.10.2023).
6. *Bresnick AR, Weber DJ, Zimmer DB.* S100 proteins in cancer. Nat Rev Cancer. 2015 Feb;15(2):96-109. doi:10.1038/nrc3893.
7. *Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW.* S100 proteins: structure, functions and pathology. Front Biosci. 2002 May 1;7:d1356-68. doi:10.2741/A846.
8. *Prlica F, Radon T, Cheng Y, Crnogorac-Jurcevic T.* The life and works of S100P - from conception to cancer. [Інтернет]. Am J Cancer Res. 2016 Jan 15;6(2):562-76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859681/>. (Last accessed: 10.10.2023).
9. *Gribenko AV, Makhataдзе GI.* Oligomerization and divalent ion binding properties of the S100P protein: a Ca²⁺/Mg²⁺-switch model. J Mol Biol. 1998 Oct 30;283(3):679-94. doi:10.1006/jmbi.1998.2116.
10. *Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Ivars F, Leanderson T, Bengtsson AA.* Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017 Feb;26(2):139-149. doi:10.1177/0961203316655208.
11. *Davies JC, Midgley A, Carlsson E, Donohue S, Bruce IN, Beresford MW, Hedrich CM.* Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. RMD Open. 2020 Jul;6(2):e001257. doi:10.1136/rmdopen-2020-001257.
12. *Lech M, Anders HJ.* The pathogenesis of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2013 Sep;24(9):1357-66. doi:10.1681/ASN.2013010026.
13. *Yang Y, Chung EK, Zhou B, Blanchong CA, Yu CY, Füst G, et al.* Diversity in intrinsic strengths of the human complement system: serum C4 protein concentrations correlate with C4 gene size and polygenic variations, hemolytic activities, and body mass index. J Immunol. 2003 Sep 1;171(5):2734-45. doi:10.4049/jimmunol.171.5.2734.
14. *Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al.* The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. Lupus. 2010;19:1272-80. doi:10.1177/0961203310371154.
15. *Blom AM, Osterborg A, Mollnes TE, Okroj M.* Antibodies reactive to cleaved sites in complement proteins enable highly specific measurement of soluble markers of complement activation. Mol Immunol. 2015;66:164-70. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.029.
16. *Martin M, Smolag KI, Björk A, Gullstrand B, Okroj M, Leffler J, et al.* Plasma C4d as a marker for lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 6;19(1):266. doi:10.1186/s13075-017-1470-2.
17. *Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi:10.1002/art.34473.
18. *Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB.* Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. [Інтернет]. J Rheumatol. 2002 Feb;29(2):288-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838846/>. (Last accessed: 10.10.2023).
19. *Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB.* Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE. [Інтернет]. J Rheumatol. 2005 May;32(5):824-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868616/>. (Last accessed: 10.10.2023).
20. *Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al.* Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. 2018 Apr;93(4):789-796. doi:10.1016/j.kint.2017.11.023.
21. *Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD.* Manifestations of systemic lupus erythematosus. [Інтернет]. Maedica (Bucur). 2011 Oct;6(4):330-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391953/>. (Last accessed: 10.10.2023).
22. *Liu Z, Davidson A.* Taming lupus- a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med. 2012 Jun 6;18(6):871-82. doi: 10.1038/nm.2752.
23. *Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):521-30. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
24. *Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al.* Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med. 1983 Sep;75(3):382-91. doi:10.1016/0002-9343(83)90338-8.
25. *Mina R, Abulaban K, Klein-Gitelman MS, Eberhard BA, Ardoin SP, Singer N, et al.* Validation of the Lupus Nephritis Clinical Indices in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis

- Care Res (Hoboken). 2016 Feb;68(2):195-202. doi:10.1002/acr.22651.
26. Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Danner D, Schaller M, Trendelenburg M. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4):624-9. doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.041.
27. Cong Y, Cui Y, Wang S, Jiang L, Cao J, Zhu S, et al. Calcium-Binding Protein S100P Promotes Tumor Progression but Enhances Chemosensitivity in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020 Sep 15;10:566302. doi:10.3389/fonc.2020.566302.
28. Shiota M, Tsunoda T, Song Y, Yokomizo A, Tada Y, Oda Y, Naito S. Enhanced S100 calcium-binding protein P expression sensitizes human bladder cancer cells to cisplatin. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1148-53. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09535.x.
29. Turnier JL, Fall N, Thornton S, Witte D, Bennett MR, Appenzeller S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity. *Arthritis Res Ther*. 2017 Oct 24;19(1):242. doi:10.1186/s13075-017-1444-4.
30. Martin M, Trattner R, Nilsson SC, Bjrk A, Zickert A, Blom AM, Gunnarsson I. Plasma C4d Correlates With C4d Deposition in Kidneys and With Treatment Response in Lupus Nephritis Patients. *Front Immunol*. 2020 Oct 2;11:582737. doi:10.3389/fimmu.2020.582737.
31. Senaldi G, Makinde VA, Vergani D, Isenberg DA. Correlation of the activation of the fourth component of complement (C4) with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1988 Nov;47(11):913-7. doi:10.1136/ard.47.11.913.
32. Malakoutian, T, Amouzegar A, Asgari M, Shooshtarizadeh T. C4d in lupus nephritis and correlation with clinicopathologic findings. *Journal of Nephropathology* 2018; 7: 166-170. doi:10.15171/jnp.2018.36



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

**O.A. Voylenko, M.V. Pikul, S.L. Semko, O.E. Stakhovskiy,
B.O. Hrechko, A.V. Tymoshenko, D.O. Koshel, O.A. Kononenko,
Iu.V. Vitruk, E.O. Stakhovskiy**

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.04

Modification of fast-track surgery during partial nephrectomy

National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Voylenko OA, Pikul MV, Semko SL, Stakhovskiy OE, Hrechko BO, Tymoshenko AV, et al. Modification of fast-track surgery during partial nephrectomy. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):24-33. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.04.

Abstract. *The present study aimed to assess the efficacy of the multimodal fast-track surgery (FTS) program supplemented with the exclusion of renal thermal ischemia, urinary tract drainage, and postoperative wound management in patients undergoing partial nephrectomy for localized T1 RCC.*

Methods. *A total of 150 patients diagnosed with localized RCC in stage T1 N0 M0 were initially enrolled in this prospective randomized study, with 75 patients assigned to each study group. Patients undergoing perioperative management following the FTS program were randomly assigned to the main study group. The control group comprised patients receiving standard postoperative care. The study specifically involved patients with kidney neoplasms not exceeding 7 cm in the largest diameter based on computed tomography data. Tumor size, localization, and the volume of functioning parenchyma were considered in the assessment.*

Results. *Among the patients included, 24 cases (16%) underwent radical nephrectomy due to technical difficulties arising from tumor spread to the kidney hilum, rendering them ineligible for further analysis. Consequently, the clinical analysis focused on 126 patients. Within the main group, 64 cases (50.8%) of RCC underwent randomization, and the multimodal FTS program was applied during partial nephrectomy. The control group comprised 62 patients (49.2%).*

The median postoperative bed day in the main group was 1.5 days less compared to the control group, with values of 3.2 [2; 4] days versus 5 [4; 7] days, respectively ($p < 0.001$). Intraoperative complications occurred in 5 cases (4.0%) involving blood loss exceeding 1 liter (4 cases in the main group and 1 case in the control group). Transfusion of blood components occurred only once when the hemoglobin level dropped below 70 g/l.

In the early postoperative period, a total of 9 complications (7.1%) were observed with pyelonephritis lasting more than 3 days diagnosed in 4 cases (3.2%) and wound suppuration in 1 case (0.8%). Despite the absence of drainage in postoperative wounds within the main group, ultrasound examinations revealed small retroperitoneal hematomas (up to 100 ml) requiring drainage in 3% of cases.

Conclusions. *The multimodal FTS program for patients with localized RCC during partial nephrectomy, coupled with the exclusion of central thermal ischemia of the kidney, avoidance of retroperitoneal space drainage, and early patient activation, demonstrated a significant reduction in postoperative bed while maintaining a comparable level of perioperative complications.*

Key words: kidney cancer, fast-track surgery, program, partial nephrectomy.

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

© O.A. Voylenko, M.V. Pikul, S.L. Semko, O.E. Stakhovskiy, B.O. Hrechko, A.V. Tymoshenko, D.O. Koshel, O.A. Kononenko, Iu.V. Vitruk, E.O. Stakhovskiy, 2023.

Correspondence should be addressed to Andrii Tymoshenko: dr.tymoshenko@gmail.com

Article history:

Received August 14, 2023,

Received in revised form
August 22, 2023

Accepted August 24, 2023



© Войленко О. А., Пікуль М. В., Семко С. Л., Стаховський О. Е., Гречко Б. О., Тимошенко А. В., Кошель Д. О., Кононенко О. А., Вітрук Ю. В., Стаховський Е. О., 2023

УДК: 616.61-006-089.87

Войленко О.А., Пікуль М.В., Семко С.Л., Стаховський О.Е., Гречко Б.О., Тимошенко А.В., Кошель Д.О., Кононенко О.А., Вітрук Ю.В., Стаховський Е.О.

Модифікація «Fast-Track Surgery» під час резекції нирки

Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Резюме. Метою цього дослідження було визначити ефективність мультимодальної програми Fast-Track Surgery (FTS) доповненої відмовою від теплової ішемії нирки, дренажу сечових шляхів та післяопераційної рани у хворих на локалізований НКР T1 при проведенні резекції нирки.

Методи. Загалом 150 хворих з локалізованим НКР в стадії T1 N0 M0 було залучено до цього проспективного рандомізованого дослідження, по 75 пацієнтів розподілено до кожної групи дослідження. Пацієнти, які проходили післяопераційне лікування за програмою FTS, були випадковим чином розподілені до основної групи дослідження. Контрольну групу склали пацієнти, які отримували стандартний післяопераційний догляд. У дослідженні брали участь пацієнти з новоутвореннями нирки, що не перевищували 7 см у найбільшому діаметрі за даними комп'ютерної томографії. При оцінці враховували розмір пухлини, її локалізацію та об'єм функціонуючої паренхіми.

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів 24 (16 %) проведено радикальну нефректомію через технічні складнощі внаслідок поширення пухлини на ворота нирки пацієнтам. Тому в подальший аналіз вони включені не були. Таким чином, клінічному аналізу загалом підлягало 126 хворих. В основну групу рандомізовано 64 (50,8 %) хворих на НКР, яким при проведенні резекції нирки застосовувалась мультимодальна програма FTS. До контрольної групи рандомізовано 62 (49,2 %) пацієнти зі стандартним післяопераційним доглядом.

Медіана післяопераційного ліжкодня в основній групі була на 1,5 дня меншою порівняно з контрольною групою зі значеннями 3,2 [2; 4] днів проти 5 [4; 7] днів відповідно ($p < 0,001$). Інтраопераційні ускладнення з крововтратою понад 1 л діагностовано в 5 (4,0%) випадках (4 випадки в основній групі та 1 випадок у контрольній). Переливання компонентів крові проводилось лише один раз при зниженні рівня гемоглобіну нижче 70 г/л.

Всього в ранньому післяопераційному періоді спостерігалось 9 ускладнень (7,1%): пієлонефрит тривалістю понад 3 дні діагностовано у 4 (3,2%) пацієнтів та нагноєння рани у 1 (0,8%) хворого. Незважаючи на відсутність дренажу в післяопераційних ранах основної групи, при ультразвуковому дослідженні в 3% випадків виявлені невеликі заочеревинні гематоми (до 100 мл), які потребують дренажування.

Висновки. Мультимодальна програма FTS у хворих на локалізований НКР при проведенні резекції нирки доповнюється відмовою від центральної теплової ішемії нирки, відмовою від дренажу заочеревинного простору та ранньою активізацією хворих, що дозволяє знизити післяопераційний ліжко-день при аналогічному рівні периопераційних ускладнень.

Ключові слова: рак нирки, fast-track surgery, програма, резекція нирки.

Introduction. In 2005, based on fast-track surgery (FTS), the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism formulated a unified scheme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). The most studied use of these protocols in colorectal, thoracic and cardiac surgery [1-2], which has proven its effectiveness for patients, increasing the comfort of recovery, and for the health care system, thanks to the use of cost-effective methods that allow reducing the length of stay of patients in a hospital and reduce the costs of their treatment.

In urology, ERAS protocols are most widely used in the context of radical cystectomy [3-5]. Therefore, the use of this approach made it possible to reduce the

length of the patient's stay in the hospital. Another important component is the reduction of the number of potential complications, which affects the preservation of the quality of life and the final functional result of the treatment.

The use of ERAS protocols, in the context of nephrectomy in patients with renal cell carcinoma (RCC), made it possible to shorten the stay of patients in the hospital and facilitate the course of the postoperative period [6]. However, given the likelihood of developing postoperative complications, partial nephrectomy is a more complex surgical intervention. However, the results of randomized trials devoted to the use of FTS in the organ-preserving treatment of renal carcinoma have not yet been presented [7].

Partial nephrectomy with a tumor in 54% is complicated by acute damage to its parenchyma [8, 9]. Symptoms of acute kidney damage – temperature, pain syndrome, increase in creatinine, etc. complicate the postoperative period and increase the postoperative bed day. One of the causes of acute kidney damage dur-

Andrii Tymoshenko
dr.tymoshenko@gmail.com

ing its resection is central thermal ischemia [10]. The mechanisms of parenchymal damage are complex and include reperfusion-related oxidative stress, nitric oxide deficiency, and immune cell activation, which together lead to epithelial dysfunction [11, 12].

Application of the ERAS protocol and modification of perioperative methods – refusal of central heat ischemia of the kidney, nephron-preserving sutures of the kidney, lack of drainage of the postoperative wound and urinary tract, etc., may have an impact on the prevention of acute kidney injury and the course of the postoperative stay in the hospital of patients with RCC subject to organ preservation treatment.

The present study aimed to assess the efficacy of the multimodal FTS program supplemented with the exclusion of renal thermal ischemia, urinary tract drainage, and postoperative wound management in patients undergoing partial nephrectomy for localized T1 RCC.

Patients and Methods. This prospective randomized study initially included 150 patients with T1 N0 M0 kidney neoplasm who were scheduled to undergo partial nephrectomy. The study was conducted as a part of the Institute project “Determine ways to reduce the disability of patients with localized kidney cancer based on the development and optimization of innovative methods of diagnosis, neoadjuvant targeted therapy and surgical treatment” (State Registration Number 0118U003727) between January 2020 and July 2021. The study protocol obtained official approval from the local Ethics Committee at the Institute (protocol number: 163.23.06.2020, issued on June 23, 2020). Throughout the study, the research team consistently followed ethical principles and legal regulations governing biomedical research, ensuring strict adherence to the guidelines outlined in the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

Patients who were subject to perioperative management of patients according to the program of rapid postoperative recovery of FTS were randomized into the main group of the study. The control group included patients who underwent standard postoperative management of patients. The study included only patients with kidney neoplasms whose size did not exceed 7 cm in the largest diameter according to computer tomography data. Along with the size of the tumor, its localization and the volume of the functioning parenchyma were determined.

Randomization of patients was carried out by the method of random numbers in the randomization center of the National Cancer Institute.

Criteria for including patients in the study:

- patients with clinically diagnosed neoplasms of one of the kidneys (T1 N0 M0);
- central placement of a kidney tumor with a diameter of up to 4 cm;
- peripheral or polar location of the kidney tumor, more than 50% of the preserved functioning kidney parenchyma;

- age from 18 to 80 years;
- patients with a satisfactory general condition (ECOG 0 – 1).
- absence of absolute contraindications to surgical intervention;
- written consent of patients to participate in the study;
- consent to follow the recommendations of perioperative management of patients according to the protocols of rapid postoperative rehabilitation of FTS patients.

Criteria for excluding patients from the study:

- concomitant diseases, the presence of which can significantly affect the results of the study (uncontrolled arterial hypertension, paroxysmal tachy- or bradysystolic atrial fibrillation, heart failure of the III degree, CRF, liver failure, diabetes mellitus type I in the stage of decompensation, acute violation of cerebral blood circulation in the period up to 6 months, myocardial infarction within 6 months, angina pectoris III-IV functional class, etc.);
- leukopenia $< 1.5 \times 10^9/l$; neutropenia $< 1.0 \times 10^9/l$; thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$;
- previous systemic therapy for RCC;
- acute infectious diseases;
- acute ulcer of the stomach or duodenum;
- nonspecific ulcerative colitis or Crohn's disease;
- surgical interventions that were performed 1 month before inclusion in the study;
- presence of a tumor in another location;
- known or suspected metastases of any location;
- mental disorders;
- participation in any other clinical trial in the last 30 days before inclusion.

Criteria for dropping patients from the study:

- for each specific patient, the conditions for termination of participation in the study are:
- performance of radical nephrectomy;
- non-compliance with the treatment regime;
- refusal of the patient to participate in the study.

The study design is shown in Fig. 1.

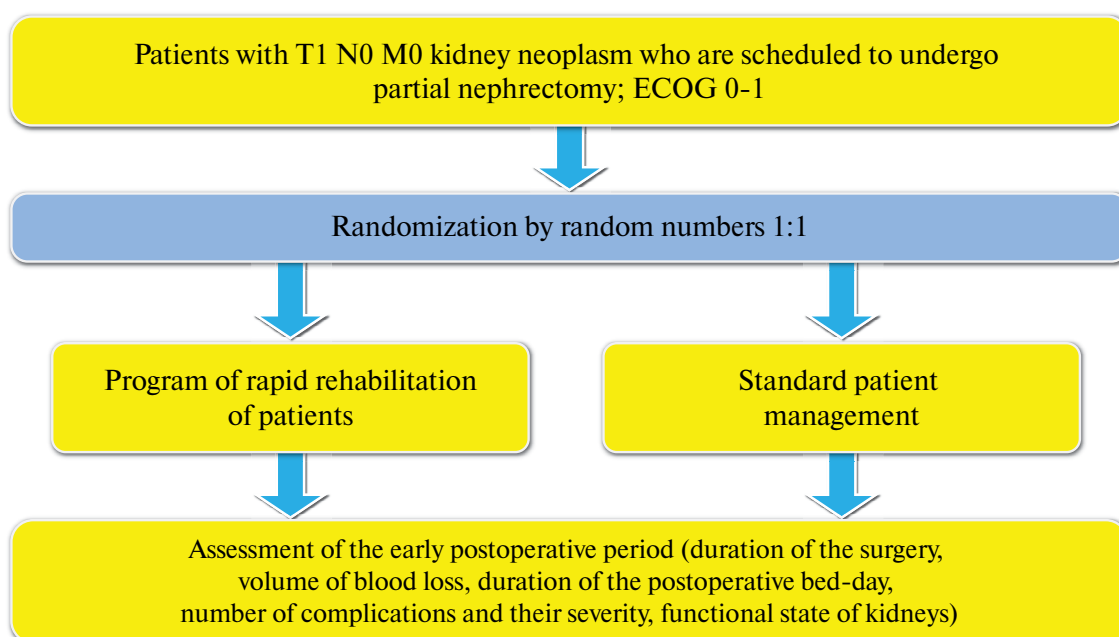


Fig. 1. The study design.

During the standard management of patients (control group), they were not informed about rehabilitation measures in the perioperative period. They were given a cleansing enema 2 times (in the evening and the morning before the surgery), after 12 hours they stopped taking solid food and after 6 hours they stopped drinking liquids. 30 minutes before the surgery, premedication was carried out with a solution: 2 ml of Trimeperidine 2%, 1 ml of Diphenhydramine 1%, and 0.5 ml of Atropine 1%.

Partial nephrectomy was performed by open access under combined anesthesia. Patients remained in the intensive care unit under bed rest conditions

for 16-18 hours after the surgery. At this time, they did not receive solid food, and the oral liquid intake was 200-300 ml. The volume of infusion therapy with crystalloid solutions in the first 2 days was on average 1000 ml. Analgesia was performed with the opioid analgesic tramadol 0.5% (2 ml) on demand up to 3-4 times a day, with subsequent transition to injectable non-steroidal anti-inflammatory drugs. Activation within the ward 24 hours after surgery was carried out using a postoperative bandage.

Measures of the rapid recovery program after partial nephrectomy with a tumor in the experimental group are presented in Table 1.

Table 1

Program of rapid rehabilitation of FTS patients with partial nephrectomy

Measure	Actions
Preoperative measures	
Hospitalization	Explanation of the content of FTS, expected results, possible situations, and solutions to reduce the patient's anxiety.
Preoperative nutrition	Preoperative nutrition is stopped 6 hours before the surgery, liquid consumption up to 2 hours before the surgery; intravenous administration of 500 ml of 10% glucose solution with insulin or appointment of 250 ml of 5% glucose orally 2-3 hours before surgery; appointment of antibacterial therapy before surgery
Bowel preparation	Appointment of protein-carbohydrate electrolyte mixtures the day before the intervention; do not prescribe mechanical bowel preparation or antibiotics the day before the intervention The use of drugs Bisacodyl and duphalac to clean the intestines
Intraoperative measures	
Anesthesia	General anesthesia + permanent epidural anesthesia; the minimum possible use of Morphine
Temperature protection	Increasing the temperature in the room to 22-26°C; increase the temperature before transfusion or blood transfusion; cover areas of the patient where the intervention is not performed; heat the electric sheet under the patient to 40-45°C

Continuation of Table 1

Measure	Actions
Postoperative measures	
Surgical measures	Minimal surgical subcostal access (including laparoscopic)
	Avoidance of central renal ischemia during partial nephrectomy
	Use of nephron-preserving sutures
	Refusal to drain the postoperative wound
	Refusal to drain the urinary tract, including urethral catheter, stents
Food	If there is no nausea, vomiting or a bloated stomach, it is possible to drink a little plain water after fully waking up; at the first signs of intestinal activity, you can use a decoction of rice and, provided there is no discomfort, after 24-48 hours, a small amount of liquid and semi-liquid diet food can take place; gradual introduction of regular food; chewing gum to prevent bloating
Postoperative analgesia	Use of a pump with an analgesic with the possibility of regulation to relieve pain; oral use of anti-inflammatory non-steroidal drugs to reduce pain; an attempt to reduce the use of opioids as much as possible.
Transfusions	Controlled infusion therapy; an attempt to reduce the volume of transfusions; use of transfusions through peripheral vessels
Drainage and urethral catheter	Removal of wound drainage after 6-8 hours, or surgical treatment without drainage of the surgical wound.
Activation	Encourage patients to go to bed as early as possible; getting out of bed within 12 hours after the intervention and walking already on the first day after the surgery, with a decrease in staying in bed every day
Anti-edematous, anti-inflammatory therapy	use of anti-inflammatory, anti-edematous agents in the perioperative and postoperative period (Dexamethasone, Infugan, Furosemide)
Ultrasound control	Ultrasound control of the area of the operated kidney and organs of the abdominal cavity – control of intestinal peristalsis.

The surgery was performed under endotracheal anesthesia with the use of epidural anesthesia. The technical performance of partial nephrectomy was carried out from a laparoscopic approach or from an anterolateral, transabdominal incision, the length of which did not exceed 10 cm. The integrity of the kidney after its partial nephrectomy was restored with the help of a double-row suture: internal – -medullary, continuous and external – -corticomedullary, and nodal sutures. Nephrectomy was a criterion for dropping a patient from the study. To reduce the likelihood of acute kidney damage and the development of corresponding symptoms, partial nephrectomy was performed without the use of central thermal ischemia.

The effectiveness of the treatment was evaluated by the number and complexity of intra- and postoperative complications that occurred, according to the Clavien-Dindo classification, the duration of the surgery, the level of pain manifestations on the 3rd day after the surgery, the speed of recovery of intestinal peristalsis and the duration of the postoperative bed day.

Statistical analysis utilized the Statistics 10 Software, considering the data distribution. For data with

a normal distribution, mean values (M), standard deviations (SD), and 95% confidence intervals (CI) were computed, with comparisons conducted using the Student's t-test. In instances of non-normally distributed data, descriptions included the median (Me) and interquartile range (Q25-Q75), and comparisons were made using the non-parametric Mann-Whitney U-test. Fisher's exact test (χ^2) was employed to evaluate differences in frequencies between groups.

Results. A total of 150 patients with localized RCC in stage T1 N0 M0 were randomized into the study (75 patients in each study group). All patients met the inclusion and exclusion criteria, however, in 24 (16%) cases, radical nephrectomy was performed due to technical difficulties due to the spread of the tumor to the hilum of the kidney. Therefore, they were not included in further analysis. Thus, a total of 126 patients were subject to clinical analysis.

In the main group, 64 (50.8%) cases of RCC were randomized and the multimodal FTS program was used during partial nephrectomy. Sixty-two (49.2%) patients were randomized to the control group. Comparative data are presented in Table 2.

Table 2

Comparative assessment of the initial data in the studied groups

Indicator		Statistical units	Main group n = 64 (%)	Control group n = 62 (%)	Statistical assessment
Age, years		M±SD (95% CI)	55,8 ± 11,2 (53 – 58,6)	53,8 ± 14 (50,3 – 57,4)	t-test; p = 0,38
Gender:	male	n (%)	28 (43,8)	37 (59,7)	$\chi^2=3,2$ p = 0,08
	female	n (%)	36 (56,3)	25 (40,3)	
T	1a	n (%)	28 (43,8)	34 (54,8)	$\chi^2 = 1,55$; p = 0,21
	1b	n (%)	36 (56,3)	28 (45,2)	
Size of kidney tumor, mm		M±SD (95% CI)	41,2 ± 18,9 (36,5 – 45,9)	39,9 ± 15,1 (36,1 – 43,8)	t-test; p = 0,67
Total glomerular filtration, ml/min		M±SD (95% CI)	89,9 ± 25,2 (79,3-101,8)	91,2 ± 24,9 (81,1-99,6)	Mann-Whitney U test; p = 0,92
ECOG		Me [25 %; 75 %]	0 [0, 1]	0 [0, 0]	Mann-Whitney U test; p=0,59
Body mass index		M±SD (95% CI)	28,6 ± 5,9 (27,2-30,2)	27,8 ± 4,8 (26,6-29)	t-test; p = 0,36
Hemoglobin		M±SD (95% CI)	140 ± 16 (136-144)	139 ± 14 (135-143)	t-test; p = 0,72
Blood creatinine, $\mu\text{mol/l}$		Me [25 %; 75 %]	81 [71,5; 100,5]	84 [74; 95]	Mann-Whitney U test; p = 0,87
Chronic kidney disease (CKD)		n (%)	4 (6,3)	2 (4,8)	$\chi^2 = 0,64$; p = 0,42
Associated pathology		n (%)	53 (82,8)	46 (74,2)	$\chi^2 = 1,4$; p = 0,24
RENAL score, points (Me [25 %; 75 %]) [13]		M±SD (95% CI)	6,3 ± 2,5 (5,7 – 7)	6,8 ± 2,4 (6,2 – 7,4)	t-test; p = 0,28
Volume of functioning parenchyma, %		Me [25 %; 75 %]	93 [81,5; 96]	90 [83,6; 95]	Mann-Whitney U test; p = 0,23

As can be seen from Table 2, no statistical difference was found in the comparison groups before treatment in patients with localized RCC, according to the main clinical characteristics.

A mandatory parameter of the nephrometric assessment of localized RCC was the determination of the volume of functioning kidney parenchyma, as a parameter included in the NCIU nephrometry and is an important indicator of the choice of the patient's treatment method (partial nephrectomy or radical nephrectomy).

As mentioned above, the effectiveness of the FTS strategy was evaluated based on the level of perioperative complications, the length of stay in the hospital, the intensity of pain on the 3rd day after surgery, and the level of repeated hospitalizations up to 30 days after surgery. Taking into account the refusal to perform thermal ischemia during partial nephrectomy in the FTS group, which could affect a number of parameters, the duration of the surgery and the level of intraoperative blood loss were taken into account separately. The results are presented in Table 3.

Table 3

Comparative characteristics of treatment results in groups

Indicator	Main group, n = 64	Control group, n = 62	Integrity
Volume of blood loss, ml Me [25%, 75%]	300 [250, 400]	275 [200, 300]	Mann-Whitney U test; p < 0,05
Surgery duration, min Me [25%, 75%]	77,5 [60, 100]	90 [70, 100]	Mann-Whitney U test; p = 0,29

Continuation of Table 3			
Indicator	Main group, n = 64	Control group, n = 62	Integrity
Restoration of intestinal peristalsis, h Me [25%, 75%]	7 [5, 10]	12 [8, 15]	Mann-Whitney U test; $p < 0,001$
Pain assessment, VAS, points Me [25%, 75%] [14]	2 [2; 3]	3 [2, 3]	Mann-Whitney; $p = 0,09$
Postoperative bed day, Me [25%, 75%]	3,2 [2, 4]	5 [4, 7]	Mann-Whitney U test; $p < 0,001$

As can be seen from Table 3, there was no significant difference in the duration of the surgery and the level of pain manifestations on the 3rd day after the surgery in patients according to the visual analog scale (VAS) [14], between the comparison groups. However, a slightly significant increase in the volume of intraoperative blood loss was noted in the main group. The detected difference in the level of intraoperative blood loss can primarily be due to the refusal to perform central thermal ischemia in the group of patients where the multimodal FTS approach was used.

Factors that can affect the possible development of complications during organ-preserving surgical interventions on the kidneys are the size of the tumor, its localization, and its relation to the main renal structures (vascular pedicle and cavity system). According to the literature, the level of complications during organ-preserving surgical interventions for kidney tumors does not exceed 10% [15].

Another important parameter affecting the speed of rehabilitation of patients was the rate of restoration of peristalsis in the early postoperative period. The measures applied in the multimodal FTS approach made it possible to restore intestinal peristalsis twice as early in patients of the main group, the median of which was only Me [25%, 75%] 7 [5; 10] hours against 12 [8; 15] hours in the control group (Mann-Whitney U test; $p < 0.001$), where standard approaches to patient management were used.

The main goal of the multimodal FTS approach during partial nephrectomy is the rapid rehabilitation of patients and, thanks to this, the reduction of the patient's stay in the hospital. Thus, in the main group of patients, the median postoperative bed day was reliably 1.5 days less and was (Me [25%, 75%]) 3.2 [2; 4] days

against 5 [4; 7] days in the control group (Mann-Whitney U test; $p < 0.001$).

Taking into account the inclusion in the study of patients with localized RCC only in stage T1, intraoperative complications occurred in 5 (4.0%) cases of blood loss of more than 1 liter (4 (6.3%) cases of the main group and 1 (1.6%) case of the control group). It should be noted that the transfusion of blood components (erythrocyte mass and plasma) was carried out only in 1 case when the blood hemoglobin level dropped below 70 g/l.

In total, 9 (7.1%) complications occurred in the early postoperative period. In percentage terms, these levels are lower than the reference literature data on the issue. A small number of complications are associated with effective surgical techniques, the use of new hemostatic agents, modern antibacterial drugs, and early activation of patients.

Complications of a purulent-septic nature were most common: pyelonephritis with hyperthermia for more than 3 days was diagnosed in only 4 (3.2%) cases (3 cases in the control group and 1 in the main group), and suppuration of the postoperative wound in only 1 (0.8 %) of the case of the control group.

Considering the lack of drainage in the postoperative wound when using the program of rapid rehabilitation of patients with FTS in the main group of patients, we performed a routine ultrasound examination. In 3 (%) cases of the main group, the presence of small (up to 100 ml) retroperitoneal hematomas, which required their drainage, was diagnosed during an ultrasound on the 2nd day after the surgery.

Complications that occurred during surgery and in the early postoperative period in the comparison groups were summarized and classified according to Clavien-Dindo [16] (Table 4).

Table 4

Intra- and postoperative complications according to Clavien-Dindo in comparison groups

Complications by Clavien-Dindo	Main group n = 64 (%)	Control group, n = 62 (%)	Total, n = 126 (%)
I	0	1 (1,6)	1 (0,8)
II	5 (7,8)	4 (6,5)	9 (7,1)
III	3 (4,7)	0	3 (2,4)
Total, n (%)	8 (12,5)	5 (8,1)	13 (10,3)
Integrity	$\chi^2 = 0,67; p = 0,41$		

As can be seen from Table 3, complications that occurred during and after surgical treatment occurred in both study groups with the same frequency ($\chi^2 = 0.67$; $p = 0.41$). In one case, suppuration of a postoperative wound did not require additional appointments and was classified as complications of I grade. 5 (4%) cases (4 main and 1 control group) of transfusion of blood components with intraoperative blood loss of more than 1000 ml and 4 (3.2%) cases (1 main and 3 control groups) were classified as complications of II grade according to Clavien-Dindo exacerbation of pyelonephritis, which required additional anti-inflammatory, anti-edematous and antibacterial therapy. 3 (2.4%) cases of retroperitoneal hematomas that required drainage under ultrasound control in the main group were classified as complications of III grade. Complications of IV and V grades according to the Clavien-Dindo classification were not noted in our study, which is primarily due to the high efficiency of the developed techniques of partial nephrectomy [16].

Discussion. Major surgical procedures cause profound physiological responses and frequent complications, including pain, nausea, bowel, cardiac, and pulmonary dysfunction. These complications can lead to an increase in the length of stay of patients in the hospital, an increase in the number and complexity of postoperative complications, and even a fatal outcome [17].

The principles of (FTS) are used to optimize all stages of the treatment process including preparation for surgical intervention, the entire intraoperative period, and the postoperative stage, and also guarantee the safe discharge of the patient from the hospital [18].

Postoperative organ dysfunction and complications are primarily associated with concomitant diseases, therefore preoperative assessment allows to determine risks and opportunities to stabilize the state of concomitant diseases optimize organ functions before surgery, and increase the level of physical activity [19, 20].

The preoperative assessment also provides an opportunity for patient training. In the FTS program, patients receive information about possible conditions in the postoperative period, methods of pain relief, a program of mobilization, rehabilitation, and discharge from the hospital. It is extremely necessary to inform the patient about the time of stay in the intensive care unit, the planned time of transfer to the ward, the start of activity, and nutrition. Having a plan for their rehabilitation in advance, patients are subconsciously prepared for a positive course of the postoperative period. The information provided can reduce anxiety, the frequency of analgesia, and the length of hospital stay [21].

The main goal of the multimodal FTS approach during partial nephrectomy is the rapid rehabilitation of patients and, thanks to this, the reduction of the patient's stay in the hospital. Thus, in the main group of patients, the median postoperative bed day was reliably 1.5 days less and was (Me [25%, 75%]) 3.5 [3; 4] days against 5 [4; 7] days in the control group (Mann-Whitney U test; $p < 0.001$).

The main problem of partial nephrectomy without ischemia is the unpredictable and poorly controlled volume of blood loss. The volume of blood loss in patients with non-ischemic partial nephrectomy was significantly higher than with total thermal ischemia, the indicator increases with increasing complexity of the surgical intervention.

The formation of pain syndrome in the early postoperative period, as a rule, has a nociceptive nature and is primarily due to the volume of surgical trauma. The pain syndrome is more pronounced with a more traumatic open surgical approach. The use of minimally invasive methods reduces the inflammatory component of the stress response but does not affect neuroendocrine and metabolic reactions. However, minimally invasive surgery is generally associated with less pain and shorter hospital stays compared to open methods. This difference is most pronounced when open surgery requires a long vertical incision. Pain and pulmonary dysfunction are reduced when transverse or oblique incisions are used instead of vertical, presumably due to a reduction in the number of injured tissues and nerve endings. Minimally invasive surgical interventions have shown their superiority over open interventions in kidney surgery [22].

Depending on the type of surgical intervention, namely, central ischemia of the kidney leads to its acute damage, which is aggravated by the formation of a zone of local ischemia of the parenchyma due to the application of hemostatic sutures at the edge of the partial nephrectomy. Ischemia of the parenchyma is one of the pathogenetic mechanisms of pain in the early postoperative period. This study showed that patients who underwent partial nephrectomy without ischemia had less pain. The proposed double-row suture of the kidney provides effective restoration of its integrity and does not require drainage of the pelvic system. Using this suture, we did not observe the occurrence of urinary fistulas.

The technique of anesthesia should be aimed at rapid recovery of the patient with minimal use of opioids. For this reason, short-acting anesthetics and pain-relieving agents are ideal. In major abdominal surgery, serious attention should be paid to the use of epidural anesthesia, which has a number of significant advantages, compared to intravenous anesthesia, and consists of better functional capacity of the patient after laparotomy, reduces mobilization time, provides better static and dynamic pain control, reduces postoperative pulmonary complications and also has a positive effect on the recovery of intestinal motility after surgery [22].

Good analgesia is important for postoperative activity and the resumption of normal activities. The main thing in FTS is the use of multimodal or balanced analgesia, the main principle of which is to obtain an analgesic effect from various forms of pain control with minimal side effects, in particular, opioids. Attention should be paid to the combination of local and regional anesthesia. Using this approach eliminates the need for

opioids, which minimizes side effects (sedation, nausea, intestinal paresis, and urinary retention) that interfere with early activation and enteral feeding. In most cases, the epidural catheter is removed after 48 to 72 hours. After removal of the epidural catheter, the patient regularly takes non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Severe pain after 72 hours should cause suspicion of an intra-abdominal complication [23].

Oral nutrition is traditionally limited in the postoperative period, but recent trends in colorectal surgery favor earlier initiation of liquid formulas in the early postoperative period. Patients start using mixtures already on the first day after surgery. Oral nutrition is preferred over parenteral nutrition [20]. A strategy to reduce the duration of intestinal paresis includes the use of minimally invasive surgical methods to reduce the stress response and minimize bowel processing, as well as avoiding the routine use of a nasogastric tube [22]. Also, one of the elements that accelerates the restoration of normal peristalsis is chewing gum, which is proven in two randomized studies in patients after radical cystectomy.

The success of the multimodal approach of rapid repair surgery is also achieved by minimizing the use of drains after surgery. The described techniques related to colorectal surgery prove that reducing the number of drains and removing the urethral catheter on the first postoperative day has a positive effect on treatment results compared to classical drainage techniques [20].

The results of the randomized study presented in our work indicate the promising application of the multimodal FTS program in patients with localized RCC during partial nephrectomy compared with standard surgical treatment, which allows for reliably reduced postoperative bed day ($p < 0.0005$) with a similar level of postoperative complications and pain intensity.

Successful implementation of the FTS program requires the interdisciplinary cooperation of anesthesiologists, surgeons, nurses, and physical therapists. The role of the surgeon includes the appropriate choice of treatment method, type and size of the incision, minimizing the use of drains, ensuring quick removal of the catheter, starting feeding, and early activation of the patient. The role of the anesthesiologist includes the use of anesthesia with a rapid recovery of the patient's condition, optimal fluid balance, and a balanced analgesia regimen that includes epidural anesthesia.

Conclusion. The multimodal FTS program for patients undergoing partial nephrectomy for localized RCC is enhanced by the decision to avoid central thermal ischemia of the kidney, reject retroperitoneal space drainage, and initiate early patient activation. This approach enables a reduction in the postoperative hospital stay to 3.5 days while maintaining a comparable level of perioperative complications.

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

Funding source. This study was financed within the framework of the National Cancer Institute "Determine ways to reduce the disability of patients with localized kidney cancer based on the development and optimization of innovative methods of diagnosis, neoadjuvant targeted therapy and surgical treatment", which is carried out at the National Cancer Institute, subject code VN.14.01.07.178- 18, state registration number 0118U003727.

Authors contribution.

O.A. Voylenko: Data analysis, writing the manuscript;

M.V. Pikul, S.L. Semko, A.V. Tymoshenko, O.A. Kononenko, and Iu.V. Vitruk, B.O. Hrechko, D.O. Koshel: Data curation and processing;

O.E. Stakhovskiy: Data analysis, writing the manuscript;

References:

1. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1531-41. doi:10.1007/s00268-013-2416-8.
2. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011;5(5):342-8. doi:10.5489/cuaj.11002.
3. Baack Kukreja JE, Kiernan M, Schempp B, Siebert A, Hontar A, Nelson B, et al. Quality Improvement in Cystectomy Care with Enhanced Recovery (QUICCER) study. *BJU Int.* 2017 Jan;119(1):38-49. doi:10.1111/bju.13521.
4. Collins JW, Adding C, Hosseini A, Nyberg T, Pini G, Dey L, Wiklund PN. Introducing an enhanced recovery programme to an established totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy service. *Scand J Urol.* 2016;50(1):39-46. doi:10.3109/21681805.2015.1076514.
5. Djaladat H, Daneshmand S. Gastrointestinal Complications in Patients Who Undergo Radical Cystectomy with Enhanced Recovery Protocol. *Curr Urol Rep.* 2016 Jul;17(7):50. doi:10.1007/s11934-016-0607-1.
6. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol.* 2016;70(1):176-87.
7. Withington J, Yuminaga Y, Gulamhusein A, Lyness C, David C, Barod R. Enhanced recovery after nephrectomy: conception, implementation and outcomes in a high volume specialist center. *J Urol.* 2019;201:4S. doi: 10.1097/01.JU.0000556215.73926.a2.

8. *Rajan S, Babazade R, Govindarajan SR, Pal R, You J, Mascha EJ, et al.* Perioperative factors associated with acute kidney injury after partial nephrectomy. *Br J Anaesth* 2016;116:70-6. doi:10.1093/bja/aev416.
9. *Zhang Z, Zhao J, Dong W, Remer E, Li J, Demirjian S, et al.* Acute Kidney Injury after Partial nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery. *Eur Urol* 2016;69:745-52. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.023.
10. *Bellomo R, Kellum JA, Ronco C.* Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843): 756-766. doi:10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
11. *Bonventre JV, Yang L.* Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011; 121:4210-4221. doi:10.1172/JCI45161.
12. *He L, Wei Q, Lui S, Yi M, Liu Y, Liu H, et al.* AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair and the underlying mechanisms. *Kidney Int*.2017; 92:1071-1083. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.030.
13. *Kutikov A, Uzzo RG.* The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):844-53. doi:10.1016/j.juro.2009.05.035.
14. *Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al.* Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*.2018;320(23):2448-2460. doi:10.1001/jama.2018.18472.
15. *Rini BI, Campbell SC, Escudier B.* Renal cell carcinoma. *Lancet*.2009;373: 1119–32. doi:10.1016/S0140-6736(09)60229-4.
16. *Dindo D, Demartines N, Clavien PA.* Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
17. *White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F.* The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*.2007;104:1380-1396. doi: 10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1.
18. *Kehlet H.* Fast-track colorectal surgery. *Lancet*.2008;371:791-793. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60357-8.
19. *Kitching AJ, O'Neill S.S.* Fast-track surgery and anaesthesia. *Contin Educ Anesth Crit Care Pain*. 2009;9(2):39-43. doi:10.1093/bjaceaccp/mkp006.
20. *Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, et al.* Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS()) Society recommendations. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):285-305. doi:10.1007/s00268-012-1787-6.
21. *Liu SS, Wu CL.* Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg*.2007 Mar;104(3):689-702. doi:10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.
22. *Nelson R, Edwards S, Tse B.* Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD004929. doi:10.1002/14651858.CD004929.pub3.
23. *Low J, Johnston N, Morris C.* Epidural analgesia: first do no harm. *Anaesthesia*. 2008 Jan;63(1):1-3. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05407.x.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

N. Stepanova¹, L. Korol¹, O. Burdeyna¹, L. Snisar¹, A. Rysyev²,
V. Filonov², I. Poperechny²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.05

Oxidative stress as the bridge between dyslipidemia and peritoneal ultrafiltration failure: A bi-center cross-sectional cohort study

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

²Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital,” Odesa, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Korol L, Burdeyna O, Snisar L, Rysyev A, Filonov V, et al. Oxidative stress as the bridge between dyslipidemia and peritoneal ultrafiltration failure: A bi-center cross-sectional study. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):34-45. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.05.

Abstract. Oxidative stress and dyslipidemia are common concerns in patients undergoing peritoneal dialysis (PD) and are associated with adverse clinical outcomes. However, the interplay between these factors and their impact on peritoneal ultrafiltration (UF) remains poorly understood.

Methods: In this bi-center cross-sectional cohort study, we examined the relationships between dyslipidemia, oxidative stress, and peritoneal UF in patients undergoing PD. A comprehensive set of oxidative stress markers, lipid profiles, and clinical variables were assessed.

Results. Among the 114 patients, aged 55 (48-65) years, with a dialysis vintage of 31 (14-50) months, 76 (66.7%) were diagnosed with dyslipidemia. Patients with dyslipidemia experienced significantly higher proportions of patients with peritoneal UF below 400 mL per day, suggesting ultrafiltration failure (UFF) ($\chi^2 = 4.9$, $p = 0.02$). An elevated D/P creatinine ratio was associated with higher levels of total cholesterol ($r = 0.39$, $p = 0.0005$), low-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.26$, $p = 0.02$), triglycerides ($r = 0.33$, $p = 0.005$), and the atherogenic index of plasma (AIP) ($r = 0.27$, $p = 0.01$). UF rate displayed a positive correlation with high-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.31$, $p = 0.003$) and a negative correlation with AIP ($r = -0.33$, $p = 0.004$). The ROC analysis revealed that an AIP value exceeding 4.3 could effectively predict UFF, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 73.4%.

Dyslipidemia was significantly associated with increased intensity of oxidative stress, with elevated malondialdehyde (MDA) ($p = 0.0002$), oxidative stress index (OSI) ($p < 0.0001$), and reduced antioxidant markers. UFF was also associated with higher oxidative stress, as indicated by increased MDA ($p = 0.005$) and OSI ($p = 0.0009$). Patients with both dyslipidemia and UFF exhibited the highest levels of oxidative stress ($p < 0.0001$). Taking potential confounders into account in the ANCOVA analysis, a significant interaction effect of dyslipidemia ($F = 7.6$, $p = 0.007$) and UF rate ($F = 8.6$, $p = 0.004$) on oxidative stress was observed.

Conclusion. Dyslipidemia and UFF are independently associated with elevated oxidative stress in PD patients, and their coexistence exacerbates this oxidative burden. Understanding these relationships is crucial for developing interventions to improve clinical outcomes in this population. Targeted therapies addressing oxidative stress and dyslipidemia warrant further investigation.

Key words: peritoneal dialysis, dyslipidemia, oxidative stress, peritoneal ultrafiltration.

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

© N. Stepanova, L. Korol, O. Burdeyna, L. Snisar, A. Rysyev, V. Filonov, I. Poperechny, 2023.

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

Article history:

Received August 17, 2023,

Received in revised form
August 28, 2023

Accepted August 30, 2023



© Степанова Н. М., Король Л. В., Бурдейна О. В., Снісар Л. М., Рисєв А. В., Філонов В. В., Поперечний І. І., 2023

УДК: 616.61:616.381-089.819+577.352]:577.152.1

Н. Степанова¹, Л. Король¹, О. Бурдейна¹, Л. Снісар¹, А. Рисєв², В. Філонов², І. Поперечний²

Оксидативний стрес як посередник між дисліпідемією та недостатністю перитонеальної ультрафільтрації: двоцентрове одномоментне когортне дослідження

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

²Діалізний медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

Резюме. Оксидативний стрес і дисліпідемія є поширеними характеристиками, асоційованими з несприятливими клінічними наслідками, у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД). Однак взаємодія між цими факторами та їх сукупний вплив на перитонеальну ультрафільтрацію (УФ) залишаються не вивченими.

Методи. У цьому двоцентровому одномоментному когортному дослідженні ми вивчали взаємозв'язок між дисліпідемією, оксидативним стресом і перитонеальною УФ у ПД пацієнтів. Аналізували маркери оксидативного стресу, ліпідного профілю та клініко-лабораторні показники.

Результати. Серед 114 пацієнтів віком 55 (48-65) років та тривалістю ПД 31 (14-50) місяців у 76 (66,7%) діагностовано дисліпідемію. У пацієнтів з дисліпідемією достовірно частіше визначалась УФ нижче 400 мл на день, що свідчило про недостатність перитонеальної УФ. Співвідношення D/P креатиніну мало прямий кореляційний зв'язок з рівнями загального холестерину ($r = 0,39$, $p = 0,0005$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($r = 0,26$, $p = 0,02$), тригліцеридів ($r = 0,33$), $p = 0,005$) та індексом атерогенності (ІА) ($r = 0,27$, $p = 0,01$). Рівень перитонеальної УФ прямо асоціювався з холестерином ліпопротеїдів високої щільності ($r = 0,31$, $p = 0,003$) і мав негативний кореляційний зв'язок з ІА ($r = -0,33$, $p = 0,004$). ROC аналіз продемонстрував, що значення ІА понад 4,3 є незалежним предиктором недостатньої УФ з чутливістю 83,3% і специфічністю 73,4%.

Дисліпідемія статистично значущо асоціювалась з підвищенням інтенсивності оксидативного стресу за показниками малонового діальдегіду (МДА) ($p = 0,0002$) та індексом оксидативного стресу (ІОС) ($p < 0,0001$), а також зниженням антиоксидантних маркерів. Рівень перитонеальної УФ також асоціювався з вищою інтенсивністю оксидативного стресу за показниками МДА ($p = 0,005$) та ІОС ($p = 0,0009$). Пацієнти як з дисліпідемією, так і з недостатністю УФ мали найвищу інтенсивність оксидативного стресу ($p < 0,0001$). ANCOVA аналіз з контролем потенційних ко-факторів визначив значний вплив взаємодії дисліпідемії ($F = 7,6$, $p = 0,007$) і рівня УФ ($F = 8,6$, $p = 0,004$) на оксидативний стрес.

Висновки. Дисліпідемія та недостатність перитонеальної УФ незалежно асоціювались з підвищенням інтенсивності оксидативного стресу у ПД пацієнтів, а їх співіснування посилювало цей прооксидантний тягар. Розуміння цих взаємозв'язків має вирішальне значення для розробки заходів щодо покращення клінічних наслідків у ПД пацієнтів. Цільова терапія, спрямована на корекцію дисліпідемії та оксидативного статусу, вимагає подальшого дослідження.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, дисліпідемія, оксидативний стрес, перитонеальна ультрафільтрація.

Introduction. In recent years, peritoneal dialysis (PD) has emerged as a viable kidney replacement therapy for patients suffering from end-stage kidney disease (ESKD) [1]. This modality offers advantages such as enhanced patient autonomy, improved quality of life, and reduced healthcare costs [2]. However, despite these benefits, patients treated with PD often face various complications, including peritoneal ultrafiltration failure (UFF), that can limit its long-term effectiveness [1, 3].

UFF refers to a spectrum of changes within the peritoneal membrane, which includes peritoneal fibrosis and membrane thickening, clinically manifested by a high peritoneal solute transport rate and an ultrafiltration rate of less than 400 mL per day [3-5]. One of the pivotal factors contributing to these complications is oxidative stress, which has emerged as a central player in the pathophysiology of peritoneal membrane damage [6-8].

Oxidative stress arises from an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the body's ability to counteract their harmful effects through antioxidants [9, 10]. This imbalance can induce cellular dysfunction and result in oxidative damage to lipids and proteins, causing substantial harm to the peritoneal membrane, exacerbating UFF, and compromising the effectiveness of dialysis treatment [6-8]. Patients undergoing PD face a significant challenge in

Natalia Stepanova
nmstep@ukr.net

managing oxidative stress due to the composition of PD solutions [11]. The unique characteristics of these solutions, including low pH, lactate buffering, heightened osmolarity, and elevated glucose concentration, collectively contribute to increased oxidative stress [6, 7, 11].

Furthermore, oxidative stress has gained increasing recognition as a central contributor to the development of dyslipidemia and its associated complications in individuals with chronic kidney disease (CKD) [12, 13]. Dyslipidemia, characterized by an imbalance in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, and high-density lipoprotein (HDL-C), is frequently observed in patients undergoing PD [14]. Besides the uremic factors contributing to developing an atherogenic lipid profile, dyslipidemia in PD patients is further influenced by protein loss in the dialysate and the utilization of high glucose-based PD solutions [14]. Importantly, dyslipidemia not only significantly contributes to the elevated rates of cardiovascular and all-cause mortality in these patients [15, 16] but has also been demonstrated to be associated with PD adequacy and technique failure in our previous report [17]. However, despite this recognition, the association between dyslipidemia and oxidative stress in the context of PD remains unexplored [7]. Most studies investigating the interplay between dyslipidemia and oxidative stress have predominantly focused on the broader population of individuals with CKD [12, 13] or those undergoing hemodialysis [9, 18], leaving a substantial knowledge gap in patients on PD.

In this context, we hypothesized that dyslipidemia could exacerbate oxidative stress by impacting lipid peroxidation and inflammatory processes, thereby leading to peritoneal UFF. To address this significant research gap, we conducted a bi-center cross-sectional study to elucidate the relationship between dyslipidemia, peritoneal ultrafiltration (UF), and the intensity of oxidative stress in patients undergoing PD.

Patients and Methods. Study Design and Setting.

This cross-sectional cohort study was conducted in collaboration between two dialysis centers: (i) the State Institution "Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and (ii) the Dialysis Medical Center LLC "Link-Medital," Odesa, Ukraine, spanning from 2019 to 2020. It was carried out as a part of the Institute's project titled "Exploring Novel Prognostic Factors that Negatively Impact Survival in Peritoneal Dialysis and Assess the Potential for Pharmacological Interventions," which is registered under the National Study Registration Number 0117U002122. Participation in the study was contingent upon all patients providing written informed consent. The study protocol received formal approval from the local Ethics Committee at the Institute (protocol number: 8, dated November 19, 2019). Throughout the study's duration, the research team diligently adhered to ethical principles and legal regulations governing biomedical research, including strict compliance with the Helsinki Declaration.

Study participants. The study included 114 patients undergoing PD for at least three months before their enrollment. The inclusion criteria for patients were as follows: age ranging from 18 to 75 years, a minimum of three months of peritoneal dialysis (PD) treatment, access to medical history information regarding statin usage, and, if prescribed, a minimum of 12 months of atorvastatin use before enrolling in the study. Additionally, patients needed to provide their informed consent to participate. Conversely, patients who met any of the following exclusion criteria were not included in the study: urine output <100 ml/day, recent hospitalization for any reason or PD-associated peritonitis in the month prior to the study, prior hemodialysis (HD) treatment, the presence of neoplasms at any site or other critical comorbid conditions, and the use of simvastatin, rosuvastatin, or their analogs.

All the patients were dialyzed using Dianeal PD4 with glucose concentrations of 1.36% and 2.27% (Baxter Healthcare Corporation, USA). Of them, 15 (13.2%) received a biocompatible PD solution containing icodextrin overnight.

Data collection and measurements. In addition to routine physical and clinical laboratory data, lipid profile parameters and PD adequacy were assessed during the initial patient visit, along with markers of lipid peroxidation and antioxidant status. Demographic data, including age, gender, body mass index (BMI), body surface area (BSA), diabetic status, duration of PD, and episodes of peritonitis in the medical history, were collected during the patient's initial visits. BMI was calculated using the formula: patient's weight (kg) divided by height (m²). BSA was calculated using the DuBois & DuBois formula. The frequency of PD-associated peritonitis was calculated as the number of infections per year divided by the years on PD for all patients at risk of developing peritonitis.

Physical and clinical laboratory examinations included the assessment of arterial pressure, urine output levels, complete blood and urine analyses, determination of total protein and albumin levels, creatinine, urea, serum electrolytes (Ca, K, P), C-reactive protein (CRP), glucose, uric acid, and blood parathormone levels. Whole blood samples were collected after an overnight fasting period and processed immediately. Hematological and biochemical parameters were analyzed using the "ABX Micros-60" (Horiba Medical, Montpellier, France) and "Flexor Junior" (Vital Scientific, Spankeren, Netherlands) analyzers.

The adequacy of PD was assessed by measuring plasma urea and creatinine concentrations in dialysate and urine collected over a 24-hour period. Using these parameters, weekly creatinine clearance (CrCl), normalized to BSA, peritoneal (pKt/V), renal (rKt/V), and total weekly urea clearances (Kt/V) were calculated. The volume of urea distribution (V) was calculated using the Watson formula. The creatinine dialysate/plasma ratio (D/P Cr) was calculated based on creatinine concentrations in effluent and plasma after a 4-hour

exchange of PD. A standardized peritoneal equilibrium test proposed by Twardowski et al. was used. The patients were categorized based on their peritoneal transport rate into the following groups: high transporters (4-hour D/P ratio above 0.82), high-average transporters (0.66–0.81), low-average transporters (0.51–0.65), or low transporters (0.35–0.50). UFF was defined as low peritoneal UF capacity, which is indicated by a volume of less than 400 mL (3.86% glucose/4.25% dextrose) or <100 mL (2.27% glucose /2.5% dextrose) over a 24-hour period, particularly in patients with a high peritoneal transport rate [4].

The investigation of the lipid profile included the determination of total cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, triglycerides (TG), and the calculation of very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) using the formula (TG/2.22). We also calculated the atherogenic index of plasma (AIP) using the formula (TC-HDL-C / HDL-C). Atherogenic dyslipidemia was diagnosed in cases where a low level of HDL-C in plasma (≥ 2.59 mmol/L) was combined with an elevated TG level (≥ 2.26 mmol/L), in accordance with KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD [19].

Lipid peroxidation was evaluated by measuring malondialdehyde (MDA) levels in serum and erythrocytes using the previously described methods [20]. The panel of antioxidant markers included serum ceruloplasmin, transferrin, the count of sulfhydryl groups (SH-groups), and total peroxidase activity in erythrocytes, following established procedures [21, 22]. Additionally, based on these markers, we calculated the oxidative stress index (OSI) as the ratio of the total changes in the activity of oxidative processes to the total antioxidant activity according to the formula described in prior studies [20, 22].

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using the MedCalc Statistical Software version 22.007 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) taking into account the verification of data for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed data, the mean values (M) and standard deviations (SD) were calculated, and the Student's t-test was used for comparisons. In cases where the data did not follow a normal distribution, the median (Me) and interquartile range (Q25–Q75) were used for description, and the non-parametric Mann-Whitney U-test was employed for comparisons.

Differences in frequencies between groups were assessed using Fisher's exact test (χ^2). Differences between the 3 groups of patients' peritoneal statuses were compared using the Kruskal–Wallis H test. The correlation analysis was done using the Spearman test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was employed to assess the predictive accuracy of the AIP and OSI in identifying UFF. Finally, as a sensitivity analysis, we utilized analysis of covariance (ANCOVA) to examine the interaction effects of dyslipidemia and UF rate on oxidative stress while adjusting for potential confounding variables such as the patient's age, sex, diabetes status, PD duration, and the number of peritonitis episodes experienced. To normalize the distribution of OSI and mitigate any biases associated with extreme values, a Box–Cox transformation function was applied.

Results. Baseline characteristics of the study cohort. Among the 114 patients enrolled in the study, 75 (65.8%) were males, and 39 (34.2%) were females of similar age, with mean ages of 54 ± 12.5 and 51.7 ± 11.9 years, respectively ($p = 0.48$). Most patients, 77 (67.5%), had non-diabetic kidney disease, while 37 (32.5%) had type 1 and type 2 diabetes ($n = 18$ and $n = 19$, respectively). Importantly, there were no significant age or disease duration differences between patients with non-diabetic and diabetic kidney diseases (50.6 ± 10.8 vs. 47.6 ± 11.3 years; $p = 0.51$ and 29 (15.1 – 41.3) vs. 27.3 (13.7 – 36.05) months; $p = 0.36$, respectively).

Dyslipidemia was identified in 76 out of 114 (66.7%) patients, comprising 18 out of 37 (48.6%) with diabetes mellitus and 58 out of 77 (75.3%) with non-diabetic kidney disease ($\chi^2 = 7.9$; $p = 0.005$). As anticipated, within the group of patients with dyslipidemia, there was a higher proportion of males, older individuals, and those with hypertension and excessive body weight. Patients diagnosed with dyslipidemia exhibited lower levels of hemoglobin (Hb) and blood calcium, alongside higher concentrations of glucose, phosphorus, and parathyroid hormone (PTH) compared to their dyslipidemia-free counterparts. Furthermore, individuals with dyslipidemia had a lengthier history of PD treatment, lower daily peritoneal ultrafiltration, and higher D/P creatinine ratio, resulting in reduced dialysis adequacy compared to those without dyslipidemia. It's noteworthy that both groups were similar concerning the medications used. The detailed demographic and clinical characteristics of the patients, categorized by the presence of dyslipidemia, are presented in Table 1.

Table 1

Characteristics of patients undergoing PD stratified by the presence of dyslipidemia

Indicators	All patients (n = 114)	Patients with dyslipidemia (n = 76)	Patients without dyslipidemia (n = 38)	P-value
Demographic and clinical data				
Men, n (%)	75 (65.8%)	49 (64.5%)*	26 (68.4%)	0.01*
Diabetes, n (%)	37 (32.5%)	18 (23.7%)	19 (50 %)	0.11
Age, years	55 (48–65)	58 (49–68)	52 (45–62)	0.04

Continuation of Table 1

Indicators	All patients (n = 114)	Patients with dyslipidemia (n = 76)	Patients without dyslipidemia (n = 38)	P-value
BMI, kg/m ²	25.8 ± 3.8	27.8 ± 3.47	23.4 ± 3.5	0.03
Serum albumin, g/L	38.8 (36.5-42)	40.8 (37.3-42.8)	37.8 (35.9-41.3)	0.0007
CRP, mg/L	8.9 (1.7-5.3)	4.2 (1.7-4.5)	2.4 (1.1-10.3)	0.67
Systolic blood pressure, mm Hg	129 ± 14.2	131 ± 13.2	119.3 ± 9.8	0.02
Diastolic blood pressure, mm Hg	78 ± 12.4	82 ± 11.2	77 ± 13.2	0.45
Hb, g/L	101.6 ± 20.6	96.8 ± 18.2	112.2 ± 11.7	0.01
Glucose, mmol/L	5.07 (4.6-5.4)	5.14 (4.8-8.2)	4.9 (4.3-5.3)	0.01
Calcium, mmol/L	2.18 (2.0 – 2.36)	2.1 (1.9-2.3)	2.27 (2.08-2.4)	0.02
Phosphorus, mmol/L	1.79 ± 0.42	2.1 ± 0.66	1.6 ± 0.71	0.03
PTH, pg/mL	602 (275-718)	617.5 (423-784.5)	400.5 (300-700)	0.003
PD parameters				
Dialysis vintage, months.	31 (14-50)	46 (19–55)	27 (9.2-46.5)	0.001
Diuresis, mL/d	550 (250-900)	400 (150-1000)	500 (1500-800)	0.74
D/P creatinine ratio	0.74 ± 0.13	0.86 ± 0.14	0.67 ± 0.12	<0.0001
Icodextrin, n (%)	15 (13.2%)	10 (13.2%)	5 (13.3%)	0.89
rKt/V	0.44 (0.08-0.97)	0.42 (0.06-0.81)	0.67 (0.42-0.69)	0.07
pKt/V	2.09 (1.58-2.64)	1.94 (1.38-2.92)	2.15 (1.87-2.5)	0.04
Kt/V	2.09 (1.74-2.9)	2.1 (1.7-2.2)	2.35 (1.76-3.25)	0.001
CrCl, ml/1.73 m ² /week	45.7 (39.0-52.2)	43.1 (41.8-55.5)	47.2 (40.1-57.4)	0.03
Peritoneal ultrafiltration, mL/d	740 (515-1050)	550 (420-925)	905 (730-1230)	<0.0001
Number of PD peritonitis, 1/patient-month	1/23.9	1/35.4	1/10.8	0.002
Lipid profile markers				
Total cholesterol, mmol/L	5.7 ± 1.3	6.1 ± 1.3	5.5 ± 2.3	0.35
Triglycerides, mmol/L	1.58 (1.09-2.21)	2.62 (2.3-2.9)	1.14 (0.87-1.5)	<0.0001
LDL-C, mmol/L	4.07 (3.19-5.02)	4.7 (3.04-5.05)	3.2 (3.1-4.7)	0.002
VLDL-C, mmol/L	0.63 (0.43-0.87)	0.75 (0.063-1.2)	0.46 (0.39-0.56)]	<0.0001
HDL-C, mmol/L	1.18 (0.9-1.57)	0.98 (0.87-1.18)	1.6 (1.2-2.1)	<0.0001
AIP	3.7 (2.4-4.8)	4.5 (3.9-6.0)	2.3 (1.7-2.9)	<0.0001
Prescribed medicines, n (%)				
Atorvastatin	54 (47.4 %)	39 (51.3%)	15 (39.5%)	0.23
ACE inhibitors / RAAS blockers	93 (81.6%)	65 (85.5%)	28 (73.7%)	0.13
Iron remedies	59 (51.7%)	41 (53.9%)	18 (47.4%)	0.51
Erythropoietins	56 (49.2%)	35 (46.0%)	21 (55.3%)	0.35
Beta-blockers	46 (40.3%)	31 (40.8%)	15 (39.5%)	0.89
Calcium channel blockers	68 (59.6%)	42 (55.2%)	26 (68.4%)	0.17
Diuretics	35 (30.7%)	20 (26.3%)	15 (39.5%)	0.15

Notes: The data is presented as $M \pm SD$ or Me (Q25-Q75) as appropriate. * – p-value compared to women.

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; AIP, atherogenic index of plasma; BMI, body mass index; CrCl, weekly creatinine clearance; CRP, C-reactive protein; D/P, dialysate/plasma; Hb, hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein; Kt/V, total weekly urea clearances; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; pKt/V, peritoneal clearance; rKt/V, renal clearance; PTH, parathyroid hormone; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.

Dyslipidemia and clinically suspected UFF in patients undergoing PD. Within the studied cohort, none of the patients fell into the low transporter category. There were 23 patients (20.2%) classified as low-average transporters, 59 patients (51.8%) as high-average transporters, and 32 patients (28.1%) as high transporters. It's worth noting that among patients with dyslipidemia, there was a statistically significant lower number of low-average transporters and a higher proportion of high transporters compared to those without dyslipidemia (Fig. 1).

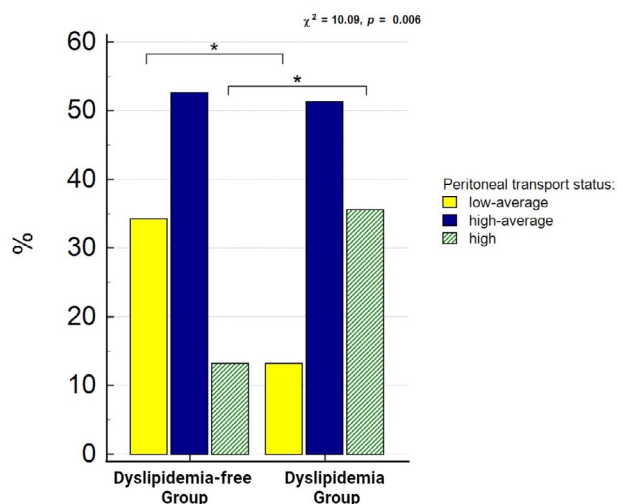


Fig. 1. Distribution of the study cohort according to peritoneal transport status.

Note: * - statistically significant differences between the groups ($p < 0.001$).

A total of 14 patients (12.3%) exhibited a peritoneal ultrafiltration of less than 400 mL per day, raising clinical suspicion of UFF. Out of these individuals, 13 patients (17.1%) were ultimately diagnosed with dyslipidemia, while only 1 patient (2.63%) did not show any indications of dyslipidemia ($\chi^2 = 4.9$, $p = 0.02$).

As expected, there was a negative association between the D/P creatinine ratio and the daily peritoneal

ultrafiltration rate ($r = -0.27$, $p = 0.003$) and diuresis ($r = -0.31$, $p = 0.001$). However, interestingly, an increase in the D/P creatinine ratio was linked to higher levels of total cholesterol ($r = 0.39$, $p = 0.0005$), LDL-C ($r = 0.26$, $p = 0.02$), triglycerides ($r = 0.33$, $p = 0.005$), and the AIP ($r = 0.27$, $p = 0.01$).

Peritoneal UF was positively correlated with HDL-C ($r = 0.31$, $p = 0.003$) and negatively with AIP ($r = -0.33$, $p = 0.004$). Moreover, it showed a negative correlation between the number of peritonitis episodes experienced by the patient ($r = -0.38$, $p = 0.001$) and the duration of PD treatment ($r = -0.39$, $p = 0.0001$). The ROC analysis revealed that an AIP value exceeding 4.3 could effectively predict UFF, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 73.4% (Fig. 2).

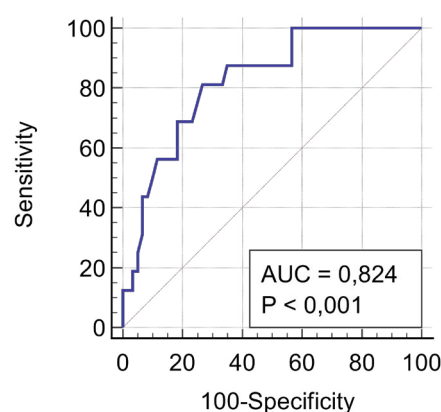


Fig. 2. The ROC curve for the cut-off value of AIP for predicting peritoneal UFF in patients undergoing PD.

Dyslipidemia and oxidative stress in patients undergoing PD. The intensity of oxidative processes was significantly higher in the entire group of patients undergoing PD with dyslipidemia compared to those without dyslipidemia. This was indicated by elevated OSI and MDA levels in both serum and erythrocytes, along with statistically significant reductions in antioxidant markers (Table 2).

Table 2

Comparison of oxidant-antioxidant markers in patients undergoing PD stratified by the presence of dyslipidemia

Markers	Dyslipidemia Group (n = 76)	Dyslipidemia-free Group (n = 38)	P-value
MDAs, $\mu\text{mol/L}$	475.8 (385.5-590.3)	384.6 (292.6-512.8)	0.0002
MDAe, $\mu\text{mol/L}$	870.4 (578.7-1031.3)	680.4 (494.4-967.8)	< 0.0001
Transferrin, g/L	1.23 (0.9-2.6)	2.5 (0.9-5.9)	0.03
Ceruloplasmin, g/L	0.12 (0.08-0.27)	0.22 (0.11-0.31)	0.02
SH-groups, mmol/L	1.56 (1.32-1.84)	1.43 (1.23-1.45)	0.68
TPA, $\mu\text{mol/min/g Hb}$	440.4 (269.3-1061.8)	534.6 (295.8-1145.2)	0.004
OSI, CU	5.07 (3.42-7.15)	3.78 (2.16-5.1)	< 0.0001

Abbreviations: MDAs, serum malondialdehyde; MDAe, erythrocytes malondialdehyde; OSI, oxidative stress index; SH-groups, sulfhydryl groups; TPA, total peroxidase activity.

Blood cholesterol levels demonstrated a positive correlation with OSI ($r = 0.37$; $p = 0.0001$) and the concentration of MDA in both serum ($r = 0.38$; $p = 0.003$) and erythrocytes ($r = 0.21$; $p = 0.04$). Conversely, HDL-C levels showed an inverse relationship with MDAs (Fig. 3A) and a positive correlation with blood catalase ($r = 0.74$; $p = 0.0001$). LDL-C, on the other

hand, exhibited a negative correlation with transferrin ($r = -0.31$; $p = 0.002$) and a positive correlation with OSI ($r = 0.39$; $p = 0.005$). Elevated blood triglyceride levels were associated with reduced concentrations of transferrin ($r = -0.37$; $p = 0.007$) and catalase ($r = -0.81$; $p < 0.0001$), as well as increased levels of MDAs ($r = -0.36$; $p = 0.001$) and OSI (Fig. 3B).

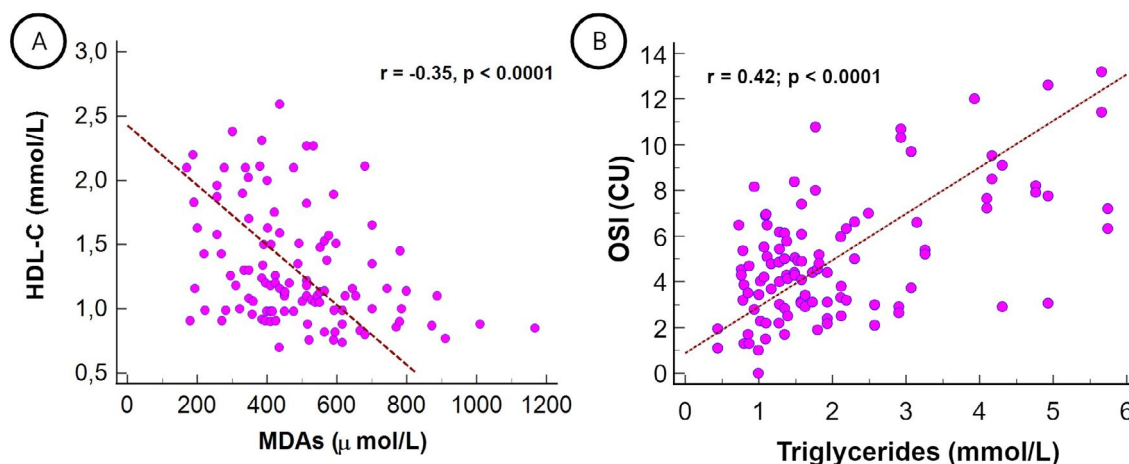


Fig. 3. The correlation between HDL-C levels and MDAs (A) and triglycerides and OSI (B) in patients undergoing PD.

UFF and oxidative stress in patients undergoing PD. Patients with UF rate < 400 mL/24-h exhibited higher concentrations of MDA in both erythrocytes

and serum, elevated OSI, and lower ceruloplasmin and transferrin levels compared to patients with UF rate > 400 mL/24-h (Table 3).

Table 3

Comparison of oxidant-antioxidant markers in patients undergoing PD stratified by the clinically suspected UFF

Markers	Patients with UF rate < 400 mL/24-h (n = 14)	Patients with UF rate > 400 mL/24-h (n = 100)	P-value
MDAs, $\mu\text{mol/L}$	512.8 (432.6-607.8)	343.0 (257.2-562.2)	0.005
MDAe, $\mu\text{mol/L}$	825.4 (555.9-1211.4)	673.3 (494.4-1044.8)	0.008
Transferrin, g/L	1.0 (0.7-1.65)	1.6 (0.8-3.8)	0.03
Ceruloplasmin, g/L	0.13 (0.06-0.27)	0.21 (0.11-0.33)	0.04
SH-groups, mmol/L	1.49 (1.27-1.45)	1.52 (1.34-1.79)	0.86
TPA, $\mu\text{mol/min/g Hb}$	938.6 (453.5-1158.0)	857.9 (289.7-1281.2)	0.94
OSI, CU	6.3 (5.3-8.7)	4.3 (3.09-5.9)	0.0009

Abbreviations: MDAs, serum malondialdehyde; MDAe, erythrocytes malondialdehyde; OSI, oxidative stress index; SH-groups, sulfhydryl groups; TPA, total peroxidase activity.

A trend was observed in the increase of both MDAs and OSI in accordance with rising peritoneal transport rates (Fig. 4). Additionally, peritoneal UF showed an inverse correlation with OSI ($r = -0.41$, $p < 0.0001$) and

MDAs (Fig. 5A), as well as a direct correlation with transferrin concentrations (Fig. 5B) in patients undergoing PD.

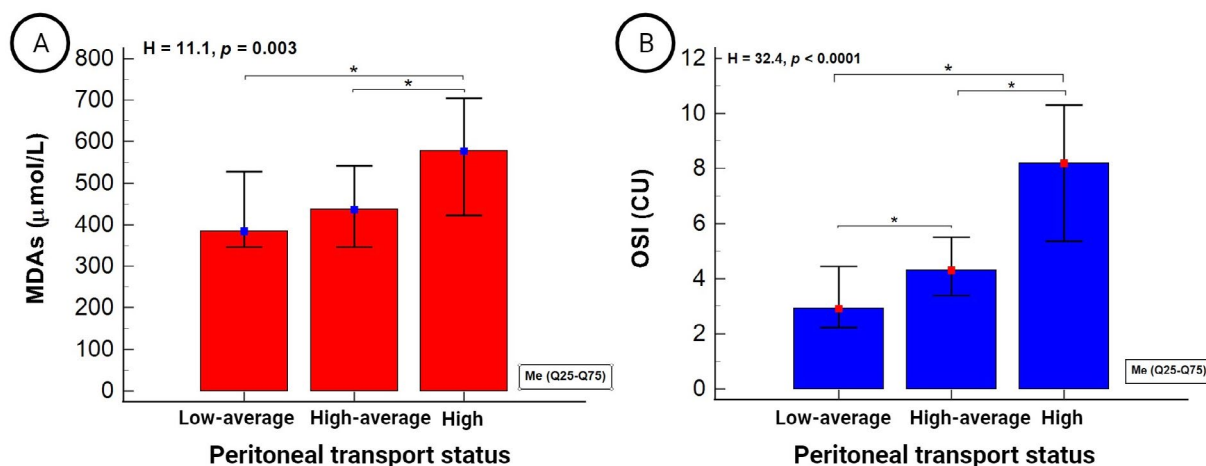


Fig. 4. Concentrations of MDAs (A) and OSI values (B) according to peritoneal transport status in patients undergoing PD. Note: compared with the Kruskal-Wales test; * - $p < 0.001$.

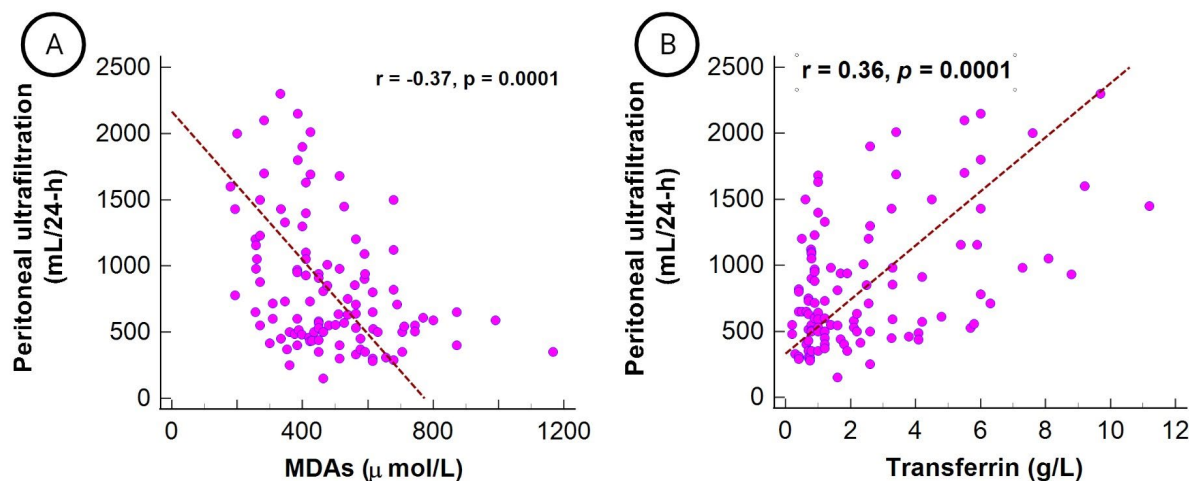


Fig. 5. The association between daily peritoneal UF rates and MDAs (A) and transferrin (B) concentrations in patients undergoing PD.

The ROC analysis, employing OSI as the comprehensive indicator of oxidative stress intensity, revealed that an OSI value surpassing 4.8 could effectively predict UFF, demonstrating a sensitivity of 89.5% and a specificity of 69.3% (Fig. 6).

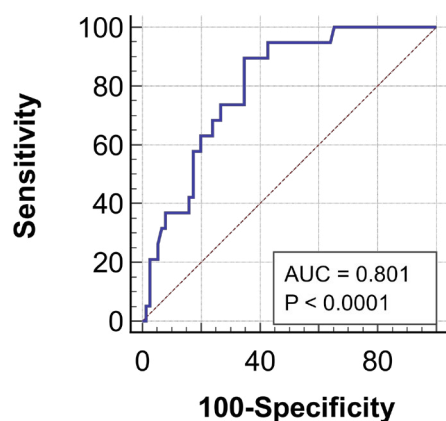


Fig. 6. The ROC curve for the cut-off value of OSI for predicting UFF in patients undergoing PD.

Oxidative stress as a link between dyslipidemia and UFF. To validate the significant differences in oxidative status associated with dyslipidemia and UFF while considering potential confounding variables, we conducted ANCOVA analysis, incorporating Box-Cox transformation for the OSI variable. The analysis accounted for patient age, sex, diabetes, daily diuresis, PD duration, atorvastatin usage, and the number of peritonitis episodes. The results consistently showed that patients with both dyslipidemia and UFF had the highest OSI values. Notably, a significant main effect of dyslipidemia ($F = 7.6, p = 0.007$) and UFF ($F = 8.6, p = 0.004$) on the intensity of oxidative stress in patients undergoing PD was observed (Fig. 7).

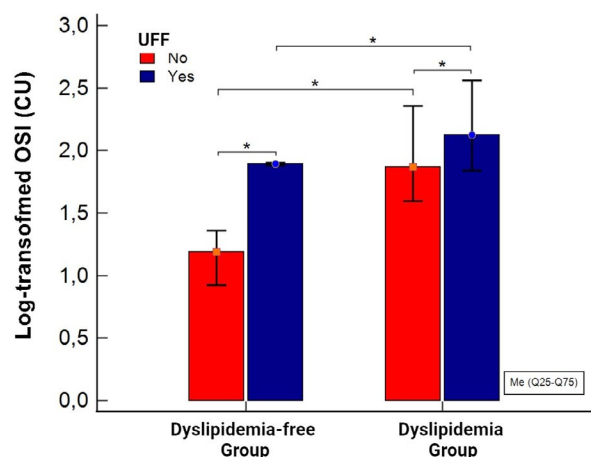


Fig. 7. Log-transformed values of OSI in patients undergoing PD stratified by the presence of dyslipidemia and UFF.

Abbreviation: PMD, peritoneal membrane dysfunction.

Note: * - statistically significant interactions ($p < 0.001$).

Discussion. In this study, we set out to explore the intricate relationship between oxidative stress, dyslipidemia, and peritoneal UF rates in patients undergoing PD. Our findings unveiled a multitude of significant insights into the complex interactions among these factors. First and foremost, patients with dyslipidemia exhibited elevated levels of glucose, phosphorus, and PTH and lower hemoglobin levels, reaffirming the well-established connection between dyslipidemia and CKD-associated disorders. Furthermore, they had longer periods of PD treatment, lower daily peritoneal ultrafiltration rates, and higher D/P creatinine ratios. This combination of factors contributed to reduced dialysis adequacy compared to their counterparts without dyslipidemia. Consistent with our findings, prior research has highlighted the association between dyslipidemia and adverse renal outcomes in the broader CKD population [23–25] as well as in specific studies focusing on clinical outcomes in patients undergoing PD [15, 16, 26]. These observations emphasize the significance of addressing dyslipidemia in the context of PD to enhance patient outcomes and minimize the risk of UFF.

Second, we observed a distinct association between dyslipidemia and UF rates. A substantial majority of patients with clinically suspected UFF had dyslipidemia. The study revealed that an elevated D/P creatinine ratio was associated with higher levels of total cholesterol, LDL-C, triglycerides, and AIP. Conversely, peritoneal ultrafiltration displayed a positive correlation with HDL-C and a negative association with AIP. AIP value exceeding 4.3 was a significant risk factor for peritoneal ultrafiltration failure. While there is a paucity of studies directly addressing this specific relationship, our findings align with the results from our previous study involving other PD patient cohorts [17]. Moreover, recent research conducted by Lu et al. contributes to our understanding of this association [27]. The authors demonstrated that a decreased apolipoprotein

A (apoA)/HDL-C ratio was significantly linked to a rapid decline in peritoneal function. Additionally, they found that D-4F, one of the apoA-I mimic peptides, reduced peritoneal fibrosis in PD rats by regulating the epithelial-to-mesenchymal transformation [27]. They concluded that apoA-I exerts a protective effect on peritoneal ultrafiltration function by suppressing multiple profibrotic signaling pathways, mitigating oxidative stress, and dampening inflammatory responses [27]. These findings underscore the intricate relationship between peritoneal UF, oxidative stress, and specific lipid profile markers in patients undergoing PD.

Third, we established a robust association between dyslipidemia and the intensity of oxidative stress. Patients with dyslipidemia exhibited elevated levels of MDA in both serum and erythrocytes. They also showed higher OSI values and reduced concentrations of antioxidant markers such as ceruloplasmin, transferrin, and TPA. As anticipated, the heightened oxidative stress observed in patients with dyslipidemia was mirrored in those with UFF. Patients afflicted with UFF showcased elevated MDA and OSI levels, coupled with decreased levels of ceruloplasmin and transferrin, emphasizing the intricate connection between peritoneal UF rate and oxidative stress. Our findings align with previous research demonstrating the mutual association of oxidative stress with redox status in VLDL-C, LDL-C, and HDL-C in the plasma of CKD patients [13, 28]. Miljkovic and colleagues demonstrated that patients with CKD exhibit distinctive distribution patterns of advanced oxidation protein products (AOPP) among their lipoprotein fraction [13]. Their study revealed that the VLDL-C fraction is characterized by the highest concentration of AOPP. Additionally, the LDL-C fraction displays elevated AOPP levels compared to the HDL-C fraction. These findings underscore that oxidative stress markers, including AOPP, are particularly prominent in the VLDL-C and LDL-C fractions in CKD patients [13]. Moreover, a noteworthy finding in this context is the observed positive correlation between AOPP levels within the LDL-C fraction and the degree of injury score. This correlation underscores the intricate relationship between dyslipidemia and oxidative stress, suggesting its role in the pathophysiology of oxidative stress in these individuals [13].

However, the pathophysiological relationship between oxidative stress and dyslipidemia is multifaceted, with each factor influencing the other in a bidirectional manner [29]. Oxidative stress induced by PD can disrupt lipid metabolism, contributing to the development of dyslipidemia. This disruption is a consequence of processes such as the oxidation of lipoproteins, alterations in the activity of lipid metabolism enzymes, and changes in the expression of genes related to lipid homeostasis [6, 30].

Oxidative stress has further implications for UFF. Ramil-Gómez et al., have revealed that oxidative stress triggers a sequence of events that can ultimately lead to peritoneal membrane dysfunction [8]. For instance,

mitochondrial ROS production increases significantly, and there is a loss of mitochondrial membrane potential in mesothelial cells with a fibroblast phenotype found in PD effluent-derived human mesothelial cells when compared to those maintaining an epithelial morphology. This study also indicates that mitochondrial ROS plays a role in the epithelial-to-mesothelial transformation in omentum-derived mesothelial cells [8]. Moreover, a substantial body of experimental and clinical studies indicates that oxidative stress plays a role in activating various growth and transcriptional factors, such as nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, vascular endothelial growth factor, monocyte chemotactic peptide-1, and tumor growth factor- β . Activation of these factors, in turn, contributes to the increased build-up of extracellular matrix, a process that leads to fibrosis in the peritoneal membrane [6, 7, 31]. Over time, this fibrosis results in the deterioration and loss of ultrafiltration capacity in the peritoneal membrane [31].

Limitations and Future Directions. This study used a cross-sectional design, which is valuable for identifying associations but cannot demonstrate causality. Longitudinal or intervention studies are needed to confirm causal associations between dyslipidemia, oxidative stress, and UFF. In addition, the study sample size was relatively modest, which may limit the generalizability of the results to a broader population. Larger cohorts could further validate the observed associations. In addition, the study measured biomarkers and clinical parameters at a single time point, which may not capture dynamic changes. Furthermore, despite the statistical adjustments in the analysis, it is possible that other unmeasured or unknown confounders may influence the observed associations. Variability in treatment regimens, including medications, may have influenced the observed associations. For example, we did not examine the effect of lipid-lowering interventions on oxidative stress and UF rate. A more detailed analysis of

the effects of specific medications on dyslipidemia and oxidative stress would be valuable.

Clinical Implications. Our findings have potential clinical implications for managing patients undergoing PD. Dyslipidemia, a modifiable risk factor, may serve as a target for therapeutic interventions aimed at mitigating oxidative stress and, consequently, UFF. Controlling lipid profiles in this patient population may not only reduce cardiovascular risk but also potentially preserve peritoneal membrane function.

Conclusions. Our findings collectively highlight the intricate relationships between dyslipidemia, oxidative stress, and peritoneal UF in patients undergoing PD. Both dyslipidemia and UFF are independently associated with elevated oxidative stress intensity, and their coexistence magnifies this oxidative burden. In this context, dyslipidemia may serve pivotal player in the development of UFF, with oxidative stress acting as the bridge connecting these two factors. These findings emphasize the importance of addressing dyslipidemia and oxidative stress as integral components of patient care, with the potential to improve peritoneal membrane function and enhance overall patient outcomes.

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

Funding. The study was a part of the Institute's project titled "Exploring Novel Prognostic Factors that Negatively Impact Survival in Peritoneal Dialysis and Assess the Potential for Pharmacological Interventions."

The authors' contribution.

N. Stepanova: Conceptualization, data analysis and interpretation, manuscript review;

L. Korol: Biochemical assay, manuscript review;

O. Burdeyna: Data collection, formal manuscript writing;

L. Snisar, A. Rysyev, V. Filonov, and I. Poperechny: Data collection.

References:

1. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Cullis B, Htay H, et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(12):779-793. doi: 10.1038/s41581-022-00623-7.
2. Perl J, Brown EA, Chan CT, Couchoud C, Davies SJ, Kazancio lu R, et al; for Conference Participants. Home dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;103(5):842-858. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.006.
3. Krediet RT. Ultrafiltration Failure Is a Reflection of Peritoneal Alterations in Patients Treated With Peritoneal Dialysis. *Front Physiol.* 2018;9:1815. doi: 10.3389/fphys.2018.01815.
4. Morelle J, Stachowska-Pietka J, berg C, Gadola L, La Milia V, Yu Z, et al. ISPD recommendations for the evaluation of peritoneal membrane dysfunction in adults: Classification, measurement, interpretation and rationale for intervention. *Perit Dial Int.* 2021;41(4):352-372. doi: 10.1177/0896860820982218.
5. Stepanova N. The Gut-Peritoneum Axis in Peritoneal Dialysis and Peritoneal Fibrosis. *Kidney Med.* 2023;5(6):100645. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100645.
6. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative Stress in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Current Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3494867. doi: 10.1155/2017/3494867.

7. Innico G, Gobbi L, Bertoldi G, Rigato M, Basso A, Bonfante L, Calò LA. Oxidative stress, inflammation, and peritoneal dialysis: A molecular biology approach. *Artif Organs*. 2021;45(10):1202-1207. doi: 10.1111/aor.14001.
8. Ramil-Gómez O, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Rodríguez JA, Pérez-Fontán M, Ferreira-Hermida T, López-Pardo M, et al. Mitochondrial Dysfunction Plays a Relevant Role in Pathophysiology of Peritoneal Membrane Damage Induced by Peritoneal Dialysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):447. doi: 10.3390/antiox10030447.
9. Rysz J, Franczyk B, Lawiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11):1079. doi: 10.3390/antiox9111079.
10. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová E. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5478708. doi: 10.1155/2020/5478708.
11. Roumeliotis S, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Is oxidative stress an issue in peritoneal dialysis? *Semin Dial*. 2019;32(5):463-466. doi: 10.1111/sdi.12818.
12. Vaziri ND. Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):265-8. doi: 10.1007/s10157-013-0847-z.
13. Miljkovic M, Stefanovic A, Simic-Ogrizovic S, Vekic J, Bogavac-Stanojevic N, Cerne D, et al. Association of Dyslipidemia, Oxidative Stress, and Inflammation With Redox Status in VLDL, LDL, and HDL Lipoproteins in Patients With Renal Disease. *Angiology*. 2018;69(10):861-870. doi: 10.1177/0003319718780041.
14. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:35-45. doi: 10.2147/IJNRD.S101808.
15. Zhong Z, Peng F, Shi D, Peng Y, Li B, Xiao M, et al. Serum lipoprotein(a) and risk of mortality in patients on peritoneal dialysis. *J Clin Lipidol*. 2020;14(2):252-259. doi: 10.1016/j.jacl.2020.01.008.
16. Feng X, Zhan X, Wen Y, Peng F, Wang X, Wang N, et al. Hyperlipidemia and mortality in patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):342. doi: 10.1186/s12882-022-02970-w.
17. Stepanova N, Burdeyna O. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oam-jms.2019.664.
18. Varma BHVKP, Rao TM, Raju DSSK. Dyslipidemia and oxidative stress are causative factors for atherosclerosis changes in hemodialysis patients. *Int J Adv Med* 2019;6:1383–1387. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20194141.
19. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
20. Korol LV, Mygal LY, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr Biochem J* 2017;89(2):99–105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
21. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol*. 2019;29(5):309-316. doi: 10.4103/ijn.IJN_242_18.
22. Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Romanenko O, Mygal L. Prediction of recurrent pyelonephritis by an index of oxidative stress. *Lik Sprava*. 2014;(9-10):81-88. [In Ukrainian].
23. Liang X, Ye M, Tao M, Zheng D, Cai R, Zhu Y, et al. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):252. doi: 10.1186/s12882-020-01907-5.
24. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55643. doi: 10.1371/journal.pone.0055643.
25. Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O. The relationship between lipid metabolism and the level of albuminuria with single nucleotide polymorphism – 204A>C [RS 3808607] CYP7A1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* 2019;26(3):253–261. doi: 10.2478/rjdn-md-2019-0026.
26. Xu Y, Zhong Z, Li Y, Li Z, Zhou Y, Li Z, Mao H. Interaction effect between fasting plasma glucose and lipid profiles on mortality of peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2022;16(4):727-734. doi: 10.1093/ckj/sfac266.

27. *Lu J, Gao J, Sun J, Wang H, Sun H, Huang Q, et al.* Apolipoprotein A-I attenuates peritoneal fibrosis associated with peritoneal dialysis by inhibiting oxidative stress and inflammation. *Front Pharmacol.* 2023;14:1106339. doi: 10.3389/fphar.2023.1106339.
28. *Demikhova N, Sukhonos V, Vynnychenko L, Psareva V, Prikhodko O.* Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension. *Georgian Med News.* 2013;(215):51-55. [In Russian].
29. *Li R, Shokri F, Rincon AL, Rivadeneira F, Medina-Gomez C, Ahmadizar F.* Bi-Directional Interactions between Glucose-Lowering Medications and Gut Microbiome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Genes (Basel).* 2023;14(8):1572. doi: 10.3390/genes14081572.
30. *Marques de Mattos A, Marino LV, Ovidio PP, Jordão AA, Almeida CC, Chiarello PG.* Protein oxidative stress and dyslipidemia in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(1):68-74. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01009.x.
31. *Roumeliotis S, Dounousi E, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V.* Unfavorable Effects of Peritoneal Dialysis Solutions on the Peritoneal Membrane: The Role of Oxidative Stress. *Biomolecules.* 2020;10(5):768. doi: 10.3390/biom10050768.



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

M.L. Ankin¹, T.M. Petryk², S.L. Dudar^{1,2}, V.O. Ladyka¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06

Differential assessment of fracture frequency and risk in patients undergoing hemodialysis depending on the treatment of mineral and bone disorders: Prospective cohort study with historical control

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Traumatology and Orthopedics, Kyiv, Ukraine

² Municipal non-profit enterprise of Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Clinical Hospital", orthopedic and traumatology center, Kyiv, Ukraine

Citation:

Ankin ML, Petryk TM, Dudar SL, Ladyka VO. Differential assessment of fracture frequency and risk in patients undergoing hemodialysis depending on the treatment of mineral and bone disorders: Prospective cohort study with historical control. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.06.

Abstract: The present study aimed to assess the incidence, risk, and timing of fractures in patients undergoing hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (SHPT), following the correction of mineral and bone disorders (MBD).

Methods. This prospective cohort open-label study involving 242 patients was conducted between 2019 and 2022. The patients were categorized into three groups based on MBD treatment. Group 1 (n=64) represented a historical cohort without modern treatment, while Group 2 (n=153) received contemporary MBD and SHPT correction. Group 3 (n=22) included patients prescribed selective vitamin D receptor activators in addition to modern therapy. Patients underwent regular assessments, including calcium, phosphorus, and parathyroid hormone measurements every three months, therapy adjustments, fracture diagnosis, and treatment over a 24-month follow-up period. **Results.** Our findings revealed a significantly higher cumulative proportion of patients without bone fractures in Group 2 compared to the historical control, with survival rates of 75.8% and 92.6%, respectively ($p=0.0006$). The average life expectancy before fractures in Group 2 was 695.77 ± 10.19 days, significantly longer than the historical group ($p < 0.0001$), and the risk of bone fractures decreased by more than four times (HR 0.2274, 95% CI: 0.0965 – 0.5358). Comparing Groups 1 and 3 showed even more positive outcomes. The cumulative proportion of patients without fractures at the end of the study was 75.8% in Group 1 and 95.5% in Group 3 ($p = 0.0441$), with a life expectancy before fractures of 630.88 ± 24.29 days and 724.38 ± 5.48 days, respectively ($p < 0.0001$). The risk for bone fractures decreased by one-third in Group 3 (HR 0.3390, 95% CI: 0.0838 – 0.9058). The average life expectancy before fractures in Group 3 was significantly longer than in Group 2 ($p < 0.0001$), although the cumulative proportion of patients without fractures did not differ significantly (95.5% vs. 92.6%, $p > 0.05$).

Conclusions. The study demonstrates that correcting SHPT and MBD with non-calcium phosphate binders, calcimimetics, and paricalcitol or vitamin D reduces fracture incidence and risk, and increases the treatment duration until a fracture episode occurs in patients undergoing hemodialysis.

Key words: hemodialysis, treatment, bone mineral disorders, bone fractures, frequency, risk, duration of treatment before fractures.

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

© M.L.Ankin, T.M.Petryk, S.L.Dudar, V.O.Ladyka, 2023.

Correspondence should be addressed to Sergey Dudar: serg_dudar@ukr.net

Article history:

Received September 25, 2023,

Received in revised form
October 08, 2023

Accepted October 08, 2023



© Анкін М. Л., Петрик Т. М., Дудар С. Л., Ладика В. О., 2023

УДК: 616.717/.718-001.5:616.61-085.38-073.27

М.Л. Анкін¹, Т.М. Петрик², С.Л. Дудар^{1,2}, В.О. Ладика¹

Диференційована оцінка частоти та ризику переломів у хворих, які лікуються методом гемодіалізу залежно від застосованого лікування мінерально-кісткових розладів: проспективне когортне дослідження з історичним контролем

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, кафедра ортопедії і травматології, Київ, Україна

² КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», Ортопедично-травматологічний центр, Київ, Україна.

Резюме. Метою нашого дослідження було оцінити частоту, ризик і час виникнення переломів у хворих, які лікуються методом гемодіалізу з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ) на фоні корекції мінерально-кісткових розладів.

Методи. До цього проспективного когортного дослідження з історичним контролем включено 242 пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікувалися гемодіалізом та мали ВГПТ протягом 2019-2022 років. Хворих було розподілено на три групи залежно від застосованої терапії мінерально-кісткових розладів (МКР). Перша (історична) група (n=64) включала пацієнтів, які не отримували сучасне лікування МКР. Другу групу (n=153) склали пацієнти, які отримували сучасну корекцію МКР і ВГПТ (некальціймісткі фосфатбіндери та кальційміметики), до третьої групи (n=22) увійшли пацієнти, яким додатково до сучасної терапії МКР та ВГПТ призначалися селективні активатори рецепторів вітаміну D-парикальцитол або вітамін D. Усім хворим кожні три місяці визначали вміст кальцію, фосфору та паратгормону, проводилася корекція лікування, постійне спостереження, констатування, лікування переломів. Спостереження тривало 24 місяці.

Результати. Визначено значно вищу кумулятивну частку пацієнтів без переломів кісток у групі 2 порівняно з історичним контролем, з рівнем виживання 75,8% і 92,6% відповідно (p=0,0006). Середня очікувана тривалість життя до переломів у групі 2 становила 695,77±10,19 днів, що було значно довшим, ніж у історичній групі (p < 0,0001), а ризик переломів кісток зменшився більш ніж у чотири рази (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965 – 0,5358).

Кумулятивна частка пацієнтів без переломів наприкінці дослідження становила 75,8% у групі 1 та 95,5% у групі 3 (p = 0,0441), із очікуваною тривалістю життя до переломів 630,88±24,29 дня та 724,38±5,48 дня відповідно (p < 0,0001). Ризик переломів у групі 3 був на одну третину меншим ніж у групі 2 (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058). Середня очікувана тривалість життя до переломів у групі 3 була значно довшою, ніж у групі 2 (p < 0,0001), хоча кумулятивна частка пацієнтів без переломів істотно не відрізнялася (95,5% проти 92,6%, p > 0,05).

Висновки. Дослідження демонструє, що корекція МКР за допомогою некальціймістких фосфатбіндерів, кальційміметиків і парикальцитолу або вітаміну D знижує частоту переломів і ризик, а також збільшує тривалість лікування до епізоду перелому у ГД пацієнтів.

Ключові слова: гемодіаліз, лікування, мінерально-кісткові розлади, переломи кісток, частота, ризик, тривалість лікування до переломів.

Вступ. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН-V стадії) загальноновизнана, як серйозна проблема громадської охорони здоров'я. Лікування ХХН-V стадії є дорогим (споживає 2-3% бюджету охорони здоров'я багатих країн) і стає безумовним тягарем для пацієнтів, їх сімей і сис-

теми охорони здоров'я [1]. Проблема зростає, оскільки захворюваність на термінальну стадію ХХН підвищується в усьому світі, а найшвидше зростання спостерігається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [2]. Мінеральні та кісткові розлади (МКР) починаються на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХНН), але клінічні наслідки – біль в кістках і переломи виникають переважно у хворих на V стадію ХХН, які лікуються методами ниркової замісної терапії (НЗТ). Частота переломів у пацієнтів із ХХН-V впливає на високі показники захворюваності, смертності та показники якості життя хворих, які лікуються гемодіалізом (ГД), ризик смерті збільшується у 3,7 разів,

Сергій Дудар
serg_dudar@ukr.net

ризик госпіталізацій-у 4 рази [3]. В основі підвищення рівня переломів у хворих на ХХН лежить остеопороз, проте при ХХН розвиваються порушення мінерального обміну внаслідок зниження функції нирок, гормонального дисбалансу, вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), недостатнього харчування, схильності хворих до падінь через м'язову слабкість, тощо [4]. На сьогодні визначені терапевтичні стратегії лікування остеопорозу, профілактичні та терапевтичні підходи до корекції мінеральних розладів, однак проблема далека від вирішення і кількість переломів кісток у хворих на ХХН-V ГД стадії істотно не зменшилася [5]. Крім того, результати багатьох досліджень далеко не однозначні та суперечливі [4, 5].

Мета роботи: оцінити частоту, ризик і час виникнення переломів у хворих, які лікуються методом ГД з ВГПТ на фоні корекції мінерально-кісткових розладів. Оцінити вплив терапевтичних стратегій корекції ВГПТ та МКР на ризик виникнення переломів кісток.

Матеріали та методи. До цього проспективного когортного дослідження з історичним контролем включено 242 пацієнтів з ХХН-V стадії, які лікувалися ГД у Київському міському науково-практичному центрі нефрології, відділенні гемодіалізу та ортопедично-травматологічному центрі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», що є базою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, кафедри ортопедії і травматології. Дослідження є фрагментом НДР кафедри ортопедії та травматології НУОЗ ім. П.Л.Шупика «Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату» (Держереєстрація #0119U101157). Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (протокол №3 від 01.02.2021р). Усі пацієнти надали інформовану згоду щодо участі у дослідженні.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування гемодіалізом, наявність ВГПТ, постійного судинного доступу – артеріовенозної фістули (АВФ), змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, $eKt/V < 1,2$ за ГД сесію та/чи тривалість ГД <12 годин/тиждень, трансплантація нирки в анамнезі, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції на протязі місяця, що передував включенню в дослідження, лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Ми використовували клінічні дані, дані медичної документації, включаючи протокол операції, закінчення ортопедів для ідентифікації перелому (визначення конкретних місць перелому, включаючи стегно, таз, верхню кінцівку, нижню кінцівку). Кілька анатомічно віддалених ділянок перелому в

одного пацієнта реєструвалися як окремі випадки перелому.

Залежно від терапії ВГПТ та МКР хворих було розподілено на три групи. Перша (I) – історична група (n=64), до якої увійшли пацієнти з ХХН V Д ст. та ВГПТ, які лікувалися гемодіалізом та не отримували сучасне лікування (кільційміметики – цинакальцет, або етелкальцетид та некальціймісткі фосфатбіндери). Проводилася тільки корекція гіперфосфатемії кільціймісткими фосфатбіндерами (карбонат кальцію в дозі 1,5-2 г/добу в рівних частинах порошку під час вживання їжі або ацетат кальцію 1-1,5 г тричі на добу під час їжі).

Другу (II) групу – (n=153) склали пацієнти, які отримували сучасну корекцію МКР (некальціймісткі фосфатбіндери та кальційміметики). Некальціймісткий фосфатбіндер – севеламер призначали в дозі по 1 табл (800мг) тричі на добу під час їжі за умови показника фосфора у плазмі крові 1,78-2,42 ммоль/л, при показниках фосфора плазми крові > 2,42 ммоль/л – дозу севеламеру збільшували вдвічі: до 1,6 г тричі на добу. Дозування препарату змінювалося відповідно до інструкції виробника. Застосовували кальційміметики цинакальцет або етелкальцетид. Початкова доза цинакальцету становила 30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету проводилося кожні 2-4 тижні. Цільовий рівень ПТГ становив < 400 пг/мл. Титрування проводилося до досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету 180 мг 1 раз на добу. Після досягнення цільового рівню ПТГ лікування продовжувалося в підтримуючій дозі – тій, завдяки якій вдалося досягнути цільового рівню ПТГ. Етелкальцетид вводили внутрішньовенно в кінці кожного сеансу гемодіалізу. Дозування лікарського засобу змінювалося відповідно до інструкції виробника.

До третьої (III) – увійшли пацієнти (n=22), яким додатково до сучасної терапії МКР призначалися активатори рецепторів вітаміну D-парикальцитол (в дозі 5-40 мг залежно від показників ПТГ), який безпосередньо діє на клітини кісткової тканини, підтримує об'єм кістки та її мінералізацію або вітамін D₃ (0,25-0,5 мкг/добу) за відсутності гіперфосфатемії та гіперкальціємії.

Усім хворим при включенні в дослідження, проведено рутинне лабораторне обстеження з визначенням сироваткових рівнів гемоглобіну, альбуміну, фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ), вітаміну D, лужної фосфатази (ЛФ), феритину, С-реактивного білку (СРБ). Хворі усіх груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше 3 разів на тиждень. Проводилася корекція анемії (препарати еритропоєтинів, заліза, фолієвої кислоти за показами), артеріальної гіпертензії, для контролю глікемії використовували інсуліно-терапію.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допо-

могою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] — у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу по-

казників, відмінного від нормального), критерієм χ^2 . Усі тести були двосторонніми; для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Вживання визначалося за методом Каплана-Майєра в I, II та III групах, аналізувався Лог-ранговий тест. За вихідну точку спостереження було взято дату підписання інформованої згоди. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Основні клініко-лабораторні показники хворих подані у табл.1. В групах порівняння не було встановлено достовірної різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок, показниками крові (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваної когорти

Показник	Значення			P ₁	P ₂	P ₃
	1 група N=64	2 група N=153	3 група N=22			
Клінічні дані						
Причина ХХН ВД ст.: ЦД (n/%)	25/39	70/46	12/54	0,3445	0,2227	0,4833
Стать: чоловіки	36/56	85/55	17/77	0,8928	0,0827	0,0514
Вік	60±8,12	62±7,21	59±9,16	0,0739	0,6310	0,0801
Тривалість лікування ГД на початку дослідження (міс)	43,96±9,69	46,7±9,25	44±6,12	0,0511	0,8887	0,3939
Куріння (n/%)	30/46	72/47	9/40	0,8931	0,6272	0,5392
eKt/V (M ±SD)	1,38±0,15	1,41±0,18	1,34±0,13	0,2420	0,2684	0,0806
ІМТ (кг/м ² ; M ±SD)	24,1±4,9	25,5±5,1	23,2±3,4	0,0635	0,2558	0,0435
Гіпергідратація (n/%)	12/18	40/26	5/22	0,1115	0,6818	0,6882
Артеріальна гіпертензія (n/%)	48/75	102/66	15/68	0,1935	0,5249	0,8533
Лабораторні дані, M ± SD або Me [Q25; Q75]						
Альбумін (г/л)	34,3±5,0	32,5±7,0	31,9±4,9	0,0633	0,0543	0,6984
Гемоглобін (г/л)	88,1±14,8	92,1±13,9	91,1±12,5	0,0593	0,3970	0,7499
Гематокрит%	29,7	31,5	30,4	0,7942	0,9509	0,9174
СРП (мг/л)	6,7±2,6	7,5±2,8	7,8±1,5	0,0514	0,0642	0,6236
Фосфор (ммоль/л)	1,96±0,51	2,11±0,52	2,03±0,35	0,0526	0,5527	0,4859
Кальцій (ммоль/л)	2,26±0,18	2,18±0,34	2,29±0,27	0,0766	0,5577	0,1484
Паратгормон, пг/мл	493,8 [403; 790,7]	465,2 [403; 527,7]	547,6 [387; 744,7]	0,0890	0,5403	0,0719
Лужна фосфатаза, од/л	190,0±44,71	202,0±40,51	185,0±35,62	0,0550	0,6361	0,0637
Vit. D	32,26±9,20	30,12±7,42	27,95±8,48	0,0731	0,0567	0,2096

Примітки: P₁ = різниця показників: група 1 vs група 2;
P₂ = різниця показників: група 1 vs група 3
P₃ = різниця показників: група 2 vs група 3

Первинною кінцевою точкою, визначеною в дослідженні, були нові епізоди переломів кісток. В історичній групі проведено 2-х річний ретроспективний аналіз (група I). Проспективне спостереження за пацієнтами другої та третьої груп здійснювалось протягом 2-х років до моменту констатації кінцевої точки - діагностики перелому або втрати зв'язку з пацієнтом, його середня тривалість становила $22,39 \pm 4,77$ місяців.

Протягом терміну спостереження 4-м хворим проведено трансплантацію нирки, з двома - було втрачено зв'язок. Протягом 2-х років, що підлягали аналізу, принаймні один епізод переломів кісток був зареєстрований в 27 хворих: в історичній групі - 15 (23,44%), в групі сучасної корекції МКР - 11 (7,19%) та в групі удосконаленої сучасної корекції МКР - 1 (4,55%).

Аналіз тривалості лікування до переломів дозволив констатувати, що кумулятивна частка хворих без епізодів переломів кісток протягом 2-х років була достовірно вищою в групі пацієнтів, які отримували сучасну (рис. 1) корекцією МКР, ніж пацієнтів історичної групи.

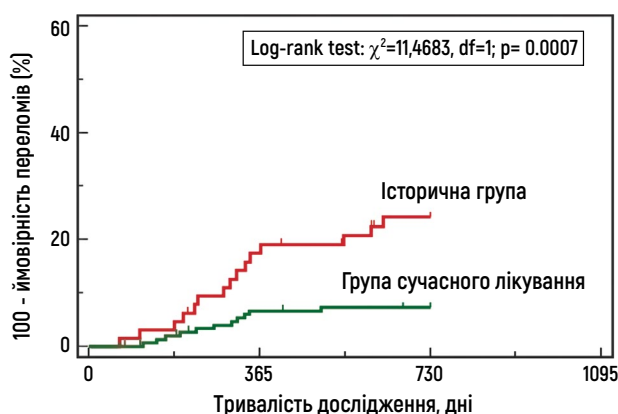


Рис. 1. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи сучасної корекції МКР.

Зокрема, кумулятивна частка хворих на ХХН V Д ст. та МКР, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток становила 75,8% та 92,6%, відповідно в I та II групах ($p = 0,0006$). При цьому середня тривалість лікування хворого до переломів також була достовірно більшою при застосуванні сучасних терапевтичних стратегій лікування МКР (II група) та становила відповідно $695,77 \pm 10,19$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів у I групі ($p < 0,0001$). Призначення сучасного лікування МКР дозволило достовірно, більш ніж в 4 рази, знизити ризик переломів кісток в зазначеній популяції хворих (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965 – 0,5358).

При аналізі частоти первинної кінцевої точки та тривалості участі в дослідженні до епізоду перелому у хворих I та III груп отримані також позитивні результати (рис 2).

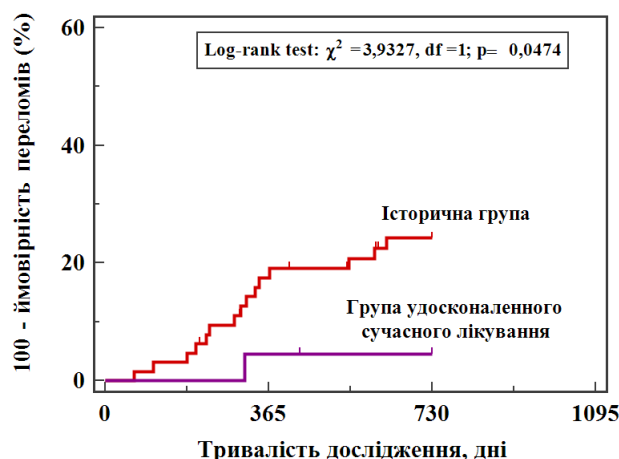


Рис. 2. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих історичної групи та групи удосконаленого сучасного лікування МКР.

Ймовірність закінчення пацієнтами дослідження без випадків переломів протягом 2-х років становила 75,8% та 95,5%, відповідно I та III ($p = 0,0441$), середній час до настання первинної точки становив $630,88 \pm 24,29$ проти $724,38 \pm 5,48$ днів ($p < 0,0001$). Водночас, застосування удосконаленого лікування (у хворих III групи) супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнту ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН V Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058).

Середній час до перелому у хворих, які отримували удосконалене сучасне лікування МКР (III група) була достовірно більшою, ніж в групі сучасного лікування (II група), та становила відповідно $724,38 \pm 5,48$ проти $695,77 \pm 10,19$ днів ($p < 0,0001$). Проте кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, достовірно не різнилась та становила 95,5% та 92,6%, відповідно ($p > 0,05$; рис. 3).

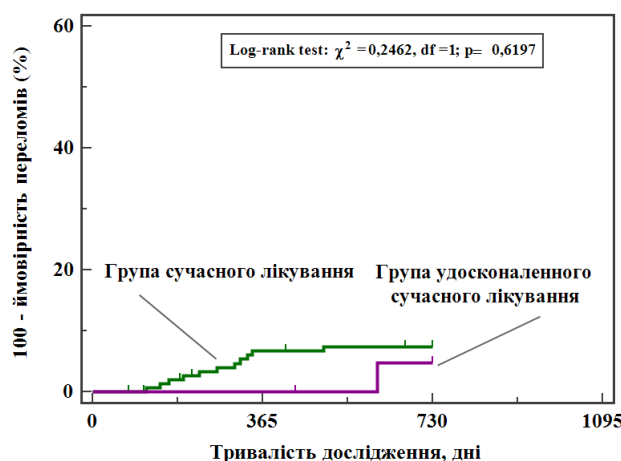


Рис. 3. Частота первинної кінцевої точки (переломів) у хворих II та III групи.

Подальший аналіз дозволив підтвердити достовірні переваги застосування сучасних та удосконалених методів лікування МКР у ГД хворих в збільшенні кумулятивної частки пацієнтів, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, порівняно методами, що застосовувалися в попередні роки (рис. 4).

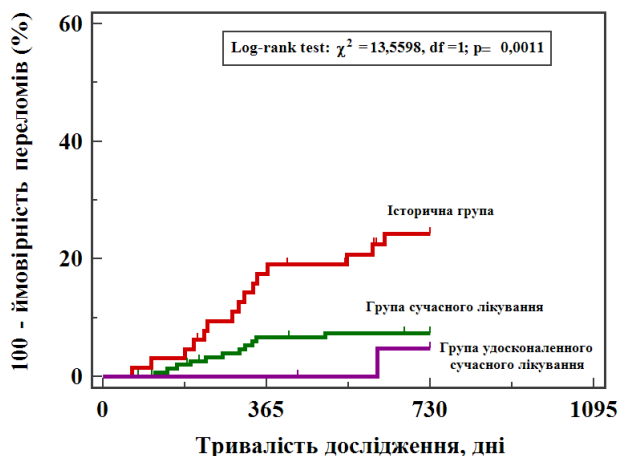


Рис. 4. Частота первинної кінцевої точки (переломів) в групах порівняння.

Таким чином дослідження показало, що частота переломів достовірно зменшується при корекції ВГПТ та МКР, а саме при застосуванні некальціймістких фосфатбіндерів, кальційметиків та селективних активаторів вітаміну Д або вітаміну Д: в історичній групі – 23,44%, в групі сучасної корекції МКР – 7,19% та в групі удосконаленої сучасної корекції МКР – 4,55%.

Застосування некальціймістких фосфатбіндерів та кальційметиків впродовж 2-х років лікування хворих на ХХН-VГД стадії, сприяло зменшенню кумулятивної частки хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток і становила 92,6% проти 75,8% в історичній групі ($p = 0,0006$).

Середня тривалість дослідження до переломів у групі хворих, яким призначали лікування некальціймісткими фосфатбіндерами та кальційметиками впродовж 2 років була достовірно більшою і становила відповідно $695,77 \pm 10,19$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів-в історичній групі ($p < 0,0001$). Призначення лікування некальціймісткими фосфатбіндерами та кальційметиками (II група) дозволило достовірно, більш ніж в 4 рази, знизити ризик переломів кісток в зазначеній популяції хворих (HR 0,2274, 95% ДІ: 0,0965; 0,5358).

Призначення некальціймістких фосфатбіндерів, кальційметиків та парикальцитолу (або вітаміну Д за можливості) впродовж 2-х років хворим на ХХН-V ГД стадії, сприяло зменшенню кумулятивної частки хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток і становила 95,5% проти 75,8% в історичній групі ($p = 0,0441$),

збільшенню тривалості дослідження хворого до перелому – $724,38 \pm 5,48$ проти $630,88 \pm 24,29$ днів ($p < 0,0001$). Водночас, застосування даного виду лікування супроводжувалося зниженням на третину коефіцієнту ризику настання переломів кісток у хворих на ХХН V Д ст. (HR 0,3390, 95% ДІ: 0,0838 – 0,9058). Проте кумулятивна частка хворих, які дожили до кінця дослідження без переломів кісток, достовірно не різнилась в порівнянні з II групою хворих та становила 95,5% та 92,6%, відповідно ($p > 0,05$).

Обговорення. Постійно зростаюча кількість хворих, які страждають термінальною нирковою недостатністю, поширеність і тяжкість коморбідних станів, в тому числі ниркових остеодистрофій, які ускладнюють її перебіг, частота переломів, яка збільшується у хворих на термінальну ниркову недостатність, які отримують НЗТ (в три, чотири рази порівняно з загальною популяцією) обумовлюють актуальність всебічного вивчення проблем, асоційованих з кістковою патологією при хронічній хворобі нирок. Дані Датського Національного нефрологічного реєстру пацієнтів, які лікуються діалізом та після трансплантації нирки продемонстрували, що пацієнти, які перебувають на діалізі або після трансплантації нирки, мають 3- та 2-кратний вищий ризик переломів, відповідно, порівняно зі здоровими суб'єктами. Ця різниця зберігалася навіть після коригування основних особистих та клінічних коваріантів (вік, стать, супутні захворювання, час на діалізі тощо) [6, 7] і неістотно коливалася в часі не дивлячись на серйозні наукові досягнення. В нашій попередній роботі [8] ми продемонстрували, що рівень альбуміну у сироватці крові нижче 31,4 г/л, рівень лужної фосфатази $>197,7$ од/л. та рівень вітаміну Д $\leq 23,5$ ммоль/л були незалежними предикторами розвитку переломів, що безумовно потребує корекції цих показників. Рівень ПТГ, особливо в поєднанні з гіперфосфатемією також сприяв виникненню переломів, що показано в багатьох дослідженнях [8, 9], однак, в це й же час в деяких дослідженнях [10] не встановлено зв'язку паратгормону з ризиком переломів. В лікуванні хворих на ХХН-V стадії широко застосовувалися кальціймісткі фосфатбіндери. Однак призначення препаратів кальцію сприяє підвищенню ризику нефролітазу, аритмій і серцево-судинного ризику [11]. Споживання надмірної кількості кальцію є особливо шкідливим для пацієнтів із ХХН –IV та V стадій за наявності гіперкальціємії, низьких рівнів паратгормону, кісткової адинамії, одночасного лікування варфарином та/або існуючих серцево-судинних кальцифікатів [12, 13]. Так дані Кокранівського огляду [14] оцінили переваги та шкоду фосфатзв'язувальних препаратів у пацієнтів з ХХН з аналізом відповідних біохімічних кінцевих точок, захворюваності опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи, госпіталізації та смертності. В огляді тридцять досліджень порівняли севеламер

з кальціймісткими фосфатбіндерами (5424 учасників). Застосування севеламеру у хворих на ХХН-5D приводило до зниження смертності (всі причини) (RR 0,53, ДІ від 0,30 до 0,91), і зменшувало гіперкальціємію (RR 0,30, ДІ 0,20 до 0,43) у порівнянні з фосфатбіндерами на основі кальцію, що має недооцінений вплив на серцево-судинну смертність, розвиток інфаркту міокарда, інсульт, переломів та кальцифікацію коронарних артерій. Виходячи із зазначеного, в даній роботі ми поставили мету дослідити частоту, ризик та час виникнення переломів та тривалість лікування МКР у хворих на хронічну хворобу нирок Vстадії до перелому у відкритому когортному порівняльному дослідженні.

Представлена робота проводилася в Україні вперше. В нашому дослідженні ми оцінювали комбіноване лікування севеламером, кальційміметиками та активаторами рецепторів вітаміну D. Наші дані частково перегукуються з іншими роботами [15, 17-19]. Так в роботі Cunningham J проводився об'єднаний аналіз даних про безпеку цинакальцету (паратиреоїдектомія, переломи, госпіталізація та смертність) у 4 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких брали участь 1184 суб'єкта (697 рандомізовані в групу цинакальцету, 487 – в плацебо групу) із ХНН та неконтрольованим ВГПТ. Застосування цинакальцету призвело до значного зниження ризику переломів (RR 0,46, 95% ДІ 0,22-0,95) порівняно з плацебо [15]. В той же час у дослідженні EVOLVE [16], некоригований аналіз «намірів лікування» не показав зниження ризику переломів за умови застосування цинакальцету. З іншого боку, коли проводився аналіз з корекцією на відмінності у вихідних характеристиках, застосування цинакальцету знижувало частоту клінічних переломів на 16–29%. Цей ефект кальциміметиків у зменшенні переломів не є несподіваним, враховуючи дані, які показали покращення гістологічної картини кістки при використанні кісткової гістоморфометрії у пацієнтів, які отримували цинакальцет [17]. Поступово накоплюються дослідження, які теоретично обґрунтовують позитивні ефекти кальциміметиків на кістку, а саме, покращення гістології кісток, зменшення фіброзу кісток, підвищення рівня склеростину, зменшення рівня FGF-23, кісткової лужної фосфатази та інших показників кісткового метаболізму що є теоретичним підґрунтям для пояснення зменшення кількості переломів [18] у пацієнтів, які перебувають на діалізі, та мають високий обмін кістки. Парикальцитол є селективним активатором рецепторів вітаміну D, ефективність якого доведена в лікуванні вторинного гіперпара-

тиреозу при ХХН та у ГД пацієнтів [19]. Крім того парикальцитол зменшує резорбцію та фіброз кісток, покращує їх ремоделювання та мінералізацію. В цій роботі ми не оцінювали дію того-чи іншого класу препаратів, а показали доцільність комбінованої корекції фосфору, ВГПТ та застосування селективних активаторів вітаміну D або віт. D з метою лікування МКР та їх вплив на частоту, ризик та відтермінування виникнення переломів.

Наша робота має деякі сильні сторони. Це найбільш наближене до реальної клінічної практики дослідження, опубліковане на сьогоднішній день, що оцінює не тільки вплив окремого препарату, а комбінацію препаратів, які щоденно призначаються діалітичним хворим з огляду на необхідність корекції ВГПТ та МКР, крім того воно є порівняльним та лонгітуденальним.

Однак в дослідженні були і деякі обмеження. По-перше, ми не аналізували дані, щодо специфічної діагностики остеопорозу сучасними методами за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), приймаючи до уваги, що оцінка МЩКТ за допомогою DEXA у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності має обмеження. Ми цілеспрямовано не включали до дослідження хворих, яким в лікуванні застосовували антипоротичні препарати (антирезорбтивне лікування), застосування яких обмежено у діалітичних хворих [20]. Не включені були і пацієнти, яких лікували деносумабом, так як його призначення пов'язано з розвитком важкої гіпокальціємії та потребувало відміни кальциміметиків. Крім того, в дослідженні ми не включали хворих з вертебральними переломами, переломами плоских кісток, дослідження проводилося у невеликій частині діалітичної популяції країни.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. є фрагментом НДР кафедри ортопедії та травматології НУОЗ ім. П.Л.Шупика «Новітні алгоритми лікування ускладнень високоенергетичної травми опорно-рухового апарату» (Держереєстрація #0119U101157).

Внесок кожного автора.

М.Л. Анкін: концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою;

Т.М. Петрик, С.Л. Дудар: обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, хірургічне лікування та ортопедичний супровід, аналіз літературних джерел, написання роботи.

Ладика В.О: формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів.

Література (References):

1. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang GE, et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ*. 2019;367:l5873. doi:10.1136/bmj.l5873.
2. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018 Apr 1;3(2):e000728. doi:10.1136/bmjgh-2018-000728.
3. Crews DC, Bello AK, Saadi G, World Kidney Day Steering Committee. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:242-8. doi:10.1016/j.kint.2018.11.007 pmid:30665560.
4. Bover J, Bailone L, Lopez-Bez V, Benito S, Cicero P, Galassi A, Cozzolino M. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol* 2017;30:677-87. doi:10.1007/s40620-017-0404-z.
5. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, de Jong RT, D'Haese P, et al. Management of fracture risk in CKD—traditional and novel approaches. *Clin Kidney J*. 2022 Oct 22;16(3):456-472. doi:10.1093/ckj/sfac230.
6. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016; Vol 31, 10:1654-1662. doi.org/10.1093/ndt/gfw073.
7. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage V: a cohort study. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020; 72(2): 95-103. doi:10.21856/j-PEP.2020.2.12.
8. Ankin ML, Petryk TM, Dudar SL, Ladyka VO. Predyktory perelomiv u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V-D stadii, yaki likuiutsia hemodializom. *Ortopediia, travmatolohiia ta protezuвання*. 2023; 1 (630):18-25. [In Ukrainian].
9. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Wright Nunes JA, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2006; 70: 1358-1366. doi:10.1038/sj.ki.5001754.
10. Kim Y, Lee E, Lee MJ, Park B, Park I. Characteristics of fracture in patients who firstly starts kidney replacement therapy in Korea: a retrospective population-based study. *Sci Rep*. 2022; 12: 3107. doi:10.1038/s41598-022-07178-4.
11. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8. doi:10.1210/jc.2010-2704.
12. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012;8:1116-22. doi:10.1038/ki.2011.490.
13. Torregrosa JV, Bover J, Cannata And a J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martinez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10816.
14. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 22;8(8):CD006023. doi:10.1002/14651858.CD006023.pub3.
15. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1793-800. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x.
16. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun;26(6):1466-75. doi:10.1681/ASN.2014040414.
17. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):846-56. doi:10.1038/ki.2014.349.
18. Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, Akizawa T. Effects of the Intravenous Calcimimetic Etelcalcetide on Bone Turnover and Serum Fibroblast Growth Factor 23: Post Hoc Analysis of an Open-label Study. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(12):2099-2111. doi:10.1016/j.clinthera.2018.10.016.
19. Francisco José Borrego Utiel, Juan Antonio Bravo Soto, María José Merino Pérez, Isabel González Carmelo, Verónica López Jiménez, Teresa García Álvarez, et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2015; 35: 347-420. doi:10.1016/j.nefro.2015.10.004.
20. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2022 Mar;79(3):427-436. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.031.



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, O. V. Lavrenchuk¹, I. V. Bagdasarova¹,
N. O. Voloshyna²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.07

Ukraine: Chronic Kidney Disease in children and adolescents: retrospective and priorities

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

²Bogomolets National Medical University

Citation:

Fomina S, Lavrenchuk O, Bagdasarova I, Voloshyna N. Ukraine: Chronic Kidney Disease in children and adolescents: retrospective and priorities. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):54-65. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.07.

Abstract. *The present study aimed to assess the prevalence and structure of chronic kidney disease (CKD) in children and adolescents to determine the priorities for the development of pediatric nephrology in Ukraine.*

Methods. *Individuals who were born in Ukraine after 1994 and had CKD diagnosed before the age of 18 were investigated. The number of CKD cases was estimated per 100,000 newborns depending on the year of birth, divided into time intervals: 1995-2004 and 2005-2022 years of birth. Both groups were stratified with the generalization of the etiological component. The patients on Kidney Replacement Therapy (KRT) were separated into special clinical group, and the etiological and age spectrum analysis of KRT initiation was performed depends of the year of birth. In addition, cross-sectional analysis of the etiological structure of KRT incidence and prevalence in years 2019 and 2021 was conducted.*

Results. *The prevalence of CKD in children and adolescents in Ukraine increased over a long period up to year 2022 (average cases per 100,000 births: 43.5 in years 1995-2004, 37.0 in years 2005-2022:) with an amplification of early stages (CKD1-4: year 2010 - 81.4%, year 2022 - 92.0%) and KRT decrease, respectively (average cases per 100,000 births: 6.5 and 3.3 in the analyzed time intervals). The individuals with primary urological pathology made up a third or more among CKD patients (depending on the year of birth). The etiological and age spectrum differences of KRT were determined in the analyzed time intervals. Depending on the underlying cause of CKD, the age of KRT initiation in born before year 2005 varied from 9 to 16 years, in the following period – from 1 to 9 years.*

The differences from the ESPN Registry were identified in cross-sectional etiological spectrum of CKD with KRT initiation in year 2019 (age up to 15 years old): the higher proportion of patients after Acute Kidney Injury/AKI (16.7%) or with glomerulonephritis/GN (30.0%), and the smaller one of congenital anomalies of kidney and urinary tract/CAKUT (26.6%). The distribution of KRT causes in Ukraine under the age of 18 did not change in years 2019 and 2021 (including polycystic kidney disease/PKD 12.1-11.2%, GN 15.0-16.5%, AKI 12.1-13.1%, CAKUT 32.4-31.0%, respectively), but only for CAKUT and PKD was approximated to ESPN Global Registry data.

Conclusions. *The revealed qualitative changes in the etiological and age structure of morbidity over a long period in Ukraine indicate the CKD pathomorphosis and require updating the clinical management of patients depends of the economic and organizational potential of the country, the challenges of martial law and the difficulties of the next recovery period.*

Key words: *epidemiology, etiology, incidence, prevalence, kidney replacement therapy, age, registry.*

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

© S. P. Fomina, O. V. Lavrenchuk, I. V. Bagdasarova, N. O. Voloshyna, 2023.

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

Article history:

Received August 22, 2023,

Received in revised form

September 08, 2023

Accepted September 09, 2023



© Фоміна С. П., Лавренчук О. В., Багдасарова І. В., Волошина Н. О., 2023

УДК: 616.61-036.12-053.2:616.61-085(477)

С. П. Фоміна¹, О. В. Лавренчук¹, І. В. Багдасарова¹, Н. О. Волошина²

Україна: хронічна хвороба нирок у дітей та підлітків - ретроспектива і пріоритети

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

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме. Мета роботи: оцінка поширеності та структури хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей та підлітків для визначення пріоритетів розвитку дитячої нефрології в Україні.

Методи. В дослідження включено осіб, що народилися в Україні після 1994 року і мали ХХН, діагностовану у віці до 18-ти років. Кількість випадків ХХН розраховано на 100 000 народжених дітей залежно від року народження з поділом на часові інтервали (1995-2004 та 2005-2022 роки народження) та стратифіковано із узагальненням етіологічної складової. В окрему клінічну групу виділено пацієнтів, які отримували чи отримують замісну ниркову терапію (ЗНТ), з урахуванням року народження проведено аналіз етіологічного та вікового спектру початку ЗНТ. Додатково проведено аналіз (крос-секційний дизайн) етіологічної структури захворюваності та поширеності ЗНТ за 2019 та 2021 роки.

Результати. Підтверджено зростання кількості хворих на ХХН серед дітей та підлітків в Україні впродовж тривалого періоду до 2022 року включно (середня кількість випадків на 100 000 народжених в 1995-2004 роках: 43.5, в 2005-2022 роках: 37.0) зі збільшення частки ранніх стадій (ХХН1-4: 2010 рік - 81.4%, 2022 рік - 92.0%) та відповідним зменшення охопленням ЗНТ (середня кількість випадків на 100 000 народжених 6.5 та 3.3 в аналізовані часові інтервали). Третину і більше (залежно від року народження) серед хворих на ХХН мали первинно урологічну патологію. В різні часові проміжки визначено відмінності в етіологічному та віковому спектрі ЗНТ. Вік ініціації ЗНТ залежно від першопричини ХХН серед народжених до 2005 року коливався від 9 до 16-ти років, в наступний період - від 1 до 9-ти років.

При зрізі етіологічного спектру ХХН з розпочатою ЗНТ у віковій групі до 15-ти років встановлені відмінності із ESPN Registry в 2019 році: вища частка пацієнтів, що перенесли гостре пошкодження нирок/ГПН (16.7%) або хворіли на гломерулонефрит/ГН (30.0%) і менша доля вроджених вад розвитку сечової системи/ВВРСС (26.6%). При порівнянні поширеності розподіл причин, що призвели до ЗНТ у віці до 18-ти років в Україні, в 2019 та 2021 роках практично не змінився (в тому числі ПХН 12.1-11.2%, ГН 15.0-16.5%, ГПН 12.1-13.1%, ВВРСС 32.4-31.0%), але тільки для ВВРСС та ПХН визначено наближення до даних ESPN Global Registry.

Висновки. Виявлені якісні зміни в етіологічній та віковій структурі захворюваності впродовж тривалого періоду в Україні свідчать про патоморфоз ХХН і потребують актуалізації клінічного супроводу хворих з врахуванням економічного та організаційного потенціалу країни, викликів воєнного стану та складнощів наступного періоду відновлення.

Ключові слова: епідеміологія, етіологія, захворюваність, поширеність, замісна ниркова терапія, вік, реєстр.

Вступ. Хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН) належать до найбільш вразливих через необхідність «постійної та комплексної допомоги на все життя» – а це близько 850 млн людей на початок 2023 року [1]. Експерти наголошують, що ХХН є одною з найчастіших причин передчасної смерті, з них 80% випадків припадає на країни з низьким чи середнім доходом [1, 2]. За приблизними розрахунками 5.3-10.5 млн осіб потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), а отримують – не більше чверті з них (основна частина – в США, Японії, Німеччині, Бразилії, Італії) [1].

Що ми знаємо сьогодні про ХХН в Україні, зокрема у дітей? Інформація офіційних джерел 2017 року свідчить про зменшення вперше зареєстрованих хвороб сечостатевої системи на 13-17% порівняно з 2005 роком як серед дорослих, так і серед дітей [3]. За [4] шляхом додаткових розрахунків можна визначити, що рівень зареєстрованих осіб з хворобами за кодами N00-99 (МКХ-10) у віці до 18-ти років в 2012 році становив 5.4%, з них 36.2% випадків припали на підлітків (вік 15<18 років). Ці дані протирічать загальносвітовим тенденціям щодо збільшення поширеності ХХН, а більш пізня інформація в офіційному просторі відсутня. Якщо спиратися на кількість дітей та підлітків (близько 7.5 млн за оцінкою і без урахування окремих територій [5]), то в Україні взірця 1 січня 2022 року при співставленні із світовою статистикою (кожна 10-та людина на планеті має ХХН [6]) це трансформується в можливі більше ніж 700 000 хворих на ХХН у віці до 18-ти років.

Світлана Фоміна
sfomina@meta.ua

Метою даної роботи стала оцінка поширеності та структури ХХН у дітей та підлітків для визначення пріоритетів розвитку дитячої нефрології в Україні.

Матеріали і методи. В обсерваційне (реєстрове) дослідження включено осіб, що народилися після 1994 року і мали патологію нирок — у віці до 18-ти років у них діагностовано ХХН або виявлені зміни сечостатевої системи, які можна кваліфікувати як ХХН (період до прийняття діючої класифікації [7]). Формування реєстру (надалі — Реєстр) як фрагменту Національного реєстру хворих на ХХН було розпочато в 2010 році відділом дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» для статистичних та наукових цілей із залученням деперсоніфікованих даних (код/псевдонім особи, рік народження, діагноз, в разі ЗНТ — вид, місяць та рік початку, зміни статусу), попередні дані аналізу оприлюднено в [8, 9]. Стадійність ХХН визначено за рівнем швидкості клубочкової фільтрації за Шварцем (ШКФ), прийнятим для осіб у віці до 18-ти років [7].

Результат опрацювання Реєстру представлено агрегованими даними, аналіз виконано з додержанням норм Регламенту № 2016/679 Європейського парламенту і Ради Європейського союзу «Про захист фізичних осіб при обробці персональних даних і про вільний обіг таких даних, а також про відміну Директиви 95/46/ЄС» (<https://gdpr-info.eu>), відповідно до Міжнародних етичних рекомендацій щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей, коли опрацювання необхідне для виконання завдання в суспільних інтересах, для цілей превентивної медицини, надання послуг у сфері охорони здоров'я, наукового чи історичного дослідження або статистичних цілей [10].

Кількість осіб, включених в Реєстр, була співвіднесена із загальною кількістю народжених (живонароджених) в Україні у відповідному році (дані отримано з офіційних джерел [5, 11]), визначено спеціальний інтенсивний показник — кількість випадків ХХН на 100 000 народжених дітей (база порівняння) залежно від року народження (методологія [12]). Розрахунки виконані за період, доступний аналізу — з 1995 по 2022 рік. Додатково проведено часовий розподіл: роки, народжені в яких пацієнти вже перетнули педіатричну межу і «перейшли» до дорослої мережі (1995–2004 роки народження: набір даних завершено за віком), та період, народжені в якому особи залишаються на обліку у дитячих нефрологів на момент проведення дослідження (2005–2022 роки: дані попередні, поновлення продовжується по мірі дорослішання пацієнтів та реєстрації нових випадків).

Групи з різних часових інтервалів (по рокам народження) стратифіковано із узагальненням етіологічної складової: переважно урологічна патологія (врожені вади розвитку сечової системи/

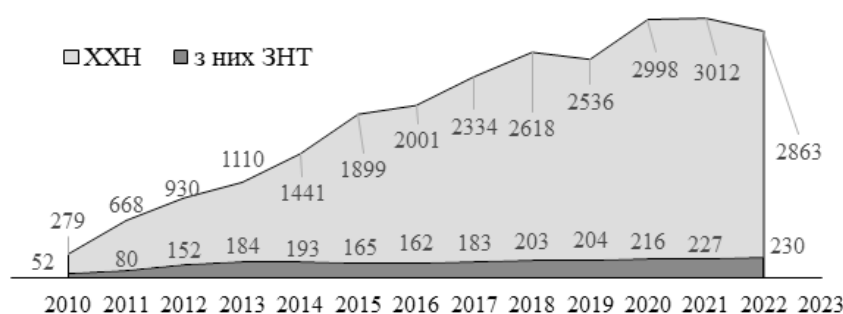
ВВРСС: гідро-, уретерогідронефроз, мегауретер, рефлюкс, тощо) та нефрологічна патологія (гломерулонефрит/ГН, спадковий нефрит/СН, стан після гострого пошкодження нирок/ГПН, полікістозна хвороба нирок/ПХН, інші види дисплазії нирок/ДН, інші).

В окрему клінічну групу виділено пацієнтів, які отримували чи отримують ЗНТ (трансплантація нирки чи пролонгований діаліз — «хронодіаліз», а не короточасний «гострий» [13]), з урахуванням року народження проведено аналіз етіологічного спектру (ПХН, ГН, СН, наслідки ГПН, ВВРСС, інша ДН) та вікової структури початку ЗНТ (до 3-х, 3<6, 6<10, 10<15, 15 і старше років).

Оскільки ми не знайшли аналогів застосування в дитячій нефрології методології розрахунків поширеності та захворюваності на ХХН через рік народження пацієнтів, для збереження можливості співставлення результатів власного дослідження із світовими даними додатково проведено аналіз (крос-секційний дизайн) етіологічної структури нових випадків та загального спектру ЗНТ (з виокремленням вікової групи до 15-ти років за стандартами ESPN <https://www.espn-reg.org/index.jsp>). Для порівняння використано дані за 2019 рік (останній з оприлюднених ESPN/ERA Registry [14]) та 2021 рік (останній з доступних, виконаний до введення воєнного стану в Україні).

Матеріал опрацьовано із залученням методів варіаційної статистики та непараметричних підходів (пакет SigmaPlot 12.5, Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows). Широко застосовано графічний аналіз для наочності та полегшення сприйняття інформації для суспільних інтересів. Кількісні перемінні представлено як медіана та 25;75 процентилі (Me/25;75), якісні перемінні — за числом варіант (n) та частки у відсотках (%). При використанні описової статистики визначення значущості відмінностей не проведено, оскільки набір в часовому інтервалі 2005–2022 роки народження продовжується, що зумовлює неоднорідність клінічних груп за віковою перемінною. Для визначення залежності віку та етіологічної складової в клінічних групах ініціації ЗНТ застосовано ANOVA (оцінка за критерієм Kruskal-Wallis з подальшим попарним порівнянням за методом Dunn, рівень статистичної значущості відмінностей (p) вказано до 3-го знаку).

Результати. За даними дослідження діагноз ХХН в Україні у осіб віком до 18-ти років в 2022 році було виставлено у 0.03% відповідного населення. Накопичення інформації щодо патології нирок впродовж більш ніж 10-ти років (з 2010 року) визначило збільшення частки пацієнтів з ранніми стадіями ХХН (рис. 1).



Примітка. ЗНТ замісна ниркова терапія.

Рис.1. Кількість пацієнтів з патологією нирок у віці до 18-ти років, які перебували на регулярному обліку нефрологів у відповідні роки (за даними Реєстру).

Якщо на початку формування Реєстру відносна кількість осіб із ШКФ $\geq$ 15 мл/хв/ст.п. становила 81.4% (2010 рік), то з 2016 року їх відсоток почав зростати (наприклад: 2021 рік – 92.3%, 2022 рік – 92.0%; див. рис.1).

Графічне співвідношення кількості випадків ХХН серед осіб певного року народження та дітей, народжених в той самий період представлено на рис. 2.

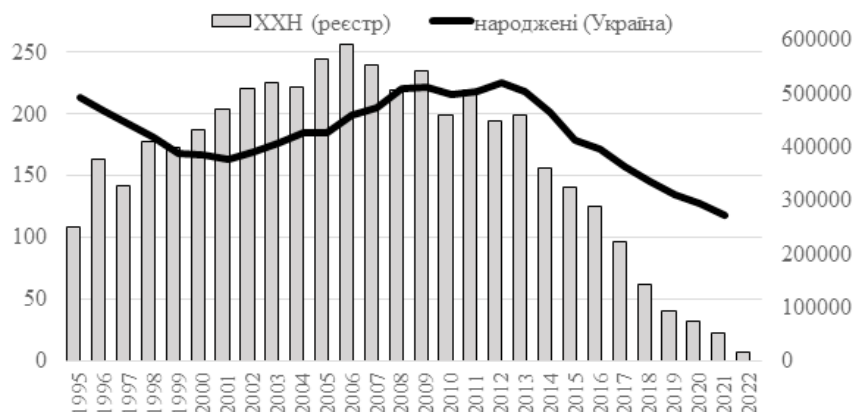


Рис. 2. Кількість осіб, віком до 18-ти років, з підтвердженою патологією нирок, та кількість новонароджених в країні, співвіднесена з роком народження.

На фоні зменшення народжуваності в країні [5, 11] число осіб з документованою ХХН зросло в завершених в педіатрії роки зі збереженням вектору змін після 2004 року. Перерахунок кількості хво-

рих, народжених у певному році, на 100 000 народжених у тому ж році об'єктивував дані і підтвердив наявність часового тренду (рис. 3).



Рис. 3. Часовий тренд: кількість осіб з ХХН з урахуванням року народження, розрахована на 100 000 народжених в тому ж році.

Для вже завершених в педіатрії роках показник становив в середньому 43.5 зі значним зростанням (вдвічі і більше) з 1995 по 2004 рік. Для пізнішого періоду (з реєстрацією, що продовжується) середній інтенсивний показник був нижче (37.0), однак при порічному аналізі вже в 2005-2011 роках він чи переважав, чи наближався до значення за 1995-2004 роки.

Значну частку (не менше третини) серед тих, хто потребував допомоги нефролога, склали пацієнти з первинною урологічною патологією, а в певні роки народження внесок узагальнюючих етіологічних складових навіть зрівнювався (наприклад: 1995 і 1997 роки серед завершених) (рис. 4).

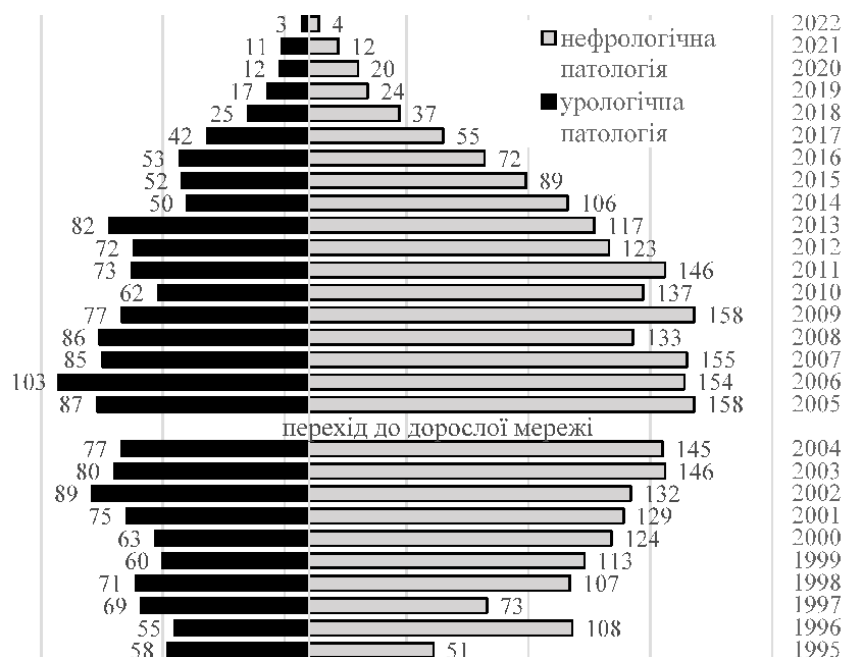
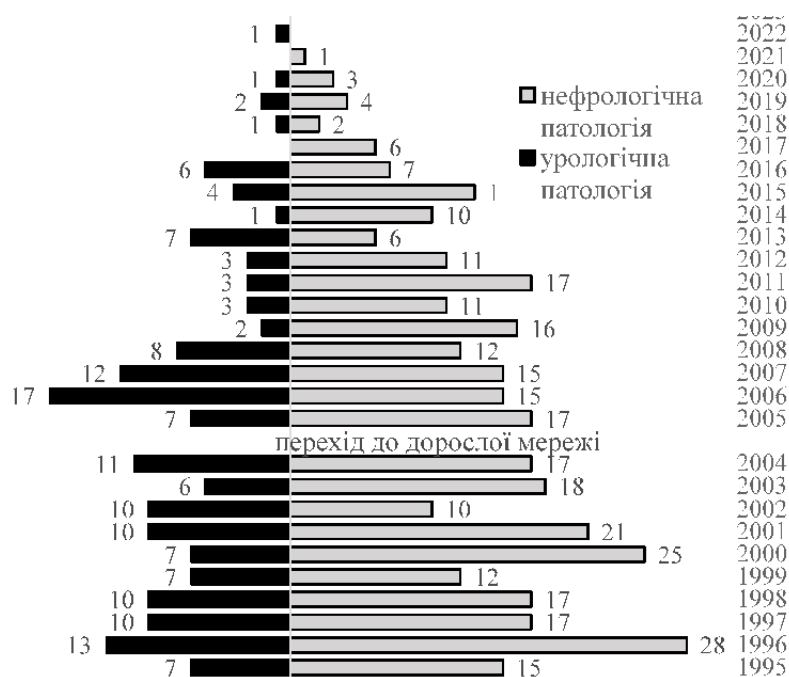


Рис. 4. Кількість зареєстрованих випадків ХХН залежно від етіологічної складової з урахування року народження (абсолютні дані).

Вивчення клінічної групи з ХХН5 (найбільш контрольованої через залежність від спеціалізованого медичного супроводу) показало, що серед народжених в 1995-2004 роках ЗНТ отримувало в середньому 6.5 дітей та підлітків з 100 000 відповідного населення, в наступний часовий період цей показник становив 3.3 особи на 100 000. Графічний аналіз цієї когорти за абсолютними даними по рокам народження з урахуванням узагальнюючої етіологічної складової (урологічна чи нефрологічна патологія) представлено на рис. 5.

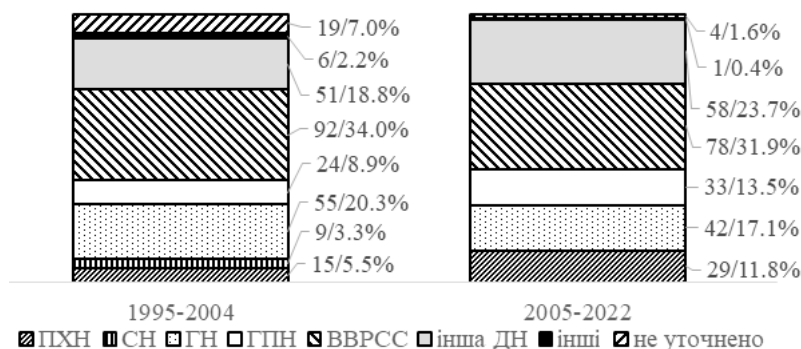


Примітка. ЗНТ замісна ниркова терапія.

Рис. 5. Кількість хворих на ХХН5, які отримували ЗНТ, залежно від етіологічної складової з урахування року народження (абсолютні дані).

Деталізація причин ХХН5 та ЗНТ в аналізовані періоди часу засвідчила, що серед завершених в педіатрії випадків було більше хворих на ГН та

з невідомим чинником, а менше — з ПХН та після ГПН (рис. 6).



Примітка 1. ПХН полікістозна хвороба нирок.

Примітка 2. СН спадковий нефрит.

Примітка 3. ГН гломерулонефрит.

Примітка 4. ГПН гостре пошкодження нирок (наслідки).

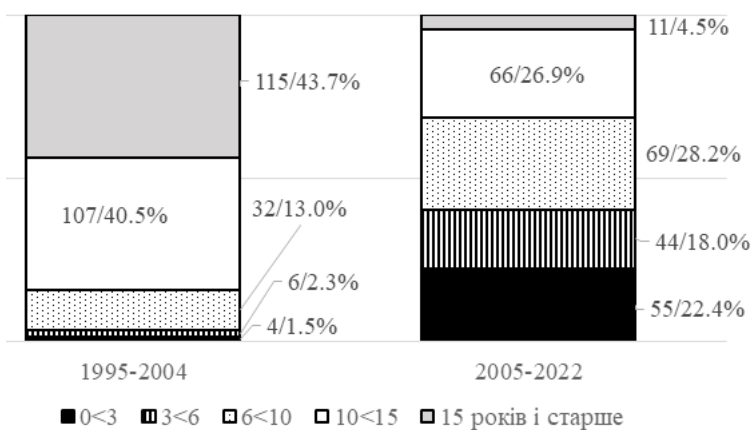
Примітка 5. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи.

Примітка 6. ДН дисплазія нирок.

Рис 6. Причини ХХН, що призвели до ЗНТ в педіатричній популяції, з урахуванням року народження хворого: 1995-2004 та 2005-2022 роки.

Частка ВВРСС стабільно складала третину етіологічного спектру в обидва аналізовані періоди, а пацієнти із СН, які розпочали ЗНТ, всі народилися до 2005 року. Суттєво різнився вік ініціації ЗНТ —

у народжених до 2005 року її розпочинали як правило після 10-ти років, а в більш пізній період на цю вікову групу припало менше третини випадків (84.2% проти 32.7% відповідно) (рис. 7).



Примітка. ЗНТ замісна ниркова терапія.

Рис 7. Вікова структура початку ЗНТ в педіатричній популяції, з урахуванням року народження: 1995-2004 та 2005-2022 роки.

Стрімке зменшення віку початку ЗНТ впродовж спостереження залежно від року народження з урахуванням загальної етіологічної складової наочно представлено на рис. 8.

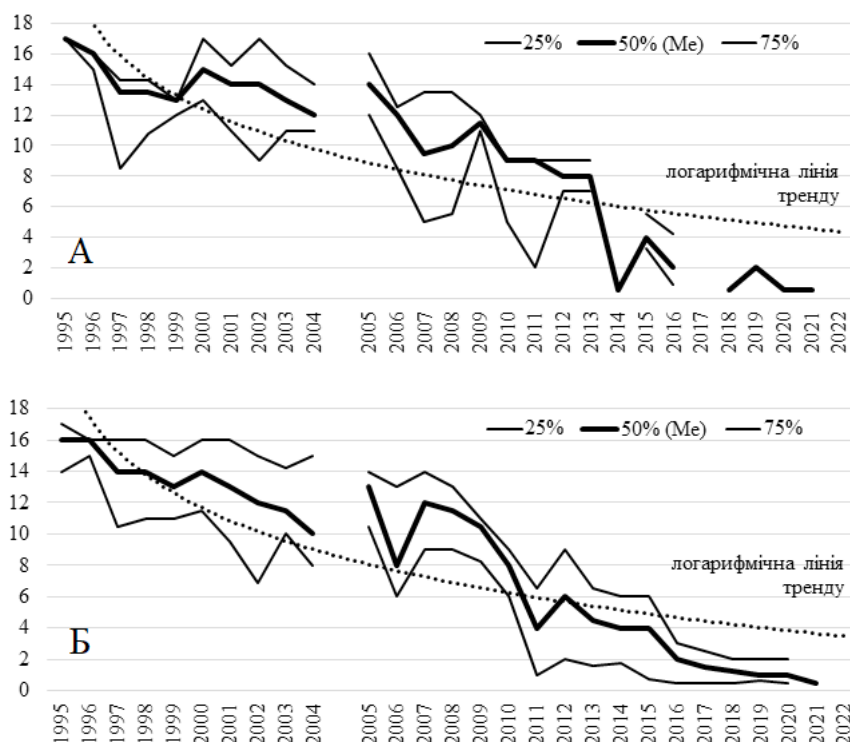


Рис. 8. Вік початку ЗНТ у осіб з урологічною (А) та нефрологічною (Б) патологією залежно від року народження.

Порівняння віку урологічних пацієнтів, що розпочали ЗНТ (див. рис. 7А), визначило значущі відмінності як в клінічній групі, що перейшла до дорослої мережі (1994-2004 роки народження), так і тих, що народилися після 2004 року (Kruskal-Wallis: порівняння рангів за 1995-2004 роки – $H=26.3$, $p=0.002$, 2005-2022 роки – $H=98.8$, $p\leq 0.001$) (див. рис. 7Б), але при множинному порівнянні значущі відмінності виявлено тільки для народжених в 1996 та 2004 роках (різниця рангів/Q: 60.1/3.75).

Вікова медіана ініціації ЗНТ різнилась не тільки залежно від аналізованого часового періоду, але й для певних нозологій. Серед народжених до 2005 року вона коливалась від 9 до 16-ти років залежно від першопричини ХХН, з 2005 року ці межі зсунились в діапазон від 1 до 9-ти років зі значущими відмінностями для ПХН, ГН, наслідків ГПН, ВВРСС (табл. 1).

Та ж динаміка по зменшенню віку початку ЗНТ підтверджена і для пацієнтів з нефрологічною патологією, народжених в різні роки (Kruskal-Wallis: порівняння рангів за 1995-2004 роки – $H=26.3$, $p=0.002$, 2005-2022 роки – $H=98.8$, $p\leq 0.001$) (див. рис. 7Б), але при множинному порівнянні значущі відмінності виявлено тільки для народжених в 1996 та 2004 роках (різниця рангів/Q: 60.1/3.75).

Вікова медіана ініціації ЗНТ різнилась не тільки залежно від аналізованого часового періоду, але й для певних нозологій. Серед народжених до 2005 року вона коливалась від 9 до 16-ти років залежно від першопричини ХХН, з 2005 року ці межі зсунились в діапазон від 1 до 9-ти років зі значущими відмінностями для ПХН, ГН, наслідків ГПН, ВВРСС (табл. 1).

Таблиця 1

Початок ЗНТ в педіатричній популяції з урахуванням причини ХХН5 та періоду народження (Me/25;75 процентиля)

Діагноз	Роки народження: часовий інтервал		p
	1995-2004	2005-2022	
ПХН	12/11.0;16.0	7/1.3;9.0	$p\leq 0.001^*$
СН	12/11.0;16.0	-	
ГН	15/13.0;17.0	8/4.0;11.0	$p\leq 0.001^{**}$
ГПН	10/7.3;15.0	4/1.0;7.5	$p\leq 0.001^*$
ВВРСС	14/11.3;16.0	9/4.0;12.0	$p\leq 0.001^{**}$
Інші ДН	14/11.0;15.0	8/3.0;12.0	$p\leq 0.001^{**}$
Інші	16/11.0;16.0	10	
Не уточнено	13/9.0;15.0	1/0.5;8.5	$p=0.003^*$

Примітка 1. ПХН полікістозна хвороба нирок.

Примітка 2. СН спадковий нефрит.

Примітка 3. ГН гломерулонефрит.

Примітка 4. ГПН гостре пошкодження нирок (наслідки).

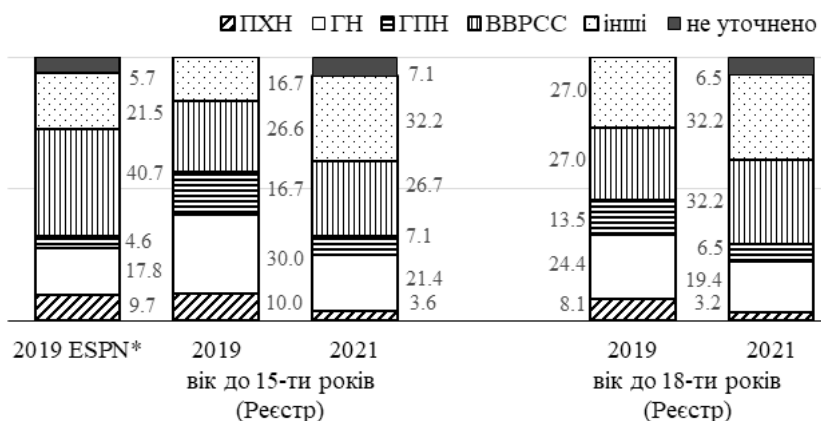
Примітка 5. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи.

Примітка 6. ДН дисплазія нирок.

Примітка 7. *t-test,
**Mann-Whitney U
Statistic.

В межах педіатричної популяції виконано порівняння причин захворюваності (incidence) – випадків з вперше розпочатою ЗНТ в 2019 році у ді-

тей віком до 15-ти років в Україні (n=30) і за ESPN/ERA Registry [14] (рис. 9).



Примітка 1. ПХН полікістозна хвороба нирок.

Примітка 2. ГН гломерулонефрит.

Примітка 3. ГПН гостре пошкодження нирок (наслідки).

Примітка 4. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи.

Примітка 5. *[14].

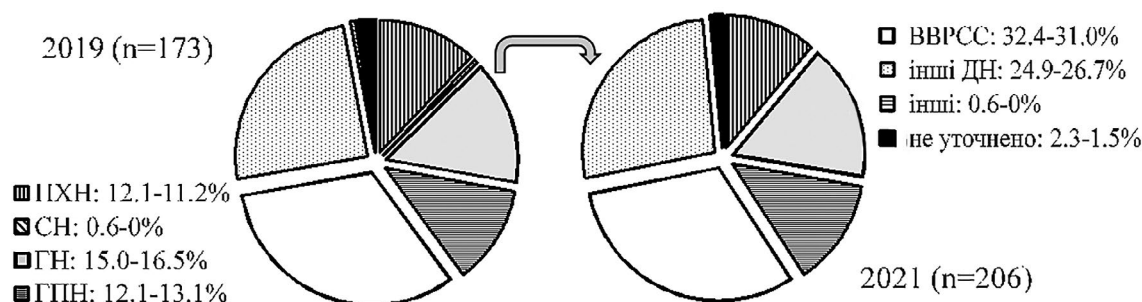
Рис. 9. Причини ХХН5 у дітей та підлітків, яким розпочато ЗНТ в 2019 і 2021 роках (дані представлено в %).

Етіологічний пейзаж тих, хто почав отримувати ЗНТ, значно різнився від загальноєвропейської вищою часткою пацієнтів, що перенесли ГПН або хворіли на ГН, меншою долею ВВРСС. При збільшенні вікової межі до 18-ти років в тому ж 2019 році (n=37) помірно зменшилась відносна величина випадків ГН і зросла частка інших, до яких включено цистиноз, гіпоплазію, кістозну дисплазію (без ПХН) та інші ДН (див. рис. 9).

Співставлення першопричинних діагнозів при ініціації ЗНТ в 2021 році з даними ESPN за відповідний рік не проведено через відсутність поновлення ESPN/ERA Registry, але порівняння з [14]

визначило наближення структури у хворих віком до 15 і до 18-ти років в Україні (n=28 та n=31 відповідно) до загальноєвропейської, з дещо меншою часткою ВВРСС та домінацією об'єднаної групи інших діагнозів (серед них: туберозний склероз, нефронофіз Фанконі, сечокам'яна хвороба, гіпоплазія, кістозна та інші ДН) (див. рис. 9).

Натомість при порівнянні поширеності (prevalence) спектр причин, що призвели до ЗНТ у віці до 18-ти років, в 2019 та 2021 роках в Україні практично не змінився (особи, народжені в 2002-2019 та 2005-2022 роках відповідно) (рис. 10).



Примітка 1. ПХН полікістозна хвороба нирок.

Примітка 2. СН спадковий нефрит.

Примітка 3. ГН гломерулонефрит.

Примітка 4. ГПН гостре пошкодження нирок (наслідки).

Примітка 5. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи.

Примітка 6. ДН дисплазія нирок.

Примітка 7. ЗНТ замісна ниркова терапія.

Рис. 10. Причини ХХН5 у пацієнтів віком до 18-ти років, які отримували ЗНТ (дані представлено в % в форматі: 2019-2021 роки).

Обговорення. Отримані дані свідчать про збільшення як абсолютної, так і відносної кількості українських дітей та підлітків, хворих на ХХН, що лише частково може бути пояснено особливістю реєстрації випадків, методологічним підходом чи розбудовою комунікацій в медичній спільноті. Аналіз інтенсивних показників по завершенню за віком випадкам однозначно підтверджує загальносвітовий вектор розвитку ХХН [1, 6] на противагу даним офіційних джерел щодо стабілізації чи зменшення рівня захворюваності [3]. І хоча спрогнозувати розвиток подій у тих, хто народився пізніше, важко, але значне перевищення середньої межі «завершеного» часового інтервалу в наступні, ще «педіатричні» 2005-2009 роки народження, задовго до «закриття» аналізу по досягненню ними 18-ти річчя (див. рис. 3), дає підстави для усвідомлення додаткових викликів, що очікують на спеціалізовану (нефрологічну) медичну допомогу в майбутньому.

Частка хворих на ХХН5, які отримують ЗНТ, в останні роки відповідає світовому рівню [6] і складає 8-7% від зареєстрованих осіб з ХХН. Зміна співвідношення стадій ХХН за роки спостереження в бік зростання долі ранніх стадій (див. рис. 1) сприяє обережному оптимізму, опосередковано підтверджуючи готовність клініцистів до такого діагнозу, наявність відповідних знань щодо можливого перебігу захворювання та важливості превентивних заходів.

Значну частку (третину і більше) серед тих, кого було включено до Реєстру, формували пацієнти з урологічною патологією (див. рис. 4), що вкотре підтверджує необхідність скерування осіб зі здавалося б суто урологічними проблемами до нефролога. ВВРСС визнано основною причиною ХХН у дітей та підлітків у світі поряд з генетично детермінованою патологією [15, 16]. Відповідно діагноз ВВРСС займає важливе місце і серед тих, у кого прогресування захворювання призвело до ЗНТ (див. рис. 6) [14], тож перебіг захворювання безперечно залежить від координації поміж лікарями різних спеціальностей.

Особливістю формування інформаційної бази реєстрового типу є акцент на стадії захворювання, коли хворий вже не може знаходитися поза уваги і допомоги медичних працівників. Через те саме дані по пацієнтам, що отримують ЗНТ, можна віднести до найбільш виваженого і контрольованого фрагменту Реєстру. Наше дослідження визначило зміни етіологічної структури ЗНТ при співставленні часових інтервалів за роками народження (див. рис. 6). Чому? Змінилися класифікаційні підходи та визначення? Розширилися діагностичні можливості? Покращився терапевтичний супровід на додіалізованому етапі? Так, але крім зазначених загальних опцій (категорії-діагностика-лікування), для кожної нозології є свої додаткові причини. Зокрема, у збільшенні відсотку ХХН5 внаслідок ГПН

зіграло не останню роль неминуче з розвитком технологій покращення безпосередніх результатів лікування ГПН в гострому періоді, з відновленням функції нирок, але подальшим відтермінованим прогресуванням ХХН. Зростання долі ПХН обґрунтовано пов'язують з поширенням та удосконаленням методів візуалізації нирок, розширенням можливостей генетичного обстеження, проте, безумовно, хворі з більш важкими клінічно варіантами захворювання в історичному аспекті просто не доживали до ХХН5 через ускладнення. Зменшилась частка ГН, але цей діагноз в минулому частіше було встановлено суто клінічно, спираючись на наявність сечового синдрому, що насправді приховувало широкий діапазон зовсім інших причин після морфологічної верифікації. Жоден пацієнт із СН, народжений після 2004 року, не розпочав ЗНТ на момент завершення аналізу: причини — визнання пізнього формування ХХН5 для певних генетичних варіантів або хибне встановлення діагнозу на основі сукупності ознак (клінічні прояви, сімейний анамнез) без об'єктивізації (нефробиопсія, генетичне тестування). Світова спільнота очікує додаткових змін в епідеміологічному спектрі педіатричної ХХН, що поки знаходяться поза уваги в Україні, і пов'язані з ростом поширеності дитячого ожиріння та дорослішання тих, хто народився з низькою вагою [16].

Значні зміни визначені для вікової детермінанти при ЗНТ. Вагоме омолодження віку ініціації ЗНТ при порівнянні часових інтервалів (народжені в 1995-2004 та 2005-2022 роках, див. рис. 7-8 та табл. 1) насамперед відбулося через розбудову відповідних служб, що забезпечують проведення діалізу чи трансплантації нирки — з'явилися технічні можливості та необхідний досвід роботи з молодшою віковою групою. Безперечно вплинуло на зміну вікового цензу ЗНТ удосконалення технологій виношування, розвиток реконструктивної хірургії з розширенням варіантів втручання в ранньому віці та виживання дітей з важкими ВВРСС, що з часом потребували ЗНТ. Знаковим, з нашої точки зору, є зміщення до 1-го року медіани віку ініціації ЗНТ при ХХН з не уточненою етіологією (див. табл. 1) — вочевидь це велика група генетично обумовлених чи спадкових, синдромальних захворювань, діагностика яких в Україні сьогодні ускладнена технічно і технологічно. З огляду на продовження реєстрації хворих, народжених в 2005-2022 роки, абсолютизувати зміни поки зарано, хоча і отримано статистично значущі відмінності. Включення нових випадків ще скоригує віковий рельєф початку ЗНТ, але зміни не будуть настільки радикальними, щоб наблизити сьогоднішній результат до показників попереднього часового інтервалу (за простою пропорцією для цього група тих, хто отримує ЗНТ, має перевищити 1100 осіб).

Співставлення результатів власного дослідження із ESPN/ERA Registry [14] виконано на зрі-

зі даних, отриманих в близький до сьогоднішнього дня термін (2019 і 2021 роки). У віковій групі до 15-ти років початок ЗНТ в Україні 2019 року виявився подібним середньоєвропейському рівню тільки за долею хворих з ПХН (див. рис. 9). Відмінності за іншими (в першу чергу – вищий відсоток ГН та наслідків ГПН) можуть виявитися коливаннями спектру в аналізованому році в країні. Тим більш, що в 2021 році картина знову змінилася, і питань щодо ГН і ГПН вже не було – вони наблизились за частотою до європейської матриці 2019 року. А ось стабільно нижчий відсоток ВВРСС (як в 2019, так і в 2021 році) нашою думкою щодо можливих класифікаційних розбіжностей з ESPN або неадекватністю стандартизації діагнозів з обмеженням залученням сучасних технологій в діагностичний процес. Приєднання до аналізованих групи підлітків (підвищення вікової межі до 18-ти років) суттєво не змінило співвідношення нозологій на етапі ініціації ЗНТ (див. рис. 9).

Важливим фрагментом дослідження стало вивчення розподілу причин ХХН у пацієнтів, що отримували ЗНТ. Його спектр в українській популяції мало змінився в 2021 році порівняно з 2019 роком (див. рис. 10). Ми співставили отримані дані з фрагментом по Європі в [17] ($n=9987$). В ISPN Global Registry наведено вибіркові дані по ЗНТ і в Україні (поновлення за 2019 рік). Методологічно цей звіт, що ґрунтується на аналізі 2017–2021 років, мав певні відмінності (зокрема, наведено інформацію по пацієнтам віком до 20 років), але більш фахового та масштабного дослідження в наближений термін не існує. Тільки по одному пункту відсоток хворих (перерахунок проведено з даними на стор. 20 в [17]) узгоджувався з результатами в Україні – ВВРСС як першопричина ХХН у випадку ЗНТ становила 35.5% (Україна: 32.4 і 31.0% в 2019 та 2021 роках, див. рис. 10). Наближені цифри були для ПХН – 9.7% (Україна: 12.1–11.2%), менше частка ГПН – 6.7% (Україна: 12.1–13.1%), значно більше ГН – 24.1% (Україна: 15.0–16.5%). Через можливі відмінності в стратифікації та класифікаційних підходах більш детальне порівняння ускладнено, але загальна картина заставляє замислитись над причинами відмінностей. Зрозуміло, що спектр діагнозів обумовлений не тільки реальною ситуацією із захворюваністю чи поширеністю, але й залежить від суб'єктивного фактору – знань та спрямованості клініциста.

Загалом визначені особливості в відносно етнічно гомогенній когорті (зміна етіологічного спектру, повікової структури зі збільшенням частки молодшої вікової групи та омолодження віку початку ЗНТ) підтверджують якісні зміни в розвитку ХХН і є ознаками патоморфозу. Важливу роль в його виникненні має розширення діагностичних можливостей та впровадження нових технологій в медичному супроводі, але не можна виключити і наявність змін в клінічному перебігу ХХН внаслідок

модифікацій зовнішніх та трансформації внутрішніх причин хвороби.

Отримані результати підтверджують, що реєстрові дослідження є величезний ресурсом по систематизації інформації щодо структури та наслідків захворювань. Вони дають можливість оцінити розповсюдженість та структуру ХХН в умовах ліміту ресурсів, характеризують ефективність функціонування системи охорони здоров'я. Основними обмеженнями використання Реєстру є неможливість уникнути систематичних помилок в процесі його використання (наприклад: особливості відбору – sampling bias, втрата випадків з субклінічним перебігом – Neyman bias). Не слід забувати, що в основі появи кожного пацієнта в інформаційній базі лежить багато факторів – клінічна картина, вмотивованість і рівень знань опікунів, обізнаність та відповідальність медичного персоналу, інші. Дане дослідження мало і додаткові обмеження – динамічний характер інформації щодо осіб, народжених після 2005 року (продовження поповнення новими випадками ХХН до 18-річного віку); умовна стандартизація кодування діагнозів; відсутність інформації по ХХН5 в цілому, з урахуванням тих, хто відмовився від ЗНТ чи не може отримувати її з різних причин (технічні, соціальні чи медичні показання).

ХХН залишається критичною проблемою глобальної громадської охорони здоров'я. Зростання поширеності та захворюваності на ХХН та найважчої її складової – тих, що потребують ЗНТ, визначені за допомогою реєстрового дослідження, є тільки видимою частиною айсбергу. Поза увагою нефролога, а значить без відповідної спеціалізованої допомоги, залишаються не обстежені вчасно і недообстежені при зверненні до інших спеціалістів пацієнти з патологією нирок без агресивної симптоматики, чи за наявності інших активних діагнозів з мінімальними проявами ХХН. Втрачається дорогоцінний час, протягом якого можна було поміняти наслідки захворювання чи уповільнити прогресування ХХН. При вирішенні таких проблем не обійтися без розвитку нефрологічної служби, поглиблення знань через науково-практичні заходи, навчання та науковий процес, доступ до баз даних доказової медицини, що формують та спрямовують клінічне мислення. Постає потреба в розширенні комунікацій, співпраці із представниками суміжних спеціальностей, створенні мультидисциплінарних груп. І не тільки на основі індивідуального ентузіазму та усвідомлення клініцистом необхідності і неминучості такого процесу, а на системному рівні. Повернення обличчям до превентивної медицини, запровадження скринінгових програм. покращення загальної обізнаності населення щодо ХХН, доступ не тільки до базових технологій, а й до оптимального догляду та лікування, концентрація та підтримка фахівців спеціалізованої допомоги сьогодні поки що здатен комплексно забезпечити тільки державний сектор.

Лютий 2022 року поставив мирне життя в Україні на паузу, поміняв пріоритети, запус- тив неконтрольовані міграційні процеси, змінив спектр та важкість перебігу більшості захворю- вань. Натепер реальний стан дитячої нефрології в країні оцінити поки важко. Крім нових викликів, напругу пов'язаних з воєнними діями, ми стикну- лися з вимушеними відхиленнями від протоколів ведення хворих. До того ж в 2023 році було припи- нено чинність Протоколу діагностики і лікування ХХН у дітей [18]. Нові регламенти і затверджені національні стандарти залишаються поки тільки в планах, а серед міжнародних джерел, рекомендо- ваних МОЗ України до впровадження, настанови з дитячої нефрології відсутні. Надгостро постало питання створення уніфікованих клінічних про- токолів ведення пацієнтів з хворобами нирок в педіатрії, що за визначенням мають враховувати особливості організації медичної допомоги в кра- їні, економічну ситуацію, традиції клінічної прак- тики [19].

Висновки. Вивчення поширеності ХХН серед дітей та підлітків в Україні впродовж тривалого пе- ріоду до 2022 року включно підтвердило зростання кількості хворих. Виявлені якісні зміни в етіоло- гічній та повіковій структурі захворюваності, свід-

чать про патоморфоз ХХН і вимагають актуалізації клінічного супроводу хворих з врахуванням еконо- мічного та організаційного потенціалу країни, ви- кликів воєнного стану та складнощів наступного періоду відновлення.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про від- сутність конфлікту інтересів.

Подяка. Глибока вдячність дитячим нефроло- гам України і лікарям інших спеціальностей, при- четним до формування та підтримки Реєстру.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Визначи- ти клініко-епідеміологічні аспекти та патомор- фоз хронічної хвороби нирок у дітей в Україні в умовах воєнного стану» (№ державної реєстрації 0123U100221), публікація підготовлена за власні кошти авторів.

Інформація про внесок кожного учасника.

С. П. Фоміна: концепція, дизайн досліджен- ня, аналіз міжнародних джерел, інтерпретація да- них, написання рукопису;

О. В. Лавренчук: аналіз даних, обговорення;

І. В. Багдасарова: обговорення, формулюван- ня висновків;

Н. О. Волошина: обговорення, опрацювання сегменту НЗТ.

Література (References):

1. World Kidney Day 2023 – Kidney Health for All [Internet]. Available from: <https://www.worldkidneyday.org/2023-campaign/2023-wkd-theme>.
2. Feng X, Hou N, Chen Z, Liu J, Li X, Sun X, Liu Y. Secular trends of epidemiologic patterns of chronic kidney disease over three decades: an updated analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023 Mar 17;13(3):e064540. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064540.
3. Statystychnyi zbirnyk «Zaklady okhorony zdorovia ta zakhvoriuvanist naselennia Ukrainy», 2017 rik. [Internet]. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua> [In Ukrainian].
4. Pokaznyky zdorovia naselennia ta vykorystannia resursiv okhorony zdorovia v Ukraini za 2012–2013 roky: Dovidnyk. Kyiv: DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy»; 2014. 295 p. [In Ukrainian].
5. Naselennia: Derzhstat Ukrainy, 1998–2020 [Data ostannoï modyfikatsii: 30.06.2020] [Internet]. Available from: https://ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2007/ds/nas_rik/nas_u/nas_rik_u.html [In Ukrainian].
6. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
7. Klyasyfikatsiia khvorob sechovoi systemy. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis* 2018;1(57):4–23. [Internet]. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35> [In Ukrainian].
8. Bagdasarova IV, Fomina SP. Chronic Kidney Disease and Renal Replacement Therapy in Ukraine. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2015;1(45):3–8. doi: 10.31450/ukrjnd.1(45).2015.01. [In Ukrainian].
9. Fomina SP. Chronic Kidney Disease in children in Ukraine. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;1(69):16–26. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.03. [In Ukrainian].
10. Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation): current version of the OJ L 119, 04.05.2016; cor. OJ L 127, 23.5.2018 [Internet]. Available from: <https://gdpr-info.eu>.
11. Narodzhuvanist v Ukraini (tablytsia «Dynamika narodzhuvanosti na terytoriiakh v mezhakh suchasnoi Ukrainy») [Internet]. Available from: <https://uk.wikipedia.org/w/index.php> [In Ukrainian].
12. Metodolohichni polozhennia derzhavnoho statystychnoho sposterezhenia «Chyselnist ta pryrodnyi rukh naselennia», zatverdzeni nakazom Derzhstatu vid 31 travnia 2022 roku № 126. Kyiv; 2022. 49 p. [Internet]. Available from: https://ukrstat.gov.ua/norm_doc/2022/126/126_2022.pdf [In Ukrainian].

13. *Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97:1117–29. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010.
14. ESPN/ERA Registry. An update on the registry – February 2022 [Internet]. Available from: <https://www.espn-reg.org/files/AR2019.pdf>.
15. *Kovesdy CP.* Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
16. *Kitzler TM, Chun J.* Understanding the Current Landscape of Kidney Disease in Canada to Advance Precision Medicine Guided Personalized Care. *Can J Kidney Health Dis.* 2023;10:20543581231154185. doi: 10.1177/20543581231154185.
17. ISPN Global Registry for Kidney Replacement Therapy in Children. Annual Report 2021 [Internet]. Available from: https://ipna-registry.org/fileadmin/reports/IPNA_Registry_Annual_Report_2021.pdf.
18. Nakaz MOZ Ukrainy від 28.02.2020 № 590 «Pro vyznannia takymy, shcho vtratyly chynnist, de-iakyykh nakaziv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy» (zi zminamy) № 590 vid 28.02.2020 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0590282-20?fbclid> [In Ukrainian].
19. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy» № 751 vid 28.09.2012 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

I.O. Dudar, O.M. Loboda, I.M. Shifris, Y.I. Honchar

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.08

Post-COVID syndrome and cognitive dysfunction in patients treated with hemodialysis

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

Citation:

Dudar I, Loboda O, Shifris I, Honchar Y. Post-COVID syndrome and cognitive dysfunction in patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):66-77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.08.

Abstract. The present study aimed to investigate the impact of post-COVID syndrome (PCS) on cognitive function and quality of life (QoL) in patients treated with hemodialysis (HD).

Methods. A cross-sectional cohort study was conducted. The study included 200 patients treated with HD and had had COVID-19 at least 3 months before enrollment. Patients were divided according to the presence of PCS: group I included 118 (59%) HD patients with PCS, and group II included 82 (41%) HD patients without PCS. PCS was diagnosed in the presence of at least 1 clinical symptom that arose in the patient after suffering from COVID-19 and cannot be explained by an alternative diagnosis. In addition to standard research methods, quality of life using the SF-36 questionnaire and assessment of cognitive impairment using The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test) were assessed for all patients.

Results. The most common symptoms of PCS were fatigue and weakness (84%), anosmia (84%), muscle pain (81%), and hair loss (77%). Shortness of breath (61%), palpitations (59%), problems with concentration and attention (57%), and memory problems (53%) were also frequently observed. HD patients with PCS had older age, longer duration of HD treatment, lower hemoglobin, and albumin levels, and higher levels of CRP, uric acid, and thyroid-stimulating hormone. 136 patients (68%) had a score of 25 or less on the MoCA scale, which indicates the presence of cognitive dysfunction. Among patients with PCS, the number of patients with a score of 25 or less was 100%, and in patients without PCS - 21%. The analysis of the results of the QoL study showed a significantly lower estimate of the total score of patients with PCS. Also, significantly lower QoL scores on the “Physical total component” and “Mental total component” scales were determined in patients with PCS treated with HD. A positive correlation was found between the MoCA score and albumin ($r=0.87$; $p<0.001$), hemoglobin ($r=0.83$; $p<0.001$), and the total QoL index ($r=0.69$; $p<0.001$), physical total component ($r=0.82$; $p<0.001$) and mental total component ($r=0.72$; $p<0.001$). A negative correlation was found between the MoCA score and the age of the patient ($r=-0.85$; $p<0.001$) and CRP ($r=-0.73$; $p<0.001$).

Conclusions. The presence of post-COVID syndrome in hemodialysis patients is associated with worse quality of life and cognitive impairment.

Key words: COVID-19, hemodialysis, quality of life, cognitive dysfunction, post-COVID syndrome

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

© I. Dudar, O. Loboda, I. Shifris, Y. Honchar, 2023.

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

Article history:

Received September 04, 2023,

Received in revised form

September 18, 2023

Accepted September 20, 2023



© Дудар І. О., Лобода О. М., Шіфріс І. М., Гончар Ю. І., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98-036:578.834]+616.89-008.45/.48]

І.О. Дудар, О.М. Лобода, І.М. Шіфріс, Ю.І. Гончар

Постковідний синдром та когнітивна дисфункція у хворих, які лікуються методом гемодіалізу

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Метою нашого дослідження було дослідити вплив постковідного синдрому (ПКС) на когнітивні функції та якість життя (ЯЖ) у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД).

Матеріали та методи. Було проведено одномоментне когортне дослідження. До досліджень були залучені 200 пацієнтів, які лікувались ГД та перенесли COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження. Хворі були поділені за наявністю ПКС: I групу склали 118 (59%) ГД пацієнтів з ПКС, до II групи включено 82 (41%) ГД пацієнти, які повністю одужали. ПКС діагностували за наявності принаймні 1 клінічного симптому, який виник у пацієнта після перенесеної COVID-19 і не був пов'язаний з іншими відомими нозологіями. Додаткового до стандартних методів дослідження всім хворим проводилося вивчення якості життя за допомогою опитувальника SF-36, а також оцінка когнітивних порушень за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA-тест).

Результати. Найпоширенішими симптомами ПКС були втома та слабкість (84%) аносмія (84%), біль у м'язах (81%) і втрата волосся (77%). Також часто спостерігалися задишка (61%), серцебиття (59%), проблеми з концентрацією та увагою (57%), проблеми з пам'яттю (53%). ГД пацієнтів з ПКС мали більш старший вік, більшу тривалість лікування ГД, нижчі рівні гемоглобіну та альбуміну, вищі рівні СРБ, сечової кислоти та тиреотропного гормону. 136 пацієнтів (68%) мали кількість балів 25 та менше за шкалою MoCA, що свідчить про наявність когнітивної дисфункції. Серед хворих з ПКС кількість пацієнтів з кількістю балів 25 та менше становило 100%, у пацієнтів без ПКС 21%. Аналіз результатів вивчення ЯЖ продемонстрував достовірно нижчу оцінку сумарного показника пацієнтів з ПКС. Також у пацієнтів з ПКС, які лікуються ГД, визначено достовірно менші оцінки ЯЖ за шкалами «Фізичний сумарний компонент» та «Психічний сумарний компонент». Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за MoCA шкалою та альбуміном ($r=0,87$; $p<0,001$), гемоглобіном сироватки крові ($r=0,83$; $p<0,001$), сумарним показником ЯЖ ($r=0,69$; $p<0,001$), фізичним сумарним компонентом ($r=0,82$; $p<0,001$) та психічним сумарним компонентом ($r=0,72$; $p<0,001$). Виявлений негативний кореляційний зв'язок між оцінкою за MoCA шкалою та віком пацієнта ($r=-0,85$; $p<0,001$) та та СРБ ($r=-0,73$; $p<0,001$).

Висновки. Наявність постковідного синдрому у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, асоційовано з гіршою ЯЖ та когнітивними порушеннями.

Ключові слова: COVID-19, гемодіаліз, якість життя, когнітивна дисфункція, постковідний синдром.

Вступ. Пацієнти, які лікуються гемодіалізом (ГД), мають багато ускладнень, зокрема прогресуюче серцево-судинне ураження, кальцієво-фосфорні розлади, прискорену деменцію та зниження когнітивних функцій. Значне погіршення когнітивних функцій у хворих на гемодіалізі також спостерігається у пацієнтів молодшого віку в численних дослідженнях [1-3], що також визначено як незалежний фактор ризику, що підвищує смертність [4]. Когнітивні порушення є поширеними при хронічній хворобі нирок (ХХН) і у пацієнтів, які лікуються діалізом. Пацієнти, які отримують ГД, мають гірші результати, ніж в загальній популяції, в тестах глобального пізнання, уваги та орієнтації, формування понять і міркувань, конструкції та

моторики, виконавчої діяльності, мови та пам'яті [1, 5]. Під час гемодіалізу відбуваються значні зміни в системі кровообігу. Причиною цього є втрата води як у процесі ультрафільтрації, так і від міграції до тканин із кровоносних судин. Це призводить до зменшення об'єму крові та збільшення її густини та в'язкості. Також підвищується периферичний опір. Усі ці зміни призводять до порушення кровопостачання тканин, у тому числі центральної нервової системи [6].

Однією з причин когнітивних порушень є перенесена інфекція COVID-19. Серйозні неврологічні ускладнення, такі як інсульт, судомі або енцефалопатія, діагностувалися у пацієнтів з COVID-19, які мали важке ураження дихальної системи. Крім того, легкі неврологічні симптоми, зокрема погіршення пам'яті, дефіцит уваги та млявість, були пов'язані з COVID-19. Неврологічні прояви COVID-19 варіювалися від запаморочення, гіпосмії, порушення смаку та головного болю до синдрому Гійєна-Барре, атаксії, судом, енцефалопатії, енцефаліту та інсульту [7].

Olena Loboda
doctor_yelena@ukr.net

Останні дані свідчать про те, що приблизно 80% людей, інфікованих COVID-19, мають один або кілька довгострокових симптомів [8].

Результати дослідження, опубліковані Dennis A. та співавт. показали, що 70% людей із постійними симптомами, навіть із низьким ризиком смертності від COVID-19, мають дисфункцію одного чи кількох органів через чотири місяці після розвитку початкових симптомів COVID-19, що має важливі наслідки для охорони здоров'я та здоров'я населення [9].

БООЗ визначає постковідний синдром як тривалі наслідки COVID-19, які виникають в осіб з ймовірною або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі через 3 місяці після появи симптомів і тривають принаймні 2 місяці, та які неможливо пояснити альтернативними діагнозами [10].

Згідно ситемному огляду Lopez-Leon S та співавт., опублікованому в 2021 р., п'ятьма найпоширенішими симптомами були втома (58%), головний біль (44%), розлад уваги (27%), випадіння волосся (25%) і задишка (24%) [11]. За даними огляду Li H. та співавт. найчастішими проявами постковідного синдрому були низька якість життя (59%), хрипи та задишка (19-49%), втома (30-64%), біль у грудях (16%), зниження або втрата зниження апетиту (14-17%), абдомінальний дискомфорт або порушення травлення (12-18%), артралгія з або без міалгії (16-24%), парестезія (27%) і випадання волосся (14-25%), а також слух втрата або шум у вухах (15%) [12].

Наразі існує мало інформації, присвяченої когнітивним порушенням у пацієнтів з ПКС, які лікуються ГД. Жодне дослідження не вивчало поширеність і структуру когнітивних порушень у пацієнтів з ПКС на діалізі та оцінювало вплив ПКС на якість життя у ГД пацієнтів.

Тому метою нашого дослідження було дослідити вплив ПКС на когнітивні функції та якість життя у пацієнтів, які лікуються ГД.

Матеріали та методи. Було проведено одномоментне когортне дослідження. До досліджень були залучені 200 пацієнтів, які лікувались гемодіалізом на клінічних базах відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Дослідження було частиною поточної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії» (державний реєстраційний No 0122U000144). Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Протокол No 2 від 6.04.21). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування гемодіалізом більше 3-х місяців, наявність постійного судинно-

го доступу, $Kt/V > 1,2$; лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год, перенесена COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження, інформована згода прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вважались: наявність гострих чи загострення хронічних захворювань печінки (гострий вірусний гепатит В, С, активна фаза хронічного вірусного гепатиту В, С, підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ) більше ніж у 3 рази), наявність онкологічних захворювань; встановлені діагнози: нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, аортокоронарне шунтування за останні 6 місяців до включення, наявність в анамнезі тромбоемболій легеневої артерії, тромбозу судин, серцевої недостатності III-IV класу по NYHA, аритмії, які потребували невідкладного лікування антиаритмічними засобами (шлуночкові екстрасистолії, миготіння та тріпотіння передсердь, пароксизмальні тахікардії, синдром брадисистолії); та інших життєнебезпечних коморбідних станів; відмова пацієнта.

Хворі, які відповідали критеріям включення, були поділені за наявністю ПКС: I групу склали 118 (59%) ГД пацієнтів з ПКС, до II групи включено 82 (41%) ГД пацієнти, які повністю одужали. ПКС діагностували за наявності принаймні 1 клінічного симптому, який виник у пацієнта після перенесеної COVID-19 і не був пов'язаний з іншими відомими нозологіями [11].

В усіх пацієнтів збирали анамнестичні дані, визначали рутинні клініко-лабораторні показники (Kt/V , індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, печінкові проби, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон феритин та % насичення трансферину залізом).

Додаткового до стандартних методів дослідження всім хворим проводилося вивчення якості життя за допомогою опитувальника SF-36, а також оцінка когнітивних порушень за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment) (MoCA-тест).

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням опитувальника оцінки якості життя SF-36. Опитувальник містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються діалізом.

Отримані дані досліджень були піддані статистичній обробці, що включала ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Застосовувались методи описової статистики: для вибірки визначали тип розподілення (нормальний чи інший) за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова, середню арифметичну (М), стандартне відхилення (SD), стандартну помилку (SE), медіану та 25 й 75 перцентилі, число варіант (n), частка ознаки у відсотках, рівень значимості (p). При нормальному розподіленні достовірність різниці показників в

групах встановлювали за допомогою t-тесту для виборок з незв'язаними варіантами. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$. При відхиленні значень показників у дослідній та контрольній групах від нормального типу розподілення достовірність різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$. Отримані в результаті досліджень цифрові

дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія).

Результати досліджень. Серед 200 обстежених пацієнтів у 118 констатований ПКС, у 82 – ПКС був відсутній.

Найпоширенішими симптомами ПКС були втома та слабкість (84%) аносмія (84%), біль у м'язах (81%) і втрата волосся (77%). Також часто спостерігалися задишка (61%), серцебиття (59%), проблеми з концентрацією та увагою (57%), проблеми з пам'яттю (53%), думки, які можна описати як мляві або нечіткі (42%), і проблеми з виконавчою функцією (30%). 111 пацієнтів (94%) з ПКС мали ≥ 3 симптомів.

ГД пацієнтів з ПКС мали більш старший вік, більшу тривалість лікування ГД, нижчі рівні гемоглобіну та альбуміну, вищі рівні СРБ, сечової кислоти та тиреотропного гормону (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика ГД пацієнтів, поділених за наявністю ПКС

Показник	I група (118 осіб)	II група (82 особи)	p
Стать (чоловіки, %)	51	48	0,648
Вік, роки	59,5 [52; 69]	47,5 [37,5; 60]	<0,001
ІМТ, кг/м ²	23,4 [22,6; 25,8]	23,6 [20,1; 26,7]	0,816
Тривалість ГД, міс.	39 [32; 69]	27 [18; 49]	<0,001
Тривалість періоду після COVID-19, міс.	8 [7; 11]	7 [6; 13]	0,083
Kt/V	1,32 [1,28; 1,44]	1,35 [1,32; 1,42]	0,738
Діабет, %	51	38	0,069
Гіпертензія, %	97	93	0,211
Лабораторні тести			
Гемоглобін, г/л	92 [77; 100]	104 [100; 112]	<0,001
Загальний білок, г/л	67,1 [63,9; 71]	70,35 [66; 73,35]	0,575
Сироватковий альбумін, г/л	36,5 [35,1; 39,9]	42,9 [39,7; 45,1]	<0,001
СРБ, мг/л	6,3 [4,9; 15,6]	3,1 [2,3; 5,0]	<0,001
Сечовина, ммоль/л	17,9 [15,7; 21,6]	18,7 [16,3; 21,85]	0,918
Креатинін, мкмоль/л	729 [634; 858]	669 [515; 775]	0,715
Сечова к-та, мкмоль/л	429 [384; 558]	301 [284; 372]	<0,001
Кальцій, ммоль/л	2,4 [2,2; 2,4]	2,4 [2,1; 2,5]	0,968
Фосфор, ммоль/л	1,64 [1,37; 1,9]	1,66 [1,36; 2,0]	0,862
Паратгормон, пг/мл	351 [282,2; 791,1]	418,75 [244; 793,8]	0,168
Тиреотропний гормон, мкМЕ/мл	3,54 $\pm$ 0,51	1,21 $\pm$ 0,33	<0,001
Ферритин, мкг/л	139 [32; 291]	166,5 [43,5; 286,5]	0,274
%HCT	29 [19; 41]	34,5 [19,5; 43,5]	0,302
Калій, ммоль/л	5,1 [5,1; 5,9]	4,8 [4,5; 5,5]	0,526
МоСА шкала, бали	20 [18; 24]	26 [24; 29]*	<0,001

Серед наших пацієнтів 136 пацієнтів (68%) мали кількість балів 25 та менше за шкалою МоСА, що свідчить про наявність когнітивної дисфункції. Серед хворих з ПКС кількість пацієнтів з кількістю балів 25 та менше становило 100%, у пацієнтів без ПКС 21% (χ^2 138,6, $p < 0,001$). У ГД пацієнтів з ПКС визначено достовірно меншу кількість балів за МоСА шкалою, що свідчить про

більш виражену когнітивну дисфункцію у пацієнтів з ПКС.

Аналіз результатів вивчення ЯЖ продемонстрував достовірно нижчу оцінку сумарного показника пацієнтів з ПКС. Також у пацієнтів з ПКС, які лікуються ГД, визначено достовірно менші оцінки ЯЖ за шкалами «Фізичний сумарний компонент» та «Психічний сумарний компонент» (табл. 2).

Таблиця 2

Показники якості життя ГД пацієнтів, поділених за наявністю ПКС

Шкали SF-36	I група (118 осіб)	II група (82 особи)	p
Сумарний показник ЯЖ	58,3±9,6	68,2±9,8	<0,001
Симптоми захворювання нирок	64,3±11,3	66,3±10,20	0,428
Вплив захворювання на життя	60,6±12,1	65,2±11,7	0,102
Обтяжливість захворювання	42,9±9,8	41,41±9,6	0,493
SF-12	34,9±9,1	50,2±9,6	<0,001
Фізичний сумарний компонент	29,3±7,8	46,6±6,6	<0,001
Психічний сумарний компонент	47,6±8,1	64,2±6,7	<0,001

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та альбуміном сироватки крові ($r=0,87$; $p < 0,001$) (рис. 1).

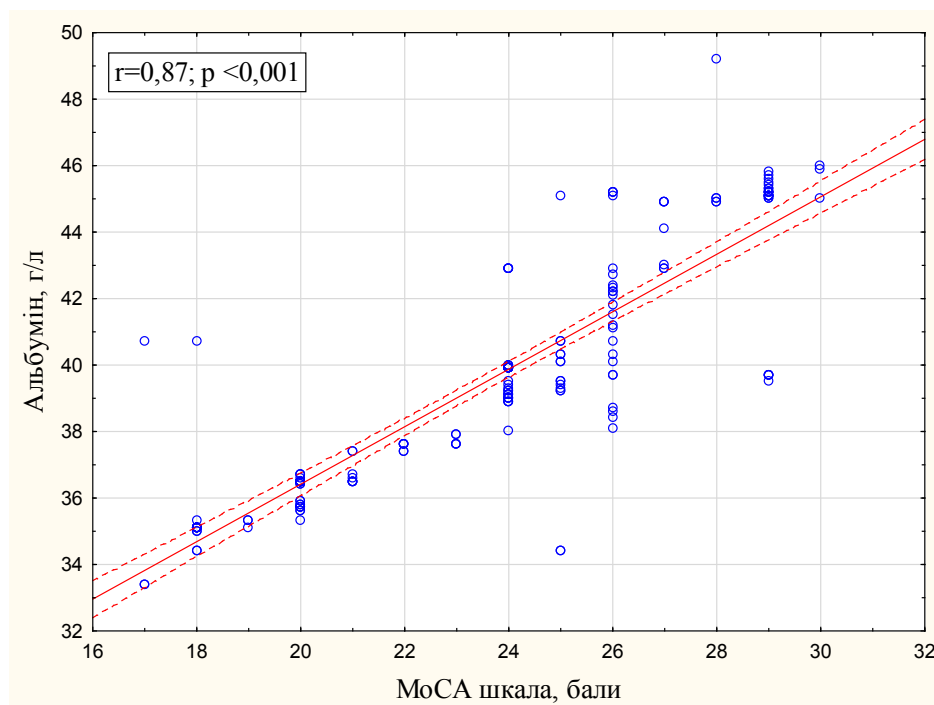


Рис. 1. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та альбуміном сироватки крові.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та гемоглобіном сироватки крові ($r=0,83$; $p < 0,001$) (рис. 2).

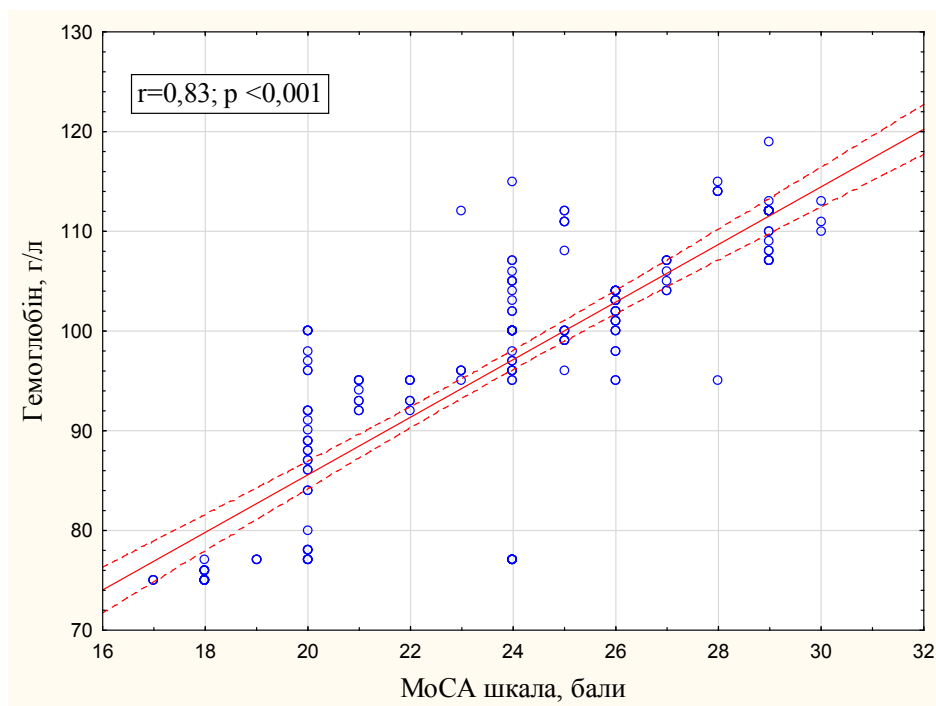


Рис. 2. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та гемоглобіном сироватки крові.

Виявлений негативний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та віком пацієнта ($r = -0,85$; $p < 0,001$) (рис. 3).

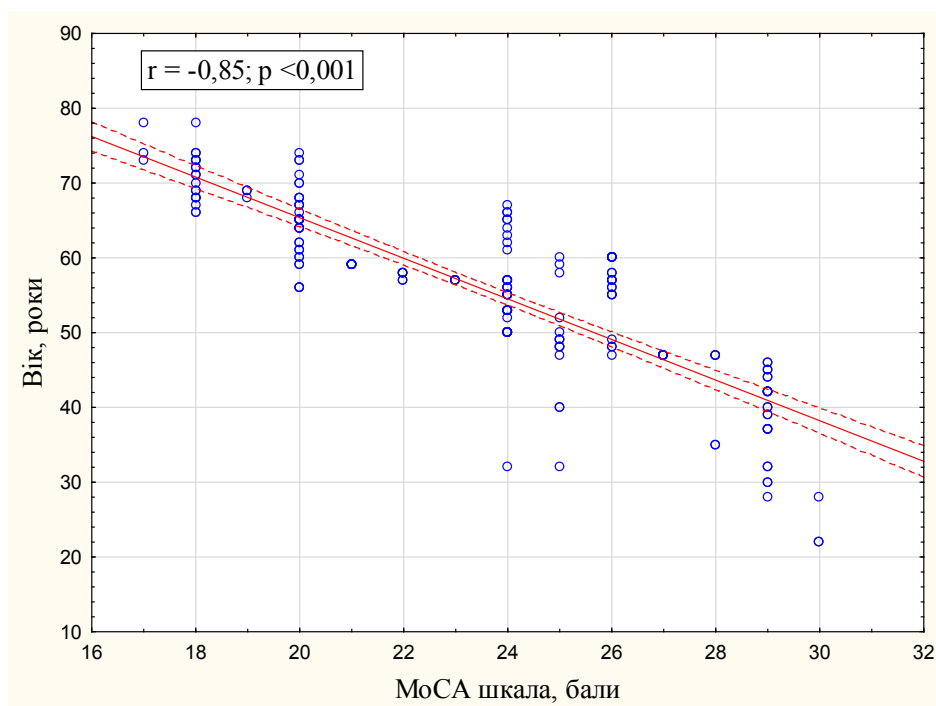


Рис. 3. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та віком пацієнта.

Виявлений негативний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та СРБ ($r = -0,73$; $p < 0,001$) (рис. 4).

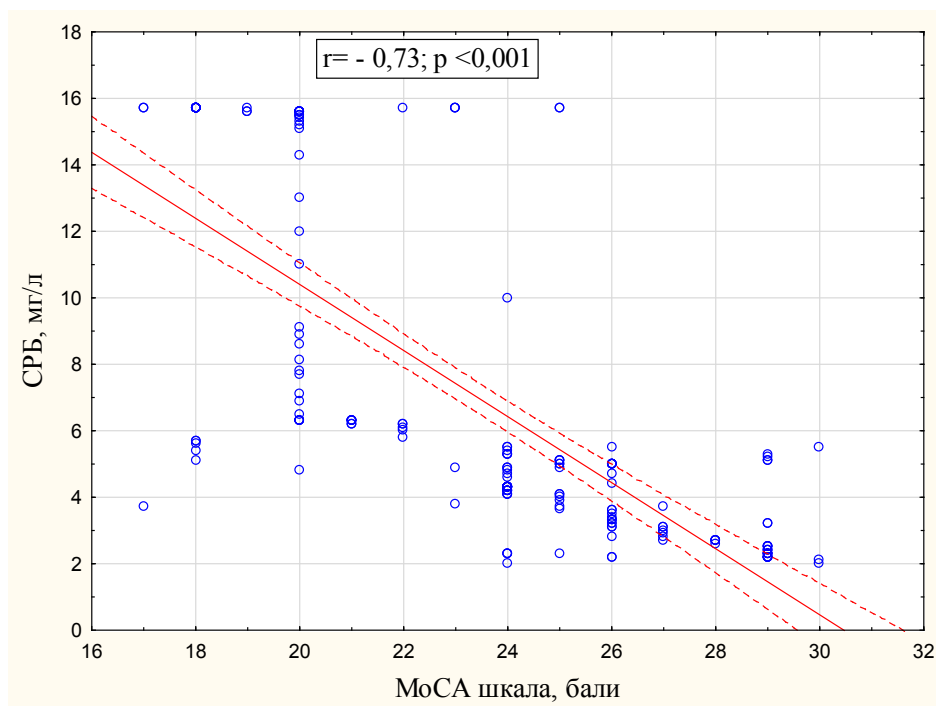


Рис. 4. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та СРБ.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та сумарним показником ЯЖ ($r=0,69$; $p < 0,001$) (рис. 5).

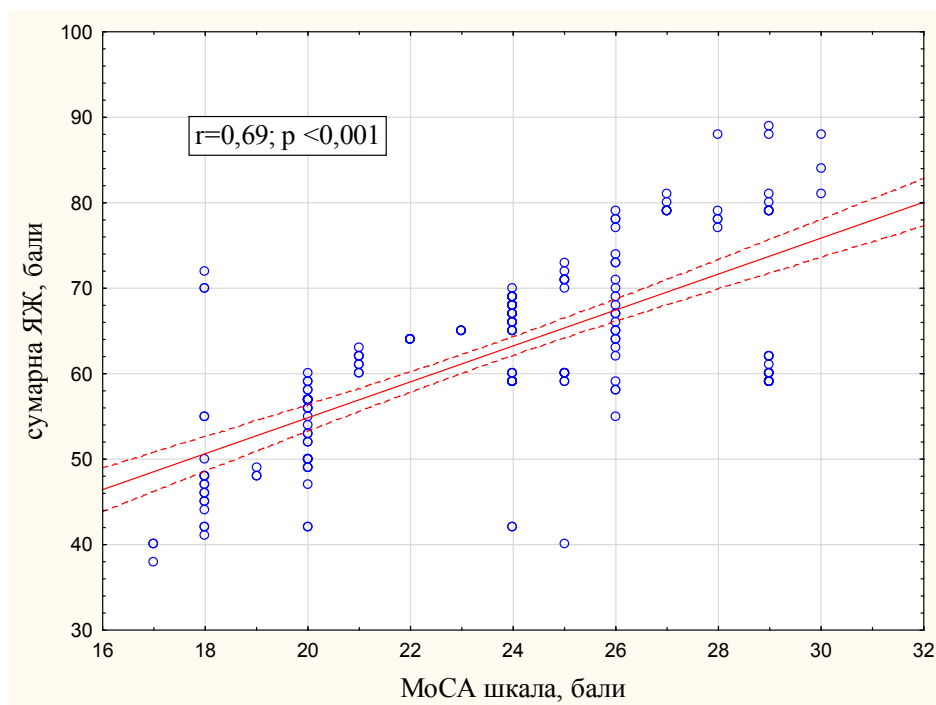


Рис. 5. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та сумарним показником ЯЖ.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та фізичним сумарним компонентом ($r=0,82$; $p < 0,001$) (рис. 6).

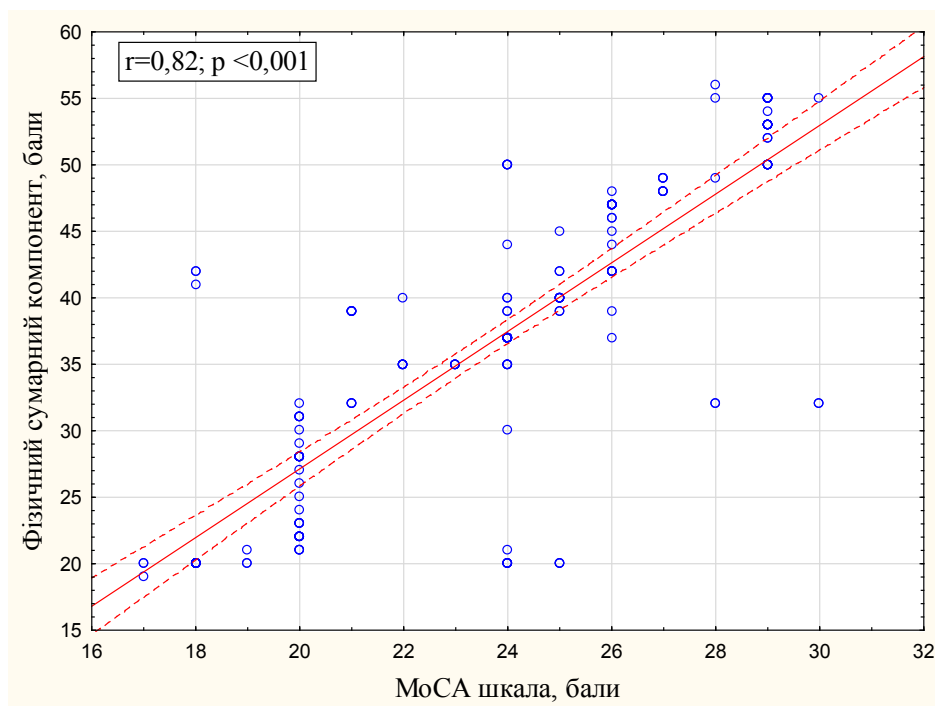


Рис. 6. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та фізичним сумарним компонентом.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та психічним сумарним компонентом ($r=0,72; p < 0,001$) (рис. 7).

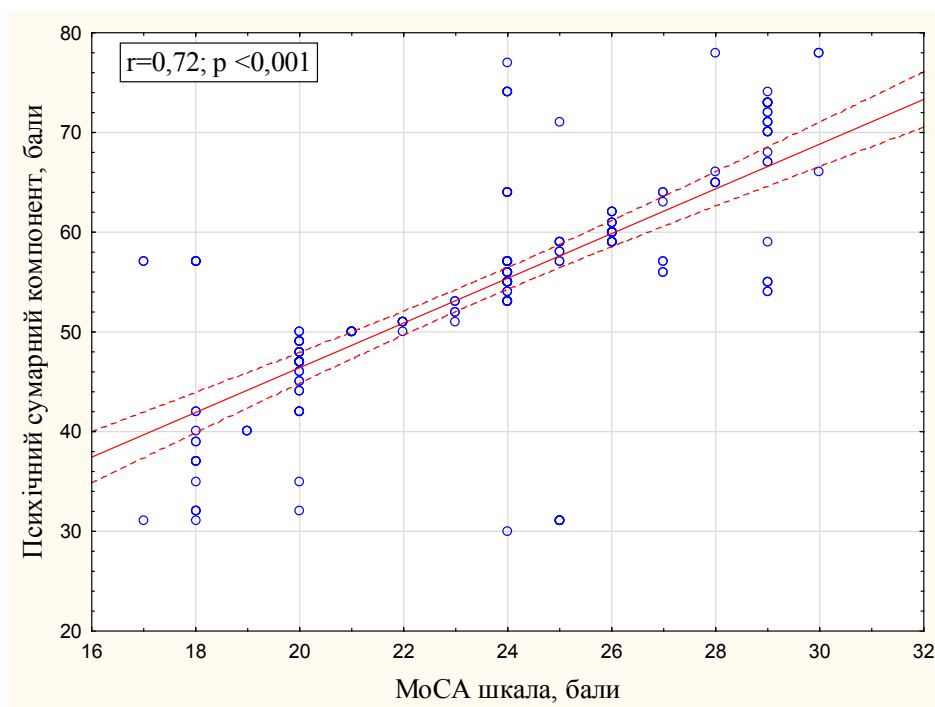


Рис. 7. Зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та психічним сумарним компонентом.

Обговорення. Когнітивні порушення стали важливою проблемою громадського здоров'я, зокрема у пацієнтів, які лікуються ГД. Звіти зі США та Італії показують, що поширеність когнітивних порушень у пацієнтів на гемодіалізі коливалася від 70 до 80% та є вищою, ніж у осіб з нормальною функцією нирок [13, 14]. Когнітивні порушення

при ХНН, особливо при ТХНН, останніми роками все частіше досліджуються, але їхня причина не завжди відома і може бути багатофакторною. Оскільки поширеність когнітивних порушень, особливо у пацієнтів із ТХНН, становить до 51–76% [15, 16], інколи до 87% [17], необхідно і важливо зосередитися як на причині, так і на діагностиці. Особли-

во тому, що пацієнти на гемодіалізі потребують когнітивних навичок, щоб розуміти інформацію, пов'язану зі здоров'ям, і слідувати їй [18].

Деякі фактори, такі як літній вік [19] і погіршення самої функції нирок [20–23], можуть спричинити когнітивні порушення, а також уремію [24, 25] і цереброваскулярні захворювання [26]. Крім того, наявність депресії може вплинути на результати когнітивної діяльності [23, 27]. Низький діастолічний артеріальний тиск у людей похилого віку пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку деменції [28]. Інтрадіалізна гіпотензія є поширеним явищем у пацієнтів, які перебувають на ГД, і зустрічається у понад 30% пацієнтів і, впливає на когнітивні функції пацієнтів, які перебувають на діалізі. Зв'язок між когнітивними порушеннями та зниженням церебрального кровотоку також було показано в останніх ретроспективних і проспективних дослідженнях [29, 30]. Оскільки пацієнти, які перебувають на ГД, піддаються гострим гемодинамічним змінам і великим змінам рідини під час діалізу, попередні дослідження показали, що тестування когнітивних порушень є актуальним. Особливо сам діаліз викликає різке погіршення комплаєнсу пацієнтів і може призвести до нерозуміння планів лікування, коли під час діалізу відбувається спілкування лікаря з пацієнтом [31].

Останнім часом одним з важливих факторів розвитку когнітивної дисфункції є перенесена інфекція COVID-19 [32]. Запалення дихальної системи викликає запалення центральної нервової системи (ЦНС) через різні механізми. По-перше, цитокіни ЦНС, хемокини та реактивна мікроглія порушують регуляцію багатьох типів нейронних клітин, порушують гомеостаз і пластичність мієліну, порушують нейрогенез гіпокампа та індують нейротоксичну реактивність астроцитів, тим самим порушуючи функцію нейронного кола та когнітивні функції [15]. По-друге, антинейронні аутоантитіла та Т-клітини можуть спричинити аутоімунний енцефаліт у пацієнтів із COVID-19, сприяючи тривалому імуноопосередкованому ураженню [33, 34]. По-третє, COVID-19 може спровокувати реактивацію латентних герпесвірусних інфекцій, особливо вірусу Епштейна–Барра, що може викликати подальше запалення [35]. Також SARS-CoV-2 викликає нейроваскулярну дисфункцію, включаючи порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) з наступним витоком фібриногену та інших прозапальних молекул, а тромбоз може сприяти запаленню та пошкодженню нервів [36]. Нарешті, при тяжкому перебігу COVID-19 гіпоксія та інші метаболічні порушення, пов'язані з легеневою та поліорганною дисфункцією, можуть спричинити ураження ЦНС [36, 37]. Порушення оксидативного статусу асоційовані з наявністю ПКС [38], зокрема з розвитком когнітивної дисфункції. Наслідки COVID-19 часто включають в себе

когнітивні порушення, такі як дефіцит уваги, виконавчих функцій, пам'яті та навчання [39, 40].

Поширеність когнітивних наслідків, також відомих як когнітивний COVID, коливається від 12% до 80% у дослідженнях [11, 41]. Когнітивні порушення не є рідкістю після респіраторних захворювань загалом. Однак частота наслідків COVID-19 для когнітивного та психічного здоров'я виявляється вищою навіть через 2 роки [42, 43].

Мета-аналіз когнітивних функцій у >25 268 осіб з окремих досліджень показує, що 22% осіб демонструють тривалі проблеми з пам'яттю та увагою після COVID-19 [41].

В нашому дослідженні 68% пацієнтів мали ознаки когнітивної дисфункції. Це відповідає поширеності когнітивної дисфункції у 51–87% діалітичних хворих в інших дослідженнях [15–17]. Разом з тим велика різниця з цими даними в поширеності когнітивних дисфункцій у діалітичних пацієнтів без ПКС (21%) пояснюється невеликою вибіркою, методологічними особливостями дослідження (використання тільки однієї шкали MoCA).

Когнітивна дисфункція у гемодіалітичних пацієнтів асоціюється з низкою негативних наслідків, зокрема з погіршенням якості життя [44]. В той же час, з'являється все більше публікацій про негативний вплив ПКС на якість життя [44, 45]. В нашому дослідженні наявність ПКС у пацієнтів, які лікуються ГД, асоціювалася з достовірним зниженням показників якості життя, зокрема зниження фізичного та психічного сумарних компонентів

Висновки:

Найпоширенішими симптомами ПКС були втома та слабкість (84%) аносмія (84%), біль у м'язах (81%) і втрата волосся (77%). Також часто спостерігалися задишка (61%), серцебиття (59%), проблеми з концентрацією та увагою (57%), проблеми з пам'яттю (53%), думки, які можна описати як мляві або нечіткі (42%), і проблеми з виконавчою функцією (30%). 111 пацієнтів (94%) з ПКС мали ≥ 3 симптомів.

Пацієнти з ПКС, які лікуються ГД, мали достовірно більш старший вік, більшу тривалість лікування ГД, нижчі рівні гемоглобіну та альбуміну, вищі рівні СРБ, сечової кислоти та тиреотропного гормону.

У пацієнтів з ПКС, які лікуються ГД, визначено достовірно менші оцінки ЯЖ за шкалами «Фізичний сумарний компонент» та «Психічний сумарний компонент», достовірно нижчу оцінку сумарного показника ЯЖ.

У ГД пацієнтів з постковідним синдромом визначено достовірно меншу кількість балів за MoCA шкалою.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між оцінкою за MoCA шкалою та альбуміном ($r=0,87$; $p<0,001$), гемоглобіном сироватки крові ($r=0,83$; $p<0,001$), сумарним показником ЯЖ ($r=0,69$; $p<0,001$), фізичним сумарним компонен-

том ($r=0,82$; $p<0,001$) та психічним сумарним компонентом ($r=0,72$; $p<0,001$). Виявлений негативний кореляційний зв'язок між оцінкою за МоСА шкалою та віком пацієнта ($r=-0,85$; $p<0,001$) та та СРБ ($r=-0,73$; $p<0,001$)

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література (References):

1. *Sánchez-Fernández MM, Fernández-Serrano MJ, Moreno-Salazar AS, Quirós-Ganga PL, Reyes Del Paso GA.* A Case-Control Study of Cognitive Function in Patients with End-Stage Renal Disease Before and After Hemodialysis in Southern Spain. *Med Sci Monit.* 2023;29:e940409. doi: 10.12659/MSM.940409.
2. *Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Chandra P, Bluestein R, Griffith J, et al.* Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodial Int.* 2007;11(3):309-14. doi: 10.1111/j.1542-4758.2007.00185.x.
3. *Olczyk P, Kusztal M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M.* Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2389. doi: 10.3390/ijerph19042389.
4. *Murray AM, Knopman DS.* Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):615-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.003.
5. *Karakizlis H, Bohl K, Ziemek J, Dodel R, Hoyer J.* Assessment of cognitive impairment and related risk factors in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2022;35(3):931-942. doi: 10.1007/s40620-021-01170-3.
6. *McIntyre CW.* Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial.* 2010;23(5):449-51. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00782.x.
7. *Wenting A, Gruters A, van Os Y, Verstraeten S, Valentijn S, Ponds R, de Vugt M.* COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:860. doi: 10.3389/fpsy.2020.00860.
8. *Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Altmamlouk R, Riaz M, et al.* Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
9. *Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al;* COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
10. *Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV;* WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
11. *Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al.* More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint].* 2021:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
12. *Li H, Xia J, Bennett D, Roque F, Bam RA, Tavares ABT, et al.* Long-COVID-19 clinical and health outcomes: an umbrella review. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:20499361231198335. doi: 10.1177/20499361231198335.
13. *Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, et al;* Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1429-38. doi: 10.2215/CJN.01090210.
14. *van Zwieten A, Wong G, Ruospo M, Palmer SC, Barulli MR, Iurillo A, et al;* COGNITIVE-HD study investigators. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1197-1206. doi: 10.1093/ndt/gfx314.
15. *San A, Hiremagalur B, Muircroft W, Grealish L.* Screening of Cognitive Impairment in the Dialysis Population: A Scoping Review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(3-4):182-195. doi: 10.1159/000479679.

16. Dasgupta I, Patel M, Mohammed N, Baharani J, Subramanian T, Thomas GN, et al. Cognitive Function Declines Significantly during Haemodialysis in a Majority of Patients: A Call for Further Research. *Blood Purif.* 2018;45(4):347-355. doi: 10.1159/000485961.
17. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006;67(2):216-23. doi: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.
18. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, et al. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):925-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.028.
19. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2543-8. doi: 10.1093/ndt/gfl275.
20. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2446-52. doi: 10.1093/ndt/gfp107.
21. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;64(2):603-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00101.x.
22. Kalaitzidis RG, Karasavvidou D, Tatsioni A, Balafa O, Pappas K, Spanos G, et al. Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1637-46. doi: 10.1007/s11255-013-0450-y.
23. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2008;21(1):29-37. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00384.x.
24. Williams MA, Sklar AH, Burright RG, Donovan PJ. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):705-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.12.031.
25. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1316-25. doi: 10.1056/NEJMr071313.
26. Weiner DE, Scott TM, Giang LM, Agganis BT, Sorensen EP, Tighiouart H, et al. Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(5):773-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.034.
27. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology.* 2013;80(5):471-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f.
28. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology.* 2003;61(12):1667-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000098934.18300.be.
29. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2511-2520. doi: 10.1681/ASN.2016060704.
30. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, Forbes KP, McGlynn D, Quinn T, et al. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):147-158. doi: 10.1681/ASN.2018050462.
31. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):270-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.010.
32. Miskowiak KW, Pedersen JK, Gunnarsson DV, Roikjer TK, Podlekareva D, Hansen H, et al. Cognitive impairments among patients in a long-COVID clinic: Prevalence, pattern and relation to illness severity, work function and quality of life. *J Affect Disord.* 2023;324:162-169. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.122.
33. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell.* 2022;185(14):2452-2468.e16. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.008.
34. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2021:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205.
35. Meng M, Zhang S, Dong X, Sun W, Deng Y, Li W, Li R, Annane D, Wu Z, Chen D. COVID-19 associated EBV reactivation and effects of ganciclovir treatment. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(4):e597. doi: 10.1002/iid3.597.
36. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(11):2406-2415. doi: 10.1038/s41591-022-02001-z.
37. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain.* 2021;144(9):2696-2708. doi: 10.1093/brain/awab148.
38. Stepanova N, Korol L, Snisar L, Rysyev A, Ostapenko T, Marchenko V, et al. Long-COVID sequelae are associated with oxidative stress in hemodialysis patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2023;1(77):31-39. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.05.

39. *Matias-Guiu JA, Herrera E, González-Nosti M, Krishnan K, Delgado-Alonso C, Díez-Cirarda M, et al.* Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Res.* 2023 Jan;319:115006. doi: 10.1016/j.psychres.2022.115006.
40. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK Articles. [Internet]. Office for National Statistics: Release date: 16 September 2021. [Cited October 13, 2023]. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>.
41. *Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, Harrison PJ.* Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815-827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
42. *Hewitt KC, Marra DE, Block C, Cysique LA, Drane DL, Haddad MM, et al.* Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Critical Review and Proposed Research Agenda. *J Int Neuropsychol Soc.* 2022;28(3):311-325. doi: 10.1017/S1355617721000345.
43. *Quan M, Wang X, Gong M, Wang Q, Li Y, Jia J.* Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;38:100836. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100836.
44. *Greinert R, Greinert D, Eger AL, Ripoll C, Girndt M.* Subclinical cognitive impairment in chronic kidney disease is associated with frailty and reduced quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1151-1157. doi: 10.1093/ndt/gfac303.
45. *Poletti S, Palladini M, Mazza MG, De Lorenzo R; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P, Benedetti F.* Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(5):773-782. doi: 10.1007/s00406-021-01346-9.



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. Korol¹, N. Stepanova¹, O. Popova¹, N. Malashevskaya¹, V. Vasylychenko¹,
T. Ostapenko², A. Rysyev³, M. Kolesnyk¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.09

Myeloperoxidase/paraoxonase ratio as a prognostic marker for post-COVID syndrome in patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional cohort study

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

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

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

Citation:

Korol L, Stepanova N, Popova O, Malashevskaya N, Vasylychenko V, Ostapenko T, et al. Myeloperoxidase/paraoxonase ratio as a prognostic marker for post-COVID syndrome in patients undergoing hemodialysis: A cross-sectional cohort study. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):78-85. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.09.

Abstract. The present study aimed to assess the impact of post-COVID syndrome on the oxidative status and activity of paraoxonase 1 (PON-1), myeloperoxidase (MPO), and leukocyte elastase in the blood of patients undergoing hemodialysis (HD).

Methods. In this cross-sectional cohort study, 290 patients undergoing HD were included. The oxidative status was assessed based on the levels of blood malondialdehyde (MDA), ceruloplasmin, thiol compounds (SH-groups), and the serum activities of myeloperoxidase (MPO), paraoxonase-1 (PON-1), and elastase were determined.

Results. It was found that HD patients exhibited an elevation in oxidative processes, characterized by increased blood concentrations of MDA, MPO, elastase activity, and a decrease in the levels of SH-groups and arylesterase activity of PON-1. Patients with post-COVID syndrome showed further increases in MPO activity and a decrease in arylesterase activity of PON-1. Additionally, a statistically significant elevation in the MPO/PON-1 ratio was observed in HD patients with post-COVID syndrome compared to the control group and patients examined before the onset of the pandemic ($p < 0.0001$). The MPO/PON-1 ratio exhibited a direct correlation with serum MDA levels ($p < 0.0001$) and inversely correlated with the concentration of ceruloplasmin ($p = 0.0008$). The MPO/PON-1 value surpassing 9.06 units was identified as a predictive marker for PCS, demonstrating a specificity of 68.4% and a sensitivity of 88.5%.

Conclusions. Our study highlights a significant impact of post-COVID syndrome on oxidative processes in HD patients, as evidenced by elevated MDA levels and MPO activity, along with reduced levels of antioxidants and arylesterase activity of PON-1. The MPO/PON-1 ratio emerges as a promising predictive marker for post-COVID syndrome, underlining its potential clinical relevance in identifying at-risk patients.

Keywords: hemodialysis, post-COVID syndrome, oxidative stress, antioxidant defense, myeloperoxidase, paraoxonase-1.

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

© L. Korol, N. Stepanova, O. Popova, N. Malashevskaya, V. Vasylychenko, T. Ostapenko, A. Rysyev, M. Kolesnyk, 2023.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua

Article history:

Received September 17, 2023,

Received in revised form

September 30, 2023

Accepted October 03, 2023



© Король Л., Степанова Н., Попова О., Малашевська Н., Васильченко В., Остапенко Т., Рисев А., Колесник М., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27: [616.98-036:578.834]+577.152.1]

Л. Король¹, Н. Степанова¹, О. Попова¹, Н. Малашевська¹, В. Васильченко¹,
Т. Остапенко², А. Рисев³, М. Колесник¹

Співвідношення мієлопероксидаза/параоксоназа як прогностичний маркер постковідного синдрому у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: одномоментне когортне дослідження

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

²Діалізний медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

³Діалізний медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. Метою нашого дослідження було оцінити вплив постковідного синдрому (ПКС) на окисдаційний статус та активність параоксонази 1 (ПОН-1), мієлопероксидази (МПО) та лейкоцитарної еластази в крові хворих, які лікуються методом гемодіалізу (ГД).

Методи. До цього одномоментного когортного дослідження включено 290 пацієнтів, які лікувались методом ГД. Окисдаційний статус крові оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) крові, церулоплазміну, тіолових сполук (SH-групи) та визначали активність мієлопероксидази (МПО), параоксонази 1 (ПОН-1) та лейкоцитарної еластази крові.

Результати. Встановлено, що у ГД пацієнтів спостерігалось підвищення активності окисдаційних процесів, які характеризувались зростанням в крові концентрації МДА, МПО, еластазної активності та зниженням рівня вільних тіолових груп та арилестеразної активності ПОН-1. Для пацієнтів з ПКС характерним було подальше зростання МПО-активності, і зниження арилестеразної активності. Крім того, встановлено статистично значуще підвищення коефіцієнту МПО/ПОН-1 у пацієнтів з ПКС, порівняно з контактною групою та хворими, які обстежувались до початку пандемії ($p < 0.0001$). Коефіцієнт МПО/ПОН-1 мав прямий кореляційний зв'язок з МДА сироватки ($p < 0,0001$) та зворотно асоціювався з концентрацією церулоплазміну ($p = 0,0008$). Значення МПО/ПОН-1 понад 9,06 ум.од є прогностичним маркером ПКС, демонструючи специфічність 68,4% і чутливість 88,5%.

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють значний вплив ПКС на окисдаційні процеси крові у ГД пацієнтів, про що свідчить підвищена концентрація МДА та активність МПО, а також знижений вміст антиоксидантів та активності ПОН-1. Співвідношення МПО/ПОН-1 є прогностичним маркером ПКС, підкреслюючи його потенційну клінічну значимість для виявлення пацієнтів групи ризику.

Ключові слова: гемодіаліз, постковідний синдром, окисдаційний стрес, антиоксидантний захист, мієлопероксидаза, параоксоназа-1.

Вступ. Пандемія COVID-19 спричинила значну захворюваність і смертність у всьому світі та розвиток небезпечних для життя ускладнень, особливо у вразливих когортах пацієнтів, до яких належать хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН) ВД, які лікуються нирковою замісною терапією [1-3]. Продемонстровано, що більшість (81%–98%) пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) мають широкий спектр нових або постійних симптомів, що виникають після інфікування SARSCoV-2 [4-5]. Для цієї когорти пацієнтів характерна різна імунна відповідь на інфекцію та, відповідно, різна тяжкість постковідного синдрому (ПКС) [6], патогенез якого активно досліджується.

Багаточисельні дослідження за участі загальної популяції SARS-CoV-2-інфікованих пацієнтів демонструють, що відповідь системи антиоксидантного захисту на окисне пошкодження вірусом SARS-CoV-2 є однією зі складових імунної відповіді на COVID-19 [7], тоді як дисбаланс про/антиоксидантних процесів корелює з тяжким перебігом COVID-19 [8]. Тим не менш, досліджень щодо участі ферментів, таких як параоксоназа-1 (ПОН-1), мієлопероксидаза (МПО) та лейкоцитарна еластаза, в імунній відповіді на COVID-19 є значно менше.

ПОН-1 є ферментом, який взаємодіє та гідролізує різноманітні субстрати, включаючи окисдані ліпіди, що дозволяє їй виконувати антиоксидантні та протизапальні функції. МПО є ліпопротеїн-асоційованим ензимом, який приймає участь у процесах атерогенезу. У результаті активації МПО утворюється низка активних форм кисню (АФК), що може призводити до пошкодження ліпопротеїдів [9, 10]. SARS-CoV-2 може активувати нейтрофіли для вивільнення МПО [11]. Потрапляючи до

Леся Король
lesyakorol@meta.ua

кровообігу, МПО утворює комплекс з ліпопротеїноасоційованим ензимом ПОН-1. Цей тандем здатний пригнічувати активність один одного: ПОН-1 здатна частково інгібувати активність МПО, тоді як МПО здатна інактивувати ПОН-1, окиснюючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку молекули ензиму з ліпопротеїдами високої щільності [12]. Лейкоцитарна еластаза також має протизапальні функції, але її надмірна активність може призводити до тканинного ураження та подальшого сприяння окисному стресу.

У загальній когорті хворих на COVID-19 продемонстровано, що інфікування SARS-CoV-2 призводить до зниження активності ПОН-1 порівняно зі здоровими донорами [11] і, навпаки, активність МПО крові зростає пропорційно тяжкості хвороби та залишається значно підвищеною навіть у реконвалесцентів COVID-19 [13]. Однак активність вищезазначених ферментів, таких як ПОН-1, МПО та лейкоцитарна еластаза в сироватці крові ГД пацієнтів в контексті ПКС до цього часу не вивчалась.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив ПКС на оксидативний статус та активність ПОН-1, МПО та лейкоцитарної еластази в крові хворих, які лікуються методом ГД.

Пацієнти та методи. До цього одномоментного когортного дослідження включено 260 хворих на ХХН ВД стадії, які лікувались методом ГД у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Київ, Україна), Медичному центрі ТОВ «Лінк-Медітал» (Одеса, Україна) та Медичному центрі ТОВ «Нефроцентр» (Запоріжжя, Україна). Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 6 місяців, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів та наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Імунізовані проти COVID-19 пацієнти були виключені з дослідження. Перед включенням у дослідження пацієнти були проінформовані про мету дослідження та надали письмову інформаційну згоду. Протокол дослідження отримав позитивне схвалення Комісії з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (протокол № 10 від 25.11.21). Дослідницька група ретельно дотримувалася етичних-правових норм, що регулюють біомедичні дослідження за участю людини.

Пацієнти були розподілені на 3 групи: групу I (n = 90) склали пацієнти з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 та ПКС, до II групи 2 (n = 95) увійшли хворі, які не хворіли на SARS-CoV-2, проте перебували в контакті (контактна група), групу III (n = 75) склали пацієнти, які були обстежені ще по початку

пандемії (група порівняння). Контрольна (референтна) група складалася з 30 практично здорових осіб того ж віку та статі.

Постковідний синдром діагностували за наявності принаймні 1 клінічного симптому, який виник у пацієнта після перенесеної COVID-19 і не був пов'язаний з іншими відомими нозологіями [14].

Кров для досліджень брали з ліктьової вени після 8-годинного голодування. В сироватці крові учасників дослідження спектрофотометричним методом визначали концентрацію вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА) в крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Sigma, США); концентрацію церулоплазміну за реакцією з пара-феніледіаміном дігідрохлоридом (Sigma, США), вміст вільних тіолових груп (SH-груп) в крові [15]. Паралельно визначали активність ПОН-1 (ЕС 3.1.1.2) за кількістю утворених фенольних комплексів зі специфічного субстрату феніацетату [15]. Активність МПО (ЕС 1.11.1.17) визначали за взаємодією з перекисом воднем у присутності та без її специфічного інгібітора гамма-амінобензойної кислоти (Sigma, США) [15]. Активність лейкоцитарної еластази в сироватці крові (3.4.21.37) визначали спектрофотометричним методом за швидкістю гідролізу N-тетра-бутоксикарбоніл-аланін-p-нітрофенілового ефіру (Sigma, США) [16]. Дослідження виконувалися у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей лабораторія біохімії №ПТ-223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019 р. та №ПТ-355/20 від 14.09.2020 чинний до 13.09.2022 р.)

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Дані представлені як середнє і квадратичне відхилення ($M \pm SD$) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих даних за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Для перевірки наявності статистично значимої різниці між медіанами трьох чи більше незалежних груп використовували тест Крускал-Волліса. Кореляційний зв'язок оцінювали за Спірменом.

Результати. Демографічна та клінічна характеристика включених у дослідження пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів

Показник	ГД пацієнти (n = 260)
Чоловіча стать, n (%)	173 (59,7%)
Вік, роки	52,8 ± 12,9
Діабет, n (%)	78 (26,9%)
Тривалість лікування ГД, місяці	84 (43,7-134)
Тривалість постковідного періоду, місяці	3,7 (3,3-4,6)
Kt/V	1,42 ± 0,27
ІМТ, кг/м ²	24,5 (20,5-28,5)
Гемоглобін, г/л	98,4 ± 12,3
Систолічний АТ, мм рт ст	146 (125-152)
Діастолічний АТ, мм рт ст	85 (80-95)
ПТГ, пг/мл	201,4 (157,8-658,8)
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,78 (1,58-2,01)
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,21 ± 0,18
СРБ, мг/л	7,9 (6,5-13,6)

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

Для загальної когорти обстежених пацієнтів характерним було зростання концентрації МДА в сироватці крові до 4 разів на тлі підвищення мієлопероксидазної та еластазної активності сироватки крові

порівняно з групою умовно-здорових донорів (табл. 2). Поряд з цим, в крові пацієнтів спостерігалось зниження вмісту вільних тіолових сполук та зниження арилестеразної активності ПОН-1 сироватки крові.

Таблиця 2

Прооксидантно-антиоксидантні показники крові ГД пацієнтів

Показник	Група I (n = 90)	Група II (n = 95)	Група III (n = 75)	Контрольна група (n = 30)
МДА, мкмоль/л	553,4 (358-693)*^	456,9 (263-587)*	375 (221-428)*	128 (104-235)
SH-групи, ммоль/л	1,43±0,277*	1,47±0,355*	1,52±0,018*	2,22±0,018
Церулоплазмін, г/л	0,284±0,11*	0,243±0,091	0,203±0,091	0,218±0,018
МПО mU/l	328,4 (161,2-432)^	245,3 (121-302,3)*^	116,8 (99,3-142)	74 (58,3-96,2)
Еластаза, мкмоль/л хв	126,3 (94,2-167)*^	129,5 (101-154,2)*^	59,9 (43,6-78,9)	31,2 (12,3-44,9)
ПОН-1 кU/l	1,96 (0,98-2,21)*^	2,79 (2,54-3,81)*	3,21 (2,86-3,59)	6,1 (5,1-7,21)

Примітки: * — статистично достовірна різниця з групою здорових осіб

^ — статистично достовірна різниця з групою ГД пацієнтів до пандемії

МДА — концентрація малонового діальдегіду,

МПО — активність мієлопероксидази, ПОН-1 — активність параоксонази-1

Аналіз змін показників оксидативного статусу крові ГД-пацієнтів з ПКС (група I) показав значно вищу активність процесів ПОЛ та зростання еластазної та МПО-активності сироватки крові вдвічі (p < 0,001) порівняно з середніми показниками у групі III. Відмітимо, що за жодним з досліджуваних показників статистично вірогідних змін між групами I та групою II (контактна група) не було встановлено (див. табл.2), тобто для контактної групи були характерні такі ж зміни оксидативного статусу, як і для пацієнтів з ПКС.

Активність МПО у сироватці хворих з ПКС була статистично значущо підвищена у порівнян-

ні з усіма іншими досліджуваними групами. Проаналізувавши зміни активності ПОН виявлено зниження арилестеразної активності ПОН-1 як у порівнянні з групою здорових осіб, так і з групою ГД-пацієнтів до пандемії (група III). Зниження ПОН-активності на тлі підвищення МПО-активності сироватки крові сприяло підвищенню співвідношення МПО/ПОН-1. Визначено статистично значуще підвищення коефіцієнту МПО/ПОН-1 у пацієнтів з ПКС, порівняно з контактною групою та хворими, які обстежувались до початку пандемії (рис. 1).

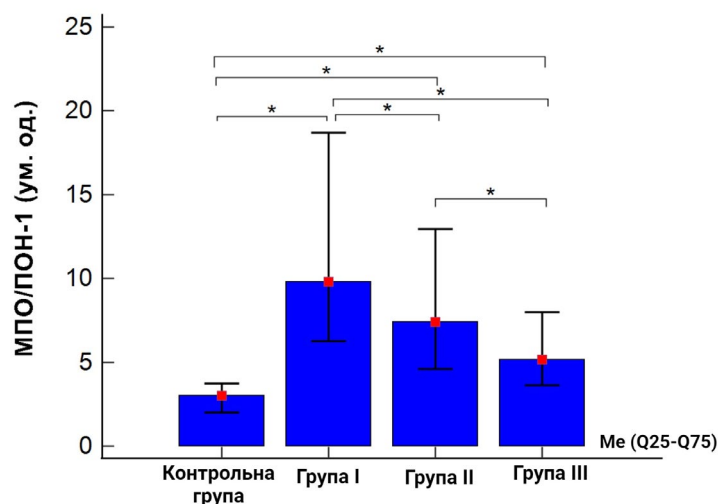


Рис 1. Коефіцієнт ушкодження ліпопротеїдів в крові хворих на ХХНVD, які лікуються методом ГД.

Примітки: Kruskal-Wallis test $p < 0,0001$ для тренду;

* - статистично значуща різниця між досліджуваними групами.

Крім того, нами визначено прямий кореляційний зв'язок коефіцієнта МПО/ПОН-1 з концентрацією МДА сироватки (рис. 2) та зворотний зв'язок з показниками вмісту ЦП (рис. 3).

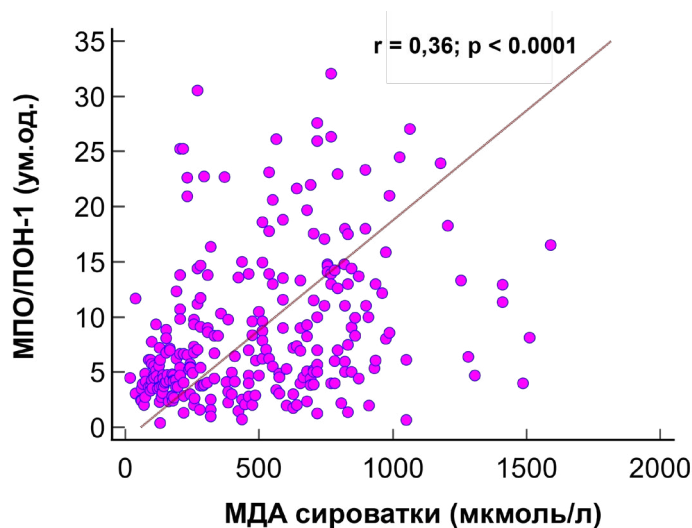


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між коефіцієнтом МПО/ПОН-1 та МДА сироватки у ГД пацієнтів.

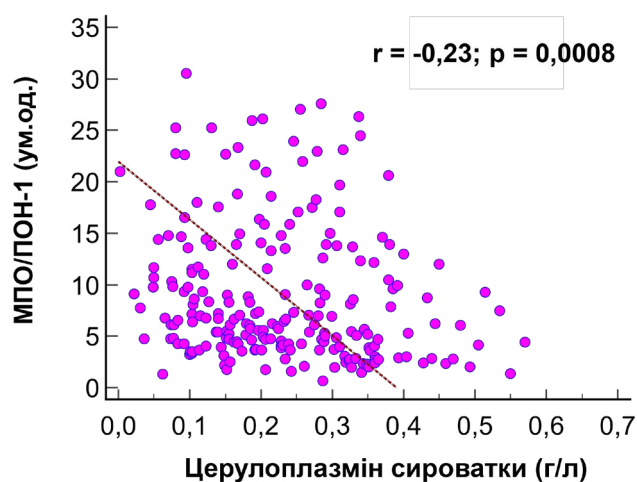


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між коефіцієнтом МПО/ПОН-1 та церулоплазміном сироватки ГД пацієнтів.

За допомогою аналізу ROC кривої визначено, що значення МПО/ПОН-1 понад 9,06 ум.од. є прогностичним маркером формування ПКС у ГД пацієнтів (специфічність 68,4%; чутливість 88,5%) (рис. 4).

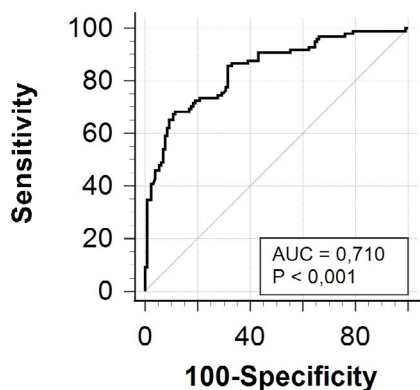


Рис. 4. ROC крива порогового значення МПО/ПОН-1 для прогнозування ПКС у ГД пацієнтів.

Обговорення. Оксидативний стрес відіграє ключову роль у патофізіології COVID-19 і, ймовірно, у формуванні ПКС. Складна взаємодія між SARS-CoV-2 та імунною відповіддю господаря є предметом чисельних досліджень [17, 18]. Тим не менш, патогенетичні механізми та роль оксидативного стресу у формуванні ПКС залишаються маловивченими. Наскільки нам відомо, це дослідження є першим за участі когорти ГД пацієнтів, в якому аналізувався оксидативний статус та активність МПО, ПОН-1 і лейкоцитарної еластази залежно від наявності ПКС. Встановлено, що ГД пацієнти з ПКС мали статистично вищу активність процесів ПОЛ та зростання еластазної та МПО-активності сироватки крові порівняно з показниками пацієнтів, які не хворіли на COVID-19. В той же час, антиоксидантний профіль хворих з ПКС характеризувався зниженням SH-груп, церулоплазміну та активності ПОН-1. Крім того, встановлено статистично значуще підвищення коефіцієнту МПО/ПОН-1 у пацієнтів з ПКС, порівняно з контактною групою та хворими, які обстежувались до початку пандемії.

Такі зміни коефіцієнту МПО/ПОН-1 у ГД пацієнтів з ПКС є одним з маркерів активності процесів ліпопротеїд-асоційованого окислення та кардіоваскулярних ускладнень. Останнім часом коефіцієнт МПО/ПОН-1 використовується для прогнозування кардіоваскулярних ускладнень та коронарного синдрому [10, 19]. Відомо також, що МПО відіграє важливу роль в опосередкованому лейкоцитами пошкодженні судин. У зв'язку з цим, МПО може слугувати маркером, що визначає характер перебігу запалення, впливає на інтенсивність оксидативного стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції [20]. Надмірна активація МПО може пригнічувати активність ПОН, що також може призвести до окиснювальної модифікації лі-

попротеїдів. Гідролізуючи пероксили ліпідів, ПОН сприяє елімінації окиснених ліпопротеїдів низької щільності, інгібуванню біосинтезу холестерину перешкоджаючи акумуляції оксистеролів у клітинах [21].

Підвищення МПО та еластазної активності сироватки крові характерно для уремичних хворих. Визначено зростання активності МПО в усіх досліджуваних групах ГД пацієнтів, що вказує на стимуляцію і підтримання високої функціональної активності лейкоцитів і наявність запалення у цій когорті пацієнтів. Виявлені ж більш виразні зміни еластазної та МПО активності в сироватці крові пацієнтів з ПКС, перш за все, є синергічним впливом двох патологічних процесів: уремії та COVID-19, внаслідок чого значно посилюється виробництво активних форм кисню (АФК), зокрема і нейтрофілами. Як відомо, МПО міститься в гранулах нейтрофілів та вивільняється у позаклітинний простір під час активації цих клітин. В свою чергу, високі концентрації АФК здатні індукувати МПО нейтрофілів [22].

Іншим ензимом тісно пов'язаним з МПО та ПОН є лейкоцитарна еластаза. Основною мішенню цього ензиму є білок еластин судинної стінки. Він здатен гідролізувати низку інших білків, беручи участь, таким чином, у регуляції активності запальної реакції, зсідання крові, артеріального тиску і процесів кальцифікації судин [23, 24]. Одночасна ж активація МПО та лейкоцитарної еластази, може свідчити про високу цитотоксичність поліморфно-ядерних лейкоцитів. Ці зміни разом із зниженням активності ПОН-1 можуть сприяти підтримці високого рівня окиснення ліпопротеїдів. У свою чергу, окиснені ліпопротеїни здатні підсилювати адгезію клітин крові до ендотелію, індукувати експресію факторів росту в гладеньком'язових клітинах, інгібувати експресію NO-синтази та викликати дисфункцію ендотелію [25]. Крім того, повідомлялось, що інгібування активності еластази сприяє розвитку системного та слизового імунітету проти SARS-CoV-2 [23]. Продемонстровано, що еластаза нейтрофілів зменшує зв'язування шипового протеїну SARS-CoV-2 з епітелієм, а збільшення нейтрофілівних пасток прогнозує важкий перебіг COVID-19 [24].

Представлене дослідження має певні обмеження. По-перше, одномоментний дизайн дослідження та відсутність даних щодо концентрації досліджуваних маркерів під час гострого періоду COVID-19 обмежують інтерпретацію отриманих даних. По-друге, дослідження не враховує можливого впливу інших факторів ризику, таких як супутні захворювання та прийом медикаментів, на оксидативний стрес у досліджуваних групах. Насамкінець, дослідження обмежене вивченням лише трьох ферментів (МПО, ПОН-1 та лейкоцитарна еластаза), не враховуючи інших потенційно важливих елементів оксидативного стресу. По-

дальші дослідження необхідні, щоб повністю зрозуміти патогенетичні шляхи оксидативного стресу у ГД пацієнтів з ПКС та розробити ефективні стратегії лікування.

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють значний вплив ПКС на оксидативні процеси крові у ГД пацієнтів, про що свідчить підвищена концентрація МДА та активність МПО, а також знижений вміст антиоксидантів та активності ПОН-1. Співвідношення МПО/ПОН-1 є прогностичним маркером ПКС, підкреслюючи його потенційну клінічну значимість для виявлення пацієнтів групи ризику.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та

визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державна реєстрація № 0122U000144).

Інформація про внесок кожного автора:

Л. Король: дослідження про- і антиоксидантних маркерів, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання статті;

Н. Степанова: формування бази даних, візуалізація даних, редагування рукопису;

О. Попова, Н. Малашевська, В. Васильченко: дослідження про- і антиоксидантних маркерів.

Т. Остапенко, А. Русев: курація пацієнтів, формування бази даних;

М. Колесник: керівництво роботою, редагування рукопису.

Література (References):

1. *El Karoui K, De Vriese AS.* COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2022;101(5):883-894. doi:10.1016/j.kint.2022.01.022.
2. *Russell CD, Lone NI, Baillie JK.* Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023;29(2):334-343. doi:10.1038/s41591-022-02156-9.
3. *Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al.* Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):262-268. doi:10.1093/ckj/sfab166.
4. *Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al.* Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):432-441. doi:10.1093/ckj/sfab248.
5. *Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Gorgulu N, Tonbul HZ, Eren N, et al.* The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1393-1405. doi:10.1016/j.ekir.2022.03.017.
6. *Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al.* Persistent Post-COVID-19 Syndrome in Hemodialyzed Patients-A Longitudinal Cohort Study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi:10.3390/jcm10194451.
7. *Wieczfinska J, Kleniewska P, Pawliczak R.* Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5589089. doi:10.1155/2022/5589089.
8. *Vollbracht C, Kraft K.* Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol.* 2022;13:899198. doi:10.3389/fphar.2022.899198.
9. *Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R.* Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:137-143. doi:10.2147/VHRM.S165173.
10. *Nessler K, Grzybczak R, Nessler M, Zalewski J, Gajos G, Windak A.* Associations between myeloperoxidase and paraoxonase-1 and type 2 diabetes in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):521. doi:10.1186/s12872-022-02928-8.
11. *Teo A, Chan LLY, Cheung C, Chia PY, Ong SWX, Fong SW, et al.* Myeloperoxidase inhibition may protect against endothelial glycocalyx shedding induced by COVID-19 plasma. *Commun Med (Lond).* 2023;3(1):62. doi:10.1038/s43856-023-00293-x.
12. *Ndrepepa G.* Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 2019; 493:36-51. doi:10.1016/j.cca.2019.02.022.
13. *Rodríguez-Tomás E, Iftimie S, Castañé H, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, González-Viñas M, et al.* Clinical Performance of Paraoxonase-1-Related Variables and Novel Markers of Inflammation in Coronavirus Disease-19. A Machine Learning Approach. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(6):991. doi:10.3390/antiox10060991.
14. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

15. *Vasylchenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J.* 2020; 92(5):70-77. doi: 10.15407/ubj92.05.070.
16. *Kubyschkyn AV, Fomochkyna YY* Elastolytycheskaia aktyvnost bronkhoalveoliarnoho lavazha pry modelirovanyy vospalytelnoho protsessa v lehkykh. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2008;1:89–95. [In Russian].
17. *Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG, Sekhar RV* Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants* (Basel). 2021;11(1):50. doi: 10.3390/antiox11010050.
18. *O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al.* The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.
19. *Varadhan S, Venkatachalam R, Perumal SM, Ayyamkulamkara SS* Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Arch Razi Inst.* 2022;77(2):853-859. doi: 10.22092/ARI.2022.357069.1965.
20. *Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM* Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:135625. doi: 10.1155/2008/135625.
21. *Abelló D, Sancho E, Camps J, Joven J* Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):20997-1010. doi: 10.3390/ijms151120997.
22. *Podestà MA, Valli F, Galassi A, Cassia MA, Ciceri P, Barbieri L, Carugo S, Cozzolino M* COVID-19 in Chronic Kidney Disease: The Impact of Old and Novel Cardiovascular Risk Factors. *Blood Purif* 2021;50:740-749. doi: 10.1159/000514467.
23. *Kim E, Attia Z, Woodfint RM, Zeng C, Kim SH, Steiner HE, et al.* Inhibition of elastase enhances the adjuvanticity of alum and promotes anti-SARS-CoV-2 systemic and mucosal immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(34):e2102435118. doi: 10.1073/pnas.2102435118.
24. *Kim S, Hong KH, Gu JY, In JW, Ahn MY, Kim HK* High Circulating Levels of Neutrophil Extracellular Traps Parameters Predicting Poor Outcome in COVID-19. *Ann Clin Lab Sci.* 2022;52(3):374-381.
25. *Efe TH, Ertem AG, Altunoglu A, Koseoglu C, Erayman A. et.al.* Serum Paraoxonase Levels are Correlated with Impaired Aortic Functions in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(1):37-47. doi: 10.1038/nrneph.2015.180.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

O. Chernatska

doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.10

Prescribing patterns of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A narrative review

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Citation:

Chernatska O. Prescribing patterns of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2023;4(80):86-91. doi: 10.31450/ukrjnd.4(80).2023.10.

Abstract. *This study aimed to investigate the prescribing patterns of new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients based on creatinine clearance. A thorough analysis of articles published between 2017 and 2021 in databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar was conducted.*

The review revealed distinctive features in the use of new oral anticoagulants concerning glomerular filtration rate. Apixaban was identified as a judicious choice for individuals with kidney disorders, with approximately 25% of its dose excreted in urine. American guidelines specifically recommend apixaban for those with a creatinine clearance of less than 15 mL/min, while European recommendations contraindicate all new oral anticoagulants for such rates.

In instances where the glomerular filtration rate ranges from 15 to 29 mL/min, apixaban or edoxaban may be preferred due to the substantial renal elimination of edoxaban. Reduced dose regimens of rivaroxaban, edoxaban, and apixaban are advised for individuals with chronic kidney disease and a creatinine clearance between 15 and 30 mL/min.

Dabigatran, characterized by an 80% renal elimination rate, is recommended for individuals with a creatinine clearance exceeding 30 mL/min according to European guidelines and those with a clearance of at least 15 mL/min according to American guidelines.

Keywords: *atrial fibrillation, new oral anticoagulants, creatinine clearance, chronic kidney disease.*

Conflict of interest statement. The author declares no competing interest.

© Chernatska O., 2023.

Correspondence should be addressed to Olha Chernatska: chernatskaya@ukr.net

Article history:

Received August 22, 2023,

Received in revised form

September 14, 2023

Accepted September 14, 2023



© Чернацька О. М., 2023

УДК: 616.125-008.313.2:616.61-036.12]-085

О.М. Чернацька

Особливості призначення нових оральних антикоагулянтів пацієнтам з фібриляцією передсердь та хронічною хворобою нирок. Огляд літератури

Сумський державний університет, Суми, Україна

Резюме. Метою цього дослідження було охарактеризувати особливості застосування нових оральних антикоагулянтів у пацієнтів із фібриляцією передсердь відповідно до кліренсу креатиніну. Проаналізовано статті, опубліковані у 2017-2023 роках в електронних базах PubMed, Scopus та Google Scholar.

У результаті цього огляду можна виділити наступні особливості застосування нових оральних антикоагулянтів залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Доцільно призначати апіксабан у пацієнтів з порушенням функції нирок оскільки лише четверта його частина екскретується з сечею. Тільки цей препарат рекомендований американськими дослідниками при меншій за 15 мл/хв. швидкості клубочкової фільтрації. Відповідно до Європейських рекомендацій усі нові оральні антикоагулянти протипоказані при зазначеному кліренсі креатиніну. Близько 50% едоксабану екскретується нирками. Апіксабан та едоксабан найбільш доцільні у пацієнтів із більшою за 15мл/хв. і меншою за 29 мл/хв. швидкістю клубочкової фільтрації. Знижені дози ривароксабану, едоксабану та апіксабану рекомендовані для хворих на хронічну хворобу нирок, що мають більший за 15мл/хв. і менший за 29 мл/хв. кліренс креатиніну. Дабігатран має найбільший відсоток (80 %) ниркової елімінації і доцільний при швидкості клубочкової фільтрації більший за 30 мл/хв. відповідно до Європейських та 15 мл/хв. – до Американських гайдлайнів.

Ключові слова: фібриляція передсердь, нові оральні антикоагулянти, кліренс креатиніну, хронічна хвороба нирок.

Introduction. According to class IA recommendations for patients with atrial fibrillation (AF), it is reasonable to prefer new oral anticoagulants (NOACs) over vitamin K antagonists when used in combination with antiplatelet therapy [1, 2, 3]. Treatment with NOACs showed to be associated with significant reductions of cardiovascular and bleeding events [4].

Unless contraindicated, an oral, long-term anticoagulant is recommended in all patients with heart failure and paroxysmal, persistent, or permanent AF. For prevention of thromboembolic events in patients with AF and without severe mitral stenosis and/or mechanical valve prosthesis NOACs are preferred, as they have similar efficacy to vitamin K antagonists but a lower risk of intracranial haemorrhages [5].

Respectively to European recommendations all NOACs are contraindicated if creatinine clearance (CrCl) is less than 15 ml/min and dabigatran can not be prescribed if this indicator is less than 30 ml/min [1].

Abnormal renal function is one of the criteria of HAS-BLED score which includes presence of dialysis, that is a modality of kidney replacement therapy, supporting approximately 10%-15% of patients with renal failure worldwide [6], kidney transplant and more than 200 mmol/L range of serum creatinine (for each factor

one point) [1]. High bleeding risk is determined if according to such score person have 3 points and more [7]. As a result creatinine clearance as an indicator of chronic kidney disease (CKD) is an important for the estimation of the dose of NOACs.

Chronic kidney disease (CKD) poses a substantial global public health challenge, exposing individuals to heightened risks of end-stage kidney disease, cardiovascular issues, and various mental and physical health complications associated with CKD, ultimately leading to premature mortality [8-10]. The situation in Ukraine is particularly complex, with citizens grappling not only with the challenges of living with kidney failure but also contending simultaneously with their diagnosis, the ongoing pandemic, and the impact of war [11].

The early changes in the kidneys and heart are explained by the development of microangiopathies, which is a typical feature of the pathogenesis of diabetes [12].

Albuminuria is the criteria of CKD too. Even the smallest degree of albuminuria increases risk for cardiovascular diseases and all-cause death [13]. Marushchak M., et al suggested that serum uric acid level is markedly elevated and positively associated with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity [14]. Furthermore, the degree of albuminuria is positively correlated with the level of low-density lipoproteins, triglycerides, total cholesterol [15], disorders of which are the risk factors for AF [1].

Reduced dose regimens of rivaroxaban, edoxaban, and apixaban are feasible options for severe CKD characterized by CrCl from 15 to 30 mL/min using the Cockcroft-Gault equation [1, 16, 17].

Olha Chernatska
chernatskaya@ukr.net

CKD is defined as persistently elevated urine albumin excretion (more than 30 mg/g (3 mg/mmol) creatinine, persistently reduced estimated glomerular filtration rate (GFR) which is less than 60 ml/min per 1,73 m²), or both, for greater than 3 months, in accordance with KDIGO guidelines [18].

Prescribing patterns of apixaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. The standard dose of apixaban for persons with AF is 5 mg twice a day. If serum creatinine is more than 1,5 mg/dL (133 mmol/L) the dose of apixaban must be 2,5 mg once daily [1].

Elimination occurs via multiple pathways including metabolism, biliary excretion, and direct intestinal excretion, with approximately 27% of total apixaban clearance occurring via renal excretion [19]. Finally about quarter of the orally administered dose of this drug is excreted in urine. As a result it is reasonable to use it for persons with kidney disorders. Unlike warfarin, apixaban does not need monitoring of the patient's international normalized ratio, offering an advantage [20]. Apixaban in a dose 2,5 mg twice daily based on a CrCl between 15 ml/min and 29 ml/min is recommended [21].

Reed D, et al. suggests that apixaban is a safe and effective alternative in patients with end stage renal disease maintained on dialysis [22]. As a result to American recommendation dialysis had a limited impact on apixaban clearance. Furthermore, limited data exist on single- and multiple dose apixaban (2,5 mg or

5 mg) in patients with AF and CKD on dialysis compared to healthy patients [23].

Mavrakas TA, et al. wrote that apixaban 2,5 mg twice daily in patients on hemodialysis resulted in drug exposure comparable with that of the standard dose (5 mg twice daily) in patients with preserved renal function might be a reasonable alternative to warfarin for stroke prevention in patients on dialysis [24].

Siontis and colleagues retrospectively compared the rate of stroke/systemic embolism, major bleedings and death between patients on dialysis treated with apixaban versus warfarin [17]. The researchers concluded that both standard and reduced dose of apixaban (5 and 2.5 mg BID, respectively) were associated with a lower risk of major bleedings, but only the standard dose significantly reduced thromboembolic events and death compared to warfarin. However, they described also high rates of intracerebral bleedings and drug discontinuations, casting doubts on the real progress in the management of these complex patients [17].

Apixaban or edoxaban may be preferable in patients with GFR from 15 till 29 mL/min [25].

Prescribing patterns of edoxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. About 50% of the edoxaban is cleared through the kidneys in unchanged form and excreted in the urine, 50 % is eliminated through the biliary and intestinal system and excreted through feces. Edoxaban is contraindicated if glomerular filtration rate is less than 15 mL/min [26].

The standard dose of it for persons with AF is 60 mg once daily. If CrCl is more than 30 ml/min and less than 50 ml/min the dose of edoxaban must be 30 mg once daily [1]. The dose should be reduced to 30 mg daily in patients with moderate renal dysfunction (CrCl is from 15 to 50 mL per minute [27].

Prescribing patterns of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. The standard dose of rivaroxaban for persons with AF is 20 mg once daily. If CrCl is more than 15 ml/min and less than 49 ml/min the dose of rivaroxaban must be 15 mg once daily [1]. Rivaroxaban has an intermediate renal clearance (33%) [25].

In patients at high bleeding risk rivaroxaban 15 mg once daily should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg once daily for the duration of concomitant single or dual antiplatelet therapy, to mitigate bleeding risk [1, 28].

Rivaroxaban in reduced dose (15 mg) once daily is reasonable for prescription respectively to European and in US recommendation for persons with GFR more than 15 and less than 50 mL/min, in full dose (15 mg) once daily for all patients with CrCl more than 50 mL/min [1, 25]. This drug has 35% of renal elimination [25].

Prescribing patterns of dabigatran in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. In patients at high bleeding risk, dabigatran 110 mg twice daily should be considered in preference to dabigatran 150 mg twice daily for the duration of concomitant single or dual antithrombotic therapy, to mitigate bleeding risk [1, 2].

Dabigatran has the highest renal elimination (80%) [25, 29].

Prescribing patterns of new oral anticoagulants in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease. According to American trials a low dose dabigatran 75 mg twice daily has been approved for patients with severe CKD (a CrCl of 15–29 mL/min) respectively to pharmacokinetic simulations [25]. Based on European guidelines it is contraindicated in persons with such ranges [1].

Cockcroft-Gault formula for calculation of CrCl was adopted by a lot of randomized controlled trials [29].

According to the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation it is recommended to apply the same diagnostic and therapeutic strategies in patients with CKD (dose adjustment may be necessary) as for patients with normal renal function. It is recommended to assess kidney function by GFR in all patients [30].

Rivaroxaban is a part of antithrombotic therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients without atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention [30].

In patients with atrial fibrillation without mechanical prosthetic heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis undergoing percutaneous coronary intervention or

managed medically rivaroxaban monotherapy (15 mg or 10 mg once daily with CrCl from 15 to 49 mL/min was non-inferior to combination therapy for the primary efficacy composite endpoint of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, unstable angina requiring revascularization, or overall death. Regarding the need to continue with any antiplatelet agent beyond 12 months, the AFIRE trial AF patients treated with percutaneous coronary intervention more than 1 year earlier or with documented coronary artery disease to receive either monotherapy with rivaroxaban or combination therapy with rivaroxaban plus a single antiplatelet agent [30, 31].

Respectively to the algorithm for antithrombotic therapy in non-ST-segment elevation acute coronary

syndrome patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention or medical management for both triple and dual antithrombotic therapy regimens, the recommended doses for the NOACs are as follows: apixaban 5 mg twice daily [3], dabigatran 110 mg or 150 mg twice daily [2], edoxaban 60 mg/d and rivaroxaban 15 mg or 20 mg/d [28].

Recommendations for the doses of NOACs respectively to GFR according to European and American guidelines.

Vio R, et al. discuss the current evidence regarding efficacy and safety profiles of NOACs according to different clinical setting and glomerular filtration rate [29], presented in Tables 1 and 2.

Table 1

Recommendations for direct oral anticoagulants dosing based on renal function according to European guidelines

Drug	GFR (ml/min)				
	> 95	50 – 95	30 – 50	15 – 30	< 15
Dabigatran	150 mg BID		110 mg BID or 150 mg BID	contraindicated	
Rivaroxaban	20 mg OD		15 mg OD		contraindicated
Edoxaban	60 mg OD	60 mg OD or 30 mg OD	30 mg OD		contraindicated
Apixaban	5 mg BID or 2,5 mg BID			2,5 mg BID	contraindicated

Notes: BID – twice daily; OD – once daily.

Table 2

Recommendations for direct oral anticoagulants dosing based on renal function according to American guidelines

	GFR (ml/min)				
Drug	> 95	50 – 95	30 – 50	15 – 30	< 15
Dabigatran	150 mg BID			75 mg BID	contraindicated
Rivaroxaban	20 mg OD		15 mg OD		contraindicated
Edoxaban	contraindicated	60 mg OD	30 mg OD		contraindicated
Apixaban	5 mg BID or 2,5 mg BID				

Notes: BID – twice daily; OD – once daily.

The standard dose of dabigatran is 150 mg twice daily, rivaroxaban – 20 mg once daily, edoxaban – 60 mg once daily, apixaban – 5 mg twice daily.

The reduced dose of dabigatran is 110 mg twice daily according to European and 75 mg twice daily according to American guidelines, rivaroxaban – 15 mg once daily, edoxaban – 30 mg once daily, apixaban – 2,5 mg twice daily [1, 5, 29].

The dose reduction criteria for dabigatran there high bleeding risk, for edoxaban – less than 60 kg of weight or concomitant potent P-Gp inhibitor. The dose reduction criteria for apixaban are at list 2 criteria. One of them are age more than 80 years old, other one is less

than 60 kg of weight, and the last one is more than 1,5 mg/dl [1, 5, 29].

As a result, if GFR is more than 95 ml/min according to European and American guidelines dabigatran and rivaroxaban is recommended in standard doses, apixaban – in standard or reduced doses. For such range of GFR according to European guidelines edoxaban is preferable in standard dose, American – it is contraindicated [1, 5, 29].

If GFR is more than 50 ml/min and less than 95 ml/min according to European and American guidelines it is recommended to use dabigatran and rivaroxaban in standard dose, apixaban – in standard or reduced

dose. For such range of GFR according to European guidelines edoxaban is preferable in standard or reduced dose, American – in standard dose [1, 5, 29].

If GFR is more than 30 ml/min and less than 50 ml/min according to European and American guidelines it is recommended to use rivaroxaban and edoxaban in reduced dose, apixaban – in standard or reduced dose. For such range of GFR according to European guidelines dabigatran is preferable in standard or reduced dose, American – in standard dose [1, 5, 29].

If GFR is more than 15 ml/min and less than 30 ml/min which is classified as fourth stage of CKD according to European and American guidelines it is recommended to use rivaroxaban and edoxaban in reduced dose. For such range of GFR according to European guidelines dabigatran is contraindicated, American – is preferable in reduced dose. Apixaban is recommended in reduced dose respectively to European and standard or reduced dose to American guidelines [1, 5, 29].

If GFR is less than 15 ml/min only apixaban can be prescribed in standard or reduced dose according to American guidelines. All other NOACs are contraindicated [1, 5, 29].

Conclusions. In conclusion, reduced dose regimens of rivaroxaban, edoxaban, and apixaban is recommended for persons with chronic kidney disease if creatinine clearance is more than 15 and less than 30 mL/min. Dabigatran has the highest renal elimination (80%) and is recommended for more than 30 ml/min according to European and 15 ml/min American guidelines. Only apixaban is recommended for persons with less than 15 mL/min CrCl respectively to American researches.

Conflict of Interest Statement: The author declares no conflicts of interest in relation to this paper.

Author contributions: This paper is solely authored by *O. Chernatska*.

Supportive foundations: The paper has not received financial support.

References:

1. *Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. *Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377:1513-1524. doi:10.1056/nejmoa1708454.
3. *Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380:1509-1524. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
4. *Bellin A, Berto P, Themistoclakis S, Chandak A, Giusti P, Cavalli G, et al.* New oral anti-coagulants versus vitamin K antagonists in high thromboembolic risk patients. *PLoS One.* 2019 Oct 7;14(10):e0222762. doi:10.1371/journal.pone.0222762.
5. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bhm M, et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
6. *Stepanova N.* Oxalate Homeostasis in Non-Stone-Forming Chronic Kidney Disease: A Review of Key Findings and Perspectives. *Biomedicines.* 2023;11(6):1654. doi:10.3390/biomedicines11061654.
7. *Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.* A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134.
8. *Kovesdy CP.* Epidemiology of Chronic Kidney Disease: An Update. *Kidney Int. Suppl.* 2022;12:7–11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003.
9. *Carney EF.* The Impact of Chronic Kidney Disease on Global Health. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:251. doi:10.1038/s41581-020-0268-7.
10. *Stepanova N.* The Gut-Peritoneum Axis in Peritoneal Dialysis and Peritoneal Fibrosis. *Kidney Med.* 2023 Apr 20;5(6):100645. doi:10.1016/j.xkme.2023.100645.
11. *Stepanova N, Kolesnyk M, Mithani Z, Alkofair B, Shakour RL, Petrova A, et al.* Lifesaving Care for Patients with Kidney Failure during the War in Ukraine 2022. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Jul;17(7):1079-1081. doi:10.2215/CJN.04720422.
12. *Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al.* The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021;(3):3-10. doi:10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.

13. Demikhova N, Chernatska O, Mazur T, Bokova S, Rudenko T, Bumeister L, et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2018;17(2):319–322. doi:10.3329/bjms.v17i2.35894.
14. Marushchak M, Krynytska I, Lepyavko A. Association of serum uric acid with albuminuria in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and/or essential arterial hypertension. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2022;1:58–69. doi:10.31450/ukrjnd.1(73).2022.07.
15. Demihova N, Cherkashyna L, Chernatska O, Mazur T, Aleksakhina T, Demikhov O. The relationship between lipid metabolism and the level of albuminuria with single nucleotide polymorphism – 204a>c [rs 3808607] cyp7a1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2019;26(3):253–261. doi:10.2478/rjdnmd-2019-0026.
16. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412–419. doi:10.1002/phar.1905.
17. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhav N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
18. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379: 165–180. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
19. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Oct;58(10):1265–1279. doi:10.1007/s40262-019-00775-z.
20. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy*. 2017 Feb;37(2):236–248. doi:10.1002/phar.1884.
21. Brophy DF. Apixaban Dosing in Chronic Kidney Disease. *JACC*. 2017;69(9):1211. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.074.
22. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Mar 26;2(2):291–298. doi:10.1002/rth2.12083.
23. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125–e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
24. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;28(7):2241–2248. doi:10.1681/ASN.2016090980.
25. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
26. Hurst KV, O'Callaghan JM, Handa A. Risk impact of edoxaban in the management of stroke and venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:329–35. doi:10.2147/VHRM.S94679.
27. Oung AB. Edoxaban (Savaysa) for the Prevention of Thromboembolic Events. [Интернет]. *Am Fam Physician*. 2018;97(8):529–530. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0415/p529.html>. (Last accessed: 15.10.2023).
28. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
29. Vio R, Proietti R, Rigato M, Cal LA. Clinical Evidence for the Choice of the Direct Oral Anticoagulant in Patients with Atrial Fibrillation According to Creatinine Clearance. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 19;14(3):279. doi:10.3390/ph14030279.
30. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthlmey O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
31. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–1113. doi:10.1056/NEJMoa1904143.

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропусками). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

Ключові слова. Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки. **Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.**

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультативну роботу є недоречними.

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № Х).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми еТХТ 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 аббревіатурами, 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 ВИНИКЮТЬ 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.