



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (81) '2024

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- UNCOMMON PRESENTATION OF SMALL CELL LUNG CARCINOMA WITH ECTOPIC ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE SECRETION AND RESISTANT HYPOKALEMIA: A CASE REPORT**
Esra Geçgel, Alper Alp, Emel Kılıçarslan Karpuzoğlu, Dilek Gibyeli Genek, Bülent Huddam (Turkey) 3
- БІОЕТИЧНІ ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ДИТИНИ, ХВОРОЇ НА ГРАНУЛЕМАТОЗ З ПОЛІАНГІТОМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**
Т. В. Стоєва, О. В. Тіткова, С. П. Фоміна, К. М. Дойкова,
С. В. Прохорова, В. М. Аплевич (Україна) 10

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- RISK OF ACUTE KIDNEY INJURY IN ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: A COMPARATIVE STUDY OF RADIAL AND FEMORAL ACCESS**
Hayder Abdulateef Zghair Nassir, Laith Falah Hassan (Iraq) 18
- COVID-19 SEVERITY AND LONG-TERM OUTCOMES IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH LOW BASELINE PARATHYROID HORMONE STATUS: A MULTICENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY**
L. Snisar, A. Rysyev, Poperechnyi, V. Filonov, Ostapenko, V. Marchenko (Ukraine) 27
- LINK BETWEEN MODERATE COVID-19 AND DELAYED MANIFESTATION OF GLOMERULONEPHRITIS: INSIGHTS FROM CLUSTER ANALYSIS OF TGF- β 1 AND VEGF LEVELS**
Zub L.O., Horban B.V., Kulachek V.T. (Ukraine) 35
- UREMIC XEROSIS AMONG PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS: PREVALENCE AND CORRELATION WITH CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS**
Zahraa Jasim, Hayder Aledan (Iraq) 42
- ОЦІНКА ФУНКЦІЇ НИРОК, ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПІСЛЯ COVID-19: ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ L-КАРНІТИНУ**
О.В. Курята, Є.О. Фролова (Україна) 50

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- PRACTICAL ASPECTS OF PROVIDING INTRADIALYTIC PARENTERAL NUTRITION FOR HEMODIALYSIS PATIENTS IN INDONESIA: A REVIEW**
Jonny Jonny, Taufiq Fredrik Pasiakb, Zikril Ariliusraa, Bhimo Aji Hernowoa (Indonesia) 62
- THE ROLE OF NATIVE VITAMIN D TREATMENT IN THE CLINICAL ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**
Selinay Demirel, Murat Gürbüz (Turkey) 71
- АРТЕРІОВЕНОЗНА ФІСТУЛА ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ: СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА СТРАТЕГІЇ ДОГЛЯДУ**
С. Р. Вільданов, А. О. Никоненко, В. О. Губка, Р. І. Будагов (Україна) 86

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 94



Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (81) 2024

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

Стаховський Едуард Олександрович

Дрянська Вікторія Євгенівна

Сусла Олександр Богданович

Дудар Ірина Олексіївна

Фоміна Світлана Петрівна

Зуб Лілія Олексіївна

Raymond T. Krediet

Король Леся Вікторівна

Jolanta Malyszko

Лісовий Володимир Миколайович

Francesco P. Schena

Мартинюк Лілія Петрівна

Christoph Wanner

Сагалевиц Андрій Ігорович

Andrzej Więcek

Засновник – Національний нирковий фонд України

Журнал зареєстровано у Державному Реєстрі суб'єктів у сфері друкованих медіа, ідентифікатор медіа R30-02569
(Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення №298 від 08.02.2024 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),
- National Repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Рекомендовано до друку Науковою радою Національного ниркового фонду України (протокол № 1 від 06.02.2024 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 07.02.2024. **Підписано до друку** 15.02.2024
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 11,2. Замовлення № 150224

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», 2024



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (81) 2024

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

Victoria Driyanska

Iryna Dudar

Svitlana Fomina

Lesya Korol

Raymond T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

Lilia Martyniuk

Jolanta Malyszko

Andriy Sahalevych

Francesco P. Schena

Eduard Stakhovsky

Oleksandr Susla

Christoph Wanner

Andrzej Wi cek

Liliia Zub

Founder – National Kidney foundation of Ukraine

The Journal is registered in the State Register of Subjects in the Field of Printed Media, with the media identifier R30-02569 (Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting № 298 dated February 8, 2024).

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.

Recommended for publication by the Academic Council of the National Kidney Foundation of Ukraine (Protocol № 1 dated February 06, 2024).

Edition 500 copies

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

Put in a set on February 07, 2024. **Signed to print** February 15, 2024.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 11,2. Order № 150224

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.

The editorial office does not always agree 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, 2024



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Clinical case reports

Esra Geçgel¹, Alper Alp², Emel Kılıçarslan Karpuzoğlu³, Dilek Gibyeli Genek², Bülent Huddam²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.01

Uncommon presentation of small cell lung carcinoma with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion and resistant hypokalemia: A case report

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı Koçman University, Mugla, Turkey

²Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Mugla Sıtkı Koçman University, Mugla, Turkey

³Department of Pathology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Citation:

Geçgel E, Alp A, Karpuzoğlu EK, Genek D.G, Huddam B. Uncommon presentation of small cell lung carcinoma with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion and resistant hypokalemia: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):3-9. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.01.

Article history:

Received November 17, 2023

Received in revised form
December 02, 2023

Accepted December 05, 2023

Abstract. *Paraneoplastic syndromes can serve as initial indicators of malignancy, with small cell lung cancer accounting for 13% of new lung cancer diagnoses. The most prevalent paraneoplastic syndrome associated with small cell lung cancer is inappropriate antidiuretic hormone syndrome, followed by ectopic adrenocorticotrophic hormone-mediated Cushing's syndrome. Cushing's syndrome manifests as hypercortisolemia and presents with diverse symptoms, including central obesity, plethora, menstrual irregularities, hypertension/diabetes mellitus, ecchymoses, osteoporosis, muscle weakness, virilization/hirsutism, skin atrophy, decreased libido, and infertility. This case report details the uncommon presentation of small cell lung carcinoma manifesting with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion (EAS), leading to resistant hypokalemia and rhabdomyolysis. This case emphasizes the importance of considering EAS in severe cases of Cushing's syndrome and highlights the diagnostic and therapeutic challenges associated with this condition.*

Key words: small cell lung cancer, Cushing's syndrome, hypokalemia.

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

© E. Geçgel, A. Alp, E. K. Karpuzoğlu, D. G. Genek, B. Huddam, 2024.

Correspondence should be addressed to Alper Alp: alperalp@mu.edu.tr



© Гечгель Е., Альп А., Карпузоглу Е. К., Генек Д. Г., Худдам Б., 2024

УДК: 616.24-006.6-07

Есра Гечгель¹, Альпер Альп², Емель Кілічарслан Карпузоглу³,
Ділек Гіб'єлі Генек², Бюлент Худдам²

Рідкісна презентація дрібноклітинної карциноми легені з ектопічною секрецією адренкортикотропного гормону та резистентною гіпокаліємією: клінічний випадок

¹Кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет, Університет Мугла Сіткі Кочмана, Мугла, Туреччина

²Кафедра нефрології, медичний факультет, Університет Мугла Сіткі Кочмана, Мугла, Туреччина

³Кафедра патології, медичний факультет, Університет Памуккале, Денізлі, Туреччина

Резюме. Паранеопластичний синдром може бути першим клінічним проявом злоякісного захворювання, де дрібноклітинний рак легенів становить близько 13% нових випадків раку легенів. Найпоширенішим паранеопластичним синдромом, пов'язаним з дрібноклітинним раком легенів, є синдром порушення секреції антідіуретичного гормону, за яким слідує синдром Кушинга. Синдром Кушинга обумовлений гіперкортизолемією та проявляється різними симптомами, включаючи центральне ожиріння, повнокров'я, порушення менструального циклу, гіпертензію, цукровий діабет, екхімози, остеопороз, м'язову слабкість, гірсутизм, атрофію шкіри, зниження лібідо та безпліддя. Цей клінічний випадок демонструє рідкісні прояви дрібноклітинної карциноми легенів, обумовлені ектопічною секрецією адренкортикотропного гормону (ЕСАКТГ), що призвело до резистентної гіпокаліємії та рабдоміолізу. Цей випадок підкреслює важливість розгляду ЕСАКТГ у важких випадках синдрому Кушинга та підкреслює діагностичні та терапевтичні проблеми, асоційовані з цим станом.

Ключові слова: дрібноклітинний рак легенів, синдром Кушинга, гіпокаліємія.

Introduction. Cushing's syndrome (CS) is classified as; adrenocorticotropic hormone (ACTH)-dependent CS and ACTH-independent CS and Pseudo-Cushing's syndrome. Only approximately 10% are caused by entities that cause ectopic ACTH release, mostly malignant. Ectopic ACTH syndrome (EAS) is caused by abnormal expression of the proopiomelanocortin gene product arising from non-pituitary tumors in response to ectopic activation of the pituitary-specific promoter of this gene [1]. EAS involves ACTH secretions from a region other than the pituitary gland, especially from the tumoral tissue, leading to high ACTH, cortisol, and aldosterone levels, as well as, accordingly, refractory hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension, which can be the case with paraneoplastic syndromes (PNS). Ectopic ACTH secretion should be suspected in severe cases of CS, often due to an underlying malignancy, most commonly Small cell lung cancer (SCLC) or neuroendocrine tumors of pulmonary origin, and rarely thymus or endocrine pancreas. Thorax computed tomography (CT) should be the first choice as the initial imaging mo-

dality in cases where ectopic ACTH secretion is suspected, because the origin of most ACTH-producing tumors is the intrathoracic area. Another important complication that may develop in severely hypokalemic patients is rhabdomyolysis. In this case, we present our diagnostic approach to a patient presenting with various metabolic abnormalities.

Case report. A 56-year-old male patient presented to the emergency department with complaints of shortness of breath, coughing, and weakness. His medical history included arterial hypertension, which was diagnosed 2 weeks prior, and a history of 30-pack-year smoking. As an antihypertensive he had been using 150 mg irbesartan+12.5 mg hydrochlorothiazide. His family history was noncontributory. Upon a physical examination, he had a plethoric facial appearance. Arterial blood pressure was 165/99 mmHg, temperature 36.5 °C, HR 80/min, and saturation was 90%, and there was widespread muscle pain and weakness in his body. Rales were present in the lung bases. The laboratory values on admission are shown in Table 1.

Alper Alp
alperalp@mu.edu.tr

Table 1

Initial Laboratory Tests upon Admission.

Urea (mg/dL)	47	White blood cells	13.000	pH	7.77
Creatinine (mg/dL)	0.97	Neutrophil	11.320	pCO ₂ (mmHg)	54
Sodium (mmol/L)	136	Lymphocyte	1.050	Bicarbonate (mEq/L)	60
Potassium (mmol/L)	1.45	Monocytes	490	Lactate (U/L)	1.9
Calcium (mg/dL) (corrected)	8.45	Hemoglobin (gr/dL)	12.1	Lactate dehydrogenase (U/L)	1.514
Albumin (gr/L)	32	Hematocrit (%)	38.4	Creatine kinase (U/L)	12.240
Uric acid (mg/dL)	5.7	Mean corpuscular volume (fL)	85	C-reactive protein (mg/L)	23.63
Alanine aminotransferase (U/L)	308	Phosphorus (mg/dL)	2.75	Myoglobin (ng/mL)	3.000
Aspartate aminotransferase (U/L)	456	Platelet (mm ³)	155.000	Magnesium (mg/dL)	2.17

T flattening was observed on electrocardiography possibly due to severe hypokalemia, and potassium citrate+potassium bicarbonate oral tablets, spironolactone tablets, and intravenous potassium were initiated at optimal doses. Thiazide was discontinued and irbesartan was given at 300 mg as the patient was hypertensive dur-

ing the follow up (170–180/85–90 mmHg). Further, an intravascular saline infusion was started due to very high levels of creatinine kinase and myoglobin. Although potassium replacement was performed at maximum dosage, we could not succeed a definite biochemical response. The follow-up laboratory values are shown in Table 2.

Table 2

Potassium levels and blood gas analysis results during follow-up

	On admission	2nd day	3rd day
Potassium (mmol/L)	1.45	1.70	1.88
pH	7.77	7.69	7.64
Bicarbonate (mEq/L)	60	60	56
Creatine kinase (U/L)	12.240	6.876	2.568

Lung X-ray revealed an approximately 1×1.5-cm-sized irregular, heterogeneous increased density at right lung, near the 4th costa and costochondral joint level, while fullness in the right hilar region was noticeable. Considering there may be EAS in the etiology of hypokalemia in the patient, whose resistant hypokalemia persisted despite optimal treatment doses, thorax CT was performed. ACTH, renin, aldosterone, and cortisol levels were 150.1 pg/ml (7.2–63.3 pg/mL), 0.89 ng/mL/s (0.2–3.4 ng/mL/h), 14.53 ng/dL (1–21 ng/dL), and 63.44 µg/dL (5–20 µg/dL), respectively. Thorax CT revealed: pathological lymphadenopathies, the largest of which was 42×33 mm, were observed in the paratracheal, paraaortic, and subcarinal areas, as were a mass image measuring about 4×2.5 cm in the right hilar and multiple nodules in the bilateral lung parenchyma (Fig. 1).

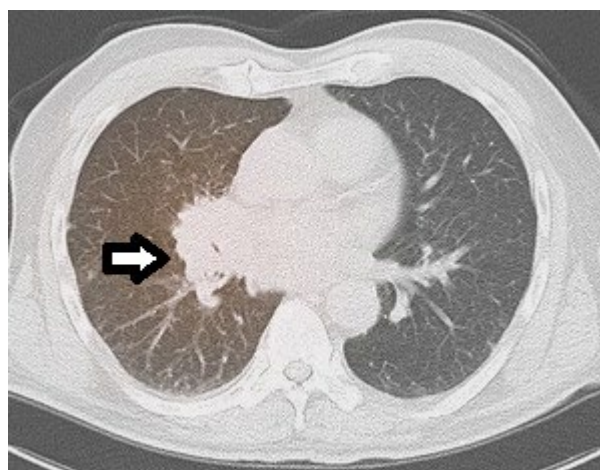


Figure 1. Thorax CT. A mass image in the right hilar region.

ACTH-dependent CS related to lung pathology was considered. Upon a bronchoscopic biopsy, small cell lung carcinoma with CD56 (+0), thyroid transcription factor-TTF-1 (+), dot-like pan-cytokeratin

(PANCK) [+], p40 [-], vimentin [-], and high proliferation index of KI-67 (98%) were detected immunohistochemically (Fig. 2).

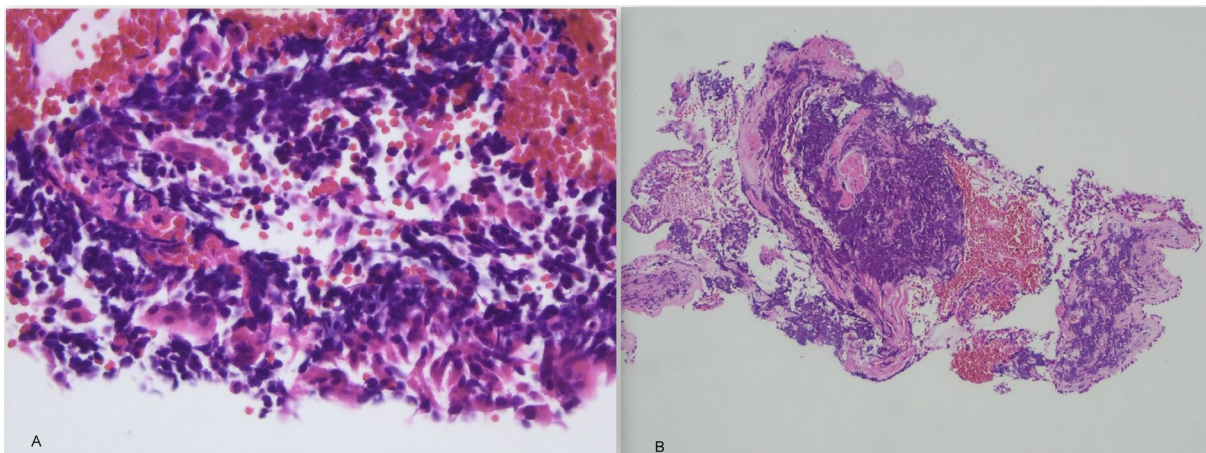


Fig. 2. Histopathological assessment of the hilar mass.

2A: Malignant tumoral proliferation consisting of small cells with crushed artifacts, forming infiltrative islands in loose connective tissue containing smooth muscle, under pseudostratified ciliated epithelium in a single row on the surface and in some shed areas. (4x magnification, HE)

2B: At high magnification (40x), tumor cells are small cells with hyperchromatic nuclei, and pleomorphic, narrow cytoplasm.

SCLC presenting with paraneoplastic syndrome, EAS, associated with severe hypokalemia-related rhabdomyolysis was the diagnosis. However, the patient, who was followed up in the intensive care unit due to hypoxemia in the post-bronchoscopy period, was lost during intensive care follow-up. During this period, maximal pulmonary rehabilitation support, appropriate intravenous antibiotic therapy, and electrolyte replacement were provided, but the patient's clinical deterioration was very rapid. There was not enough time to prepare the patient for surgery and the opportunity to provide rapid medical treatment.

Discussion. The most common etiologies of endogenous CS are a pituitary ACTH-secreting adenoma (Cushing's disease) in 60–70% of patients and primary adrenal CS in 20–25%. The remaining 5–10% of cases represent ectopic CS and are the result of paraneoplastic ectopic ACTH (mostly) and less likely corticotropin-releasing hormone secretion. All cancer types that show neuroendocrine differentiation have the potential to develop EAS. The most prevalent tumors associated with ectopic CS are SCLC of the lung and pulmonary carcinoid tumors. Also, pancreatic and thymic neuroendocrine tumors, breast carcinoma, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, gastric cancer, and cervical cancer can be considered as the other causes.

EAS is a heterogeneous, rare condition with a reported incidence of 1.4 new cases per 10 million inhabitants per year [2]. Hypercortisolism is usually severe, patients often have a short course of the disease and a rapid progression of symptoms due to high serum ACTH and cortisol status. The typical manifestations of CS may be obscure, and patients may be under in-

vestigation for secondary hypertension, hypokalaemic metabolic alkalosis, and/or hyperglycemia. It may also be associated with typical features of intense proximal muscle weakness, hyperpigmentation, and edema [3].

In clinical practice, hypokalemia often occurs due to the use of diuretics (especially thiazides), antipsychotics, and laxatives, as well as secondary to alkalosis, vomiting, diarrhea, elevated insulin, and hypercortisolism/mineralocorticoidism or CS, including ectopic ACTH secretion. Gastrointestinal loss, primary or secondary hyperaldosteronism, hypomagnesemia, renal tubular acidosis, diabetic ketoacidosis, and Liddle, Bartter, and Gitelman syndromes are also some of the main reasons of hypokalaemia. Our patient had recently been started on thiazide therapy, which probably potentiated hypokalemia.

The presence of hypokalemia in a patient with arterial hypertension first brings to mind primary hyperaldosteronism. Considering the mineralocorticoid effect of high cortisol concentrations, other causes should not be overlooked. Under normal conditions, the mineralocorticoid effect of cortisol is not prominent due to its local conversion to cortisone by the action of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (rate-limiting step in the mineralocorticoid action of cortisol). When plasma concentrations of cortisol are very high, the enzyme is saturated so that the action of this enzyme is insufficient, and mineralocorticoid effects appear (cortisol binding to mineralocorticoid receptors to produce effects similar to that of aldosterone), leading to hypertension and hypokalemia through the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). It is through indirect overactivation of this system (activated by the ACTH)

that patients with CS develop hypokalemia. Due to the increased aldosterone, the $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pump is activated, and the absorption of Na^+ and water in the distal tubules and K^+ secretion increase. In addition, K^+ and HCO_3^- secretions increase with the activation of the H-K^+ ATPase pump in the apical membrane of intercalated cells in the cortical and external medullary collecting ducts. Due to all these mechanisms, resistant hypokalemia, metabolic alkalosis, and hypertension occur in EAS.

Under physiological conditions, the release of potassium from the muscles causes vasodilation. Therefore, blood flow toward the muscles increases. Further, under deep hypokalemic conditions ($\text{K}^+ < 2.5$ mEq/L), intracellular calcium levels increase due to dysfunction in the $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase and Ca-Na^+ channels, where mitochondrial dysfunction and cell destruction occur due to ATP depletion, leading to rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis in EAS is rare, but almost always is associated with severe hypokalemia. A similar case with deep hypokalemia and secondary rhabdomyolysis was identified in the report of Wei Qiang et al. Although chemotherapy was started in this case, survival was limited to only 1 month [4]. Rhabdomyolysis risk increases when potassium levels drop below 2-2.5 mmol/mL [5]. When severe hypokalemia is detected, we should be aware of the possibility of rhabdomyolysis development. Effective regression of creatinine kinase levels was achieved with intravascular hydration therapy in our patient.

Compared to pituitary-dependent Cushing's disease, EAS is more strongly associated with biochemical abnormalities (especially electrolyte disturbances) and less with the classic physical manifestations of CS. This is due to much higher concentrations of ACTH and cortisol in the EAS [6]. Additionally, patients die before they have a physical Cushingoid appearance. In our patient, also, no specific physical examination findings other than the plethoric facial appearance were prominent in terms of CS.

Patients with EAS almost always have hypertension, but the frequency of hypokalemia may vary. Espinosa-de-Los-Monteros et al, reported that hypertension were present in 92.8% of the cases, in this regard, the prevalence of hypokalemia among patients with EAS was 42.8% [7]. In another study that retrospectively analyzed EAS patients; most of the primary tumors were located in the thorax (57.1%), the most common associated comorbidity was hypertension in 93%. In 92.3% of the patients mean potassium level was 2.3 mEq/L. 50% of patients required oral+intravenous potassium replacement to manage hypokalemia. The prognosis was poor for the patients with intrathoracic lesions (75% of the cases died) [8]. In another study; hypokalemia was so frequent among patients with EAS (85.7%). The median potassium was 2.6 meq/l (1.2-3.9 meq/l). A median of 5 days (1–20) required for correction for hypokalemia. All patients required parenteral potassium, in addition to oral potassium+spironolactone.

Metabolic alkalosis was seen in 17/21 (80%) patients. Hypokalemia was rare in patients with pituitary-dependent CS [9]. According to Montserrat et al. in a study where they analyzed the incidence of paraneoplastic syndrome and endocrine-metabolic pathologies, the incidence of hypokalemia in PNS in the study was 0.71 (1,000 people/year) [10].

EAS developed at a rate of 1–5% in cases diagnosed with SCLC [11, 12]. Tumor histopathology and high cortisol concentration are the two most important points in terms of prognosis in EAS patients. The presence of EAS due to a poor response to chemotherapy, increased risk of infection, and increased risk of venous thromboembolism in SCLC with ectopic CS is a poor prognosis indicator, with 5-year survival in EAS that develops during the course of SCLC being <7% [13]. The median survival without treatment for SCLC was shown to be 6.8 months on average, and the median survival with treatment was 9.3 months. Unfortunately, average life expectancy of SCLC with ectopic CS is 3–5 months, regardless of the treatment process [14, 15].

Different treatment approaches can be seen in similar cases in the literature. Unfortunately, the overall survival rate is low. In the article by Richa et al. presenting 3 cases (2 cases of small cell lung cancer, one case of neuroendocrine tumor of unknown etiology), in addition to standard treatments, one case included ketokenazole+doxorubicin+paclitaxel, ketoconazole+chemotherapy in one case, and somatostatin and everolimus treatments in addition to carboplatin and etoposide were given in the other, but the patients died within 1 year at the latest [16]. Zhang et al. successfully used CT-guided radiofrequency ablation in the diagnosis of lung carcinoid tumor and control of hypercortisolism in a surgically difficult case that was unresponsive to drug therapy [17]. In Suyama et al.'s case, EAS developed in a patient receiving chemotherapy treatment for small cell lung cancer and a good response was obtained to mitotane treatment in terms of clinical and cortisol level reduction [18]. In a case reported by Braun et al., an improvement in metabolic abnormalities was observed within 2 weeks after cisplatin in a patient with EAS associated with small cell lung cancer [19]. In a similar case by Ferreira et al., effective clinical improvement was achieved in the short term with metyrapone and the patient was referred to the oncology unit for carboplatin + etoposide treatment [20].

The main goal in the EAS treatment approach is curative surgical resection. Medical treatment is used in the following cases: contraindication to surgery or preoperative preparation phase, postoperative hypercortisolism status (relapse/insufficient surgery), CS treatment in non-localizable tumors [21]. Alba et al.'s algorithmic treatment approach on this issue is up-to-date and comprehensive. Primary medical treatment primarily includes stabilization of comorbid clinical conditions, which includes the control of hypertension, blood glucose and hypokalemia, thromboembolism and infection prophylaxis, and the use of drugs that reduce

cortisol levels (ketokenazole and its enantiomer, levo-ketokenazole; metyrapone, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor and a partial 18-hydroxylase inhibitor; osilodrostat, a rapid-acting 11 β -hydroxylase inhibitor; mifepristone, an antiprogestosterone and glucocorticoid receptor blocking agent; and etomidate) [22]. The most commonly used steroidogenesis inhibitor in clinical practice is ketoconazole, a drug that inhibits multiple cytochrome P450 steroidogenic enzymes. When using all these drugs, attention should be paid to CYP3A4 inhibition and induction. Etomidate is a drug that can be used intravenously, provides acute cortisol control and inhibits 11 β -hydroxylase and 20, 22 desmolase. Frequent monitoring of cortisol levels is required to achieve targeted low serum and urine cortisol levels during medical treatment [23]. In cases where the tumor cannot be resected, other treatment options are; somatostatin analogues (octreotide and lanreotide), everolimus, capecitabine and temozolomide, tyrosine kinase inhibitors (vandetanib, sorafenib or sunitinib), radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization/radioembolization [22].

Further, 70–85% of malignancies in the thoracic region may lead to EAS [24]. Early diagnosis and localization of the ectopic source of ACTH is the main point of the approach. For this reason, thoracic CT should definitely be performed in patients with resistant hypokalemia, severe metabolic alkalosis, a Cushingoid appearance (though it may be absent), and, especially, newly developed hypertension. If EAS clinic is present

or there is a high diagnostic suspicion, it has been recommended to use a neck-to-pelvis thin-slice CT scan or MRI to provide tumor localization. Modalities such as octreotide scan or positron emission tomography (PET)-CT have been recommended for further and detailed examination [25].

Conclusions. Early diagnosis of EAS is based on clinical suspicion and rapid evaluation. Different clinical entities may underlie serious and treatment-resistant metabolic disorders.

Funding. The authors did not receive any financial support from any organization for the paper submitted.

Data availability. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication. The parent of the patients has provided written consent for the publication of this case report, and the authors received informed consent as part of the submission process.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions.

Esra Geçgel and Alper Alp: the manuscript writing and made significant contributions to its content.

Esra Geçgel and Emel Karpuzoğlu: data collection;

Dilek Gibyeli Genek and Bülent Huddam: the manuscript revision; All authors read and approved the manuscript.

References:

1. Ye L, Li X, Kong X, Wang W, Bi Y, Hu L, et al. Hypomethylation in the promoter region of POMC gene correlates with ectopic overexpression in thymic carcinoids. *J Endocrinol*. 2005; 185(2):337–343. doi: 10.1677/joe.1.05963.
2. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020;182:R29-R58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
3. Rodrigues P, Castedo JL, Damasceno M, Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(7):461-464. doi: 10.1590/s0004-27302012000700009.
4. Qiang W, Song S, Chen T, Wang Z, Feng J, Zhang J, et al. A rare case of ectopic ACTH syndrome with rhabdomyolysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):98. doi: 10.1186/s12902-021-00755-0.
5. Zhang Wen, Li Chuanwei, Zeng Chunyu, Hui H, Weimin L. Rhabdomyolysis presenting with severe hypokalemia in hypertensive patients: a case series *BMC Research Notes*. 2013; 6:155. doi: 10.1186/1756-0500-6-155.
6. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (2): 371-377. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
7. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramirez-Renteria C, Mercado M. Clinical Heterogeneity of Ectopic ACTH Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Endocr Pract*. 2020; 26(12):1435-1441. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
8. Lopez-Montoya V, Gutierrez-Restrepo J, Grajales JLT, Aristizabal N, Pantoja D, Roman-Gonzalez A, et al. Ectopic Cushing syndrome in Colombia. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;64(6):687-694. doi: 10.20945/2359-3997000000271.
9. Sathyakumar S, Paul T, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A 10-YEAR EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE CENTER IN SOUTHERN INDIA. *Endocr Pract*. 2017; 23(8):907–914. doi: 10.4158/EP161677.OR.
10. Miret M, Horváth-Puhó E, Déruaz-Luyet A, Sørensen HT, Ehrenstein V. Potential paraneoplastic syndromes and selected autoimmune condi-

- tions in patients with non-small cell lung cancer and small cell lung cancer: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0181564. doi: 10.1371/journal.pone.0181564.
11. Jeong C, Lee J, Ryu S, Lee HY, Shin AY, Kim JS, et al. A Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome in Small Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015 Oct;78(4):436-9. doi: 10.4046/trd.2015.78.4.436.
 12. Foray N, Stone T, Johnson A, Ali M, Kulkarni S, Gao J, et al. Severe metabolic alkalosis—a diagnostic dilemma. *Respir Med Case Rep*. 2018; 25:177-180. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.08.019.
 13. Mahapatra S, Lavina A, Bello A, Mehta J.P. A Rare Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome Causing Severe Hypokalemia and Metabolic Alkalosis in Small Cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205:A3388. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A3388.
 14. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. *PLoS One*. 2021;16(6):e0251761. doi:10.1371/journal.pone.0251761.
 15. Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. *J Emerg Med*. 2017;52(5):e187-e191. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.12.011.
 16. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 8;2018:18-0004. doi: 10.1530/EDM-18-0004.
 17. Zhang X, Meng L, Xiao Y, Chen Z. Case report: Radiofrequency ablation combined with biopsy for Cushing's syndrome due to ectopic ACTH lesions in the lung. *Front. Oncol*. 2022;12:1059308. doi: 10.3389/fonc.2022.1059308.
 18. Suyama K, Naito Y, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, et al. Development of Cushing's syndrome during effective chemotherapy for small cell lung cancer. *Intern Med*. 2011;50(4):335-8. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4127.
 19. Braun J, Grinshpun A, Atlan K, Sachar S, Knigen A, Yosha-Orpaz L, et al. Intractable Hypokalemia: a Red Herring for Rapidly Evolving Ectopic Cushing's Syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2019; 21(1):60-62.
 20. Lobo Ferreira T, Nunes da Silva T, Canário D, Francisca Delerue M. Hypertension and severe hypokalaemia associated with ectopic ACTH production. *BMJ Case Rep*. 2018;16;2018:bcr2017223406. doi: 10.1136/bcr-2017-223406.
 21. Mohib O, Papeux E, Rimmelink M, Gottignies P, De Bels D. An ectopic Cushing's syndrome as a cause of severe refractory hypokalemia in the ICU. *Acta Clinica Belgica*. 2021; 76:5, 373-378, doi: 10.1080/17843286.2020.1734162.
 22. Alba EL, Japp EA, Fernandez-Ranvier G, Badani K, Wilck E, Ghesani M, et al. The Mount Sinai Clinical Pathway for the Diagnosis and Management of Hypercortisolism due to Ectopic ACTH Syndrome. *J Endocr Soc*. 2022; 6(7):bvac073. doi: 10.1210/jendso/bvac073.
 23. Raj R, Taylor RK, Owen D. A Rapidly Progressive Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Syndrome. *Am J Case Rep*. 2021;22:e934437. doi: 10.12659/AJCR.934437.
 24. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. 2014;4(2):739-769. doi:10.1002/cphy.c130035.
 25. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386:913-927. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

T. V. Stoieva¹, O. V. Titkova¹, S. P. Fomina², K. M. Doikova¹,
S. V. Prohorova¹, V. M. Aplevich¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.02

Bioethical and medico-social dilemmas in the management of granulomatosis with polyangiitis in a child: A case report

¹Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

²State Institution «National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O.O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Stoieva T, Titkova O, Fomina S, Doikova K, Prohorova S, Aplevich V. Bioethical and medico-social dilemmas in the management of granulomatosis with polyangiitis in a child: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):10-17. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.02.

Abstract. *Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is the most common ANCA-associated vasculitis in the pediatric population. The disease course is characterized by an extremely high level of unfavorable clinical outcomes and depends not only on timely diagnosis and protocol compliance, but also on interaction with patients and their relatives.*

The aim of study: to highlight the GPA course in a child, burdened by social circumstances and caregiver-dependent features of the therapeutic management.

Case presentation. The disease onset in a 12-year-old boy was characterized by damage to the upper respiratory tract (sinusitis), the protocol treatment of which during 4 months did not contribute to the elimination of symptoms. Timely performed CT scan with GPA signs was not considered from the point of presence of a rare disease. New symptoms (weakness, deformation of the nose dorsum, hemorrhagic rash, hemoptysis, deep veins thrombosis of the lower limb) joined and prompted an in-depth examination that resulted the multisystem lesions (severe anemia, multiple lungs foci, nephrotic proteinuria, hematuria, impaired kidney function) with the high positive anti-proteinase-3 antibodies. Presentation features of GPA with the progressive involvement of other systems and the symptoms increasing, simultaneously unpreparedness of clinicians for a rare diagnosis and lack of a multidisciplinary approach led to a delay in starting immunosuppressive therapy. Burdens of social circumstances (family unpreparedness for diagnosis and clinical decision) tragically worsened the disease scenario.

Conclusions. Ambiguous situations in pediatric practice during the treatment of a rare disease require discussion of a wide range of ethical issues in the interaction between the doctor and the patient and his family. The inclusion of bioethical, psychosocial and legal fragments in the clinical guidelines (especially for diseases with an unfavorable prognosis) for patient's protection and support throughout the follow-up period should become a mandatory addition to standard therapeutic management.

Keywords: *systemic vasculitis, disease presentation, therapeutic management, protocol compliance.*

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

© T. Stoieva, O. Titkova, S. Fomina, K. Doikova, S. Prohorova, V. Aplevich, 2024.

Correspondence should be addressed to Tetyana Stoieva: reesias@ukr.net

Article history:

Received November 27, 2023

Received in revised form
December 22, 2023

Accepted December 25, 2023



© Т. В. Стоєва, О. В. Тіткова, С. П. Фоміна, К. М. Дойкова, С. В. Прохорова, В. М. Аплевич, 2024

УДК 616.13/.16-002-06-053.2-036.88

Т. В. Стоєва¹, О. В. Тіткова¹, С. П. Фоміна², К. М. Дойкова¹, С. В. Прохорова¹, В. М. Аплевич¹

Біоетичні та медико-соціальні аспекти лікування дитини, хворої на гранулематоз з поліангітом: клінічний випадок

¹Одеський Національний Медичний Університет, МОЗ України, Одеса, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України»

Резюме. Гранулематоз з поліангітом (ГПА) є найбільш частим з АНЦА-асоційованих васкулітів в педіатричній популяції. Перебіг захворювання, для якого характерний надвисокий рівень несприятливих клінічних наслідків, залежить не тільки від своєчасної діагностики і дотримання протоколу, а й взаємодії з пацієнтом та його близькими.

Мета роботи: висвітлення перебігу ГПА у дитини, обтяженого соціальними обставинами та опікун-залежними особливостями терапевтичного супроводу.

Клінічний випадок. Початок захворювання у 12-ти річного хлопчика характеризувало ураження верхніх дихальних шляхів (синусит), лікування якого за протоколом протягом 4-х місяців не сприяло ліквідації симптомів. Своєчасне виконане КТ з ознаками, характерними для ГПА, не було розглянуто з точки зору наявності рідкісної хвороби. Приєднання нових симптомів (знесилення, деформація спинки носу, геморагічна висипка, кровохаркання, тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки) спонукало до поглибленого обстеження, яке виявило мультисистемність ураження (анемія важкого ступеня, множинні вогнища в легенях, протейнурія нефротичного рівня, гематурія, порушенням азотовидільної функції нирок) та високий рівень IgG до протейнази-3. Особливості презентація ГПА з поступовим залученням інших систем і наростанням симптоматики на фоні не готовності клініцистів до рідкісного діагнозу і відсутності мультидисциплінарного підходу відтермінували початок імуносупресивної терапії. Обтяжені соціальні обставини (не готовність родини до діагнозу та прийняття клінічного рішення) трагічно погіршили сценарій хвороби.

Висновки. Неоднозначні ситуації, які виникають у педіатричній практиці при лікуванні рідкісної хвороби, вимагають обговорення широкого кола етичних проблем при взаємодії лікаря та пацієнта і його родини. Включення в клінічні настанови (особливо при захворюваннях з несприятливим прогнозом) біоетичних, психо-соціальних та правових фрагментів по захисту та підтримці хворих на всіх етапах спостереження, мають стати обов'язковим доповненням до стандартного терапевтичного супроводу.

Ключові слова: системний васкуліт, презентація захворювання, терапевтичний супровід, дотримання вимог протоколу.

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – асоційовані васкуліти (ААВ), патологія із тяжким перебігом є потенційно летальним розладом, пов'язаним з надвисоким рівнем несприятливих клінічних наслідків. ААВ відносять до рідкісних станів, що вражає щорічно від 13.1 до 20.9 осіб на 1 млн населення (mpр – per million population), з поширеністю 46–184 mpр [1, 2]. Найбільш частим варіантом ААВ визнано гранулематоз з поліангітом (ГПА; відповідає діагнозу «гранулематоз Вегенера» за попередньою класифікацією) – захворюваність яким сягає від 2.1 до 96.8 mpр [1, 3-5]. Полісистемність ураження, значний відсоток несприятливих наслідків, складнощі спостереження навіть за наявності накопиченого досвіду патогенетично спря-

мованої терапії визначають провідну роль детального аналізу клінічної картини і ранньої діагностики захворювання, що не можливо без обізнаності клініциста та «готовності до зустрічі» із орфанним захворюванням. Значним чином знання щодо ГПА ґрунтуються на повідомленнях про клінічні випадки чи обмежених когортних дослідженнях, однак актуальність проблеми в ХХІ сторіччі активізувала клінічні випробування та залученість професійних асоціацій та ініціатив до вивчення цього захворювання [5-10]. Сьогодні підтверджено зростання кількості хворих з ГПА, чому сприяє розширення діагностичних можливостей, уточнення класифікаційних характеристик, удосконалення терапевтичного супроводу з подовженням тривалості та якості життя, однак визначено і істинний патоморфоз захворювання з модифікацією екологічних та генетичних складових, впливом нових інфекційних агентів [4, 11-14].

Захворювання на ААВ збільшується і в педіатричній когорті, де переважає саме ГПА [6, 8, 15]. В практиці педіатра клінічну ситуацію ускладнює

Стоєва Тетяна Вікторівна
freesias@ukr.net

необхідність взаємодії не тільки з пацієнтом, динамічним і неоднозначним через вікові особливості, а й з його оточенням (батьками чи опікунами), які фактично поділяють з медичними працівниками тягар прийняття клінічного рішення. Актуальні у світі клінічні настанови і рекомендації по ААВ враховують соціальні та біоетичні аспекти ведення таких пацієнтів, з визначенням прав хворої дитини у контексті важкості перебігу патологічного процесу, несприятливого прогнозу та ризику інвалідизації [2, 5, 10, 15, 16]. Сьогодні педіатричного пацієнта за всіх обставин розглядають з позицій декларативних прав, одним із вихідних принципів яких є визнання того, що дитина не є власністю батьків або держави [17]. При окресленні обсягу медичного супроводу лікар повинен переконатися у тому, що такий пацієнт має рівність у правах, забезпечений захистом від усіх форм недбалого відношення, йому створено всі необхідні умови для освіти, уваги та піклування. Відсутність (не надання) належної медичної допомоги при встановленому діагнозі визнано одним з проявів жорстокості та порушення прав особи

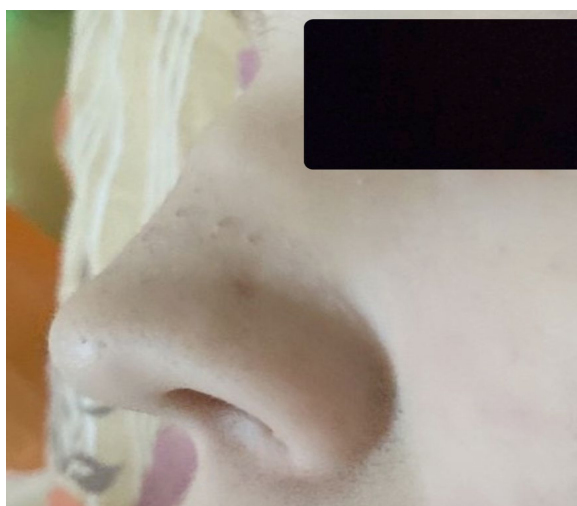
[17, 18]. Світова медична спільнота приділяє особливу увагу дотриманню біоетичних норм та формуванню високого ступеню довіри при комунікації з батьками чи опікунами хворого [18-23].

Національні чинні регламенти України при розгляді різних патологічних станів фіксують увагу клініциста на суто медичних аспектах захворювання, не зупиняючись на питаннях біоетики і соціальної підтримки, нехтуючи роллю і мірою відповідальності оточення пацієнта [24]. Метою даної роботи стало висвітлення перебігу ГПА у дитини, обтяженого соціальними обставинами та опікун-залежними особливостями терапевтичного супроводу.

Клінічний випадок. Хлопчик 12-ти років протягом 4-х місяців отримувал лікування з приводу хронічного риносинуситу (в тому числі – 4 курси антибактеріальних препаратів), за цей час постійні гнійні видалення з носових ходів змінилися на об'ємні відокремлюване (рис. 1А). Ще через місяць через не з'ясовані на той момент причини з'явилась деформація спинки носа (рис. 1Б).



А



Б

Рис. 1. Ураження носу: відокремлюване з носових ходів (А) та деформація спинки носу (Б).

Наступна фаза розвитку хвороби (через 5 місяців від фактичної маніфестації) характеризувалася стрімким перебігом та мультисистемністю. Дитина почала скаржитись на швидку втомлюваність, знесилення, частий головний біль, біль в суглобах. За тиждень приєднався кашель з кров'янистим харкотинням, з'явилися задишка та абдомінальний біль. Важкість нових скарг не було оцінено - батьки продовжили лікування самотужки, спираючись на особистий досвід, поради знайомих, рекомендації «альтернативної медицини» при нежиті.

Через тиждень з'явилась геморагічна висипка на нижніх кінцівках і значно набрякла права нога. При ургентній консультації («самозвернення» до травматологічного відділення лікарні для дорослих) документовано відсутність пульсації на магістральних судинах ураженої кінцівки і зниження сатурації (58%). Доплерографічне дослідження підтвердило тромбоз глибоких вен правої ноги та визначило формування гетерогенного тяжу з ознаками початкової реканалізації (поверхнева стегнова, підколінна вени, вени гомілки) (рис. 2).

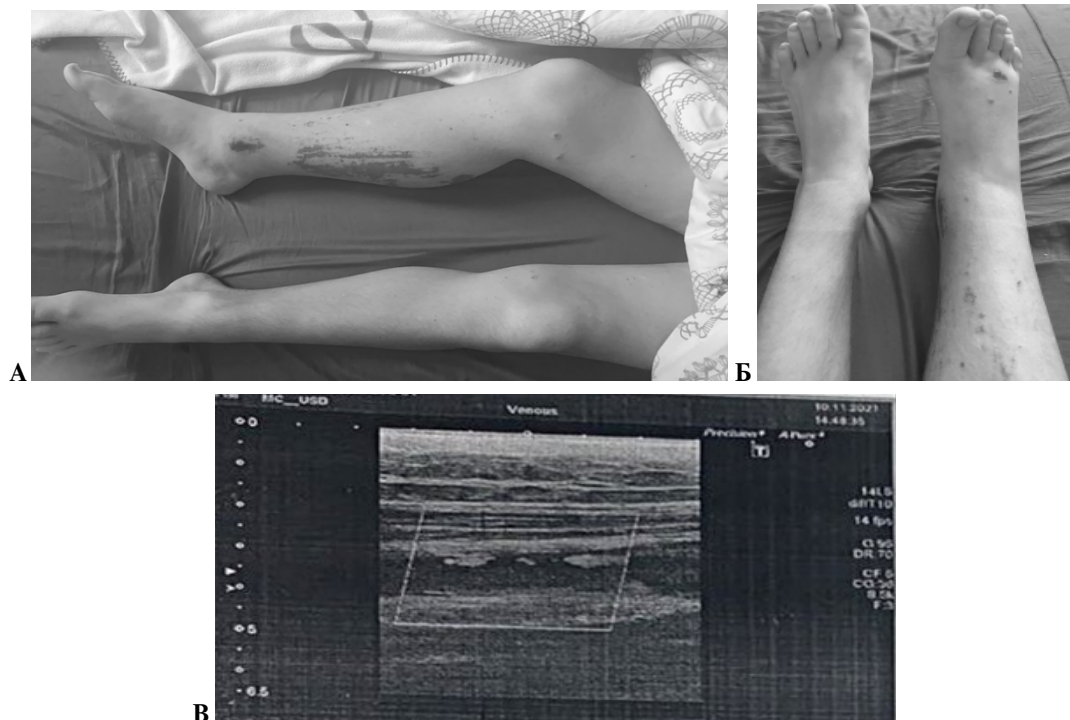


Рис. 2. Ураження шкіри (А), набряк (Б) правої нижньої кінцівки та доплерографічні ознаки ілео-фemorального тромбозу (В).

Дитину було скеровано до дитячої обласної лікарні, де, окрім вже відомого комплексу синдромів (ураження верхніх дихальних шляхів, шкірні прояви, больовий, набряковий, інтоксикаційний, суглобовий синдроми), виявлено зміни в легенях (велика кількість вогнищ неоднорідної структури) (рис. 3) та ознаки ураження нирок (креатинінемія 209 мкмоль/л з уповільненням швидкості клубочкової фільтрації за Шварцем до 39 мл/хв./ст.п. відповідно, протеїнурія 3.0-7.5 г/добу, масивна еритроцитурія, транзиторна лейкоцитурія). Вияв-

лено зміни в гемограмі (анемія важкого ступеню: гемоглобін до 66 г/л, еритроцити 2.3 Т/л, гематокрит 0.27, анізо-, пойкилоцитоз; лейкоцити 9.7-11.0 Г/л з зсувом формули ліворуч; тромбоцити 447 Г/л, ШОЕ 64 мм/год), при стандартному біохімічному дослідженні крові (загальний білок 52 г/л, альбумін 26.6 г/л, загальний холестерин 6.08 ммоль/л, С-реактивний протеїн 12 мг/мл), в коагулограмі (АЧТЧ 37.4 сек, МНВ 1.47, фібрин плазми 7.6 г/л, Д-димер 1705 нг/мл).

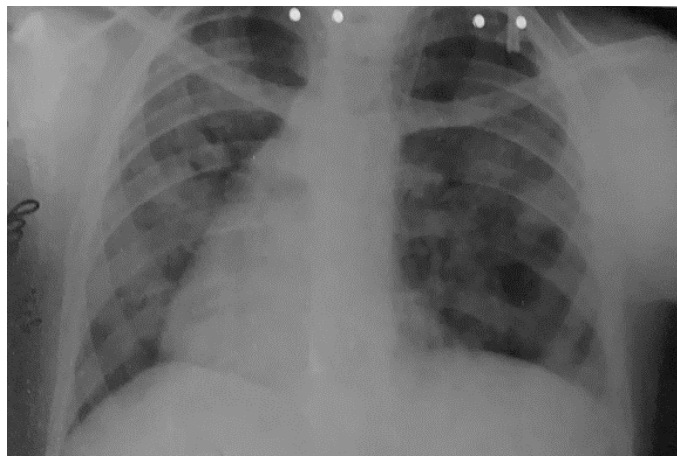


Рис. 3. Ураження легень: множинні дрібні вогнища з обох боків (оглядова рентгенограма органів грудної клітини).

З'ясувалося, що ще на початку захворювання через риносинусит була виконана комп'ютерна томографія (КТ) і встановлено не тільки викривлення спинки носа (кісткова частина спинки носа

не уражена, витончена тільки хрящова частина) та збільшення розмірів мигдаликів, а виявлена рідина в комірках мастоподібних відростків обох скроневих кісток (щільністю 13НУ) та сфеноїдальних па-

зух, звуження зовнішніх слухових проходів (більше ліворуч) за рахунок потовщення слизової, стоншення стінки осередків етмоїдальних пазух, зміщення стінок пазух через сформовану гранульому, поява «дрібних пухирців газу» у порожнинах пазух

(рис. 4). Тоді за результатами КТ отоларинголог рекомендував провести біопсію слизової оболонки носа, але призначення не реалізоване (сприйняте батьками як надмірне).

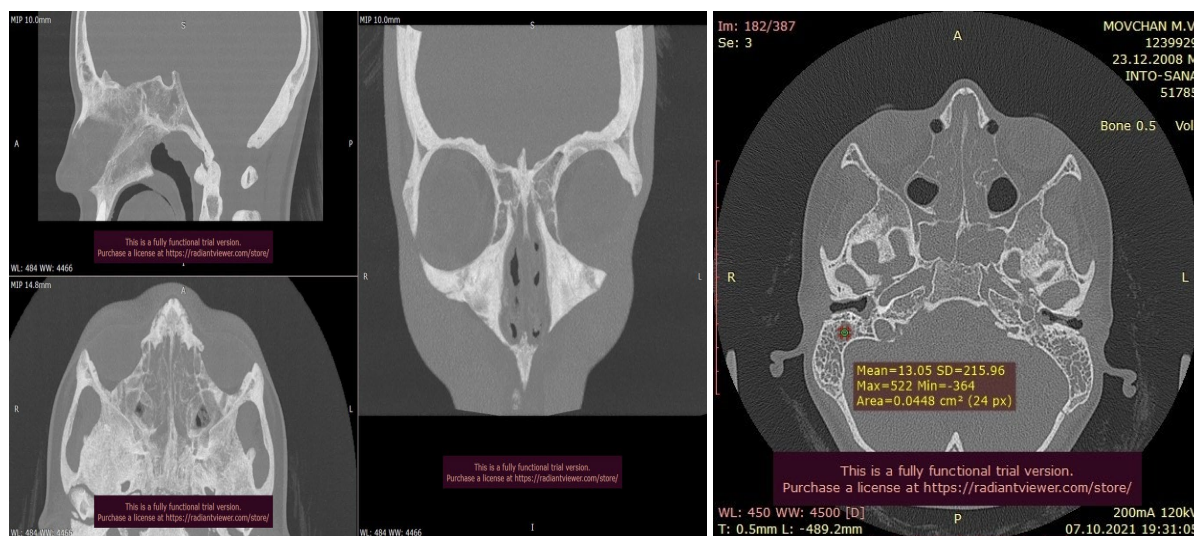


Рис. 4. Ураження навколосинових пазух (КТ): потовщення слизових оболонок синусів; наявність рідини у порожнині; зміщення стінок через сформовану гранульому; наявність «пухирців газу» у порожнинах.

Стан хлопчика покращився на фоні посиндромної терапії (протизапальної, дезінтоксикаційної, тромболітичної, симптоматичної) як за самопочуттям, так і клінічно (регрес набряку, геморагічного синдрому, ліквідація макрогематурії).

Полісистемність ураження спонукала до проведення ANCA-блоту: аналіз показав значуще підвищення рівню IgG до протеїнази-3 (positive anti-proteinase-3 antibodies ++++) та підтвердив наявність ААВ: ГПА. Остаточний діагноз викликав недовіру та неприйняття у батьків, так само як і необхідність проведення патогенетично-спрямованої імуносупресивної терапії. Вони однозначно висловилися проти «агресивної» та «руйнуючої» терапії. Чисельні бесіди з батьками, обговорення можливих сценаріїв розвитку захворювання, залучення консультантів різних спеціальностей для прийняття клінічного рішення не змінили їх думки. Через власні упередження та вірування родина вважала, що дитина не так хвора, як негативно налаштована. З їх точки зору основною потребою хлопчика було «почати мислити позитивно», «надсилати сигнали на одужання», вживати «виключно здорову їжу».

Батьки не підписали інформовану згоду на лікування, але не оформили і відмову від госпіталізації (рекомендовано в умовах медичного закладу IV рівня надання допомоги). Мати продовжувала самостійно лікувати сина вдома народними та власно винайденими засобами (мазі на основі ментолової, евкаліптові олії та камфори на суглоби, опромінення синьою лампою, вакуумний масаж набряклої кінцівки), втрачаючи дорогоцінний час. В пошуку альтернативної точки зору родина зверталась по до-

помогу до різних спеціалістів (отоларинголог, гематолог, пульмонолог), здебільш з досвідом роботи в дорослій мережі. Кожен з консультантів документував свій діагноз в межах локального ураження за своїм профілем і призначав відповідне лікування (зі слів – підтверджуючих документів не надано).

Для забезпечення прав дитини та роз'яснення батькам їх відповідальності медичні працівники були змушені звернутися до міської служби ювенальної превенції, за сприянням якої дитину було доправлено в стаціонар. З моменту підтвердження діагнозу пройшов місяць і при госпіталізації стан хлопчика оцінено як декомпенсований, з втратою контролю над симптомами та перебігом захворювання, трагічним наслідком через півроку.

Обговорення. Поглиблена увага до ААВ, незважаючи на рідкісність даної патології, обумовлена складнощами діагностики та виживання пацієнтів різних вікових груп, нерівноправністю у доступності медичного супроводу та його обсягу залежно від регіону проживання, обмеженій поінформованості лікарів загального профілю та проблемами формування мультидисциплінарного підходу. Тільки на одному з основних інформаційних ресурсів PubMed, що містить понад 35 мільйонів посилань на біомедичну літературу з MEDLINE, журналів з біологічних наук та онлайн-книг (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) за останнє десятиріччя зареєстровано 3607 публікацій з проблеми ААВ, в тому числі 2057 – за 5 років, з них 520 згадок – за 2023 рік. Джерел щодо цієї патології в педіатричній когорті на цьому ж ресурсі набагато менше – за останні 5 років всього 131 (6.4% від загальної кількості).

Чинні програмні документи [2, 25, 26] та викладені для обговорення у відкритому доступі настанови KDIGO 2023 [16], розглядають насамперед питання діагностики та ведення дорослого пацієнта з ААВ; інформація про особливості тактики в педіатричній когорті подається як уточнення, що не забезпечує достатньо методичні потреби для формування компетентності.

Ключовою ознакою ГПА у дітей, як і у дорослих, залишається некротичне гранулематозне запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів, некротичний васкуліт і ураження нирок [8, 15]. Ураження верхніх дихальних шляхів зазвичай проявляється клінікою синуситу і може призвести до перфорації носової перегородки із сидлоподібною деформацією носа [8]. Саме патологію з боку ЛОР-органів виявляють найчастіше на початку захворювання у дітей [6]. На етапі первинного звернення підтверджує гістологічне дослідження виконують вкрай рідко, а клінічна картина хоча і відрізняється специфічністю, але часто не виразна і розтягнута у часі, що призводить до запізнілої діагностики. Важливо зазначити, що і у представленому клінічному випадку КТ-ознаки гранулематозного ураження синусів з'явилися задовго до появи інших симптомів, і при фаховому опрацюванні цієї інформації підозра на ААВ могла виникнути вже тоді, під час лікування у отоларинголога.

Венозний тромбоз, поява якого змусила переглянути діагноз, визнана не частим явищем при ГПА – про нього повідомляють у 12% педіатричних пацієнтів [8]. Більш типове залучення інших органів і систем – респіраторні симптоми, ураження легень з кровохарканням, гломерулонефрит, гостре ураження нирок, протеїнурія нефротичного рівню, пурпура, артралгії та міалгії – що приєднуються пізніше, як і в представленому випадку, і їх появу пов'язують з гіршими наслідками захворювання [8].

Відтермінування діагнозу є типовим, особливо в педіатричній когорті, і історія хвороби хлопчика не стала виключенням. За даними європейських дослідників маніфестація ГПА у дітей припадає на 11-12 років (ранній підлітковий період, неоднозначний за своїми фізичними і психо-соціальними особливостями), а уточнення діагнозу відбувається в середньому в 14 років [6].

Безумовно рання діагностика зі своєчасним медичним втручанням в змозі змінити подальший перебіг захворювання, але шанс на покращення наслідків ГПА залишається і у віддалений термін при додержанні алгоритму лікування. Програмна сучасна імуносупресія в клініці з відповідним досвідом та технічним оснащенням при спостереженні мультидисциплінарною командою збільшує шанси на стабілізацію пацієнтів та покращує якість їх життя [16]. Однак тільки медичної складової для досягнення цілей терапії мало. Відвідування клініки, госпіталізація, проведення травмуючих діа-

гностичних чи лікувальних процедур, контрольований прийом лікарських засобів, харчові обмеження – все руйнує звичний розпорядок, вимагає перегляду сімейних традицій. Важко досягти примирення із ситуацією, яка кардинально змінила життя в гірший бік і потребує формування нових ритуалів та стереотипів поведінки – типовою реакцією пацієнта стають відхилення від програми лікування, недотримання призначень [19]. Одне з них – заперечне ставлення до імуносупресії (стероїдофобія в тому числі), як і в представленому випадку. Навіть при прийнятті аргументів щодо доцільності агресивної терапії, усвідомленні її переваг та ризиків, визнанні перебільшення остраху перед певними лікарськими засобами, хворий у зрілому віці, а тим більш дитина, все одно часто не дотримується рекомендацій. Незалежно від рівню освіти і обізнаності, керуючись тільки ірраціональними відчуттями, від 21% до 84% хворих з різних країн остерігаються використовувати призначені стероїди [27].

Без вирішення нової проблеми – проблеми адаптації до хвороби – лікувальний процес може зайти в глухий кут. Розв'язання психологічних потреб хворого та його рідних стає додатковим тягарем для медичного персоналу. Слід враховувати світосприйняття пацієнта (в наведеному випадку – дитина-підліток, яка стоїть на порозі дорослішання), його відношення до хвороби, вплив захворювання на життєдіяльність та якість життя, взаємовідносини із батьками, друзями та лікарем, довіру до лікаря, готовність і прихильність до лікування. Без підтримки близьких людей досягнення рівноваги конкуруючих інтересів, що включають розуміння стану хворого, переконання в необхідності лікування, збереження родинних відносин і сприяння «нормальному (звичному) способу життя» для сім'ї, не можливе [19].

Суспільство покладає на батьків (опікунів) відповідальність діяти від імені своїх дітей – будь-яке медичне рішення щодо дитини має прийматися за їх участю, з підписанням поінформованої згоди на призначене лікування. Батьки посилаються на незаперечний факт, що саме вони найкраще знають своїх дітей і більш за всіх бажають їм одужання, наполягаючи іноді на втручання сумнівної клінічної цінності або ж явно шкідливих через необізнаність в медичній сфері. Більшість таких розбіжностей можна і треба вирішувати спілкуванням – надавати необхідну інформацію залежно від рівня освіти співбесідника та його емоційного стану, від швидкості сприйняття [19]. Комунікативні навички, що сприяють налагодженню партнерства з пацієнтом та його оточенням, взаємодовірі, вважають важливою компетенцією лікаря [20]. На жаль, тяжке захворювання та необхідність інтенсивного лікування часто утруднює співпрацю родини з клініцистами, а очікування батьками швидшого покращення та необхідність лікаря тримати нейтральну пози-

цію для прийняття виваженого клінічного рішення призводять до непорозумінь і протиріч. У цьому випадку важливо зосередитися на дотриманні прав дитини і її лікувальних потребах, а не спробах уникнути конфліктної ситуації [23].

Висновки. Клінічні особливості презентації ГПА у дитини (синусит) з поступовим залученням інших систем і наростанням симптоматики впродовж місяців на фоні не готовності клініцистів до рідкісного діагнозу і відсутності мультидисциплінарного підходу відтермінували початок імуносупресивної терапії. Обтяжені соціальні обставини (не готовність родини до діагнозу та прийняття клінічного рішення) трагічно погіршили сценарій хвороби. Неоднозначні ситуації, які виникають у педіатричній практиці при лікуванні рідкісної хвороби, вимагають обговорення широкого кола етичних проблем при взаємодії лікаря та пацієнта і його родини. Включення в клінічні настанови (особливо при захворюваннях з несприятливим прогнозом) біоетичних, психо-соціальних та правових фрагментів по захисту та підтримці хворих на всіх етапах спостереження мають стати обов'язковим доповненням до стандартного терапевтичного супроводу.

Декларація етики: Публікація ініційована колективом кафедри педіатрії №2 при клінічному аналізі захворювання з летальним наслідком (2022 рік) і схвалена Комісією з питань біоетики ОНМедУ (зі звільненням від отримання письмової інформованої згоди).

Конфлікт інтересів: автори брали участь в супроводі пацієнта в якості консультантів.

Джерела фінансування. Робота виконана за власні кошти авторів.

Інформація про внесок кожного автора.

Т.В. Стосва: концепція, аналіз літератури та отриманих результатів;

О.В. Тіткова: дизайн, аналіз літератури та отриманих результатів, формування тексту;

С.П. Фоміна: аналіз літератури, консультування з позицій дитячого нефролога, підготовка до друку;

К.М. Дойкова: інтерпретація результатів радіологічного дослідження;

С.В. Прохорова: консультування з аспектів ювенальної превенції;

В.М. Аплевич: обробка архівного матеріалу, підготовка до друку.

Література (References):

1. *Mohammad A. J.* An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020 May 1; 59(Suppl 3):iii42–iii50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa089.
2. *Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1480. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):e109.
3. *Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X.* Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 ;11(1):141. doi: 10.1186/s13023-016-0523-y.
4. *Ecclestone T, Watts RA.* Classification and epidemiology of vasculitis: Emerging concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101845. doi: 10.1016/j.berh.2023.101845.
5. *Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A.* Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
6. *Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B, Florkin B, Sée H, Decramer S, et al.* Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i104-12. doi: 10.1093/ndt/gfv011.
7. *Sultana J, Camilleri N, Crisafulli S, Borg JJ, Spagnol S, Tillati S, Borg J.* The pharmacological treatment of granulomatosis with polyangiitis: a review of clinical trials registered in clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform. *Ther Adv Rare Dis*. 2023;4:26330040231213888. doi: 10.1177/26330040231213888.
8. *Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, O'Neil KM, Hashkes PJ, Higgins G, et al.* ARChiVe (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3413-24. doi: 10.1002/art.24876.
9. *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*. 2024;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
10. *Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, Floege J, et al.* Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associat-

- ed vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(11):2637-51. doi: 10.1093/ndt/gfad090.
11. *Bryant MC, Spencer LT, Yalcindag A.* A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-COV-2 infection and a systematic review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):65. doi: 10.1186/s12969-022-00727-1.
 12. *Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF.* Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 Suppl 1:i14-i22. doi: 10.1093/ndt/gfv022.
 13. Granulomatosis with polyangiitis [Internet]. Orphanet; 2019 [accessed: 30 November 2023; Last update: 2021-01-21]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
 14. *Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ.* Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open.* 2023 Mar;9(1):e002949. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002949.
 15. *Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K.* Paediatric anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jan;33(1):25-39. doi: 10.1007/s00467-016-3559-2.
 16. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis [Internet]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/05/KDIGO-2023-ANCA-Guideline-Update_Public-Review.pdf.
 17. Convention on the Rights of the Child [Internet]. UNICEF. Available from: <https://www.unicef.org/child-rights-convention>.
 18. *Volf OO.* Hlobalni orhanizatsii, liberalizatsiia i pryvatyzatsiia rynku okhorony zdorovia ta dopomoha tiazhko khvorym hromadianam u kintsi yikh zhyttia. *Perspektyvy dlia Ukrainy. Osvita rehionu.* 2012;(4):112-5. [In Ukrainian].
 19. *Gómez-Zúñiga B, Pulido MR, Pousada FM, García OA, Armayones RM.* The experience of parents of children with rare diseases when communicating with healthcare professionals: towards an integrative theory of trust. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 28;14(1):159. doi: 10.1186/s13023-019-1134-1.
 20. *Al-Sheikhly D, Östlundh L, Arayssi T.* Remediation of learners struggling with communication skills: a systematic review. *BMC Med Educ.* 2020 Jul 9;20(1):215. doi: 10.1186/s12909-020-02074-9.
 21. *Weise KL, Okun AL, Carter BS, Christian CW;* Committee on Bioethics; Section on Hospice and Palliative Medicine; Committee on Child Abuse and Neglect. *Guidance on Forgoing Life-Sustaining Medical Treatment.* *Pediatrics.* 2017 Sep;140(3):e20171905. doi: 10.1542/peds.2017-1905.
 22. *Varkey B.* Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice. *Med Princ Pract.* 2021;30(1):17–28. doi: 10.1159/000509119.
 23. *Ciruzzi MS.* To believe or not to believe: is that the question? *Arch Argent Pediatr.* 2018 Oct 1;116(5):365-7. doi: 10.5546/aap.2018.eng.365.
 24. *Tolstanov O, Krut A, Dmitrenko I, Gorachuk V.* Problems of regulating the quality of medical care in Ukraine and the main directions of their solution. *Med. perspekt.* 2022 Mar;30;27(1):166-73. doi: 10.26641/2307-0404.2022.1.254468.
 25. *Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al.* 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-83. doi: 10.1002/art.41773.
 26. *Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753-79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015.
 27. *Feldman SR, Huang WW.* Steroid phobia isn't reduced by improving patients' knowledge of topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec;83(6):e403-e404. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.011.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article**Hayder Abdulateef Zghair Nassir¹, Laith Falah Hassan²**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.03

Risk of acute kidney injury in elective percutaneous coronary intervention: A comparative study of radial and femoral access

¹Department of Medicine, College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

²Al-Karkh Health Directorate, Yarmouk Teaching Hospital, Baghdad, Iraq

Citation:

Nassir HAZ, Hassan LF. Risk of acute kidney injury in elective percutaneous coronary intervention: A comparative study of radial and femoral access. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):18-26. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.03.

Abstract. *The impact of vascular access type, specifically transradial versus transfemoral, on the occurrence of acute kidney injury (AKI) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) remains uncertain. In this study, we aimed to compare the incidence of AKI between the two access groups.*

Methods. *This prospective observational study involved 164 adult patients undergoing elective PCI. Patients were categorized into transfemoral (n = 100) and transradial (n = 64) groups. Demographic data, including age, sex, body surface area, and preoperative glomerular filtration rate, as well as clinical information such as the presence of baseline ventricular dysfunction, diabetes mellitus, hypertension, postoperative blood loss, and transfusion volume, were recorded. Serum creatinine levels within the first 48-72 hours postoperatively were also documented.*

Results. *Out of 100 patients in the transfemoral group, 12 (12%) developed AKI compared with 2 patients out of 64 (3.13%) in the transradial group. In the logistic multivariate analysis, several independent risk factors for AKI in patients undergoing PCI were identified. These factors included age >55 years (OR 2.88, 95% CI 1.09; 11.97, p = 0.046), diabetes (OR 4.82, 95% CI 1.12; 31.65, p = 0.039), preprocedural creatinine levels > 0.85 mg/dL (OR 3.17, 95% CI 1.54; 17.96, p = 0.019), fluoroscopy time > 10 min (OR 6.55, 95% CI 1.65; 26.03, p = 0.008), Mehran score indicating a risk of contrast-induced nephropathy >8 (OR 4.23, 95% CI 1.25; 14.3, p = 0.020), and transfemoral access (OR 3.22, 95% CI 1.08; 18.54, p = 0.044).*

Conclusions. *Transradial access is associated with a significant independent reduction in the incidence of post-PCI AKI compared with transfemoral access. Age >55 years, diabetes, preprocedural creatinine > 0.85 mg/dL, fluoroscopy time > 10 min, Mehran score >8, and transfemoral access were identified as independent risk factors for AKI in patients undergoing PCI.*

Keywords: *elective percutaneous coronary intervention, radial access, femoral access, acute kidney injury.*

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

© H. A. Z. Nassir, L. F. Hassan, 2024.

Correspondence should be addressed to Hayder Abdulateef Zghair Nassir:
hayder.zghair@uobasrah.edu.iq

Article history:

Received December 05, 2023

Received in revised form
January 18, 2024

Accepted January 20, 2024



© Насір Х. А. З., Хассан Л. Ф., 2024.

УДК: 616.132.2–089.843:616-06:616.61-008.6-036.11

Хайдер Абдулатеф Згаір Насір¹, Лайт Фалах Хассан²

Ризик гострого пошкодження нирок у пацієнтів з плановим черезшкірним коронарним втручанням: порівняльне дослідження трансрадіального та трансфеморального доступу

¹Кафедра медицини, Медичний коледж, Університет Басри, Басра, Ірак
²Управління охорони здоров'я Аль-Карх, навчальна лікарня Ярмук, Багдад, Ірак

Резюме. Вплив судинного доступу, зокрема трансрадіального проти трансфеморального, на розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з плановим черезшкірним коронарним втручанням (ЧКВ), залишається невизначеним. У цьому дослідженні ми мали на меті порівняти захворюваність на ГПН між двома групами доступу.

Методи. У цьому проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 164 дорослих пацієнти, яким було виконано планове ЧКВ. Пацієнти були розділені на 2 групи: група трансфеморального ($n = 100$) та група трансрадіального ($n = 64$) доступу. Аналізували демографічні дані, включаючи вік, стать, площу поверхні тіла та передопераційну швидкість клубочкової фільтрації, а також клінічну інформацію, таку як наявність базової шлуночкової дисфункції, цукрового діабету, гіпертензії, післяопераційної крововтрати та обсягу трансфузії. Рівні сироваткового креатиніну протягом перших 48–72 годин після операції також були задокументовані.

Результати. ГПН розвинулось у 12/100 (12%) пацієнтів групи трансфеморального доступу та у 2/64 (3,13%) пацієнтів групи трансрадіального доступу. У логістичному багаточинному аналізі вік >55 років ($OR\ 2,88$; 95% $CI\ 1,09$; 11,97, $p = 0,046$), діабет ($OR\ 4,82$; 95% $CI\ 1,12$; 31,65, $p = 0,039$), рівень креатиніну до процедури $> 0,85$ мг/дл ($VШ\ 3,17$; 95% $DI\ 1,54$; 17,96, $p = 0,019$), час флюорографії > 10 хв ($VШ\ 6,55$; 95% $DI\ 1,65$; 26,03, $p = 0,008$), ризик контраст-індукованої нефропатії за шкалою Мехрана >8 ($VШ\ 4,23$; 95% $DI\ 1,25$; 14,3, $p = 0,020$) і трансфеморальний доступ ($OR\ 3,22$; 95% $DI\ 1,08$; 18,54, $p = 0,044$) були ідентифіковані як незалежні фактори ризику ГПН у пацієнтів з плановим ЧКВ.

Висновки. Трансрадіальний доступ асоціюється зі статистично значущим зниженням частоти ГПН після ЧКВ порівняно з трансфеморальним доступом. Вік понад 55 років, цукровий діабет, рівень креатиніну $>0,85$ мг/дл перед процедурою, час флюорографії >10 хв, ризик контраст-індукованої нефропатії за шкалою Мехрана >8 і трансфеморальний доступ були визначені як незалежні фактори ризику ГПН у пацієнтів, які перенесли ЧКВ.

Ключові слова: планове черезшкірне коронарне втручання, трансрадіальний доступ, трансфеморальний доступ, гостре пошкодження нирок.

Introduction. Morbidity, and mortality from ischemic heart disease (IHD) rank first in the current noninfectious diseases [1]. With the advent of the era of medical reperfusion, percutaneous coronary intervention (PCI) has been an effective treatment among patients with IHD. Acute kidney injury (AKI) is one of the common complications after PCI. A large-sample retrospective cohort study showed that the incidence of AKI after PCI was 9%. In PCI patients with AKI, the length of hospital stay was prolonged, the survival rate decreased, and the incidence of cardiovascular events and end-stage renal diseases (ESRD) also increased [2]. It has been reported that even mild deterioration of renal function after PCI that does not

meet the criteria for AKI was associated with increased long-term mortality [3].

Studies have shown that one of the important causes of AKI after PCI is the nephrotoxicity of iodine contrast agents [2]. It is reported that the incidence of contrast agent-induced AKI is as high as 10–30%, which has become the third major inducement of iatrogenic AKI [4]. The pathogenesis of contrast-induced nephropathy (CIN) is complex and has not been fully elucidated.

The main mechanisms known include direct damage of contrast media (CM) to renal tubular epithelial cells, ischemia and hypoxia of renal medulla, release of oxygen free radicals, and inflammatory response [5]. Contrast media can decrease the activity of renal tubular epithelial cells by activating a series of ion channels, and activate a variety of apoptosis pathways to induce apoptosis of renal tubular epithelial cells [6]; the use of CM causes transient increase and then continuous decrease of renal blood flow, resulting in insufficient medullary perfusion. The osmotic diuretic effect of contrast agents leads to a decrease in blood circulation and the aggravation of renal ischemia. Furthermore,

Hayder Abdulateef Zghair Nassir

hayder.zghair@uobasrah.edu.iq

contrast agents may increase the pressure and liquid viscosity in renal tubules, and then lead to high quantity oxygen consumption of renal tubules. It also aggravates the ischemia and hypoxia of the medulla by renal vasoconstriction on account of reducing the production of nitric oxide (NO) [7].

The cardiac function may deteriorate in patients with IHD, manifesting as heart failure. The process of kidney injury caused by heart failure is consistent with the manifestations of type I cardiorenal syndrome. The incidence of renal dysfunction in patients with acute and chronic heart failure was 23% and 25%, respectively [8]. The decrease in cardiac output caused by IHD leads to the insufficiency of renal artery perfusion, the increase of renal vein pressure, and the decrease in glomerular filtration rate (GFR), which eventually causes kidney injury [9]. With the neurohumoral feedback systems, as sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are overactivated, which can cause vasoconstriction and further kidney injury [10]. Also, ACS patients usually suffer from defects in the regulation of apoptosis and inflammatory pathway activation during the onset of the disease, and the overactivation of monocytes and the direct effect of pro-inflammatory factors can also cause renal tissue injury [11].

IHD patients suffer from obvious atherosclerosis. Cholesterol crystals in the plaques released into blood circulation may lead to embolism of multiple arterioles (including renal arterioles) when atherosclerotic plaques rupture. Meanwhile, platelets are activated by substances released from the vascular wall cells and secrete pro-inflammatory chemokines and cytokines, which participate in vascular inflammation, thus aggravating the disease [12].

Cholesterol crystal embolization can cause damage to renal parenchyma in a short period of time when multiple tiny blood vessels of the kidney are involved. The pathogenesis includes cholesterol embolism and inflammatory reaction, which later turn into megakaryocytes and then phagocytize cholesterol crystals. At the same time, thrombosis occurs in the microvasculature followed by angiointimal hyperplasia, and subsequently develops into vascular fibrosis, which eventually results in complete occlusion of the vascular lumens [13-16].

Transradial access (TRA) is the preferred choice for patients at a heightened risk of complications associated with femoral vascular access. Such high-risk patients encompass those with morbid obesity, severe lower extremity peripheral vascular disease, abdominal aortic aneurysm with thrombus, individuals on anticoagulation therapy, those unable to lie flat, and patients with bleeding diathesis [17]. While TRA has been increasingly adopted for PCI due to its association with reduced bleeding and vascular complications, its impact on AKI remains less clear. Retrospective analyses, including a large-scale study of over 80,000 patients, have suggested that TRA may confer a lower risk of AKI compared to transfemoral access (TFA), even

after adjusting for periprocedural bleeding (OR 0.76, $P=0.03$) [18]. Similarly, in high-risk patients undergoing primary PCI for ST-elevation myocardial infarction (STEMI) at high-volume centers, TFA was linked to a higher incidence of AKI (OR 1.65; CI [1.084-2.524]; $p=0.02$) [19]. Furthermore, a prospective study indicated a trend toward reduced AKI with TRA [20]. Despite these findings, there remains a knowledge gap regarding the definitive impact of vascular access on AKI incidence in the PCI patient population, particularly when considering various patient risk profiles and procedural contexts.

The present study aims to address this gap by comparing the effects of TRA versus TFA vascular access on the development of AKI in patients undergoing PCI.

Patients and methods. Study Design and Setting. This was a prospective observational study including 164 consecutive adult patients undergoing PCI in Ibn Albaitar Center, Iraqi Center for Heart Disease, Baghdad Cardiac Center, and Al Najaf Cardiac Center. Patients were categorized according to vascular access into TFA ($n = 100$) and TRA ($n = 64$) groups. The study protocol was approved by the Iraqi Council of Medical Specializations. Prior to data collection, explicit consent was obtained from each participant after providing a comprehensive explanation of the study's objectives. Each patient was afforded the unrestricted option to withdraw at any point. The study ensured strict confidentiality of all data, assuring participants that the information would solely be utilized for research purposes.

Inclusion criteria: all adult consecutive patients undergoing non-emergency PCI. **Exclusion criteria:** patients with left ventricular ejection fraction (EF) less than 50%, those undergoing complex PCI, and individuals requiring emergency operations.

Data Collection. Demographic information includes age, sex, height, weight, and body surface area. Investigations involve preoperative glomerular filtration rate (GFR) and serum creatinine. Clinical data encompass the presence of baseline ventricular dysfunction (ejection fraction <50%), diabetes mellitus, peripheral vascular disease, hypertension, postoperative blood loss, and transfusion volume requirements. Serum creatinine levels 48-72 hours postoperatively will also be recorded. The Cath Lab systems utilized are from Philips and Siemens.

Endpoints and follow-up period. The main outcomes assessed in the study included AKI, characterized by a rise in serum creatinine exceeding 25% or an increase of 0.5 mg from baseline within 48-72 hours postoperatively, kidney failure necessitating the initiation of dialysis, and overall hospital mortality. We closely monitored patients for three months post-procedure, and no significant complications were observed, as all patients were categorized as Type A lesions, irrespective of radial or femoral access. The patient's disposition after the PCI procedure is outlined as follows:

- Cases discharged on the day of the procedure with no complications (n=88).
- Cases were kept under observation for 2 days before discharge with no complications (n=76).

Post-procedural care involved a comprehensive reassessment and evaluation, including complete blood count (CBC), renal function tests (RFT), thyroid function tests (TFT), liver function tests (LFT), GFR, troponin, abdominal ultrasound, and chest x-ray. No cases required readmission. Follow-up was conducted regularly, either weekly or monthly as needed, at both the private outpatient clinic and the Ibn Albaitar Center, Iraqi Center for Heart Disease, Baghdad Cardiac Center, and Al Najaf Cardiac Center.

All discharged cases exhibited no minor or major complications during follow-up post-PCI. Renal indices were monitored, and there were no reported cases of microvascular obstruction. The administration of a low osmolar iodinated contrast agent, specifically iopromide (Ultravist 370), was uniform at 100-150 ml per patient, ensuring consistency in care.

Statistical analysis. All data were recorded using Microsoft Excel and analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 24.0. Continuous variables were presented as mean and standard

deviation ($M \pm SD$) and assessed with an independent t-test, while categorical variables were expressed as frequency and percentage and analyzed using the Chi-square test. Logistic regression analysis was conducted through a multivariate model to identify factors significantly associated with AKI, building upon the findings of the univariate model. This analysis yielded odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI). A p-value equal to or less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. Baseline characteristics of the patients.

The mean age of the patients in the TRA group was higher than that of the TFA group ($p = 0.016$). However, both groups were comparable in terms of sex, body weight, and smoking status with no significant differences. In contrast, patients in the TFA group demonstrated lower BMI than those in the TRA group ($p = 0.019$). Diabetes and hypertension were very common comorbidities in both groups. Although DM was more common among patients in the TFA than the TRA groups (74% vs. 67.19%), the difference was not significant. The mean level of creatinine was slightly higher in the TFA group than TRA group with no significant differences. Preprocedural Hb concentration was very close between the two groups with no significant difference (Table 1).

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the study population

Variables	Transfemoral Group (n=100)	Transradial Group (n=64)	p-value
Age (years)	54.35±9.44	58.07±9.53	0.016
Sex			
Male	79 (79%)	49 (76.56%)	0.623
Female	21 (21%)	15 (23.44%)	
Body mass (kg)	74.47±13.83	78.45±13.95	0.076
BMI (k/m ²)	26.14 ± 3.8	27.98 ± 4.64	0.019
Smoking			
Never	89 (89%)	52 (81.25%)	0.163
Ex/current	11 (11%)	12 (18.75%)	
Comorbidity			
DM	74 (74%)	43 (67.19%)	0.482
HTN	55 (55%)	33 (51.56%)	0.667
Creatinine (mg/dL)	0.90 ± 0.23	0.81±0.22	0.205
Hb (g/dL)	13.34±1.64	13.51±1.65	0.535

Abbreviations: BMI; body mass index, DM; diabetes mellitus, Hb; hemoglobin, HTN; hypertension.

Procedural characteristics of the patients. Both groups were comparable regarding the frequency of cardiogenic shock with no significant differences.

However, the mean fluoroscopy time in the TRA group was significantly higher than in the TFA group (Table 2).

Table 2

Procedural characteristics of the included patients

Features	Transfemoral Group (n=100)	Transradial Group (n=64)	p-value
Cardiogenic shock			
No	93 (93%)	60 (93.75%)	0.851
Yes	7 (7%)	4 (6.25%)	
Fluoroscopy time (min)	8.59±3.88	10.62±5.3	0.011
Contrast volume (ml3)	141.35±54.38	163.54±52.15	0.009
Mehran Score	8.39±3.1	7.17±2.1	0.071

Moreover, the TRA group had a significantly higher contrast volume compared with the TRA group. Finally, the mean Mehran score in TFA and TRA was 8.39 ± 3.1 and 7.17 ± 2.1 , respectively with no significant difference.

Post-PCI AKI incidence and its association with Baseline patient characteristics. Out of 100 patients

in the TFA group, 12 (12%) developed AKI compared with 2 patients out of 64 (3.13%) in the TRA group. Statistically, there was a significant difference between TFA and TRA in the incidence of AKI. Patients in both groups were categorized into two categories: with and without AKI (Table 3).

Table 3

Association of the patient's baseline characteristics with the development of post-PCI AKI

Variables	Patients without AKI (n=150)	Patients with AKI (n=14)	p-value
Age (years)	55.85±9.2	62.23±12.47	0.022
Gender			0.997
Male	117 (78%)	11 (78.57%)	
Female	32 (22%)	3 (21.43%)	
Body mass (kg)	75.18±13.84	77.19±14.0	0.386
BMI (k/m ²)	27.36±4.32	26.33±5.41	0.405
Smoking			0.977
Never	129 (86%)	12 (85.71%)	
Ex/current	21 (14%)	2 (14.29%)	
Comorbidity			0.013
DM	103 (68.67%)	14 (100%)	
HTN	78 (52%)	10 (71.43%)	0.163
Creatinine (mg/dL)	0.85±0.23	1.04±0.22	0.004
Hb (g/dL)	13.48±1.64	12.76±1.54	0.120

Abbreviations: BMI; body mass index, DM; diabetes mellitus, Hb; hemoglobin, HTN; hypertension.

As presented in Table 3, the patients with AKI were younger and had a higher prevalence of diabetes and serum creatinine levels compared with the patients without AKI.

Risk factors for post-PCI AKI development. Firstly, we compared the procedural characteristics

studied between the patients with and without AKI. Two procedural characteristics were found to be significantly associated with the development of post-PCI AKI: the fluoroscopy time and the Mehran score (Table 4).

Table 4

Association of procedural characteristics with development of post-PCI AKI

Characteristics	Patients without AKI (n=150)	Patients with AKI (n=14)	p-value
Cardiogenic shock			
No	140 (93.33%)	13 (92.86%)	0.946
Yes	10 (6.67%)	1 (7.14%)	
Fluoroscopy time, (min)	9.52±4.5	12.95±6.82	0.010
Contrast volume (mL3)	154.24±54.11 50-	160±54.35	0.704
Mehran Score	7.75±2.6	10.57±4.0	<0.001

Abbreviation: AKI; acute kidney injury.

Secondly, a logistic regression analysis was conducted to assess whether the type of vascular access serves as an independent risk factor for the development of AKI in patients undergoing PCI, irrespective of other confounding variables. All baseline and pro-

cedural factors that exhibited significant associations with AKI were included. Numeric variables were categorized into two groups using appropriate cutoff values. The results of the multivariate model are presented in Table 5.

Table 5

Risk factors for post-PCI AKI development in the multivariate logistic regression analysis

Variables	Patients without AKI (n=150)	Patients with AKI (n=14)	p-value	OR(95%CI)
Age, (years)				
≤55	77 (51.33%)	3 (21.43%)	0.046	1.0
>55	73 (48.67%)	11 (78.57%)		
DM				
No	47 (31.33%)	0	0.039	1.0
Yes	103 (68.67%)	14 (100%)		
Creatinine (mg/dL)				
≤0.85	84 (56%)	2 (14.29%)	0.019	1.0
>0.85	66 (44%)	12 (85.71%)		
Fluoroscopy time, (minute)				
≤10	98 (65.33%)	3 (21.43%)	0.008	1.0
>10	52 (34.67%)	11 (78.57%)		
Mehran Score				
≤8	98 (65.33%)	4 (28.57%)	0.020	1.0
>8	52 (34.67%)	10 (71.43%)		
Vascular access				
Transradial	62 (41.33%)	2 (14.29%)	0.044	1.0
Transfemoral	88 (58.67%)	12 (85.71%)		

Abbreviations: AKI; acute kidney injury, CI; confidence interval, DM; diabetes mellitus, OR; odds ratio.

As shown in Table 5, age >55 years, diabetes, preprocedural creatinine > 0.85 mg/dL, fluoroscopy time > 10 min, Mehran score >8, and transfemoral access were identified as independent risk factors for the development of AKI following PCI.

Discussion. Over 60 years back radial arterial access was described, but it was not favored due to equipment and technical limitations. Then, successful interventional procedures through the radial route were introduced. Since then, transradial catheterization has gained widespread adoption in many parts of the world [21]. In the present study, patients in the TFA group had significantly older ages and lower BMIs than those in the TRA group. This is almost in agreement with an American study including 7,529 patients, 5,353 (71%) in the TFA group and 2,176 (29%) in the TRA group [22]. Patients in the TFA Group were older than those in the TRA group. This difference may arise from operator selection bias, where operators tend to opt for radial access when performing coronary angiography on older and heavier patients [22].

Furthermore, patients in the TRA group had significantly higher fluoroscopy time and contrast volume (10.62±5.3 min and 163.54±52.15 ml, respectively than TFA group (8.59±3.88 min and 141.35±54.38 ml, respectively). These results are in accordance with a Pakistani study including 1016 adult patients undergoing PCI [23]. The mean fluoroscopy time in the TRA group was 6.3±3.0 min compared with 4.0±2.9 ml in the TFA group, while the median contrast volume was 221 ml and 81 ml in the TRA and TFA groups, respectively. This observation mainly referred to the complexity of radial anatomy and the technical difficulties that a radial operator has to face while performing the transradial procedure [23].

The key finding in the present study was that 12% of patients in the TFA group developed AKI compared with 3.13% in the TRA group. This finding significantly extends previous work in this field. In fact, many previous studies have also demonstrated similar findings although with different rates of AKI in each group. Among 8404 patients enrolled in the MATRIX-Access trial [24] from 78 centers. AKI occurred in significantly fewer patients with TRA compared with TFA. AKI occurred in 15.4% with TRA and 17.4% with TFA ($p = 0.018$). A propensity-matched analysis of 17,714 patients who received urgent or elective PCI showed a 24% reduction in the risk of AKI, defined as an absolute increase in serum creatinine of >0.5 mg/dL in patients who underwent TRA compared with those who underwent TFA. In a STEMI population that underwent primary PCI, TFA compared with RA was associated with a 56% greater risk of AKI [25].

Pancholy et al. demonstrated that the primary endpoint of post-PCI AKI was significantly less frequent in the TRA group compared with the TFA Group (1.1% vs 2.4%, $p = 0.001$). TRA was independently associated with a lower incidence of post-PCI AKI (OR 0.57, 95% confidence interval 0.35 to 0.91, $p = 0.018$)

[26]. A comparison of the data of 21,479 patients in the radial group and 25,337 patients in the femoral group indicated a reduced incidence of AKI with the radial route [OR=0.66, 95% CI: 0.54-0.81, $p<0.0001$ [27]. However, several studies did not confirm such an association. A study randomly assigned 8404 patients with acute coronary syndrome, with or without STsegment elevation, to radial (4197) or femoral (4207) access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. Kidney failure was reported in 1.1 and 1.4% in radial and femoral access respectively with no significant difference [28]. In an Egyptian study, the incidence of AKI was 16.67% and 13.33% in TFA and TRA, respectively without statistically significant difference between the two approaches [29]. These variations between different studies could be attributed to several factors, the most important of which are the variation in the definition of AKI in different studies, variation in demographic characteristics of the patients, and variation in contrast volume and fluoroscopy time. Interestingly not all studies conducted a multivariate analysis or used propensity-matched methods, which implies the effects of some confounding factors.

According to multivariate analysis in the present study, besides vascular access, age >55 years, diabetes, preprocedural creatinine > 0.85 mg/dL, fluoroscopy time > 10 min, and Mehran score >8 were independent risk factors for the development of AKI following PCI. Several studies worldwide indicated the importance of these factors in the incidence of AKI post-PCI. In the Egyptian study [29], the authors noticed that there was a direct relation between the development of AKI and old age and the presence of diabetes. Also, AKI was strongly related to longer fluoroscopy time and the amount of contrast media. In a large cohort including 9512 patients undergoing PCI, Giacoppo et al. [30] found that patients who developed AKI had a higher prevalence of comorbidities. After multivariable analysis, established risk factors for AKI, diabetes mellitus, and increased contrast volume, were found to be independently associated with AKI.

Our study has several limitations that warrant acknowledgment. Firstly, the sample size is relatively small, limiting the generalizability of the results. Secondly, there was a lack of standardization in the type of contrast media used and the implementation of AKI preventive treatments across all patients. Additionally, the variability in Cath Lab Machine systems resulted in different radiation exposures, preventing the collection of consistent radiation doses for equivalent fluoroscopy times. Finally, the study did not include all possible confounders that could influence post-PCI AKI, which may affect the comprehensive understanding of the observed outcomes.

Conclusions. Transradial PCI access demonstrates a notable independent reduction in the incidence of post-PCI AKI compared with TFA. Independent risk factors for the development of post-PCI AKI include older age (>55 years), the presence of

diabetes, preprocedural creatinine > 0.85 mg/dL, fluoroscopy time > 10 min, and a Mehran score >8. Given that many risk factors for post-PCI AKI are nonmodifiable, the utilization of TRA offers operators an additional opportunity to mitigate the risk. The use of non-ionic low osmolar contrast media is recommended. Further studies with larger sample sizes and propensity-score-matched designs are advised for more robust and reliable results.

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

References:

- World Health Organization. [Internet]. Global status report on noncommunicable diseases, 2023. [accessed 2023 Nov 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/non-communicable-diseases>.
- Brown JR, Rezaee ME, Nichols EL, Marshall EJ, Siew ED, Matheny ME. Incidence and In-Hospital Mortality of Acute Kidney Injury (AKI) and Dialysis-Requiring AKI (AKI-D) After Cardiac Catheterization in the National Inpatient Sample. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002739. doi: 10.1161/JAHA.115.002739.
- Kanic V, Suran D, Vollrath M, Tapajner A, Kompara G. Influence of minor deterioration of renal function after PCI on outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2017;30(5):473-479. doi: 10.1111/joic.12407.
- Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views.* 2013;14(3):106-16. doi: 10.4103/1995-705X.125926.
- Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol.* 2017;6(3):86-99. doi: 10.5527/wjn.v6.i3.86.
- Andreucci M, Faga T, Russo D, Bertucci B, Tamburrini O, Pisani A, et al. Differential activation of signaling pathways by low-osmolar and iso-osmolar radiocontrast agents in human renal tubular cells. *J Cell Biochem.* 2014;115(2):281-9. doi: 10.1002/jcb.24662.
- Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, Perlewitz A, Nikitina T, Cantow K, et al. Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Apr 15;306(8):F864-72. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2013.
- Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. Worsening renal failure in patients with acute heart failure: the importance of cardiac biomarkers. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):416-427. doi: 10.1002/ehf2.12414.
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J.* 2017;69(2):255-265. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005.
- Matsushita K. Pathogenetic Pathways of Cardiorenal Syndrome and their Possible Therapeutic Implications. *Curr Pharm Des.* 2016;22(30):4629-4637. doi: 10.2174/1381612822666160510125057.
- Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):251-265. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
- Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:209-220. doi: 10.2147/VHRM.S175150.
- Ghanem F, Vodnala D, K Kalavakunta J, Durga S, Thormeier N, Subramaniam P, et al. Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features. *J Biomed Res.* 2017;31(2):82-94. doi: 10.7555/JBR.31.20160100.
- Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):687-698. doi: 10.4103/0971-9784.191578.
- Raso Vasquez AO, Kertai MD, Fontes ML. Postoperative thrombocytopenia: why you should consider antiplatelet therapy? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(1):61-66. doi: 10.1097/ACO.0000000000000551.
- Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(12):2787-2793. doi: 10.1681/ASN.2018070741.
- Anjum I, Khan MA, Aadil M, Faraz A, Farooqui M, Hashmi A. Transradial vs. Transfemoral Approach in Cardiac Catheterization: A Literature Review. *Cureus.* 2017;9(6):e1309. doi: 10.7759/cureus.1309.
- Kooiman J, Seth M, Dixon S, Wohns D, LaLonde T, Rao SV, et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous coronary interven-

- tions using radial versus femoral vascular access: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):190-8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000778.
19. Cortese B, Sciahbasi A, Sebik R, Rigattieri S, Alonzo A, Silva-Orrego P, et al. Comparison of risk of acute kidney injury after primary percutaneous coronary interventions with the transradial approach versus the transfemoral approach (from the PRIPITENA urban registry). *Am J Cardiol.* 2014;114(6):820-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.010.
 20. Damluji A, Cohen MG, Smairat R, Steckbeck R, Moscucci M, Gilchrist IC. The incidence of acute kidney injury after cardiac catheterization or PCI: a comparison of radial vs. femoral approach. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):595-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.092.
 21. Piers LH, Vink MA, Amoroso G. Transradial Approach in Primary Percutaneous Coronary Intervention: Lessons from a High-volume Centre. *Interv Cardiol.* 2016;11(2):88-92. doi: 10.15420/icr.2016:21:3.
 22. Pancholy MS, Skelding K, Scott T, Blankenship J, Pancholy SB. Effect of Access Site Choice on Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2141-2145. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.039.
 23. Farman MT, Khan NU, Sial JA, Saghir T, Rizvi SN, Zaman KS. Comparison of fluoroscopy time during coronary angiography and interventions by radial and femoral routes- can we decrease the fluoroscopy time with increased experience? An observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(7):607-12. doi: 10.5152/akd.2011.163.
 24. Valgimigli M, Gagnor A, Calabr P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2465-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
 25. Le May M, Wells G, So D, Chong AY, Dick A, Froeschl M, et al. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):126-134. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4852.
 26. Pancholy MS, Skelding K, Scott T, Blankenship J, Pancholy SB. Effect of Access Site Choice on Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2141-2145. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.039.
 27. Wang C, Chen W, Yu M, Yang P. Comparison of acute kidney injury with radial vs. femoral access for patients undergoing coronary catheterization: An updated meta-analysis of 46,816 patients. *Exp Ther Med.* 2020;20(5):42. doi: 10.3892/etm.2020.9170.
 28. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemel K, Xavier D, Widimsky P, et al; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011;377(9775):1409-20. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60404-2.
 29. Samy N, Ahmed A, Osama M. Contrast Induced Nephropathy after Radial or Femoral Access for Invasive Management of Acute Coronary Syndrome. *World J Cardiovasc Dis.* 2019;9:572-583. doi: 10.4236/wjcd.2019.98050.
 30. Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, Warren J, Bansilal S, Witzembichler B, et al. Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):e002475. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002475.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

L. Snisar¹, A. Rysyev², I. Poperechnyi², V. Filonov², T. Ostapenko³,
V. Marchenko³, V. Dzhur¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.04

Association between baseline intact parathyroid hormone levels, COVID-19 severity, and long-term outcomes in patients undergoing hemodialysis: A multicenter retrospective study

¹Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Kyiv, Ukraine

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

³Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Snisar L, Rysyev A, Poperechnyi I, Filonov V, Ostapenko T, Marchenko V, et al. Association between baseline intact parathyroid hormone levels, COVID-19 severity, and long-term outcomes in patients undergoing hemodialysis: A multicenter retrospective study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2024;1(81):27-34. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.04.

Abstract. *The COVID-19 pandemic poses unique challenges for vulnerable populations, including patients undergoing maintenance hemodialysis (HD). This study explores the relationship between baseline intact parathyroid hormone (iPTH) levels and COVID-19 severity, post-acute hospitalization, and mortality rates in HD patients.*

Methods. *A multicenter retrospective cohort study was conducted across multiple centers, encompassing 142 patients undergoing HD treatment in three regions of Ukraine. The study spanned from March 2020 to May 2022. Baseline iPTH levels, demographic characteristics, and relevant clinical indicators were systematically recorded. Key endpoints included the severity of COVID-19, post-acute hospitalization, and mortality rates.*

Results. *Of the initially eligible 165 patients, 23 were excluded, resulting in a final cohort of 142 patients. During the acute phase of COVID-19, distinct patterns emerged in terms of hospitalization rates, oxygen support requirements, and mortality. Lower iPTH levels were significantly associated with severe COVID-19-associated pneumonia ($p < 0.0001$). A 20-month follow-up revealed a significant association between serum iPTH concentration < 174 pg/mL and increased rates of post-acute COVID-19 hospitalization [HR 6.3 (95% CI 2.9; 13.7)] and all-cause mortality [HR 34.3 (95% CI 6.9; 74.5)].*

Conclusion. *This multicenter retrospective study suggests potential links between baseline iPTH levels and COVID-19 outcomes in patients undergoing HD. Serum iPTH concentration ≤ 174 pg/mL was significantly associated with increased post-acute hospitalization and mortality rate in our patient cohort. The findings emphasize the need for further research to elucidate underlying mechanisms and establish the prognostic value of iPTH in this specific patient population.*

Key words: COVID-19, intact parathyroid hormone, pneumonia, long-term outcomes, hospitalization, mortality.

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

© L. Snisar, A. Rysyev, Poperechnyi, V. Filonov, Ostapenko, V. Marchenko, V. Dzhur, 2024.

Correspondence should be addressed to Lyudmyla Snisar: l.snisar@nephrocenter.com

Article history:

Received November 05, 2023

Received in revised form
December 18, 2023

Accepted December 20, 2023



© Снісар Л., Рисєв А., Поперечний І., Філонов В., Остапенко Т., Марченко В., Джур В., 2024.

УДК: 616.61-085.38-073.27:[616.98:578.834]-06

Л. Снісар¹, А. Рисєв², І. Поперечний², В. Філонов², Т. Остапенко³, В. Марченко³, В. Джур¹

Взаємозв'язок між рівнем паратиреоїдного гормону крові та тяжкістю і віддаленими наслідками COVID-19 у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: багатоцентрове ретроспективне дослідження

¹Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Київ, Україна

²Медичний центр ТОВ «Лінк-Медитал», Одеса Україна

³Медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. Пандемія COVID-19 створює унікальні виклики для вразливих груп населення, включаючи пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД). У цьому дослідженні аналізувався взаємозв'язок між рівнем інтактного паратгормону (іПТГ), тяжкістю COVID-19, віддаленою госпіталізацією та смертністю ГД пацієнтів.

Методи. Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження проведено із залученням 142 пацієнтів з трьох регіонів України, які лікувались методом ГД з березня 2020 року по травень 2022 року. Аналізувались вихідні рівні іПТГ (до інфікування COVID-19), демографічні та клінічні характеристики хворих. Ключові кінцеві точки включали тяжкість COVID-19, необхідність госпіталізації після гострого періоду COVID-19 та рівень смертності.

Результати. Низькі рівні іПТГ статистично значущо асоціювались з тяжкістю COVID-19-асоційованої пневмонії та необхідністю кисневої підтримки під час гострої фази хвороби ($p < 0,0001$). Пацієнти з концентрацією іПТГ сироватки крові < 174 пг/мл мали достовірно вищий рівень госпіталізації [HR 6,3 (95% ДІ 2,9; 13,7)] і смертністю від усіх причин [HR 34,3 (95% ДІ 6,9; 74,5)] протягом 20 місяців спостереження після COVID-19.

Висновок. Це багатоцентрове ретроспективне дослідження свідчить про потенційний зв'язок між вихідним рівнем іПТГ і віддаленими клінічними наслідками COVID-19 у ГД пацієнтів. Концентрація іПТГ сироватки крові ≤ 174 пг/мл статистично значущо асоціюється зі збільшенням рівня госпіталізації та смертності в нашій когорті пацієнтів. Результати підкреслюють необхідність подальших досліджень для з'ясування механізмів, що лежать в основі та встановлення прогностичного значення іПТГ у цій когорті пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, інтактний паратгормон, пневмонія, віддалені результати, госпіталізація, смертність.

Introduction. The COVID-19 pandemic has posed unprecedented challenges to global healthcare systems, highlighting the intricate interplay between pre-existing health conditions and the severity of the viral infection [1]. Among those significantly affected are patients undergoing maintenance hemodialysis (HD), who are known to have a higher risk of severe disease and mortality due to their compromised immune systems and the presence of multiple comorbidities [2, 3]. Half of the infected patients necessitated hospitalization, with 24.5% being admitted to intensive care units and an overall mortality rate of 26.8% [4]. Another study reported a 35.7% mortality rate over 12 months, with a mere 11% of fatalities occurring during the initial admission [5]. These statistics underscore the imperative need for in-depth investigations into COVID-19 risk factors within the HD population.

The intersection of COVID-19 with chronic kidney disease and HD presents unique challenges and necessitates a deeper understanding of the factors that contribute to disease severity and outcomes in this vulnerable population. Emerging evidence suggests that parathyroid hormone (PTH) status, a critical regulator of calcium and phosphorus homeostasis, may play a pivotal role in influencing mortality in patients undergoing HD [6–8]. Some studies suggest that COVID-19 might affect the function of parathyroid glands, potentially leading to hypoparathyroidism [7, 9]. In addition, low serum levels of vitamin D, which is closely related to PTH function, have been associated with severe acute respiratory failure and poor prognosis in COVID-19 patients [10]. This suggests a potential link between mineral metabolism and the immune response to SARS-CoV-2.

In light of these observations, **our study aims** to explore the association between baseline intact PTH (iPTH) status, COVID-19 severity, post-acute hospitalization and mortality rates in patients undergoing HD. The rationale for focusing on iPTH is twofold: first, iPTH has known effects on immune function, which could influence the body's response to viral infections [11]; second, HD patients often exhibit dis-

Lyudmila Snisar

l.snisar@nephrocenter.com

ordered mineral metabolism, including alterations in iPTH levels, which could impact their susceptibility to and prognosis of COVID-19 [10].

Patients and Methods. We conducted a multi-center retrospective cohort study encompassing patients undergoing HD in three regions of Ukraine (Kyiv, Odesa, and Zaporizhzhia) during the period from March 2020 to May 2022. The study received approval from the Bioethics and Deontology Commission of the State University “Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine (Protocol No. 2 dated 04/06/2021). Due to the retrospective nature of the study, patients were not required to provide informed written consent.

The study included patients who met specific criteria, such as a documented history of COVID-19, a minimum duration of HD treatment for at least 3 months, an age exceeding 18 years, the absence of life-threatening comorbid conditions, and surgical parathyroidectomy before SARS-CoV-2 infection, and the availability of two serum iPTH levels within a year before the onset of infection. To ensure the validity of our findings, we excluded patients with temporary vascular access, diabetes, oncology, systemic disease, or those who had experienced major adverse cardiovascular events before contracting COVID-19. This was done to eliminate the potential impact of these comorbidities on both serum iPTH levels and the clinical outcomes of COVID-19.

All patients were routinely dialyzed three times a week, 4 h per session with bicarbonate-based dialysate, volumetric ultrafiltration control, single-use synthetic (polysulphone) dialyzers, and heparin as a standard anticoagulant. Dialysis prescription was guided by the goal of achieving a value of $Kt/V \geq 1.2$.

In addition to demographic characteristics, routine clinical and laboratory indicators (Kt/V , body mass index (BMI), hemoglobin, serum electrolytes, C-reactive protein (CRP), D-dimer, and chest computed tomography (CT) results of SARS-CoV-2-infected patients were recorded in an electronic database.

The study focused on several key endpoints: the severity of COVID-19, defined by CT findings indicating pulmonary involvement and the requirement for oxygen support, post-acute hospitalization for any reason, and mortality. The iPTH levels were collected at baseline (the mean of 2 last measurements dated before COVID-19 onset). COVID-19-associated pneumonia was estimated based on CT findings of pulmonary involvement and assessed using the following scoring system: 1 indicating less than 5% involvement, 2 indicating 5–25% involvement, 3 indicating 26–49% involvement, 4 indicating 50–75% involvement, and 5 indicating more than 75% involvement. The follow-up period after SARS-CoV-2 infection was 20 months, concluding either upon the occurrence of the specified event or the study’s termination on May 30, 2022.

Statistical analysis was conducted using the MedCalc® Statistical Software version 22.016 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, with consideration given to normal distribution verification using the Kolmogorov-Smirnov criterion. Data were presented as median and interquartile ranges [Me (Q25-Q75)], and comparisons were made using the Kruskal-Wallis test. The 2 test was employed to assess differences in frequencies among groups. The threshold value of iPTH for predicting the negative consequences of COVID-19 was determined using the Receiving Operation Characteristic (ROC) analysis. Furthermore, the association of baseline iPTH levels with long-term COVID-19 outcomes was assessed using Kaplan-Maier analysis and compared with the log-rank test.

Results. Out of the initially eligible 165 patients, 23 were excluded from the study. This exclusion included 18 patients with incomplete data and 5 patients who underwent transplantation during the follow-up period post-COVID-19. The final analysis included a cohort of 142 patients, ensuring a more homogeneous and comparable group for in-depth examination. A graphical representation of the study flow is shown in Figure 1.

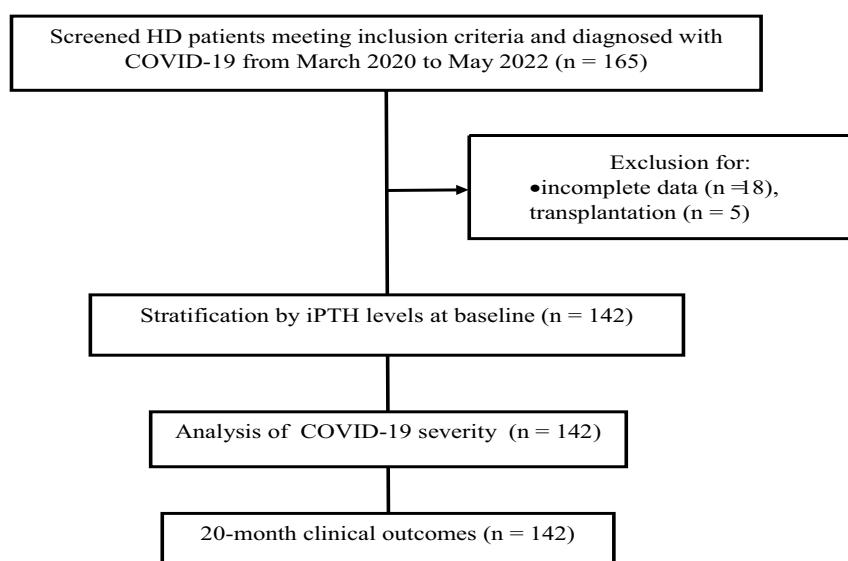


Fig. 1. STROBE flowchart: Participant selection and the study progression.

In our study cohort, the baseline serum iPTH levels ranged from 72.2 to 1030 pg/mL, with an average level of 338.5 (186.1-486.4) pg/mL. As shown in Table 1, HD patients in the lowest quartile (Q) of iPTH levels,

prior to contracting SARS-CoV-2, exhibited a shorter dialysis vintage and lower CRP concentrations compared to patients in the Q2 and Q3 groups.

Table 1

Baseline characteristics of the study participants stratified by iPTH levels

Indicator	Q 1 iPTH < 186.1 pg/mL (n = 37)	Q 2 iPTH 186.1-486.4 pg/mL (n = 80)	Q 3 iPTH > 486.4 pg/mL (n = 25)	p-value
Male sex, n (%)	17 (60.7%)	45 (54.9%)	19 (59.4%)	0.07
Age, years	58.5 (53-62)	57 (44.5-55)	56 (43.7-62)	0.43
HD vintage, months	40 (24-56) _{2,3}	43 (28-60)	48 (32-76)	0.01
Kt/V	1.3 (1.27-1.4)	1.3 (1.24-1.52)	1.3 (1.28-1.45)	0.74
BMI, kg/m ²	27.8 (23.4-29.8)	27.0 (23.7-30.1)	27.5 (23.8-30.9)	0.78
Hemoglobin, g/L	110 (91.2-120)	100 (90-110.5)	98 (89-111.3)	0.95
Systolic blood pressure, mmHg	130 (125-145)	130 (125-140)	135 (120-140)	0.88
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (80-95)	75 (70-95)	85 (70-95)	0.56
iPTH, pg/ml	110.2 (88.3-124.5) _{2,3}	327 (225-410) _{1,3}	709 (648-800) _{1,2}	<0.0001
Phosphorus, mmol/L	1.78 (1.58-2.01)	1.74 (1.57-2.11)	1.85 (1.68-2.13) ₂	0.03
Calcium, mmol/L	2.19 (2.11-2.24)	2.23 (2.18-2.32)	2.31 (2.18-2.35)	0.27
Cholesterol, mmol/L	4.3 (3.2-5.6)	4.8 (4.4-5.6)	4.7 (3.7-5.0)	0.18
CRP, mg/l	22.2 (15.7-33.4) _{2,3}	12.2 (7.97-16.1)	10.9 (5.9-18.6)	0.02

Abbreviations: BMI – body mass index, BP – blood pressure, CRP – C-reactive blood protein, HD – hemodialysis, iPTH – intact parathyroid hormone, Kt/V – urea clearance.

During the acute phase of COVID-19, 108 (76%) patients did not require oxygen support, 40 (28.2%) were hospitalized, 34 (24%) patients required oxygen supplementation, and 17 (12%) passed away during the period of observation. The chest CT findings in all HD

patients were scored from 2 to 4 for pulmonary involvement. The baseline iPTH level was significantly lower in patients with severe COVID-19-associated pneumonia compared with those with mild and moderate pneumonia scores (Fig. 2).

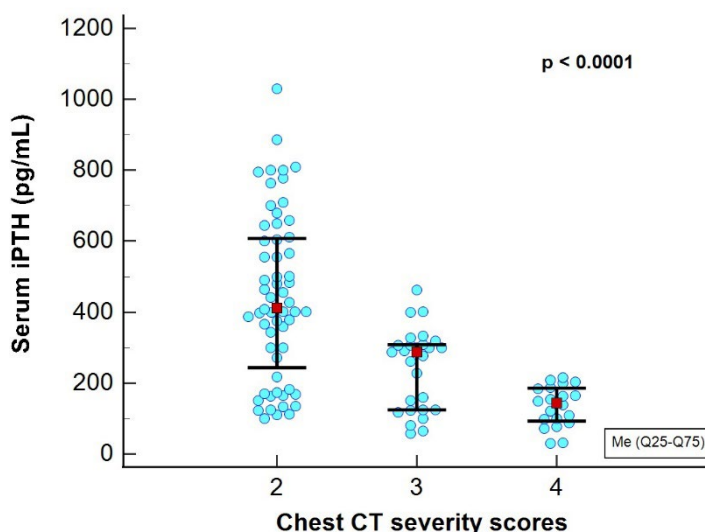


Fig. 2. Serum iPTH levels according to the chest CT severity scores in the COVID-19-infected HD patients (Kruskal-Wallis test).

During the follow-up period, 43 (30.3%) patients who survived acute COVID-19 required hospitalization and 8 (5.6%) died. The long-term mortality rate

was significantly associated with the severity of acute COVID-19 and baseline serum iPTH levels (Fig. 3).

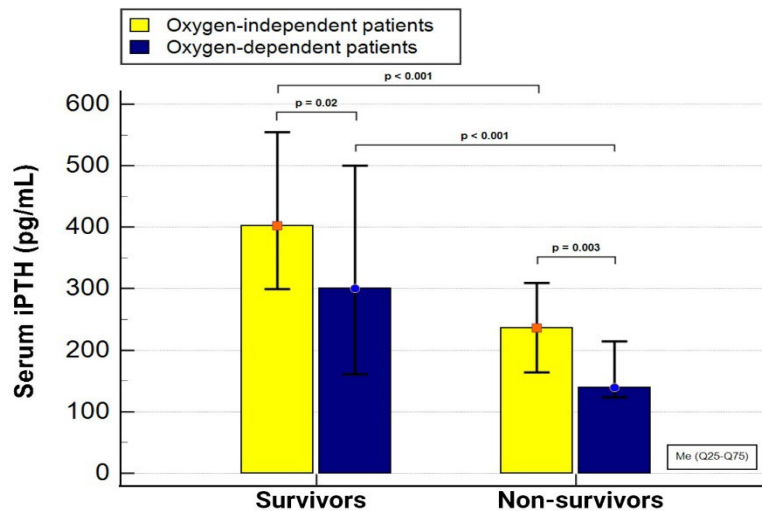


Fig. 3. Serum iPTH levels in patients undergoing HD stratified by COVID-19 outcomes.

The ROC analysis revealed that the most appropriate cut-off point for baseline iPTH concentration as a predictor for post-acute hospitalization in HD patients was ≤ 174 pg/mL with a sensitivity of 74.5 % and specificity of 82.1 %. The area under the ROC curve was 0.78 (95% CI 0.71; 0.85), $p < 0.0001$ (Fig. 4).

The Kaplan-Meier analysis, utilizing iPTH levels based on ROC analysis findings, revealed a significant association between serum iPTH concentration < 174 pg/mL and increased rates of post-acute COVID-19 hospitalization (Fig. 5) and all-cause mortality (Fig. 6).

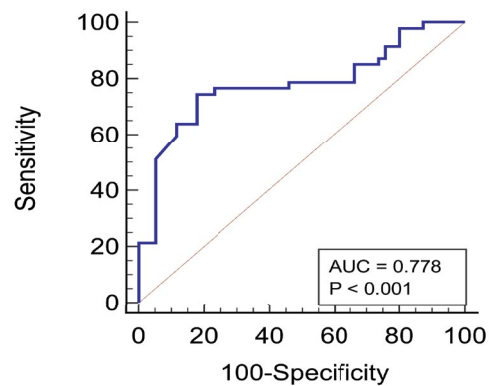


Fig. 4. ROC curve for predicting post-acute COVID-19 hospitalization in patients undergoing HD.

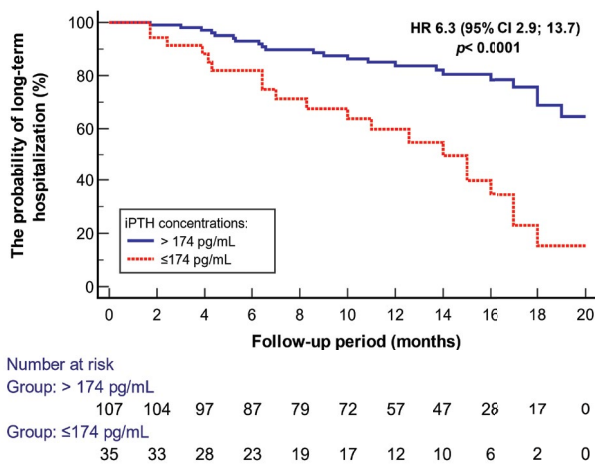


Fig. 5. Probability of long-term hospitalization in survivors of acute COVID-19 among patients undergoing HD.

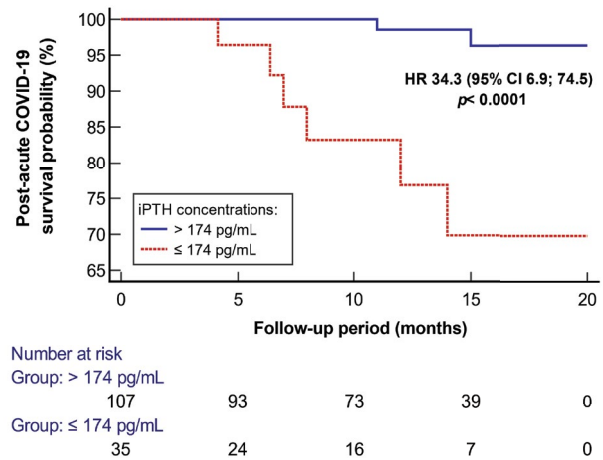


Fig. 6. Post-acute survival probability in patients undergoing HD.

Discussion. Our study aimed to investigate the relationship between baseline serum iPTH levels and the severity and outcomes of COVID-19 in patients undergoing HD. The results revealed several key findings that have implications for the management of HD patients during the COVID-19 pandemic. We observed that HD patients with lower iPTH levels before contracting SARS-CoV-2 exhibited higher CRP concentrations compared to patients with Q2 and Q3 iPTH level groups. This is consistent with previous research that has suggested a link between low serum PTH levels and markers of protein-energy wasting and inflammation in dialysis patients [12]. In fact, proinflammatory cytokines such as interleukin-1 beta and interleukin-6 have been shown to inhibit PTH secretion [12, 13].

The association between lower baseline iPTH levels and severe COVID-19-associated pneumonia is an intriguing finding that emerged from our study. One possible explanation could be related to the role of iPTH in immune function. PTH receptors are located in circulating human lymphocytes and act as immunoregulatory factors [14]. Lower iPTH levels could potentially lead to impaired immune responses, making patients more susceptible to severe infections, including COVID-19-associated pneumonia. Another potential explanation could be related to the association between low iPTH levels and chronic inflammation [13]. Chronic inflammation can exacerbate the severity of COVID-19, potentially explaining why patients with lower iPTH levels experienced more severe pneumonia. A further hypothesis is related to the role of PTH in calcium metabolism. COVID-19 patients have been observed to have hypocalcemia, and imbalances in vitamin D and PTH levels may contribute to this [15, 16]. As calcium is essential for various cellular processes, including immune responses, abnormal calcium levels due to altered PTH secretion could potentially influence the severity of COVID-19. Nonetheless, the relationship between PTH levels and pulmonary function is complex and not fully understood. A study published in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey found that higher PTH levels were associated with decreased pulmonary function and increased mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [17]. However, the study did not find an association between lower PTH levels and poor pulmonary function. Contrary, another study found that PTH levels were significantly lower in COPD patients compared with controls [18]. The data on the association between PTH levels and COVID-19-associated pneumonia are also scarce and limited to case reports [19] or theoretical [9] studies in the general population. Further research is needed to confirm this association and to explore the potential mechanisms underlying it.

Lastly, we found that the long-term hospitalization and mortality rates were significantly associated with the severity of acute COVID-19 and baseline serum iPTH levels. Specifically, the Kaplan-Meier analysis revealed a significant association between serum

iPTH concentration < 174 pg/mL and increased rates of post-acute COVID-19 hospitalization and all-cause mortality. This finding underscores the potential prognostic value of baseline iPTH levels in predicting the outcomes of COVID-19 in HD patients. Notably, there is a gap in the literature with no direct studies analyzing the impact of iPTH levels on long-term hospitalization and mortality in the HD cohort. However, some studies indirectly confirm our findings. It has been demonstrated that both very low and high serum iPTH concentrations may be associated with increased all-cause [7, 8] and infection-related mortality in dialysis patients [14]. Low iPTH levels in HD patients can lead to low bone turnover and formation. This reduction in bone activity diminishes the capacity to regulate circulating calcium and phosphorus levels, potentially making patients more susceptible to arterial vascular calcification and increased mortality rate [20]. Interestingly, the overall trend observed in serum phosphate levels mirrored that of iPTH, demonstrating a U-shaped pattern in the adjusted relative risk estimates [20]. In turn, several studies have shown that imbalances in calcium and phosphate metabolism can be associated with worse outcomes in COVID-19 patients. For instance, hypocalcemia, which can be associated with low iPTH levels, has been identified as an independent risk factor for long-term hospitalization in COVID-19 patients [21]. Hypophosphatemia has been associated with severe lung injuries in COVID-19 patients, resulting in increased hospitalization and mortality risk in the general population of COVID-19 patients [22–24].

Our study has several limitations that should be acknowledged. Firstly, the retrospective nature of the design introduces inherent biases and impedes the establishment of causal relationships. The exclusion criteria, such as the omission of patients with specific comorbidities, may lead to selection bias, limiting the generalizability of results to a broader hemodialysis population. Moreover, the study cohort's limited size may compromise statistical power and generalizability. Additionally, relying on two baseline iPTH measurements within a year before COVID-19 onset may not fully capture dynamic changes in iPTH levels over time. Lastly, the study lacks detailed information on the specific treatment protocols followed for COVID-19, including variations in medication regimens, which could impact outcomes.

Conclusions. In conclusion, our study suggests that low baseline serum iPTH levels might be associated with the severity and adverse long-term COVID-19 outcomes in patients undergoing HD. Serum iPTH concentration ≤ 174 pg/mL was significantly associated with increased post-acute hospitalization and mortality rate in our patient cohort. These findings could have important implications for the management of these patients during the COVID-19 pandemic. However, further research is needed to confirm our findings and to explore the potential mechanisms underlying the observed associations.

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

Funding source. This study was carried out in scientific collaboration with the State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” as part of the institute’s research project titled “Exploring the Mechanisms of Development and Identifying Therapeutic Targets for Post-COVID Syndrome in Dialysis Patients” (National Study Registration Number 0122U000144). The authors declare that they did not receive any financial support from any organization for the submitted paper.

Data availability. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors’ contribution.

L. Snisar: conceptualization, data analysis, and manuscript writing;

A. Rysyev: data collection and statistical processing;

I. Poperechnyi: data collection;

V. Filonov: data collection;

T. Ostapenko: data analysis and manuscript reviewing;

V. Marchenko: data collection;

V. Dzhur: data collection.

References:

1. Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med.* 2022;12(8):1295. doi: 10.3390/jpm12081295.
2. Katagiri D, Kikuchi K. The Impact and Treatment of COVID-19 in Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2023;12(3):838. doi: 10.3390/jcm12030838.
3. Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, et al. High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):22-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.
4. Ahmed N, Khderat AH, Sarsour A, Taher A, Hammoudi A, Hamdan Z, et al. The vulnerability of maintenance dialysis patients with COVID-19: mortality and risk factors from a developing country. *Ann Med.* 2022;54(1):1511-1519. doi: 10.1080/07853890.2022.2075914.
5. Demiray A, Kanbay A, Kanbay M. Long-term effect of COVID-19 infection on hemodialysis patients: Should we follow hemodialysis patients more closely? *Clin Kidney J.* 2021 Dec 9;15(3):369-371. doi: 10.1093/ckj/sfab265.
6. Zhou X, Guo Y, Luo Y. The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the incident hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2021;43(1):599-605. doi: 10.1080/0886022X.2021.1903927.
7. Al Salmi I, Bieber B, Al Rukhaimi M, AlSahow A, Shaheen F, Al-Ghamdi SMG, et al. Parathyroid Hormone Serum Levels and Mortality among Hemodialysis Patients in the Gulf Cooperation Council Countries: Results from the DOPPS (2012-2018). *Kidney360.* 2020;1(10):1083-1090. doi: 10.34067/KID.0000772020.
8. Yu Y, Diao Z, Wang Y, Zhou P, Ding R, Liu W. Hemodialysis patients with low serum parathyroid hormone levels have a poorer prognosis than those with secondary hyperparathyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820958322. doi: 10.1177/2042018820958322.
9. Abobaker A, Alzwi A. The effect of COVID-19 on parathyroid glands. *J Infect Public Health.* 2021;14(6):724-725. doi: 10.1016/j.jiph.2021.04.002.
10. Arenas Jimenez MD, González-Parra E, Riera M, Rincón Bello A, López-Herradón A, Cao H, et al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, the Effect of Paricalcitol or Calcimimetics. *Nutrients.* 2021;13(8):2559. doi: 10.3390/nu13082559.
11. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, Schuller-Levis G, Park E, Smith M, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:418695. doi: 10.1155/2010/418695.
12. Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):100-4. doi: 10.1053/j.jrn.2010.10.006.
13. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):84-92. doi: 10.1159/000368940.
14. Hong YA, Kim JH, Kim YK, Chang YK, Park CW, Kim SY, et al. Low parathyroid hormone level predicts infection-related mortality in incident dialysis patients: a prospective cohort study. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):160-170. doi: 10.3904/kjim.2018.264.
15. di Filippo L, Allora A, Locatelli M, Rovere Querini P, Frara S, Banfi G, Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response. *Endocrine.* 2021;74(2):219-225. doi: 10.1007/s12020-021-02882-z.

16. Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11287-11295. doi: 10.18632/aging.103526.
17. Park JH, Park HK, Jung H, Lee SS, Koo HK. Parathyroid Hormone as a Novel Biomarker for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138482. doi: 10.1371/journal.pone.0138482.
18. Stroda A, Brandenburg V, Daher A, Cornelissen C, Goettsch C, Keszei A, Dreher M. Serum phosphate and phosphate-regulatory hormones in COPD patients. *Respir Res*. 2018;19(1):183. doi: 10.1186/s12931-018-0889-6.
19. Georgakopoulou VE, Avramopoulos P, Papalexis P, Bitsani A, Damaskos C, Garmpi A, et al. COVID-19 induced hypoparathyroidism: A case report. *Exp Ther Med*. 2022;23(5):346. doi: 10.3892/etm.2022.11276.
20. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al; ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219.
21. Alemzadeh E, Alemzadeh E, Ziaee M, Abedi A, Salehiniya H. The effect of low serum calcium level on the severity and mortality of Covid patients: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1219-1228. doi: 10.1002/iid3.528.
22. Fakhrolmobasheri M, Vakhshoori M, Heidarpour M, Najimi A, Mozafari AM, Rezvanian H. Hypophosphatemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Complications, and Considerations: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1468786. doi: 10.1155/2022/1468786.
23. Wozniak H, Dos Santos Rocha A, Beckmann TS, Larpin C, Buetti N, Quintard H, et al. Hypophosphatemia on ICU Admission Is Associated with an Increased Length of Stay in the ICU and Time under Mechanical Ventilation. *J Clin Med*. 2022;11(3):581. doi: 10.3390/jcm11030581.
24. van Kempen TATG, Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(1):E2-E6. doi: 10.1152/ajpendo.00474.2020.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;**eISSN 2616-7352****Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>****Original Papers****L.O. Zub, B.V. Horban, V.T. Kulachek**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05

The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- β 1 and VEGF levels

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Citation:

Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- β 1 and VEGF levels. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05.

Abstract. Recent data reveal delayed pathological kidney changes occurring 8-12 months post-moderate COVID-19, often detected for the first time. While severe COVID-19 leads to interstitial and subsequent glomerular lesions, the predominant changes in moderate cases remain elusive. This study aimed to investigate the potential association between moderate COVID-19 and the manifestation of glomerulonephritis (GN).

Methods. This cross-sectional study included 25 patients with stage 1-2 GN and a history of moderate COVID-19 8-12 months before the onset of GN, 27 individuals without GN who experienced COVID-19, and 20 healthy subjects without a history of COVID-19. Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in blood and urine were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Cluster and classification data mining methods were utilized for these markers to assess potential relationships between moderate COVID-19 and GN manifestation.

Results. A significant increase in blood and urine TGF- β 1 and VEGF levels was found in GN patients with a history of moderate COVID-19 ($p < 0.05$), while elevated blood VEGF was observed in those without GN ($p < 0.05$). Cluster analysis affirmed the correlation, emphasizing that urinary TGF- β 1 within the range of 1.352 to 5.693 pg/ml and urinary VEGF < 214.12 pg/ml serve as classification rules for predicting GN.

Conclusions. The cluster and classification analysis method for TGF- β 1 and VEGF levels can be utilized in clinical practice to predict the development of GN in the long-term post-COVID period.

Keywords: glomerulonephritis, COVID-19, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF).

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

© L.O. Zub, B.V. Horban, V.T. Kulachek, 2024.

Correspondence should be addressed to Lilia Zub: zubliliya7@gmail.com

Article history:

Received December 07, 2023

Received in revised form

January 02, 2024

Accepted January 05, 2024



© Л.О. Зуб, Б.В. Горбан, В.Т. Кулачек, 2024

УДК: 616.611-002-02:616.98:578.834

Л.О. Зуб, Б.В. Горбан, В.Т. Кулачек

Взаємозв'язок між помірним перебігом COVID-19 та відстроченим розвитком гломерулонефриту: дані кластерного аналізу рівнів TGF- β 1 і VEGF

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Резюме. *Останні дані демонструють відстрочені патологічні зміни нирок, які виникають через 8-12 місяців після перенесеної COVID-19, навіть у пацієнтів з помірним перебігом хвороби. У той час як тяжкий перебіг COVID-19 призводить до інтерстиціального та подальшого ураження клубочків, переважні зміни у помірних випадках залишаються невловимими. Це дослідження мало на меті дослідити потенційний зв'язок між помірним перебігом COVID-19 і маніфестацією гломерулонефриту (ГН).*

Методи. *Це одномоментне дослідження включало 25 пацієнтів з ГН 1-2 стадії та перенесеним COVID-19 середньої тяжкості 8-12 місяців тому, 27 осіб без ГН, які перенесли COVID-19, і 20 здорових осіб без COVID-19 в анамнезі. Концентрації трансформуючого фактора росту- β 1 (TGF- β 1) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) у крові та сечі визначали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. Для оцінки потенційного зв'язку між перенесеним COVID-19 і ГН використовували кластерний та класифікаційний аналіз зазначених маркерів.*

Результати. *У пацієнтів з ГН та перенесеним середньотяжким COVID-19 спостерігалось значне підвищення рівнів TGF- β 1 і VEGF у крові та сечі ($p < 0,05$), тоді як підвищений рівень VEGF у крові без ГН ($p < 0,05$). Кластерний аналіз підтвердив кореляцію, підкресливши, що TGF- β 1 у сечі в межах від 1,352 до 5,693 нг/мл і VEGF у сечі $< 214,12$ нг/мл служать класифікаційними правилами для прогнозування ГН.*

Висновки. *Метод кластерного та класифікаційного аналізу для TGF- β 1 і VEGF можна використовувати в клінічній практиці для прогнозування розвитку ГН у віддаленому посковідному періоді.*

Key words: *гломерулонефрит, COVID-19, трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1), фактор росту ендотелію судин (VEGF).*

Introduction. Presently, it is established that the COVID-19 virus exerts cytotoxic effects, directly damaging the endothelium and tubular epithelium [1, 2]. Symptoms such as fever, vomiting, diarrhea, low blood pressure, and shock contribute to renal hypoperfusion, leading to acute kidney injury [1, 3]. Following such a renal catastrophe, the progression of pathological changes in the kidneys can be anticipated. Notably, heightened COVID activity plays a detrimental role in kidney damage, both through direct viral impact and indirectly via compromised immune mechanisms and cytokine storms [3, 4].

While the impact of severe COVID-19 on kidney function has been extensively studied [1, 3], the long-term effects of a moderate course of the disease on kidney outcomes have not been as thoroughly investigated. A meta-analysis of observational studies involving 6976 patients with COVID-19-associated acute kidney injury and 5223 COVID-19 patients without acute kidney injury found that patients with more comorbidities tend to have a higher renal non-recovery rate after COVID-19

[5]. For COVID-19 patients without acute kidney injury, a decrease in kidney function may occur during long-term follow-up [5]. This suggests that moderate COVID-19 can have a lasting impact on kidney health, which may become apparent months after the initial infection [5, 6]. The current understanding of the burden of chronic kidney disease (CKD) that develops after COVID-19 is still limited, highlighting the need for long-term follow-up and monitoring of patients who have recovered from COVID-19, regardless of the severity of their disease. In this context, the evaluation of novel prognostic factors based on cytokine response, such as transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF), may provide valuable insights into the long-term kidney outcomes in patients with moderate COVID-19.

TGF- β plays a crucial role in maintaining vascular homeostasis and is involved in immune responses and inflammation, particularly in the context of high IL-6 activity [7]. It can stimulate immune responses and drive inflammation, contributing to tissue fibrosis. Increased TGF- β activity has been observed in COVID-19 patients, suggesting its potential role in disease progression and severity [7, 8]. VEGF is essential for vascular endothelial homeostasis and is present in numerous cells and tissues [8]. It plays a critical role in endothelial cell activation. Elevated levels of VEGF have been found in severe COVID-19 patients, and it has been hypothesized that high levels of VEGF are linked to a storm of blood

Lilia Zub
zubliliya7@gmail.com

clots in COVID-19 patients, which eventually leads to disease severity [8, 9]. Therefore, the evaluation of TGF-β1 and VEGF as prognostic factors could potentially enhance our understanding of the long-term kidney outcomes in patients with moderate COVID-19.

The objective of the study was to investigate the potential association between moderate COVID-19 and the manifestation of GN.

Materials and Methods. This cross-sectional study enrolled 25 patients diagnosed with stage 1-2 glomerulonephritis (GN) who had a history of moderate COVID-19 8-12 months prior to the onset of GN, 27 individuals who experienced COVID-19 without GN, and 20 healthy subjects with no history of COVID-19. The study adhered to the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from all participants.

Standard nephrological research methods, following adapted clinical guidelines and a unified protocol, were employed for patient evaluation.

TGF-β1 and VEGF levels in blood and urine were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay with a Stat Fax-303 analyzer. These markers were chosen based on previous studies demonstrating their relevance in the early detection of progressive chronic kidney disease (CKD).

To identify factors predicting the manifestation of GN in patients with moderate COVID-19 8-12 months ago, cluster and classification methods of Data Mining were employed. Objects were clustered into three groups based on the aforementioned sets of factors, and the cluster data content was determined. The first cluster represented healthy individuals without a history of COVID-19, the second cluster represented patients who had moderate COVID-19 8-12 months ago without GN, and the third cluster represented patients with chronic GN stage I-II who had moderate COVID-19 8-12 months ago. This classification analysis aimed to confirm the hypothesis and assess the significance of the factors for diagnosing GN.

Possible relationships between moderate COVID-19 and GN were explored using three different clustering methods grounded in distinct mathematical theories: the classical k-means method, Kohonen maps (neural networks), and fuzzy k-means (fuzzy logic).

Results. The levels of VEGF and TGF-β1 in both blood and urine were notably higher in patients with GN who had experienced moderate COVID-19 8-12 months prior, in comparison to both individuals without GN and the healthy control group (Table 1).

Table 1

Blood and urine VEGF levels in studied groups (M±SD, n)

Indexes	Healthy with no history of COVID (n=20)	Without GN (n=27)	With chronic GN (n=25)
Blood VEGF (pg/ml)	182.2±11.3	301±10.2*	378.2±11,7*^
		p<0.05	p<0.001
Urinary VEGF (pg/ml)	200.15±10.5	219.1±10.5	391.2±10.4*^
		p>0.05	p<0.001
Blood TGF-β1 (pg/ml)	53.23±3.82	57.11±1.28	119.87±2.55*^
		p>0.05	p<0.001
Urinary TGF-β1 (pg/ml)	1.59±0.08	1.60±0.02	4.82±0.07*^
		p>0.05	p<0.05

Notes: * – reliability in comparison with the group of healthy individuals

^ – reliability in comparison with the group without GN

The results of the cluster analysis showed the following distribution of patients (Table 2).

Table 2

Results of classification analysis by the neural network method

Groups of examined patients with real diagnoses				
ACTUAL	Classified			
	Healthy	Without GN	With GN	Total
Healthy	20			20
Without GN		27		27
With GN			25	25
Total	20	27	25	72

Continuation of Table 1

Kohonen map				
	Classified			
ACTUAL	Healthy	Without GN	With GN	Total
Healthy	20			20
Without GN		22		22
With GN			30	30
Total	20	22	30	72
k-means (fuzzy clustering)				
	Classified			
ACTUAL	Healthy	Without GN	With GN	Total
Healthy	20			20
Without GN		21		21
With GN		1	29	30
Total	20	22	29	72

All healthy patients were placed in a separate cluster (cluster 0). We got the conclusions of all three clustering methods. But there were differences in the diagnosis of GN and the group without GN who had COVID.

When constructing the Kohonen map, patients diagnosed with GN were placed in a separate cluster (cluster 2). Our patients without GN who had COVID (27 people), according to the Kohonen maps, mostly fell into cluster "1" (22 patients). Some of them (5 patients) were classified as belonging to cluster "2". Thus, these individuals should have signs of EVD, although they have not been clinically diagnosed with EVD, but are only known to have moderate COVID. This means that such patients are at risk of developing GN. Such an analysis suggests that moderate COVID may have signs of a factor causing the manifestation of GN.

The results of clustering using k-means and fuzzy clustering showed the same results of belonging to clusters. However, the data from this method is slightly different from the previous methods. It is known that 27 people had moderate COVID, but they did not show signs of GN, but 5 were assigned to cluster "2". In the second cluster, there is also a discrepancy – 1 patient is assigned to cluster "1", i.e., patients without GN. This indicates that the boundary between the GN and non-GN (post COVID) clusters is somewhat blurred. This gives us the right to believe, to some extent, that moderate COVID can provoke the onset of GN. When analyzing the fuzzy clustering method, if for a new patient

$$\mu_2 = 0.02$$

the following data were obtained: $\mu_0 = 0.95$, $\mu_1 = 0.08$ - this correlates with cluster "0" by 95% and means that the subject is healthy.

In the case of $\mu_2 = 0.41$ – $\mu_0 = 0.01$, $\mu_1 = 0.55$, this correlates with belonging to GN (cluster "2"), even if the patient formally belongs to cluster "1". It means that in the future, this patient can be diagnosed with GN.

The clustering methodology allows us to confirm the link between moderate COVID and GN. However, this does not mean that this methodology determines the rules for correlating new patients and assigning them to certain clusters. This makes it impossible to conduct preliminary diagnostics without the introduction of information systems in which these clustering methods are programmed. Based on this, these rules can be constructed in the form of "decision trees" that can be obtained by means of classification analysis by neural networks. "Decision trees represent rules in a hierarchical structure that are sequential, where each object corresponds to only one node that provides a solution. For this purpose, we used the CART (Classification and Regression Tree) method. The CART method is an algorithm for building a binary decision tree (dichotomous classification model). In this algorithm, each node of the decision tree has two descendants. The rule formed in the node, according to each step of the tree construction, divides the given set of examples into two parts: the RIGHT descendant – the part in which the rule is executed and the LEFT descendant – the part in which the rule is not executed. To select the optimal rule, the partitioning quality evaluation function is used. Thus, neural networks implement this method.

The "input" parameters are the same factors, and the "output" is the cluster number. Thus, to establish the rules, we conducted a classification analysis for three output fields: the actual diagnosis, the cluster according to Kohonen maps, and the cluster according to k-means (fuzzy clustering). Table 3 shows that in the first 2 cases, the neural network can fully classify the subject's belonging to a particular cluster. In the case of fuzzy clustering, we see only one error of the neural network (assignment of a patient with GN to the first cluster).

With a notable level of accuracy in the results, it becomes feasible to construct a "decision tree" that elucidates the significance of factors in the diagnostic

process. In the case of classifying actual diagnoses, the pivotal factor is identified as Urinary TGF-β1. The detailed representation of this “decision tree” is provided in Table 3.

Table 3

«The decision tree»

Diagnosis	Urinary TGF-β1, pg/ml
Healthy	Urinary TGF-β1 <1,351
Without GN	Urinary TGF-β1 ≤ 1,351
With GN	1,352 ≤ Urinary TGF-β1 ≤ 5,693

After clustering using the Kohonen mapping method, the following classification rules were obtained (Table 4).

Table 4

The classification rules

Diagnosis	Urinary TGF-β1, pg/ml, Urinary VEGF, pg/ml, Blood VEGF, pg/ml
Healthy	Urinary TGF-β1 <1,351
Without GN	185,721 ≤ Blood VEGF < 310,932 Urinary TGF-β1 <1,351 Urinary VEGF < 214,119
With GN	Urinary VEGF < 214,119 1,352 ≤ Urinary TGF-β1 ≤ 5,693

Key indicators of significance include Urinary TGF-β1, Urinary VEGF, and Blood VEGF. Notably, the criteria for characterizing a healthy patient remain consistent, with the distinction being evident in Blood VEGF. The application of fuzzy clustering yields a solution that deviates from previous approaches, as depicted in Table 5.

Table 5

Fuzzy clustering

Diagnosis	Urinary TGF-β1, pg/ml, Urinary VEGF, pg/ml
Healthy	Urinary TGF-β1 <1,351
Without GN	205,111 < Urinary VEGF < 214,119 Urinary TGF-β1 <1,351
With GN	Urinary VEGF > 214,119 1,352 ≤ Urinary TGF-β1 ≤ 5,693

The primary determinant defining a patient’s inclusion in the healthy cluster is urinary TGF-β1, with the threshold value remaining consistent. In contrast, the factor dictating the manifestation of glomerulonephritis is urinary VEGF.

Discussion. The worldwide COVID-19 pandemic has significantly influenced global health, highlighting the virus’s impact on multiple organs [2, 4, 10]. Recent evidence indicates a variety of renal complications linked to the infection. The intricate relationship between COVID-19 and renal function is multifaceted, encompassing direct viral invasion, immune-mediated responses, and systemic effects on endothelial cells [3, 6, 11]. TGF-β1 and VEGF, recognized regulators of immune response and vascular function, respectively, are implicated in the pathophysiology of both COVID-19 and GN [8, 9].

TGF-β1 and VEGF are both implicated in the pathogenesis of severe COVID-19 [8, 9]. TGF-β1 is known to influence immune cells’ development, differentiation, tolerance induction, and homeostasis. Elevated levels of TGF-β1 have been reported in COVID-19 patients, suggesting a potential link between the virus and fibrotic processes [7, 8]. VEGF, on the other hand, is known to promote endothelial cell proliferation, survival, migration, and permeability [12].

Our findings revealed a significant increase in blood and urine levels of TGF-β1 and VEGF in patients with GN who had a history of moderate COVID-19, compared to those who had moderate COVID-19 but did not develop GN. The study utilized cluster and classification data mining methods to understand the relationship between moderate COVID-19 and GN manifestation. The identified key indicators (Urinary TGF-β1,

Urinary VEGF, and Blood VEGF) contributed to the characterization of clusters, distinguishing healthy individuals, those with moderate COVID-19 but without GN, and those with post-moderate COVID-19 GN. The threshold values for urinary TGF- β 1 remained consistent across clusters defining healthy individuals, while urinary VEGF was the factor primarily influencing the manifestation of GN. These findings are consistent with other studies that have shown kidney damage is common in COVID-19 patients, ranging from proteinuria, hematuria to acute kidney injury requiring kidney replacement therapy [2, 6]. Elevated concentrations of pro-fibrotic and inflammatory markers are consistent with research findings that indicate COVID-19 can induce profibrotic and inflammatory responses persisting for months and even years after the onset of infection [8, 13, 14].

While the study encompassed a diverse cohort, several limitations should be acknowledged. The cross-sectional nature and small sample size of our study limits the ability to establish causal relationships between COVID-19, TGF- β 1, VEGF, and the manifestation of GN. Larger, multicenter studies are warranted to validate and extend our observations, ensuring robustness and generalizability. Furthermore, our study focused on a specific timeframe of 8-12 months post-moderate COVID-19. Longer-term follow-up assessments could provide a more comprehensive understanding of the trajectory of renal changes and their persistence over time. A more extended observational period would be particularly valuable in capturing delayed or progressive renal manifestations. The use of cluster and classification data mining methods provided a nuanced under-

standing of the relationship between moderate COVID-19 and GN manifestation. However, these methods are inherently exploratory, and while they generate hypotheses, they do not establish causation. Further experimental and longitudinal studies are necessary to establish a causal link and elucidate the underlying mechanisms. Finally, despite the identified indicators such as urinary TGF- β 1, urinary VEGF, and blood VEGF contributing to the characterization of clusters, there is a need for standardized cut-off values. Determining universally applicable thresholds for these markers would enhance the clinical utility of our findings.

Conclusions. In conclusion, our investigation suggests a potential role of moderate COVID-19 in the delayed manifestation of GN. The identified indicators (urinary TGF- β 1 and VEGF, blood VEGF) and clustering methods provide a foundation for future research and underscore the importance of considering renal implications in the aftermath of COVID-19 infections.

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

Funding source. The authors did not receive any financial support from any organization for the paper submitted.

Data availability. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contribution.

L. Zub: conceptualization, manuscript reviewing;

B. Horban: data collection, analysis, and statistical processing;

V. Kulachek: statistical processing.

References:

1. *Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
2. *Kunutsor SK, Laukkanen JA.* Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345-353. doi: 10.1080/07853890.2020.1790643.
3. *Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, et al.* Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
4. *Stepanova N, Driianska V, Rysyev A, Ostapenko T, Kalinina N.* IL-6 and IL-17 as potential links between pre-existing hypertension and long-COVID sequelae in patients undergoing hemodialysis: A multicenter cross-sectional study, 15 August 2023, PREPRINT (Version 2) available at Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-2652671/v2.
5. *Zhang Y, Zhao Y, Wang J, Zheng X, Xu D, Lv J, et al.* Long-term renal outcomes of patients with COVID-19: a meta-analysis of observational studies. *J Nephrol.* 2023;36(9):2441-2456. doi: 10.1007/s40620-023-01731-8.
6. *Schiffel H, Lang SM.* Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(8):1977-1984. doi: 10.1007/s11255-023-03528-x.
7. *Arguinchona LM, Zagona-Prizio C, Joyce ME, Chan ED, Maloney JP.* Microvascular significance of TGF- β axis activation in COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1054690. doi: 10.3389/fcvm.2022.1054690.
8. *Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L.* SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
9. *Tufa A, Gebremariam TH, Manyazewal T, Getinet T, Webb DL, Hellström PM, et al.* Inflammatory

- mediators profile in patients hospitalized with COVID-19: A comparative study. *Front Immunol.* 2022;13:964179. doi: 10.3389/fimmu.2022.964179.
10. *Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, et al.* High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):22-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.
 11. *Mehandru S, Merad M.* Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y.
 12. *Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G.* Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. doi: 10.1038/s41392-020-00454-7.
 13. *Josuttis D, Schwedler C, Heymann G, Gümbel D, Schmittner MD, Kruse M, et al.* Vascular Endothelial Growth Factor as Potential Biomarker for COVID-19 Severity. *J Intensive Care Med.* 2023;38(12):1165-1173. doi: 10.1177/08850666231186787.
 14. *Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, Yıldız PA, Erbaş G, Bozdayı G, et al.* The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights.* 2022;17:11772719221135443. doi: 10.1177/11772719221135443.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

Zahraa Jasim¹, Hayder Aledan²

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.06

Uremic xerosis among patients on maintenance hemodialysis: Prevalence and correlation with clinical and laboratory markers

¹Department of Medicine, Division of Dermatology, College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

²Department of Medicine, Division of Nephrology, College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

Citation:

Jasim Z, Aledan H. Uremic xerosis among patients on maintenance hemodialysis: Prevalence and correlation with clinical and laboratory markers. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):42-49. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.06.

Abstract. Xerosis, characterized by dry skin, is a frequent manifestation in patients undergoing maintenance hemodialysis. Understanding the prevalence of xerosis in this population and exploring its associations with various clinical and laboratory parameters is crucial for comprehensive patient care. The present study aimed to estimate the prevalence of xerosis in patients undergoing maintenance hemodialysis and to investigate the association between xerosis and various clinical and laboratory parameters, with a specific focus on serum copeptin as a surrogate for antidiuretic hormone.

Methods. This cross-sectional observational study was conducted at the Hemodialysis Clinic of the Basrah Nephrology and Transplantation Center from March 1, 2022, to September 1, 2022. The prevalence of xerosis and its correlation with clinical characteristics and serum copeptin status were analyzed.

Results. The study findings indicate that among the 48 patients undergoing maintenance hemodialysis, with an average age of 59.8 ± 8.8 years, 60.4% presented with xerosis. Serum copeptin levels, measuring 3.8 ± 2 ng/mL, showed a significant association with diuretic usage and serum parathyroid hormone (PTH) ($p < 0.001$ and $p = 0.031$, respectively). Notably, no correlations were observed with other demographic or laboratory parameters, despite the tendency of serum copeptin levels to be higher in females and patients with low serum albumin and PTH concentrations.

Conclusions. In summary, xerosis was prevalent in 60.4% of patients undergoing maintenance hemodialysis and demonstrated a positive correlation with diuretic use and serum PTH levels.

Key words: hemodialysis, xerosis, copeptin, prevalence.

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

© Z. Jasim, H. Aledan, 2024.

Correspondence should be addressed to Hayder Aledan: hayder.aledan@uobasrah.edu.iq

Article history:

Received December 15, 2023

Received in revised form

January 18, 2024

Accepted January 20, 2023



© Джасім З., Аледан Х., 2024.

УДК 616.5-003.871:616.61-085.38-073.27]-071

Захра Джасім¹, Хайдер Аледан²

Уремичний ксероз серед пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: поширеність та асоціація з клінічними та лабораторними маркерами

¹Кафедра медицини, відділення дерматології, медичний коледж, університет Басри, Басра, Ірак

²Кафедра медицини, відділення нефрології, медичний коледж, Університет Басри, Басра, Ірак

Резюме. Ксероз, що характеризується сухістю шкіри, є частим проявом у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу. Розуміння поширеності ксерозу в цій популяції хворих та вивчення його зв'язку з різними клінічними та лабораторними маркерами має вирішальне значення для комплексного лікування пацієнтів. Метою цього дослідження було оцінити поширеність ксерозу у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та дослідити зв'язок між ксерозом та різними клінічними та лабораторними параметрами, приділяючи увагу сироватковому копептину, як сурогату антидіуретичного гормону.

Методи. Це одномоментне обсерваційне дослідження проведено в клініці гемодіалізу Центру нефрології та трансплантації Басри з 1 березня 2022 р. по 1 вересня 2022 р. Проаналізовано поширеність ксерозу та його асоціацію з клінічними характеристиками та статусом копептину в сироватці крові.

Результати. Результати дослідження продемонстрували, що серед 48 обстежених пацієнтів, із середнім віком $59,8 \pm 8,8$ років, у 60,4% діагностовано ксероз. Рівень копептину в сироватці крові, який становив $3,8 \pm 2$ нг/мл, продемонстрував значний зв'язок із застосуванням діуретиків та концентрацією паратиреоїдного гормону (ПТГ) сироватки ($p < 0,001$ і $r = 0,031$, відповідно). Інші досліджувані демографічні і лабораторні маркери не були асоційовані з ксерозом та копептином сироватки, хоча концентрація копептину мала схильність до підвищення у жінок та пацієнтів з низькими концентраціями сироваткового альбуміну та ПТГ.

Висновки. Таким чином, поширеність ксерозу у нашій когорті хворих, які лікувались методом гемодіалізу, склала у 60,4%. Ксероз мав позитивний кореляційний зв'язок із застосуванням діуретиків та рівнем ПТГ сироватки крові.

Ключові слова: гемодіаліз, ксероз, копептин, поширеність.

Introduction. Xerosis is common in patients on maintenance hemodialysis (MHD) [1, 2]. The estimated prevalence of xerosis in this patient population is between 50% and 85% and 30-40% in dialysis-independent patients [3, 4]. It is characterized by widespread distribution with marked involvement of the legs, back, chest, and hands, which differs from the common cause of xerosis where the distribution is more on the extensor surfaces of lower limbs [5]. Uremic xerosis is caused by skin dehydration due to atrophy and decreased sweat and sebaceous glands [6–9]. Low stratum corneum hydration was evident experimentally in patients on maintenance hemodialysis [10]. Histological skin findings include mast cell infiltration, elastin fragmentation, hyperpigmentation, hyperkeratosis, and epidermal atrophy [11]. Skin dehydration due to fluid shift during hemodialysis sessions and impaired skin perfusion had been implicated as a cause of xerosis [12]. The altered metabolism of vitamin A may also be a contributing factor [13]. Disturbances in the pH of the stratum corneum have also been implicated as a cause of xerosis [14].

Antidiuretic hormone (ADH) plays a crucial role in regulating body water content. The likely cause of uremic xerosis is skin dehydration, possibly linked to body water content and, consequently, ADH levels. Copeptin serves as a reliable surrogate for ADH measurement, offering advantages such as increased stability and ease of laboratory assessment compared to ADH.

This study aimed to determine the prevalence of xerosis in individuals undergoing maintenance hemodialysis. Additionally, the investigation focused on examining the association between serum ADH levels (measured through serum copeptin due to challenges in direct ADH measurement) and various laboratory parameters in relation to xerosis among these patients.

Patients and Methods. This was a cross-sectional observational study of 48 patients with end-stage kidney disease (ESKD) maintenance hemodialysis who were seen in the hemodialysis clinic at Basrah Nephrology and Transplantation Center from March 1, 2022, to September 1, 2022. The study was approved by the ethical committee of the University of Basrah and the Iraqi Ministry of Health, and the study was carried out following the Helsinki Declaration Principles.

Inclusion criteria were patients with end-stage kidney disease on maintenance hemodialysis whose ages were more than 18 years and were taken randomly (24 patients from the morning shift and 24 patients from the afternoon shift). The total number of patients at our center was 270 so we thought that 48 patients were

Hayder Aledan

hayder.aledan@uobasrah.edu.iq

representative of them. The selection of the study patients was a random alternate selection between chair and chair and was similar to morning and night shifts.

Patients with dialysis-independent chronic kidney disease and patients on peritoneal dialysis were excluded from the study.

Patients' demographics including age, gender, body mass index (BMI) and comorbidities such as hypertension, diabetes, and viral hepatitis status were documented. A nephrological examination was performed, looking for the type of vascular access, whether central venous catheter or arteriovenous fistula.

An expert specialist dermatologist who has worked as a senior dermatologist at Al-Sader Teaching Hospital since 2009 performed a dermatological exam looking for the presence or absence of xerosis. The signs of xerosis including the presence of scales, erythema, roughness, and/or cracks were noted. As the study didn't test the grading or severity of xerosis and only assessed the presence or absence of xerosis, no scoring system for grading of xerosis was used.

Blood investigations included complete blood count, serum creatinine, serum uric acid, serum albumin, liver transaminases, serum alkaline phosphatase, serum parathyroid hormone, and serum copeptin which was documented. The measurement of copeptin is an effective surrogate for the measurement of ADH. The advantages of testing for copeptin over ADH are that it is more stable and easier to measure in the lab.

The assay procedure includes the preparation of all reagents, samples, and standards, then adding 100 μ L

(microliter) anti-copeptin to each, incubating for 1.5 hours at room temperature or overnight at 4 degrees Celsius. Adding 100 μ L standard or sample to each well, incubating for 2.5 hours at room temperature or overnight at 4 degrees Celsius. Adding 100 μ L prepared Streptavidin solution and incubating for 45 minutes at room temperature. Adding 100 μ L TMP One-Step Substrate Reagent to each well, incubating for 30 minutes at room temperature. Finally, add 50 μ L Stop Solution to each well and read at 450 nm immediately. The machine used for analysis and output of the results is the BioTek 800 TS Absorbance Reader, which is manufactured in the United States.

Statistical analyses were performed with SPSS version 29. Normally distributed continuous variables were expressed as means and standard deviations ($M \pm SD$), whereas skewed continuous variables were represented by medians and interquartile ranges [Me (Q25-Q75)]. Noncontinuous variables were presented as numbers and percentages. The correlation of xerosis with clinical characteristics and serum copeptin status was analyzed using the Pearson chi-square test. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results. The study comprised 48 patients undergoing maintenance hemodialysis, with an average age of 59.8 ± 8.8 years, and males constituting 58.3% of the participants. The mean BMI was 25.6 ± 5.4 , and 68% had hypertension, while 32% had diabetes mellitus. Table 1 provides a summary of the baseline characteristics of the study cohort.

Table 1

Baseline clinical and laboratory characteristics of the study cohort

Characteristics	Overall cohort (n=48)
Age (years)	59.8 8.8
Male sex, n (%)	28 (58.3)
Body mass index (BMI), kg/m ²	25.6 5.4
Hypertension, n (%)	32 (66.7)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (33.3)
Arteriovenous fistula (AVF), n (%)	45 (93.8)
Xerosis, n (%)	29 (60.4)
Serum copeptin, ng/mL	3.8 2.0
Hemoglobin, g/dL	10.7 1.7
WBC (White Blood Cell) count per mL ³	6584 2381
Platelet count per μ L	190.744 80.297
Serum albumin, g/dL	4 0.5
Serum creatinine mg/dL	9.4 (4.24, 16.4)
Serum uric acid, mg/dL	7 1.3
Serum alanine transferase (ALT), U/L	10.3 (1.67, 129.8)
Serum aspartate transferase (AST), U/L	12.8 (1.9, 130)
Serum alkaline phosphatase (ALP), U/L	123 (45.23, 235.5)
Serum parathyroid hormone (PTH), pg/mL	325 (73.4, 1263)
Viral hepatitis status (negative)	32 (66.7)

Values are expressed as mean SD, median (interquartile ranges), and n (%).

As presented in Table 1, 29 (60.4%) of examined patients were presented with xerosis. Table 2 outlines the association between xerosis status and various clinical and laboratory characteristics.

Table 2

Association of xerosis with clinical characteristics and serum copeptin status

Characteristics		Patients with xerosis (n=29)	Patients without xerosis (n=19)	p-value
Age (years)	Young (15-47 yrs)	0	3 (15.8)	0.065
	Middle age (48-63 yrs)	18 (62.1)	8 (42.1)	
	Elderly > 64 yrs	11 (37.9)	8 (42.1)	
Body Mass Index (BMI), n (%)	Normal	26 (89.7)	16 (84.2)	0.577
	Obese	3 (10.2)	3 (15.8)	
Sex, n (%)	Male	15 (51.7)	13 (68.4)	0.251
	Female	14 (48.3)	6 (31.6)	
Hypertension, n (%)		19 (65.5)	13 (68.4)	0.835
Diabetes mellitus, n (%)		10 (34.5)	6 (31.6)	0.835
Diuretics, n (%)	Use	25 (86.2)	3 (15.8)	<0.001
	No use	4 (13.8)	16 (84.2)	
Viral hepatitis status, n (%)	Negative	20 (74.1)	12 (70.6)	0.800
	Positive	7 (25.9)	5 (29.4)	
Hemoglobin status, n (%)	Anemia <11 g/dL	22 (75.9)	10 (52.6)	0.248
	Target 11-12 g/dL	3 (10.3)	4 (21.1)	
	High >12	4 (13.8)	5 (26.3)	
Creatinine status, n (%)	Below 10 g/dL	15 (51.7)	13 (68.4)	0.251
	Above 10 g/dL	14 (48.3)	6 (31.6)	
Albumin status, n (%)	Below <4 g/dL	14 (48.3)	10 (52.6)	0.786
	Above >4 g/dL	15 (51.7)	9 (47.4)	
Uric acid status, n (%)	Below 7 mg/dL	16 (55.2)	11 (57.9)	0.853
	Above 7 mg/dL	13 (44.8)	8 (42.1)	
Alanine transferase (ALT) status, n (%)	Below 40 U/L	28 (96.60)	18 (94.7)	0.758
	Above 40 IU/L	1 (3.4)	1 (5.3)	
Alkaline phosphatase (ALP) status, n (%)	Below 150 U/L	18 (62.1)	10 (52.6)	0.517
	Above 150 U/L	11 (37.9)	9 (47.4)	
Parathyroid hormone (PTH) status, n (%)	Below 150 pg/mL	0 (0.00)	4 (21.1)	0.031
	Between 150-300 pg/mL	8 (27.6)	3 (15.8)	
	Above 300 pg/mL	21 (72.4)	12 (63.2)	
Copeptin status, n (%)	Low	0 (0.0)	1 (5.3)	0.433
	Normal	6 (20.7)	3 (15.8)	
	High	23 (79.3)	15 (78.9)	

No statistically significant correlations were observed between age, BMI, gender, viral hepatitis status, and all laboratory tests, including the primary focus of the study, serum copeptin, except for serum PTH and diuretic use.

Figure 1 illustrates that there were no positive correlations between serum copeptin and patients' ages, BMI, serum creatinine, and hemoglobin concentrations.

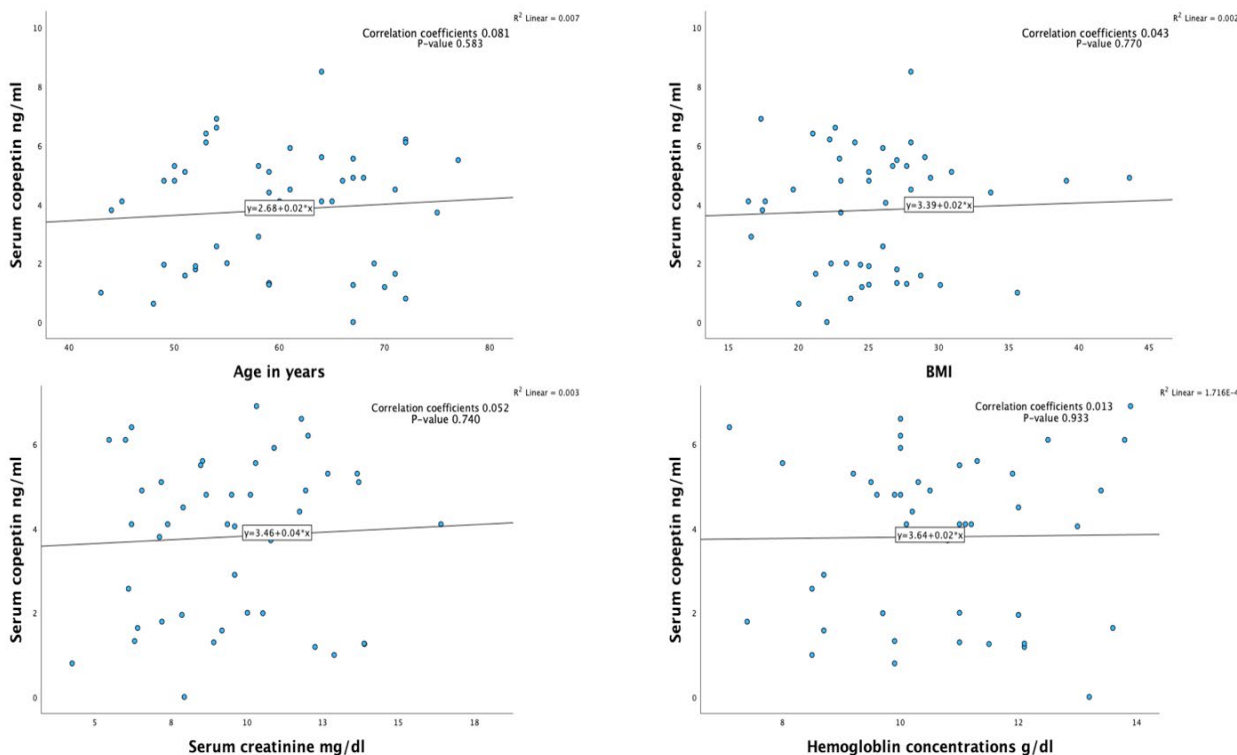


Fig. 1. Correlation between serum copeptin and age, BMI, hemoglobin, and serum creatinine concentrations.

While there was a tendency for serum copeptin concentrations to be elevated in females, as well as in patients with low serum albumin and PTH levels, and

high uric acid levels, these differences did not reach statistical significance (Fig. 2).

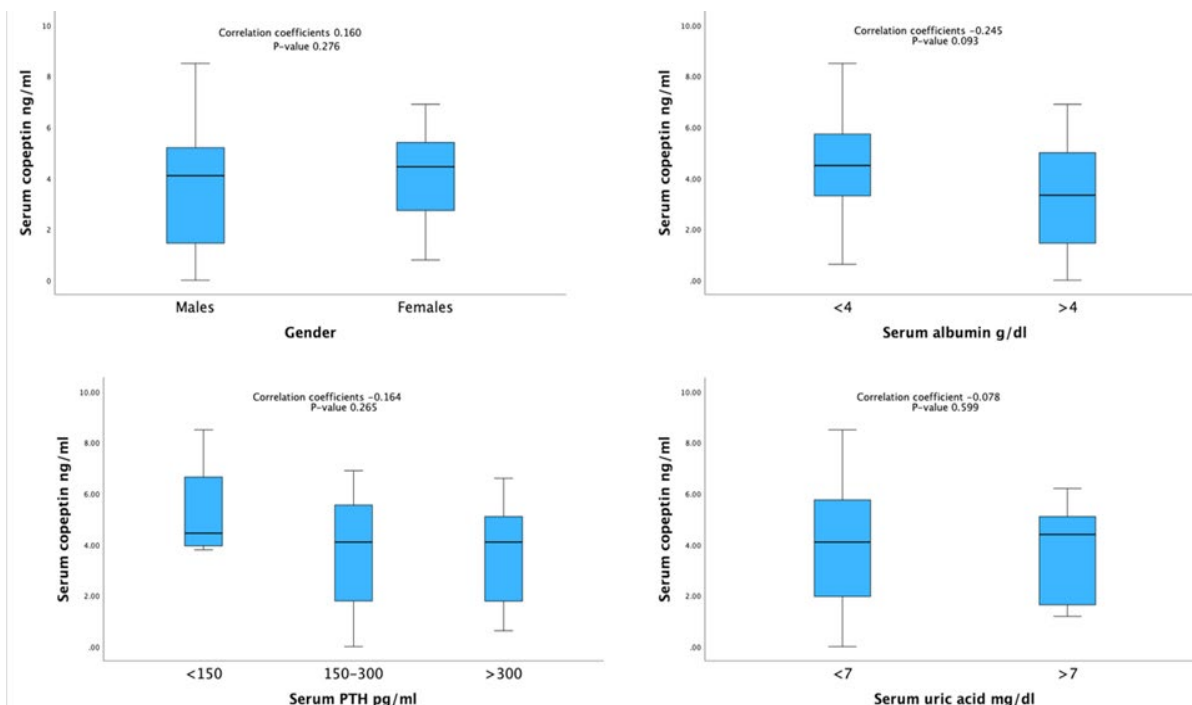


Fig. 2. Serum copeptin concentrations stratified by albumin, uric acid, and PTH levels.

Discussion. In the current study, the observed prevalence of xerosis at 60.4% is consistent with the findings of studies conducted by Szepietowski et al, Balaskas et al, and Young et al [15–18]. However, it is lower than the prevalence reported in other investiga-

tions [19–27] and higher than that reported in additional studies [28–35]. The lower prevalence of xerosis in our study, compared to many others, could be attributed to the reduced likelihood of xerosis during the summer, which corresponds to the period of our data

collection [36]. The statistically significant high prevalence of xerosis among high-dose diuretic users may be explained by causing skin dryness and decreased water content; this finding is consistent with studies by Tsukahara K et al [37]. Forty-three and a half of patients with xerosis have diabetes which is lower than a study by Morton et al. with 64.3% [36]. This may be attributed to the lower prevalence of diabetes mellitus in our study.

To our knowledge, there is no study on the correlation of xerosis with laboratory parameters such as hemoglobin, serum creatinine, serum albumin, serum uric acid, serum ALT, ALP, PTH, and serum copeptin. All of these parameters, except PTH, showed no correlation with xerosis. High serum copeptin has the highest percentage among patients with and without xerosis. This finding agrees with a study by Jae Seok et al. which showed that serum copeptin is higher before hemodialysis and has a positive correlation with pre-dialysis body fluid volume and decreases during hemodialysis in relation to plasma volume and osmolality changes [38]. Also, high serum copeptin in patients on maintenance hemodialysis may be attributed to a high prevalence of LV dysfunction in those populations [38]. In our study, no correlation between serum copeptin and age, gender, BMI, and laboratory parameters such as serum creatinine, serum uric acid, serum albumin, hemoglobin, and serum PTH was found. This is in contrast to a study by Tenderenda-Banasiuk et al., which showed a positive correlation between serum copeptin and these parameters [39]. Inconsistencies between this study's results and findings from previous research, particularly regarding correlations with serum copeptin, highlight the need for further investigation and potential factors contributing to these discrepancies.

Our study is subject to several limitations that warrant acknowledgment. Firstly, it adopted a cross-sectional observational design conducted at a single center, featuring a relatively small sample size. The inherent nature of cross-sectional studies restricts the establishment of causal relationships, despite the identification of associations between xerosis and certain factors.

Generalizing our findings to a broader population necessitates careful consideration of potential center-specific influences on xerosis prevalence and its correlations. Furthermore, the study primarily focused on common laboratory parameters, omitting exploration of additional factors that might impact xerosis, including specific skincare practices, environmental exposures, or socioeconomic factors. Notably, confounding factors influencing serum copeptin levels, such as left ventricular function status, volume, and osmolality statuses, were not systematically assessed. The omission of measurements related to plasma volume, even through surrogate parameters like plasma renin and aldosterone, as well as osmolality status, represents another limitation. Future studies addressing these aspects can contribute to a more comprehensive understanding of xerosis in patients undergoing maintenance hemodialysis, thereby enhancing the robustness and applicability of research findings.

Conclusions. Xerosis is a common manifestation among patients on maintenance hemodialysis. There were no correlations of xerosis with serum copeptin as a surrogate marker of water status. Nevertheless, a positive correlation was identified with the use of diuretics and serum PTH, underscoring the necessity for additional exploration and management of these associated factors.

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

Funding source. The authors declare that they did not receive any financial support from any organization for the submitted paper.

Data availability. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contribution. Both authors contributed equally to the research and preparation of this manuscript.

Acknowledgements. We acknowledge Dr. Hasan Natiq for his assistance in collecting data and Dr. Ahmed Abdulwahid for his help in conducting the laboratory tests.

References:

1. *Dwiyana RF, Tsaqilah L, Sukei L, Setiawan, Avriyanti E, Suhada KU, et al.* Characteristics of Xerosis, Pruritus, and Pallor in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:2613-2621. doi: 10.2147/CCID.S418776.
2. *Szepietowski JC, Sikora M, Kuztal M, Salomon J, Magott M, Szepietowski T.* Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol.* 2002 Oct;29(10):621-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00191.x.
3. *Young AW, Sweeney EW, David DS, Cheigh J, Hochgelerent EL, Sakai S, et al.* Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y State J Med.* [Internet]. 1973 Nov 15;73(22):2670-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4519082/>.
4. *Nielsen T, Andersen KE, Kristiansen J.* Pruritus and xerosis in patients with chronic renal failure. *Dan Med Bull.* [Internet]. 1980 Dec 6;27(6):269-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7006933/>.

5. *Tercedor J, López-Hernández B, Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Cerezo S, Serrano-Ortega S.* Multivariate analysis of cutaneous markers of aging in chronic hemodialyzed patients. *Int J Dermatol.* 1995 Aug;34(8):546–50. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb02950.x.
6. *Yosipovitch G, Reis J, Tur E, Sprecher E, Yarnitsky D, Boner G.* Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure. *Br J Dermatol.* 1995 Oct;133(4):561–4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02705.x.
7. *Park TH, Park CH, Ha SK, Lee SH, Song KS, Lee HY, et al.* Dry skin (xerosis) in patients undergoing maintenance haemodialysis: the role of decreased sweating of the eccrine sweat gland. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 1995 Dec;10(12):2269–73. doi: 10.1093/ndt/10.12.2269.
8. *Cawley EP, Hoch-Ligheti C, Bond GM.* The eccrine sweat glands of patients in uremia. *Arch Dermatol.* 1961 Dec; 84:889–97. doi: 10.1001/archderm.1961.01580180005001.
9. *Landing BH, Wells TR, Williamson ML.* Anatomy of eccrine sweat glands in children with chronic renal insufficiency and other fatal chronic diseases. *Am J Clin Pathol.* 1970 Jul;54(1):15–21. doi: 10.1093/ajcp/54.1.15.
10. *Deleixhe-Mauhin F, Piérard-Franchimont C, Krezinski JM, Rorive G, Piérard GE.* Biometrological evaluation of the stratum corneum texture in patients under maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1993;64(1):110–3. doi: 10.1159/000187288.
11. *Gilchrest BA, Rowe JW, Mihm MC.* Clinical and histological skin changes in chronic renal failure: evidence for a dialysis-resistant, transplant-responsive microangiopathy. *Lancet Lond Engl.* 1980 Dec 13;2(8207):1271–5. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92337-5.
12. *Weiss T, Windthorst C, Weiss C, Kreuzer J, Bommer J, Kbler W.* Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Sep;13(9):2317–21. doi: 10.1093/ndt/13.9.2317.
13. *Vahlquist A, Berne B, Berne C.* Skin content and plasma transport of vitamin A and beta-carotene in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest.* 1982 Feb;12(1):63–7. doi: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb00940.x.
14. *Elias PM, Crumrine D, Rassner U, Hachem JP, Menon GK, Man W, et al.* Basis for abnormal desquamation and permeability barrier dysfunction in RXLI. *J Invest Dermatol.* 2004 Feb;122(2):314–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.22258.x.
15. *Coulibaly G, Korsaga-Somé N, Fomena DFY, Nagalo Y, Karambiri AR, Bassolet A, et al.* Les manifestations cutanées chez les patients hémodialysés chroniques dans un pays en voie de développement. *Pan Afr Med J.* 2016 May 31;24(1):110. doi: 10.11604/pamj.2016.24.110.8639.
16. *Nasir A, Shehzad A.* Dermatological manifestations in patients with chronic kidney disease on regular hemodialysis. *J Pak Assoc Dermatol.* [Internet]. 2017 Jan 1;27(3):263–9. Available from: <https://www.jpap.com.pk/index.php/jpad/article/view/1116>.
17. *Girisha B, Noronha T, Menon A, Alva A.* Cutaneous Manifestations in Patients with End Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Inter J Contem Med Res.* [Internet]. 2016; 3(5): 1386–1388. Available from: http://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/cutaneous_manifestations_in_patients_with_end_stage_renal_disease_on_hemodialysis_.pdf.
18. *Khare A, Gulanikar A.* A clinical study of cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on conservative management, hemodialysis, and renal transplant recipient. *Clinical Dermatology Review.* 2020 Jan 1;4(1):23–30. doi: 10.4103/CDR.CDR_59_18.
19. *Tajalli F, Mirahmadi SMS, Mozafarpour S, Goodarzi A, Partovi MN, Lakestani D.* Mucocutaneous manifestations of patients with chronic kidney disease under hemodialysis: A cross-sectional study of 49 patients. *Dermatol Ther.* 2021 Jun 2;34(4). doi: 10.1111/dth.15015.
20. *Khrime D, Kumar A, Kumar A, Kumar A, Bansal N, Pandey AN, et al.* Dermatological Manifestations of Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis. *J Med Res Rev* 2014;2(6):529–533. doi: 10.17511/ijmrr.2014.i06.05.
21. *Shah A, Hada R, Kayastha BMM.* Dermatological disorders in chronic kidney disease with and without maintenance hemodialysis. *J Nepal Med Assoc.* [Internet]. 2013 Apr 1;52(190):365–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362662/>.
22. *Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC.* Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006 Mar-Apr;72(2):119–25. doi: 10.4103/0378-6323.25636.
23. *Abu Al-haija H, Athamneh M, Fayyad L, Smadi R, Abu Al-haija B.* Cutaneous Manifestations in Patients with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis at Prince Hashem Bin Al-Hussein Hospital in Al-Zarqa. *J R Med Serv.* 2014 Dec 1;21(4):46–52. doi: 10.12816/0008065.

24. Gupta S, Talanikar HV, Deora MS, Agrawal A, Sharma YK. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Int J Res Dermatol*. 2021;7(2):245–9. doi.org/10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20210576.
25. Levillard DT, Kambil SM. Cutaneous manifestations in chronic renal disease-an observational study of skin changes, new findings, their association with hemodialysis, and their correlation with severity of CKD. *Int. J of Sci. Res Pub.* [Internet]. 2015;5(3):727-36. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/CUTANEOUS-MANIFESTATIONS-IN-CHRONIC-RENAL-DISEASE-Levillard-Kambil/9b4e7400dc4fd57fdbc667c65a666705c8f70a>
26. Onelmis H, Sener S, Sasmaz S, Sezai Sasmaz, Sasmaz S, Özer A. Cutaneous changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012 Nov 5;31(4):286–91. doi: 10.3109/15569527.2012.657726.
27. Sonija MI, Mal P, Dileep Kumar, Kumar D, Dileep Kumar, Junejo AM. Cutaneous changes in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis visiting at tertiary care hospital, Karachi. *J Pak Assoc Dermatol*. [Internet]. 2016 Dec 2;24(2):156–9. Available from: <https://www.jpap.com.pk/index.php/jpap/article/view/196>.
28. Mourad B, Hegab D, Okasha K, Rizk S. Prospective study on prevalence of dermatological changes in patients under hemodialysis in hemodialysis units in Tanta University hospitals, Egypt. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:313-9. doi: 10.2147/CCID.S70842.
29. Hans T, Kumar D, Agarwal S, Zaidi A, Mohanty S, Wadhwa A. Muco-cutaneous manifestations of chronic kidney disease with or without hemodialysis. *Int J Res Dermatol*. 2020;7(1):85–90. doi: 10.18203/issn.2455-4529.IntJResDermatol20205601.
30. Ndiaye M, Diadie S, Tall AL, Dione MA, Diallo M, Diop A, et al. Dermatological manifestations of patients on hemodialysis: a longitudinal descriptive study of 208 cases in Dakar. *Our Dermatol Online*. 2020;11(Supp. 1):12-18. doi: 10.7241/ourd.2020S.3.
31. Bouhamidi A, El Amraoui M, Rafik H, Boui M, Hjira N. Dermatologic Manifestations in Patients on Chronic Hemodialysis. *J Dermatol Res Ther*. 2019 Apr 27;5(1):069. doi: 10.23937/2469-5750/1510069.
32. Kolla PK, Desai M, Madhav Desai, Pathapati RM, Valli BM, Pentyla S, et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis. *Int Sch Res Not*. 2012;2012:679619. doi: 10.5402/2012/679619.
33. Malkud S, Dyavannanavar V, Varala S. Cutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Pak Assoc Dermatol*. [Internet]. 2020;30(3):490–6. Available from: <https://www.jpap.com.pk/index.php/jpap/article/view/1494>.
34. Masmoudi A, Darouiche MH, Salah HB, Hmida MB, Turki H. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis. A study of 458 patients. *J Dermatol Case Rep*. 2014 Dec 31;8(4):86–94. doi: 10.3315/jder.2014.1182.
35. Kelkar MB, Kote R, Gugle A, Pawar M, Pawar MJ, Shrikant Kumawat, et al. An Observational Study of Dermatological Manifestations in Patients of Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis. *J Med Sci*. 2019 May 24;6(2):120–5. doi: 10.18311/mvpjms/2019/v6i2/22903.
36. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1996 Oct;11(10):2031–6. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027092.
37. Tsukahara K, Takema Y, Moriwaki S, Fujimura T, Imokawa G. Dermal fluid translocation is an important determinant of the diurnal variation in human skin thickness. *Br J Dermatol*. 2001 Oct;145(4):590–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04430.x.
38. Kim JS, Yang JW, Chai MH, Lee JY, Park H, Kim Y, et al. Copeptin in Hemodialysis Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Yonsei Med J*. 2015 Jul;56(4):976–80. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.976.
39. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar 1;29(3):423–9. doi: 10.1007/s00467-013-2683-5.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

O.V. Kuryata, Ye.O. Frolova

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.07

Assessing kidney function, electrolyte homeostasis, and quality of life post-COVID-19: Efficacy of L-carnitine intervention

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Citation:

Kuryata O, Frolova Ye. Assessing kidney function, electrolyte homeostasis, and quality of life post-COVID-19: Efficacy of L-carnitine intervention. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):50-61. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.07.

Abstract. Patients with coronavirus disease often experience kidney impairment, leading to disruptions in electrolyte balance, reduced quality of life, and implications for disease prognosis. This necessitates continuous exploration of new treatment strategies. Our study aimed to assess kidney function, electrolyte homeostasis, and quality of life in COVID-19-related kidney damage, exploring the effectiveness of L-carnitine in the post-COVID-19 period.

Methods. This single-center prospective study involved 50 patients with impaired kidney function ($GFR < 90 \geq 45$ ml/min/1.73 m²) three to six months after COVID-19. The average patient age was 60.4 (42.0; 68.0) years, with a gender distribution of 50% women and 50% men. Patients were categorized based on oxygen therapy requirements during the acute COVID-19 phase. Additionally, a blind division into subgroups with and without L-carnitine assessed its clinical effectiveness.

Results. The study revealed a higher occurrence of hyponatremia ($p < 0.001$) and hypokalemia ($p < 0.001$) in the group with severe COVID-19 and oxygen therapy. A direct correlation was established between sodium and potassium levels and blood saturation indicators during COVID-19 ($r = 0.57$, $p < 0.05$ and $r = 0.47$, $p < 0.05$, respectively). The addition of L-carnitine resulted in significantly reduced serum urea and creatinine levels and increased glomerular filtration rate (GFR). Patients with impaired kidney function post-COVID-19 exhibited reduced quality of life in both observation groups according to SF-36 indicators. However, those receiving L-carnitine experienced a notable improvement in quality of life by the study's end.

Conclusions. The severity of the acute COVID-19 phase with oxygen therapy correlated directly with post-COVID hyponatremia and hypokalemia, accompanied by lower quality of life. L-carnitine administration (2g per day) post-COVID in patients with kidney damage led to enhanced kidney function (increased GFR and improved nitrogen metabolism) and improved quality of life indicators.

Key words: coronavirus disease, hyponatremia, hypokalemia, quality of life, L-carnitine, kidney damage.

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

© O.V. Kuryata, Ye.O. Frolova, 2024.

Correspondence should be addressed to Eugenia Frolova: dr.frolova81@gmail.com

Article history:

Received December 05, 2023

Received in revised form
January 18, 2024

Accepted January 20, 2024



© Курята О. В., Фролова Є. О., 2024.

УДК 616.61-008.6:[616.98:578.834]-07-08

О.В. Курята, Є.О. Фролова

Оцінка функції нирок, електролітного гомеостазу та якості життя після COVID-19: ефективність застосування L-карнітину

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Резюме. *Порушення функції нирок після інфікування COVID-19 може призвести до розвитку дисбалансу електролітного гомеостазу, погіршенню якості життя хворих, впливає на прогноз захворювання, що потребує постійного пошуку нових стратегій та напрямків лікування. Метою роботи було оцінити функціональний стан нирок, гомеостаз електролітів та його регуляцію, якість життя у хворих з ураженням нирок внаслідок перенесеної COVID-19 і ефективність L-карнітину в постковідному періоді.*

Методи. *Проведено одноцентрове проспективне дослідження за часті 50 пацієнтів з порушенням функції нирок (ШКФ <90 ≥ 45 мл/хв/1.73 м²) після коронавірусної хвороби (через 3-6 місяців після COVID-19). Середній вік хворих – 60.4 (42.0; 68.0). Стать: жінки – 25 (50%); чоловіки – 25 (50%). Хворих було розподілено на 2 групи залежно від потреби в оксигенотерапії під час лікування гострого періоду COVID-19. Для оцінки клінічної ефективності L-карнітину хворих обох груп додатково було розподілено сліпим методом на підгрупи з додатковим призначенням L-карнітину та без призначення L-карнітину.*

Результати. *За результатами дослідження, в 1-й групі достовірно частіше визначалась гіпонатріємія ($p < 0,001$) та гіпокаліємія ($p < 0,001$). Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями натрію і калію та показниками сатурації крові під час гострого періоду COVID-19 ($r = 0,57$, $p < 0,05$ та $r = 0,47$, $p < 0,05$ відповідно). Застосування L-карнітину сприяло достовірному зниженню рівнів сечовини і креатиніну сироватки крові та підвищенню рівня ШКФ. Якість життя хворих з порушенням функції нирок, які перенесли COVID-19 за більшістю показників SF-36 була знижена в обох групах спостереження. У хворих, які додатково отримували L-карнітин наприкінці дослідження достовірно підвищилися показники якості життя.*

Висновки. *Тяжкість гострого періоду COVID-19 з потребою оксигенотерапії асоціювалось з розвитком гіпонатріємії та гіпокаліємії у постковідному періоді та характеризувалося нижчими показниками якості життя. Використання в постковідному періоді L-карнітину 2 г на добу у хворих з ушкодженням нирок сприяло покращенню функціонального стану нирок (збільшенню ШКФ та покращенню азотистого обміну) та показників якості життя.*

Ключові слова: *коронавірусна хвороба, гіпонатріємія, гіпокаліємія, якість життя, L-карнітин, ураження нирок.*

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), яка крокувала планетою впродовж останніх 3-х років стала причиною мільйонів смертей по всьому світу, сприяла розвитку або прогресуванню важких неінфекційних хронічних захворювань (ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), хронічних захворювань нирок, неврологічних захворювань та інших) й досі має потужний вплив на системи охорони здоров'я країн світу [1]. В багатьох дослідженнях було продемонстровано, що при COVID-19, окрім дихальної системи, хвороба також вражає нервову систему, серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) та сечостатева систему з ураженням нирок [2].

Для проникнення в клітину вірус використовує спайковий білок, який зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) [3]. SARS-CoV-2 може спричинити ураження нирок, безпосередньо впливаючи на ниркову тканину, оскільки рецептор АПФ2 експресується на подоцитах і епітеліальних клітинах каналців у нирках [4]. Умовно можна розподілити всі ураження нирок на тлі коронавірусної хвороби на дві великі групи. Перша — ураження внаслідок COVID-19, як гострої респіраторної вірусної інфекції — ковід-нефропатія. Друга група — ускладнення, які виникають під час лікування нирок — гостре ураження нирок, яке найчастіше виникає на тлі існуючих захворювань нирок. За даними американських авторів, кожна третя людина, що хворіла на COVID-19 в умовах стаціонару, в результаті мала ураження нирок [5]. У хворих на COVID-19 найчастіше виявляють наступні ураження нирок: протейнурія, гематурія та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [6]. Однією з вагомих функцій нирок у організмі людини є контроль балансу рідини та електролітів. Порушення функції нирок на тлі коронавірусної хвороби може призвести до

Євгенія Фролова
dr.frolova81@gmail.com

розвитку дисбалансу рідини та електролітів (найпоширенішим типом є гіпонатріємія, гіпокаліємія/гіперкаліємія, гіпохлоремія) [7], що супроводжується підвищеним ризиком смертності у госпіталізованих пацієнтів. Правильний електролітний баланс необхідний для регуляції функцій організму та підтримки здоров'я. Навіть найменше відхилення від середньої концентрації електролітів може підвищити ризик смерті. Гіпокаліємія у хворих на COVID-19, може загострити перебіг гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і збільшити ризик серцево-судинних ускладнень [7]. У дослідженні в Китаї було показано, що гіпокаліємія має високу поширеність у пацієнтів з COVID-19, і існує прямий зв'язок між ступенем гіпокаліємії та тяжкістю COVID-19 [8]. Гіпонатріємія/гіпернатріємія також поширена у пацієнтів з гострою формою COVID-19. Пацієнти з гіпернатріємією перебували в реанімації більш тривалий період і мали вищий ризик смерті [9]. Також, у багатьох дослідженнях був продемонстрований зв'язок гіпонатріємії у хворих на коронавірусну хворобу з підвищеним рівнем госпітальної смертності [10] та тяжким перебігом COVID-19 [11]. Знання щодо електролітного складу, зокрема натрію та калію в сироватці крові, є значущим показником у хворих на COVID-19 при визначенні прогнозу перебігу та тактиці лікування хворих, особливо при супутньому ураженні нирок. Наведені літературні дані вказують на важливість виявлення електролітних розладів у хворих, які перехворіли на коронавірусну хворобу.

У багатьох пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 тривалий час спостерігаються скарги на слабкість, погіршення пам'яті, зниження настрою та працездатності, депресії, тривожні стани, зниження здатності до навчання [12]. За даними французьких вчених, які спостерігали за хворими на COVID-19 (n=120), після одужання майже 1/3 пацієнтів скаржилися на погіршення пам'яті, а 27% хворих мали значне когнітивне зниження. Американські клініцисти стверджують, що перенесена COVID-19 зумовлює порушення психічних функцій у 33% хворих, із них 68% втрачають здатність виконувати навіть прості повсякденні функції, як приготування їжі, оплата рахунків та інші [13]. Згідно з визначенням ВООЗ, постковідний синдром – це стан після COVID-19, що виникає у людей із ймовірно або підтверджено перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, який зазвичай проявляється через 3 місяці від початку COVID-19 симптомами, які неможливо пояснити іншими причинами [14]. На сьогодні не вирішеним питанням залишається розуміння, чи залишаються ці наслідки після COVID-19 з людиною назавжди [12]. Виникненню когнітивних, тривожно-депресивних розладів і погіршенню якості життя хворих, що перенесли COVID-19, сприяють різноманітні фактори, пов'язані як безпосередньо із захворюванням, його лікуванням так і наявною супутньою патологією.

Розвиток ХХН на тлі перенесеної ковід-нефропатії може бути додатковим фактором ризику розвитку когнітивних порушень чи сприяти подальшому погіршенню якості життя хворих [15].

Зменшення проявів постковідного синдрому та покращення якості життя хворих, що перенесли коронавірусну хворобу потребує постійного пошуку нових стратегій та напрямків лікування. Метаболічна терапія є одним з напрямків в лікуванні захворювань внутрішніх органів, основою якої є вплив на обмінні процеси в організмі людини, що призводить до посилення адаптаційних можливостей. Серед метаболічних засобів привертає до себе увагу L-карнітин, який вже продемонстрував здатність впливати на зменшення відчуття втоми та покращення якості життя хворих у пацієнтів, які одужали від COVID-19, але мали постковідний синдром [16].

Отже, вивчення впливу L-карнітину на поліпшення клінічного стану, покращення функції нирок і відновлення якості життя хворих, які перенесли COVID-19 та мали ознаки ХХН у постковідному періоді є перспективними.

Метою роботи було оцінити функціональний стан нирок, гомеостаз електролітів та його регуляцію, якість життя у хворих з ураженням нирок внаслідок перенесеної COVID-19 і ефективність L-карнітину в постковідному періоді.

Матеріали та методи. Нами було проведено одноцентрове проспективне дослідження за участі 50 пацієнтів з порушенням функції нирок (ШКФ $<90 \geq 45$ мл/хв/1.73 м²) на тлі коронавірусної хвороби (через 3-6 місяців після COVID-19) на базі Дніпровського державного медичного університету. Середній вік хворих – 60.4 (42.0; 68.0). Стать: жінки – 25 (50%); чоловіки – 25 (50%). Спираючись на загальноприйнятну класифікацію ХХН [17], 23 (46%) залучених у дослідження пацієнтів мали ХХН II ст., 27 (54%) пацієнтів – ХХН IIIа стадії.

Критерієм включення в дослідження були: COVID-19 в анамнезі (строком 3-6 місяців), який був документально підтверджений (позитивний тест ПЛР/виписка з медичного закладу з приводу COVID-19/наявність антитіл IgG) за умов наявності порушення функції нирок (ШКФ $\leq 90 \geq 45$ мл/хв/1.73 м², сечовий або нефритичний синдром); на час дослідження SaO₂ $\geq 93\%$; за наявності АГ – медикаментозно контрольований рівень систолічного артеріального тиску (САТ) < 140 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) < 90 мм рт. ст. при незмінній антигіпертензивній терапії ≥ 3 місяців; вік – понад 18 років; інформована згода пацієнта. Критеріями виключення з дослідження: критичний перебіг COVID-19 (перебування в відділенні інтенсивної терапії); діагноз ХХН до захворювання на COVID-19 (за даними амбулаторної картки та/або слів пацієнта); підтверджені гострі стани (інфаркти, інсульты, тромбоемболічні

ускладнення внаслідок перенесеного COVID-19, тромбози артерій будь-якої локалізації); злаякісна артеріальна гіпертензія; онкологічні захворювання; нефротичний синдром; ШКФ ≤ 44 мл/хв/1.73 м²; вагітність; використання інших медичних препаратів, що можуть мати вплив на досліджувані параметри; підвищена чутливість до препарату; важкі психічні та психологічні стани.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДДМУ та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

У відповідності до мети дослідження хворих було розподілено на 2 групи: 1 група – хворі з порушенням функції нирок, які перенесли COVID-19 та потребували оксигенотерапію в період гострого захворювання (за представленими документами SaO₂ $\geq 92\%$) (n=25); 2 група – хворі з порушенням функції нирок, які не потребували оксигенотера-

пію під час лікування COVID-19 (за представленими документами SaO₂ $\geq 93\%$) (n=25).

Для оцінки клінічної ефективності L-карнітину хворих обох груп додатково було розподілено сліпим методом на підгрупи: 1a – хворі з порушенням функції нирок, які перенесли COVID-19 з потребою в оксигенотерапії, яким додатково був призначений L-карнітин (Метакартин, World medicine Пас Сан. Ве Тіс. А.С., Туреччина) внутрішній прийом 2 г/10 мл (1 флакон на добу) (n=15); 1б – хворі з порушенням функції нирок, які під час лікування COVID-19 отримували оксигенотерапію, без додаткового призначення L-карнітину внутрішньо (n=10); 2a – хворі з порушенням функції нирок, без оксигенотерапії під час лікування COVID-19, яким додатково був призначений L-карнітин в тому ж режимі (n=15); 2б – хворі з порушенням функції нирок, які не отримували оксигенотерапію під час COVID-19 без додаткового призначення L-карнітину. Тривалість активного спостереження становила 14 днів, загальна до 1 місяця (телефонний дзвінок/консультація лікаря за потреби).

Дизайн дослідження

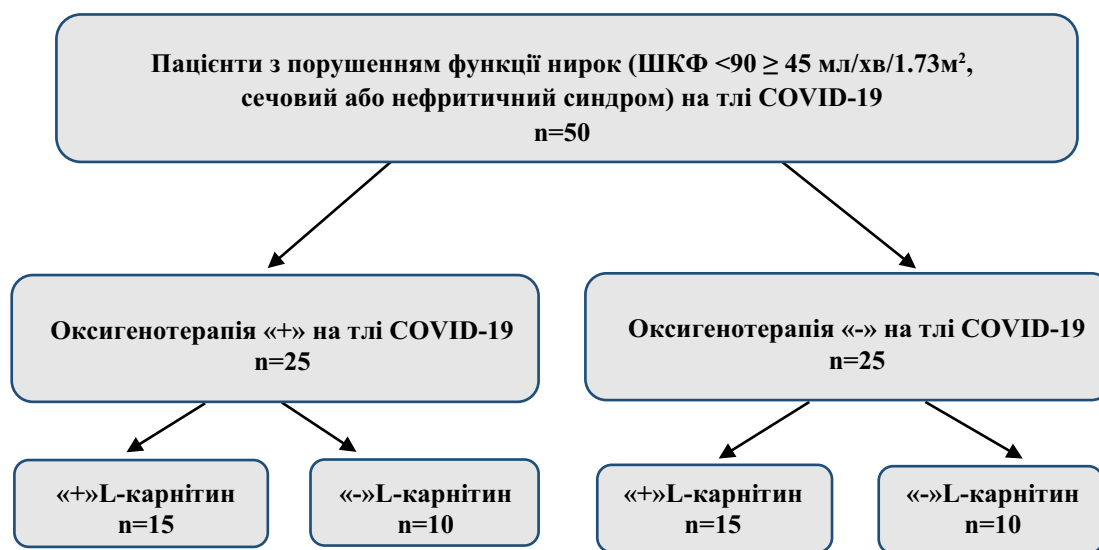


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Для вирішення мети дослідження всім хворим визначали об'єктивні та суб'єктивні ознаки, притаманні ХХН, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження та лабораторно-інструментальні методи на початку та наприкінці дослідження. Обстеження усіх хворих передбачало: ЕКГ, ультразвукове дослідження нирок, рентгенографію органів грудної порожнини, оцінювали рівень САТ, ДАТ, ЧСС, ІМТ. Для клінічної оцінки функції нирок визначали рівень креатиніну та сечовини в сироватці крові за допомогою колориметричних методів. Для оцінки електролітних змін оцінювали рівень натрію і калію в біохімічному аналізі крові. Також усім хворим включеним у дослідження ви-

значали рівень альдостерону сироватки крові за допомогою реактиву Diagnostics Biochem Canada Aldosterone Elisa Kit, CAN-ALD-450. Кров для аналізу брали після 8-годинного голодування та після 15-хвилинного перебування пацієнта в положенні лежачи. Рівень сироваткового альдостерону визначали в пг/мл. ШКФ оцінювали за формулою СКД-ЕРІ (враховувався вік, стать, раса, рівень креатиніну в сироватці крові, вага тіла). Усім хворим було проведено оцінку якості життя з використанням неспецифічного опитувальника SF-36 [18]. Результати оцінювались за 8 шкалами (від 0 до 100 балів), які були згруповані у дві групи. Перша група «Фізичний компонент здоров'я»: фізичне функціонування

(PF); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP); інтенсивність болю (BP); загальний стан здоров'я (GH). Друга група «психологічний компонент здоров'я»: життєва активність (VT); соціальне функціонування (SF); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE); психічне здоров'я (MH). При оцінюванні результатів опитування враховували, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень якості життя.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням ліцензійної програми STATISTICA 10 (версія trial). Враховуючи невеликий обсяг вибірок, використовували методи непараметричної статистики. При описанні кіль-

кісних ознак дані були представлені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка (Q25; Q75), якісних – у відсотках. Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні, двосторонній точний критерій Фішера та критерій Вілкоксона (W) для порівняння двох залежних груп. Категоріальні дані між групами порівнювали з використанням критерію хі-квадрат. Відсутні значення було виключено з розрахунків. Статистично значимі відмінності результатів досліджень визначали при рівні $p < 0,05$.

Результати. На початку дослідження групи хворих були співставними за основними показниками (табл.1).

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показники	1-а група (n=25)	2-а група (n=25)	p
Стать, n (%)			
Чоловіки	12 (48)	13 (52)	0,50*
Жінки	13 (52)	12 (48)	
Вік, роки	59 (42; 68)	60 (47; 68)	0,85
SaO ₂ , % (на момент госпіталізації з приводу COVID-19)	89 (89; 90)	95 (92; 99)	0<0,001
ІМТ, %	24,2 (23,1; 29,0)	24,2 (23,2; 26,9)	0,94
САТ, мм рт.ст.	130 (120; 130)	125 (120; 130)	0,80
ДАТ, мм рт.ст.	80 (80; 80)	80 (80; 80)	0,70
ЧСС, уд. у хв.	88 (80; 90)	84 (80; 87)	0,10
ШКФ за EPI, мл/хв/1,73 м ²	56,1(51,2; 70,2)	63,2 (56,5; 67,7)	0,28
Креатинін крові, мкмоль/л	105 (96; 118)	105 (87,6; 113)	0,34
Сечовина, ммоль/л	9,8 (8,7; 10,7)	8,7 (7,5; 10,7)	0,18
Протеїнурія, г/л	0,12 (0; 0,15)	0,08 (0; 0,20)	0,64

Примітки: дані представлені як Me (Q25; Q75), p – рівень значимості різниці між відповідними групами: * - двосторонній критерій Фішера, в інших випадках – критерій Манна-Уїтні.

За результатами дослідження, в 1-й групі достовірно частіше визначались гіпонатріємія ($p < 0,001$) та гіпокаліємія ($p < 0,001$) у порівнянні з хворими 2-ї групи (табл. 2).

Таблиця 2

Електроліти та альдостерон крові обстежених пацієнтів

Показники	1-а група (n=25)	2-а група (n=25)	p
Натрій, ммоль/л	134 (133; 135)	138 (137; 140)	<0,001
Калій, ммоль/л	4,1 (4,0; 4,4)	4,5 (4,0; 5,0)	<0,001
Альдостерон, пг/мл	73 (67; 80)	69 (57; 87)	0,39

Примітки: дані представлені як Me (Q25; Q75), p – рівень значимості різниці між відповідними групами за критерієм Манна-Уїтні.

В жодного з обстежених хворих не були виявлені гіпернатріємія та гіперкаліємія. Загалом, нормальний рівень натрію у сироватці крові (135 – 146 ммоль/л) був виявлений у 12 (48%) пацієнтів 1-ї групи та 23 (92%) пацієнтів 2-ї групи, гіпонатріємія (<135 ммоль/л) – у 13 (52%) пацієнтів 1-ї групи та 2 (8%) пацієнтів 2-ї групи. Нормальний рівень калію сироватки крові (3,5 – 5,1 ммоль/л) зареєстрований у 21 (84%) хворих 1-ї групи та в 100% хворих 2-ї групи, гіпокаліємія (<3,5 ммоль/л) мала місце тільки у 4 (16%) хворих 1-ї групи. Рівень альдостерону

сироватки крові знаходився в межах референтних значень (30 – 150 пг/мл в положенні лежачи) у всіх обстежених хворих (див. табл. 2).

Не встановлено залежності рівня альдостерону сироватки крові в залежності від отримання оксигенотерапії для корекції гіпоксії під час лікування COVID-19 при $SaO_2 \leq 92\%$ ($r = -0,14$, $p > 0,05$). Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями натрію і калію та показниками сатурації крові ($r = 0,57$, $p < 0,05$ та $r = 0,47$, $p < 0,05$ відповідно) (рис. 1, 2).

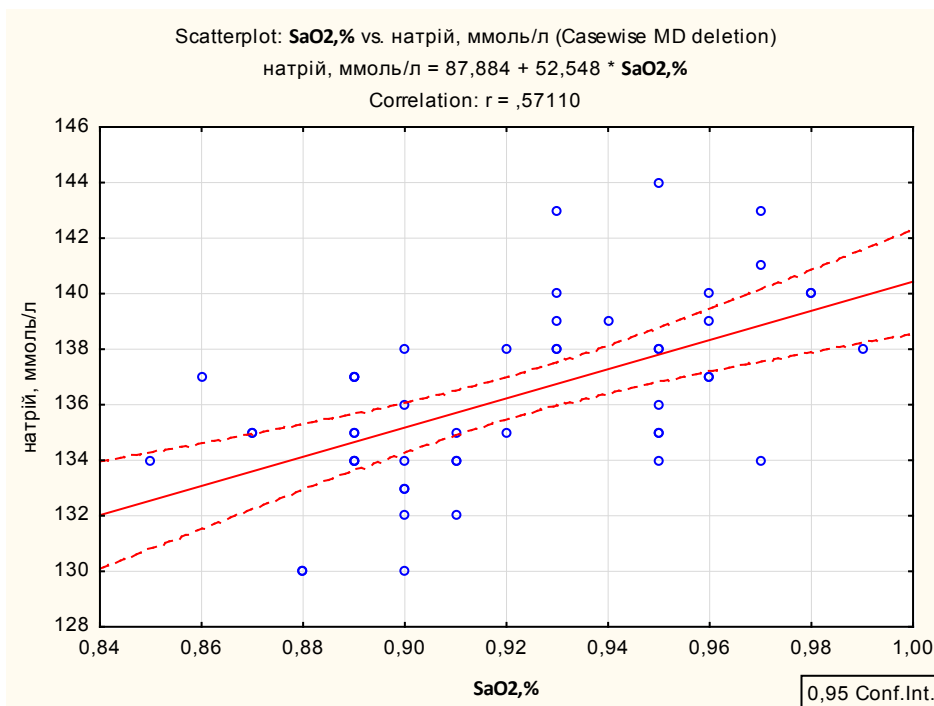


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем натрію сироватки крові та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби за показником SaO₂ (p<0,05).

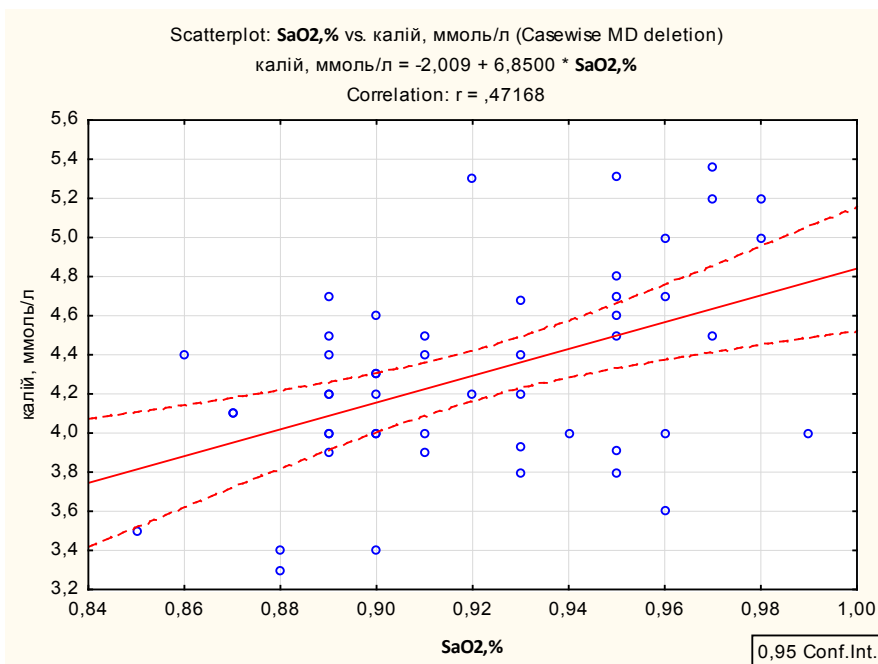


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем калію в сироватці крові та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби за показником SaO₂ (p<0,05).

Пацієнти 1а і 1б підгруп та 2а і 2б підгруп в початковому стані були статистично зіставлені за основними показниками (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Характеристика хворих 1 групи (з порушенням функції нирок, які потребували оксигенотерапію на тлі COVID-19) в вихідному стані

Показники	1а група (n=15)	1б група (n=10)	p
Стать, n(%)			
Чоловіки	7 (46,7)	5 (50)	0,60*
Жінки	8 (53,3)	5 (50)	
Вік, роки	63 (42; 69)	61,5 (41; 66)	0,82
SaO ₂ , % (в анамнезі)	89 (88; 90)	89 (89; 90)	0,87
ШКФ за EPI, мл/хв/1,73 м ²	56,1(51,2; 74,2)	55,6 (50,7; 64,8)	0,76
Креатинін крові, мкмоль/л	105 (93; 119)	110 (100; 118)	0,49
Сечовина, ммоль/л	10,1 (8,1; 10,7)	9,6 (8,7; 10,7)	0,87
Натрій, ммоль/л	134 (133; 135)	135 (134; 136)	0,44
Калій, ммоль/л	4,0 (3,9; 4,4)	4,2 (4,0; 4,3)	0,68
Альдостерон, пг/мл	78 (67; 87)	72,5 (62; 78)	0,82

Примітки: p – рівень значимості різниці між відповідними групами:

* - двосторонній критерій Фішера, в інших випадках – критерій Манна-Уїтні.

Таблиця 4

Характеристика 2 групи (хворі з порушенням функції нирок, які не отримували оксигенотерапію під час COVID-19) в вихідному стані

Показники	2а група (n=15)	2б група (n=10)	p
Стать, n(%)			
Чоловіки	8 (53,3)	5 (50)	0,60*
Жінки	7 (46,7,3)	5 (50)	
Вік, роки	64 (42; 70)	58 (47; 64)	0,45
SaO ₂ , % (в анамнезі)	95 (93; 96)	95,5 (94; 97)	0,42
ШКФ за EPI, мл/хв/1,73 м ²	63,4 (56,5; 72,1)	61,8 (56,2; 64,8)	0,93
Креатинін крові, мкмоль/л	111 (86; 113)	105 (92; 112)	0,82
Сечовина, ммоль/л	8,4 (7,1; 10,6)	9,6 (8,1; 11,9)	0,30
Натрій, ммоль/л	138 (135; 140)	138,5 (137; 140)	0,50
Калій, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,7)	4,4 (4,5; 5,0)	0,16
Альдостерон, пг/мл	65 (54; 87)	68 (57; 89)	0,64

Примітки: p – рівень значимості різниці між відповідними групами:

* - двосторонній критерій Фішера, в інших випадках – критерій Манна-Уїтні.

Аналізуючи динаміку змін показників функції нирок наприкінці спостереження встановлено, що додавання в терапію L-карнітину сприяло достовірному зниженню рівнів сечовини і креатиніну сироватки крові та підвищенню рівня ШКФ у пацієнтів як 1а групи, так і хворих 2а групи. Суттєвого впливу на показники електролітних змін в динаміці спостереження в обох групах не спостерігалось. (табл.5, 6).

ентів як 1а групи, так і хворих 2а групи. Суттєвого впливу на показники електролітних змін в динаміці спостереження в обох групах не спостерігалось. (табл.5, 6).

Таблиця 5

Характеристика хворих 1 групи (з порушенням функції нирок, які потребували оксигенотерапію на тлі COVID-19) в динаміці спостереження

Показники	1а група, Початковий стан (n=15)	1а група, Після лікування (n=15)	p	1б група, Початковий стан (n=10)	1б група, Після лікування (n=10)	p
ШКФ за EPI, мл/хв/1,73 м ²	56,1(51,2; 74,2)	63,6 (60,9; 90,5)	<0,001	55,6 (50,7; 64,8)	58,0 (52,6; 67,2)	0,38
Креатинін крові, мкмоль/л	105 (93; 119)	90 (82; 100)	<0,001	110 (100; 118)	107 (100; 115)	0,15
Сечовина, ммоль/л	10,1 (8,1; 10,7)	8,9 (7,6; 9,6)	<0,001	9,6 (8,7; 10,7)	9,3 (8,4;10,0)	0,08
Натрій, ммоль/л	134 (133; 135)	135 (133; 136)	0,82	135 (134; 136)	136 (135; 136)	0,44
Калій, ммоль/л	4,0 (3,9; 4,4)	4,0 (4,0; 4,4)	0,87	4,2 (4,0; 4,3)	4,2 (4,0; 4,3)	0,96
Добова протеїнурія, г/добу	0,1 (0; 0,2)	0,09 (0; 0,2)	0,96	0,06 (0; 0,15)	0,05 (0,01; 0,13)	0,37

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона.

Таблиця 6

Характеристика хворих 2 групи (хворі з порушенням функції нирок, які не отримували оксигенотерапію під час COVID-19) в динаміці спостереження

Показники	2а група, Початковий стан (n=15)	2а група, Після лікування (n=15)	p	2б група, Початковий стан (n=10)	2б група, Після лікування (n=10)	p
ШКФ за EPI, мл/хв/1,73 м ²	63,4 (56,5; 72,1)	72,0 (62,3; 79,3)	<0,001	61,8 (56,2; 64,8)	63,3 (58,0; 70,1)	0,16
Креатинін крові, мкмоль/л	111 (86; 113)	100 (80; 105)	<0,001	105 (92; 112)	101 (89; 108)	0,08
Сечовина, ммоль/л	8,4 (7,1; 10,6)	7,8 (6,3; 9,4)	0,02	9,6 (8,1; 11,9)	9,1 (8,0;10,5)	0,07
Натрій, ммоль/л	138 (135; 140)	138 (138; 140)	0,96	138,5 (137; 140)	139 (137; 140)	0,82
Калій, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,7)	4,2 (4,0; 4,6)	0,57	4,4 (4,5; 5,0)	4,4 (4,2; 4,6)	0,42
Добова протеїнурія, г/добу	0,12 (0,04; 0,20)	0,10 (0,02; 0,20)	0,76	0,12 (0; 0,25)	0,05 (0,01; 0,13)	0,48

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона.

Якість життя хворих з порушенням функції нирок (ШКФ<90≥45 мл/хв/1.73 м²), які перенесли COVID-19 за даними неспецифічного опитувальника SF-36 за більшістю показників була знижена в обох групах спостереження. У пацієнтів 1-ї групи були достовірно нижчі показники якості життя у

порівнянні з хворими 2-ї групи, а саме – «фізичний компонент здоров'я»: фізичне функціонування (PF); інтенсивність болю (BP) і загальний стан здоров'я (GH) та «психологічний компонент здоров'я»: життєва активність (VT) і соціальне функціонування (SF) (табл.7).

Таблиця 7

Показники якості життя хворих

Показники	1-а група (n=25)	2-а група (n=25)	p
PF, бали	70 (70; 70)	80 (70; 80)	0,002
RP, бали	90 (90; 90)	90 (90; 90)	0,82
BP, бали	50 (50; 60)	60 (56; 70)	<0,001
GH, бали	40 (40; 45)	50 (40; 60)	0,004
VT, бали	60 (60; 70)	90 (90; 90)	<0,001
SF, бали	80 (80; 80)	90 (80; 90)	0,002
RF, бали	90 (90; 90)	90 (90; 95)	0,12
MH, бали	70 (70; 70)	70 (70; 80)	0,19

Примітки: p – рівень значимості різниці між відповідними групами за критерієм Манна-Уїтні.

На тлі лікування з додаванням L-карнітину у 1а групі визначено достовірне покращення (за критерієм Вілкоксона) показників фізичного функціонування (PF) ($p < 0,001$); інтенсивності болю

(BP) ($p < 0,001$); загального стану здоров'я (GH) ($p < 0,001$); життєвої активності (VT) ($p < 0,001$); соціального функціонування (SF) ($p < 0,001$) та психічного здоров'я (MH) ($p < 0,001$) (рис. 3).

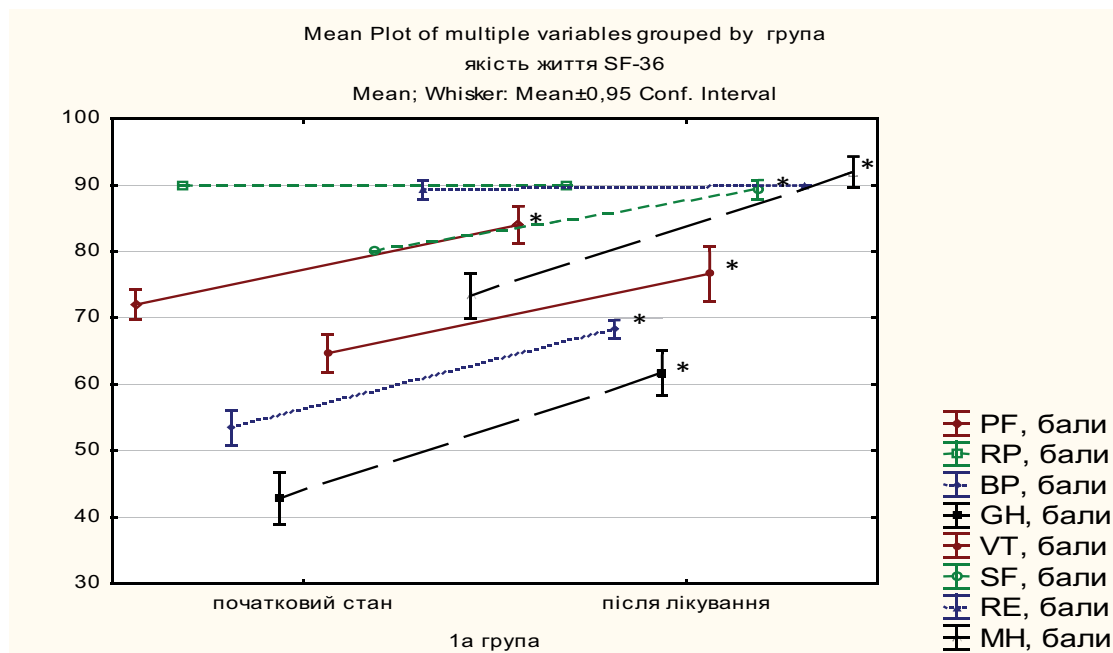


Рис. 3. Показники якості життя (SF-36) у хворих з порушенням функції нирок, які потребували оксигенотерапію на тлі COVID-19 в динаміці застосування L-карнітину.

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$).

В 1б групі наприкінці спостереження достовірно покращилися лише показники інтенсивності болю (BP) ($p = 0,02$) та загального стану здоров'я (GH) ($p = 0,02$) (рис. 4).

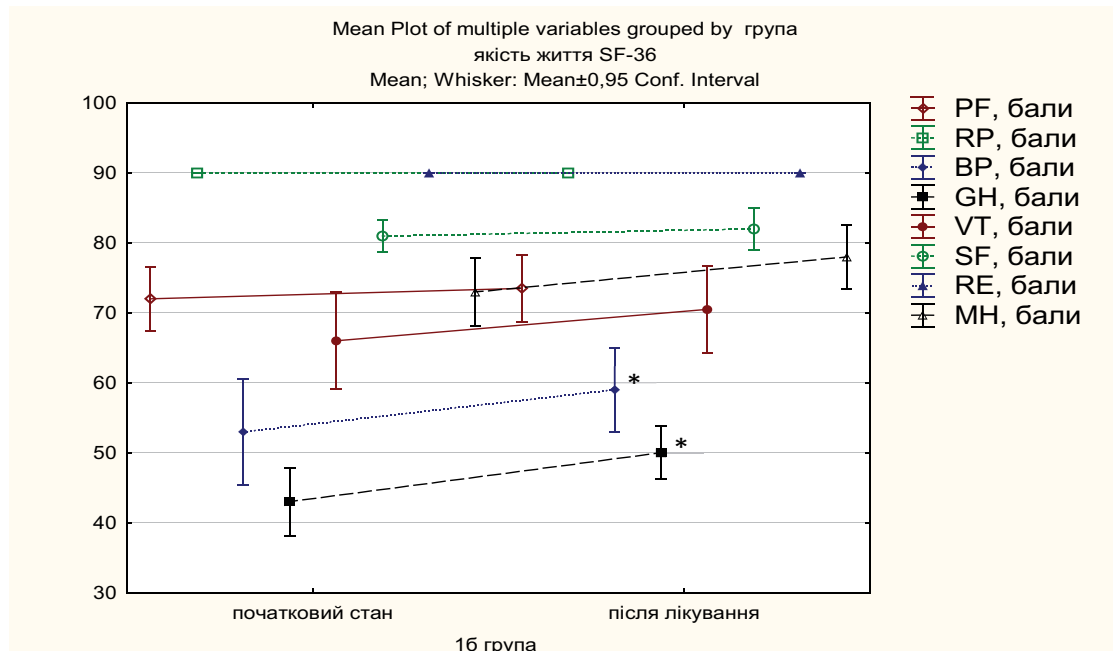


Рис. 4. Показники якості життя (SF-36) у хворих з порушенням функції нирок, які потребували оксигенотерапію на тлі COVID-19 без застосування L-карнітину.

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона ($p < 0,05$).

У пацієнтів 2а групи на тлі лікування L-карнітином достовірно покращилися показники фізичного функціонування (PF) ($p < 0,001$); інтенсивності болю (BP) ($p < 0,001$); загального ста-

ну здоров'я (GH) ($p < 0,001$); життєвої активності (VT) ($p = 0,04$); соціального функціонування (SF) ($p = 0,02$) та психічного здоров'я (MH) ($p < 0,001$) (рис. 5).

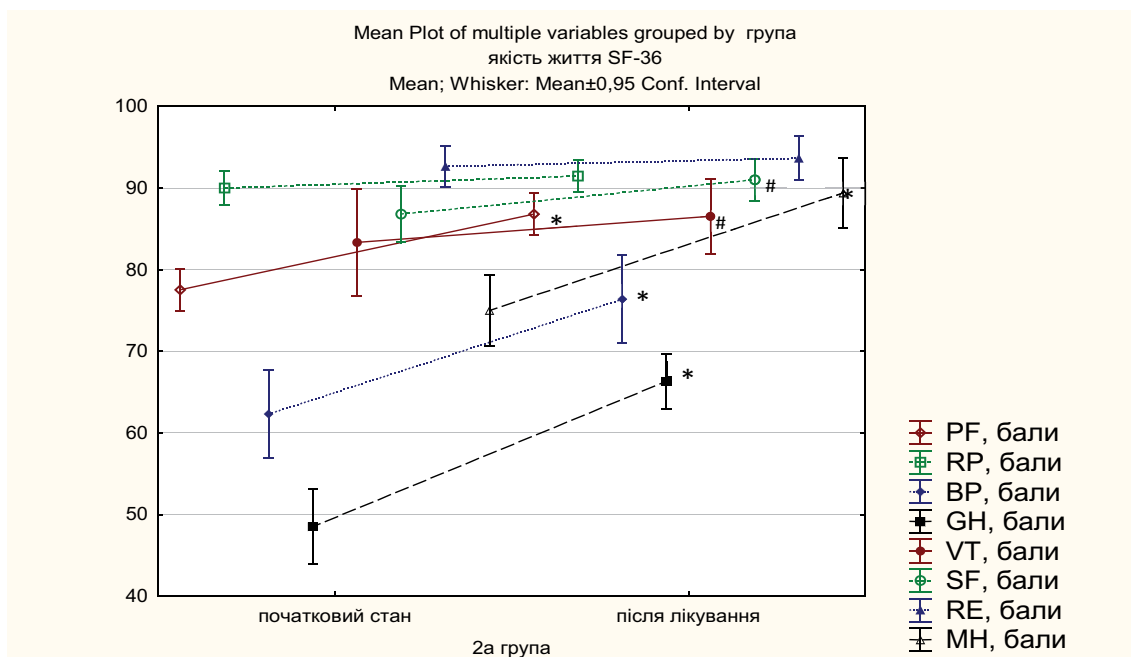


Рис. 5. Показники якості життя (SF-36) у хворих з порушенням функції нирок, які не отримували оксигенотерапію під час COVID-19 на тлі застосування L-карнітину.

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона (* p<0,001, # p<0,05).

Лише показник інтенсивності болю (BP) (p=0,02) у пацієнтів 2б групи був достовірно вищим наприкінці спостереження у порівнянні з вихідним станом (рис. 6).

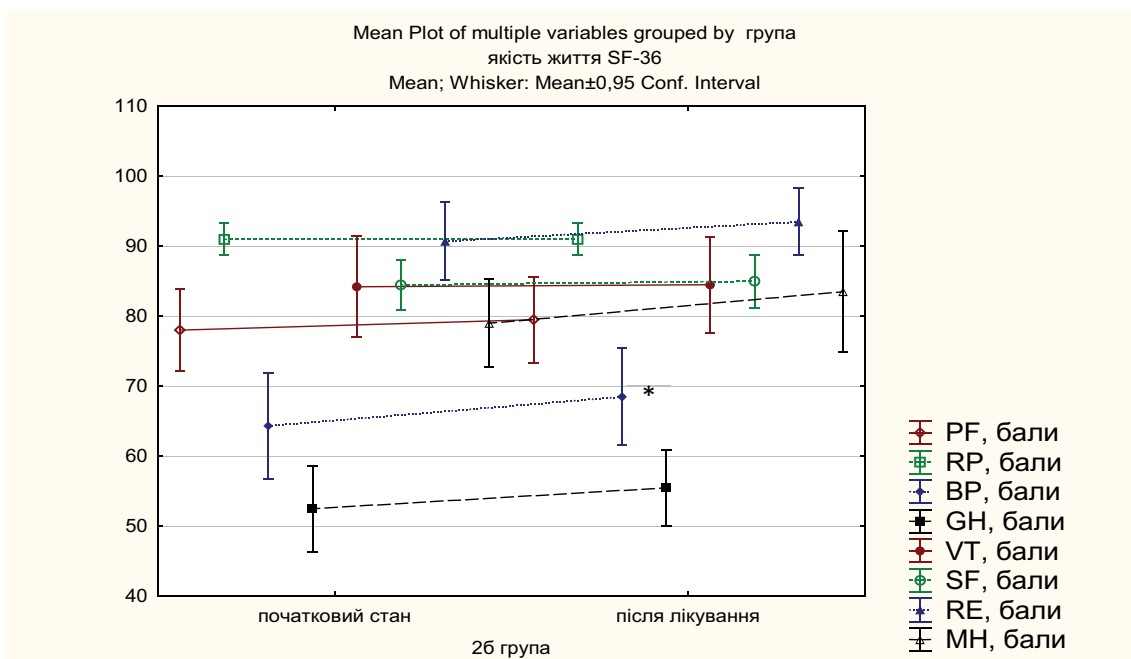


Рис. 6. Показники якості життя (SF-36) у хворих з порушенням функції нирок, які не отримували оксигенотерапію під час COVID-19 без додавання у терапію L-карнітину.

Примітки: p – рівень значимості різниці в динаміці спостереження за критерієм Вілкоксона (p=0,02).

Обговорення. При збереженій функції нирок натрій реабсорбується з ниркового фільтрату, а калій екскретується в фільтрат в ниркових збиральних каналцях. Контроль цього обміну регулюється головним чином альдостероном та ангіотензином II і залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). В свою чергу, рівень

альдостерону регулюється вмістом в крові іонів натрію і калію за типом зворотного зв'язку [19]. Надмірна кількість альдостерону призводить до гіпокаліємії, а їх дефіцит – до гіперкаліємії. Зазвичай, у хворих з ХХН при прогресуванні порушення функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1.73 м²) спостерігається поступове зростання частоти виявлення гі-

перкаліємії. На сьогодні доведено, що найвищому ризику гіперкаліємії піддаються хворі з низькими показниками ШКФ, особливо яким призначена терапія за допомогою інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) [20]. Виникнення гіпокаліємії може бути обумовлено порушенням іонного транспорту в ниркових каналцях і трубочках при виникненні гострого ураження нирок чи гострого тубулоінтерстечійного нефриту [19], що спостерігається у хворих з ковід-асоційованою нефропатією. Таким чином, отримані нами дані дозволяють припустити, що пацієнти, які перенесли COVID-19 з розвитком порушення функції нирок (ковід-нефропатія) мають комбінований тип ураження нирок: а) гломерулярний, за рахунок зниження ШКФ, зростання рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові та протеїнурії; б) тубулоінтерстечійний з ураженням каналцевої системи нирок і виникненням гіпокаліємії та гіпонатріємії, незалежно від рівня альдостерону в сироватці крові. Потреба в оксигенотерапії для корекції системної гіпоксії ($\text{SaO}_2 \leq 92\%$) під час лікування гострої коронавірусної хвороби з ознаками порушення функції нирок обумовлювало статистично значиме збільшення частоти виявлення гіпонатріємії і гіпокаліємії в постковідному періоді. Необхідні подальші дослідження, щоб розглянути результати впливу порушення функції нирок на тлі COVID-19 і електролітних розладів на прогресування захворювання і смертність пацієнтів в постковідному періоді.

Використання L-карнітину дозволяє зменшити явища ендогенної інтоксикації за рахунок зниження рівнів креатиніну і сечовини сироватки крові, підвищує ШКФ у хворих з порушенням функції нирок на тлі перенесеної коронавірусної хвороби і має добру переносимість. Призначення L-карнітину привело до достовірного покращення показників якості життя хворих, що дозволяє нам рекомендувати L-карнітин у постковідному періоді для покращення клінічних проявів на етапі реабі-

літації після COVID-19 хворим, які мають ознаки порушення функції нирок ($\text{ШКФ} < 90 \geq 45$ мл/хв/1.73 м²).

Обмеження цього дослідження включають одностороннє дослідження з невеликою вибіркою, що може ускладнити узагальнення отриманих результатів. Обмежена тривалість спостереження та відсутність плацебо-контрольної групи також можуть впливати на валідність отриманих даних щодо ефективності L-карнітину.

Висновки:

У пацієнтів з ковід-асоційованою нефропатією в постковідному періоді виявлений комбінований механізм ураження нирок: гломерулярний (зниження ШКФ, зростання рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові) та тубулоінтерстиціальний з наявністю гіпокаліємії та гіпонатріємії, незалежно від рівня альдостерону в сироватці крові. Тяжкість гострого періоду коронавірусної хвороби з потребою у проведенні оксигенотерапії прямо асоціювалася з розвитком гіпонатріємії та гіпокаліємії у постковідному періоді та характеризувалося нижчими показниками якості життя.

Використання в постковідному періоді L-карнітину 2 г на добу у хворих з ушкодженням нирок сприяло покращенню функціонального стану нирок (збільшенню ШКФ та покращенню азотистого обміну) і показників якості життя: фізичного функціонування (PF), інтенсивності болю (BP), загального стану здоров'я (GH), життєвої активності (VT), соціального функціонування (SF) та психічного здоров'я (MH).

Конфлікт інтересів. автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

Інформація про внесок кожного учасника.

О.В. Курята: концептуалізація, методологія, адміністрування проекту;

Є.О. Фролова: методологія, ресурси, аналіз, редакція хворих, написання рукопису.

Література (References):

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update of World Health Organization. [Internet]; 2021 [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-september-2023>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
4. Lv W, Wu M, Ren Y, Zeng N, Deng P, Zeng H et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol*. 2020;204(5):918-925. doi: 10.1097/JU.0000000000001289.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.

6. *Meijers B, Hilbrands LB.* The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1279-1281. doi: 10.1093/ndt/gfaa197.
7. *Lippi G, South AM, Henry BM.* Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-265. doi: 10.1177/0004563220922255.
8. *Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E et al.* Hypokalemia in Patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(4):401-409. doi: 10.1007/s10157-020-01996-4.
9. *Zimmer MA, Zink AK, Weißer CW, Vogt U, Michelsen A, Priebe HJ et al.* Hypernatremia-A Manifestation of COVID-19: A Case Series. *A A Pract.* 2020;14(9):e01295. doi: 10.1213/XAA.0000000000001295.
10. *Martino M, Falcioni P, Giancola G, Ciarloni A, Salvio G, Silveti F et al.* Sodium alterations impair the prognosis of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Endocr Connect.* 2021;10(10):1344-1351. doi: 10.1530/EC-21-0411.
11. *Ayus JC, Kalantar-Zadeh K, Tantisattamo E, Rhee CM, Negri AL.* Is hyponatremia a novel marker of inflammation in patients with COVID-19? *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(8):1921-1924. doi: 10.1093/ndt/gfad111.
12. *Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H et al.* Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol.* 2022;94(3):979-984. Epub 2021 Oct 24. doi: 10.1002/jmv.27404.
13. *Mozhyna T.* Cognitive impairment in COVID-19: modern possibilities of drug therapy. *Medical newspaper «Health of Ukraine».* 2021;7(500):42. [In Ukrainian].
14. NICE, SIGN and RCGP set out further details about the UK guideline on management of the long-term effects of COVID-19. [Internet]. 2023. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-sign-and-rcgp-set-out-further-details-about-the-uk-guideline-on-management-of-the-long-term-effects-of-covid-19>
15. *Kuryata OV, Frolova YeO.* The use of L-carnitin infusion form for integrated treatment of patients with chronic kidney disease III stage. *Likars'ka sprava.* 2018;1-2:117-124. doi: 10.31640/JVD.1-2.2018(18). [In Ukrainian].
16. *Naureen Z, Dautaj A, Nodari S, Fioretti F, Dhuli K, Anpilogov K et al.* Proposal of a food supplement for the management of post-COVID syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1Suppl):67-73. doi: 10.26355/eurrev_202112_27335.
17. *Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
18. *Чабан О.С., Хустова О.О.* Практична психосоматика: Діагностичні шкали, Медкнига; 2021 рік.
19. *Medford-Davis L, Rafique Z.* Derangements of potassium. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):329-47. doi: 10.1016/j.emc.2013.12.005.
20. *Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Qin L, LoCasale R et al.* Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):85. doi: 10.1186/s12882-019-1250-0.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

**Jonny Jonny^{1,2,3}, Taufiq Fredrik Pasiak², Zikril Ariliusra¹,
Bhimo Aji Hernowo¹**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.08

Practical aspects of providing intradialytic parenteral nutrition for patients undergoing hemodialysis in Indonesia: A review

¹Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Gatot Soebroto Indonesia Central Army Hospital, Jakarta, Indonesia

²Faculty of Medicine, Veteran National Development University of Jakarta, Jakarta, Indonesia

³Faculty of Military Medicine, Indonesia Defense University, Bogor, Indonesia

Citation:

Jonny J, Pasiak TF, Ariliusra Z, Hernowo BA. Practical aspects of providing intradialytic parenteral nutrition for patients undergoing hemodialysis in Indonesia: A review. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):62-70. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.08.

Abstract. *This paper conducts a comprehensive literature review on the administration of intradialytic parenteral nutrition (IDPN) for patients undergoing hemodialysis (HD) in Indonesia. The objective is to assess the current status and challenges associated with IDPN in the country and propose potential strategies for enhancement. The review, encompassing articles published between 2013 and 2023 from databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, exposes significant risks and the prevalence of malnutrition, particularly protein-energy wasting (PEW), among patients undergoing HD. This patient cohort often necessitates nutritional therapy, and IDPN emerges as a viable option for both prevention and definitive treatment. However, detailed data on malnutrition among HD patients in Indonesia are limited. Challenges include a shortage of nutrition experts in kidney care, low patient adherence to dietary advice, and the inability of Indonesian hospitals to provide IDPN to malnourished hemodialysis patients. The non-uniform cost coverage by the National Health Insurance further complicates matters, despite consumable costs for HD being uniform across all hospitals. The payment system by BPJS does not accommodate the provision of parenteral IDPN with varying prices, as listed in the e-catalog by the national public procurement agency. To offer IDPN to patients, hospitals must achieve cost-efficiency within their HD units, or they risk financial losses. Currently, IDPN is exclusively administered to HD patients with acute conditions in an inpatient setting. A recommendation for policymakers is to explore the adoption of distinct tariffs for HD patients undergoing outpatient care, particularly those managing complex conditions such as PEW. This approach can contribute to improved nutritional support for hemodialysis patients in Indonesia.*

Keywords: *intradialytic parenteral nutrition, protein-energy wasting, chronic kidney disease, hemodialysis, nutrition supplementation.*

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

© J. Jonny, T. F. Pasiak, Z. Ariliusra, B. A. Hernowo, 2024.

Correspondence should be addressed to Jonny Jonny: jonny_army@yahoo.com

Article history:

Received January 03, 2024

Received in revised form

January 30, 2024

Accepted January 31, 2024



© Джонні Д, Пасіак Т. Ф., Арліусра З., Герново Б. А., 2024.

УДК 613.2.032:616.61-085.38-073.27](594)

Джонні Джонні^{1,2,3}, Тауфік Фредрік Пасіак², Зікріл Арліусра¹, Бхімо Аджі Герново¹

Практичні аспекти забезпечення інтрадіалізного парентерального харчування пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу в Індонезії: огляд літератури

¹Відділення нефрології, відділ внутрішньої медицини, Центральний військовий госпіталь Індонезії імені Гатота Соеброто, Джакарта, Індонезія

²Факультет медицини, Ветеранський національний університет розвитку Джакарти, Джакарта, Індонезія

³Військово-медичний факультет Університету оборони Індонезії, Богор, Індонезія

Резюме. У цьому документі міститься комплексний огляд літератури щодо застосування інтрадіалізного парентерального харчування (ППХ) для пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) в Індонезії. Мета полягає в тому, щоб оцінити поточний стан і проблеми, пов'язані з ППХ в країні, і запропонувати потенційні стратегії для вдосконалення. Огляд, який охоплює статті, опубліковані між 2013 і 2023 роками з таких баз даних, як PubMed, Scopus і Google Scholar, розкриває значні ризики та поширеність недоїдання, зокрема білково-енергетичної недостатності (БЕН), серед ГД пацієнтів. Ця когорта пацієнтів часто потребує дієтичної терапії, де ППХ може бути життєздатною опцією як для профілактики, так і для остаточного лікування БЕН. Проте детальні дані щодо розповсюдженості БЕН серед ГД пацієнтів Індонезії обмежені. Проблеми включають недостатню кількість дієтологів, нефрологів, низьку прихильність пацієнтів до дієтичних порад та нездатність індонезійських лікарень надати ППХ ГД пацієнтам з БЕН. Нерівномірне покриття витрат Національним медичним страхуванням ще більше ускладнює ситуацію, незважаючи на те, що витрати на розхідні матеріали для лікування ГД є однаковими в усіх лікарнях. Медична платіжна система країни не підтримує надання ППХ пацієнтам, як зазначено в електронному каталозі національного агентства з державних закупівель. Щоб запропонувати таке лікування пацієнтам, лікарні повинні досягти економічної ефективності у своїх відділеннях ГД. Тому, на сьогодні, ППХ призначається виключно ГД пацієнтам з гострими станами в стаціонарних умовах. Цей огляд рекомендує надавачам медичних послуг розглянути можливість запровадження окремих тарифів для ГД пацієнтів з БЕН, які перебувають на амбулаторному лікуванні. Цей підхід може сприяти покращенню харчування ГД пацієнтів на гемодіалізі в Індонезії.

Ключові слова: інтрадіалізне парентеральне харчування, білково-енергетична недостатність, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз.

Introduction. Protein-energy wasting (PEW) frequently manifests as a complication in chronic kidney disease (CKD) patients undergoing hemodialysis (HD) [1]. Carrero et al reported the results of a meta-analysis study of the prevalence of PEW ranging from 28-54% of CKD patients undergoing hemodialysis [2]. There is no data available regarding PEW in HD patients in Indonesia. Research on malnutrition in HD patients in Indonesia is also very limited. The International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) defines PEW as a state of nutritional and metabolic disorders in patients with chronic kidney disease (CKD) characterized by systematic simultaneous loss of body protein and energy storage, ultimately leading to loss of muscle mass and fat and cachexia [3].

Malnutrition in hemodialysis patients is influenced by a hypercatabolic state induced by uremia, decreased

food intake due to reduced appetite, systemic inflammation (as seen in diabetes), and other autoimmune conditions. The increased breakdown of muscle and fat, along with inadequate nutrition intake, systemic inflammation, nutrient loss, low physical activity, frailty, and the dialysis process itself, collectively contribute to PEW [4]. In patients with CKD, chronic inflammation persists and negatively affects the production and longevity of serum albumin, resulting in a decrease in plasma protein levels. HD can exacerbate this issue by causing insufficient nutritional intake due to reduced appetite and increased dietary limitations [5].

Several factors influence the occurrence of PEW in HD patients. Hemodialysis itself is one of the factors that play a role in causing PEW [6]. The dialysis process plays a significant role in the chronic loss of essential protein and amino acids. Approximately 6–12 grams of amino acids and 7–8 grams of protein are lost during each dialysis session, which can contribute to hypoalbuminemia, a strong predictor of malnutrition and mortality. The use of highly permeable HD membranes or high-flux and hemodiafiltration techniques may lead to even greater losses of albumin, as well as insensible removal of vitamins, larger protein molecules, and lipids [7].

Jonny Jonny

jonny_army@yahoo.com

The incorporation of intradialytic parenteral nutrition (IDPN) as a means of nutritional supplementation emerges as a practical approach to address PEW. Particularly, it serves as a countermeasure against the development of PEW induced by side effects of hemodialysis. However, it is important to note that certain guidelines do not endorse IDPN as a routine and primary therapy for managing this issue [6, 8]. This review article will discuss the concept and application of IDPN as one of the preventive efforts and management of PEW in CKD in HD patients.

Based on information compiled by the Indonesian Nephrology Association (PERNEFRI) within the Indonesian Renal Registry (IRR) for the year 2018, it was found that 91% of individuals undergoing active chronic hemodialysis in Indonesia, totaling ~120,000 patients, rely on BPJS-Kesehatan (BPJS) for the funding of their hemodialysis treatments in an outpatient setting. BPJS acts as an organizing institution of Indonesia National Health Insurance (NHI). This institution has different payments for healthcare facilities providing HD based on their type. The Indonesian Minister of Health's Statute No. 3 of 2023, concerning the standard rates for health services under health insurance programs, specifies that the rates for healthcare facilities providing hemodialysis services within a range of 54.23 to 76.67 USD. The lowest rate applies to government-owned Type D hospitals, while the highest rate applies to specialized hospitals [9]. The different rates for HD treatments without differentiation for consumables, equipment, or additional therapies during the HD session can indeed impact the availability of hospitals to provide IDPN to malnourished patients.

Although there is ample evidence that malnutrition in hemodialysis patients can increase mortality rates and decrease the quality of life, there are not many articles discussing malnutrition in hemodialysis patients and its management in Indonesia. The only data provided by PERNEFRI indicates that each year, the mortality among dialysis patients remains high, and the poor nutritional status of patients continues to be a concern [10]. Therefore, it is crucial to conduct research on the status of IDPN for hemodialysis patients in Indonesia. By searching and analyzing existing literature that addresses IDPN administration in Indonesia, we hope to provide up-to-date insights into the IDPN status in Indonesia and the challenges in providing IDPN for patients. Additionally, we aim to offer recommendations for hospitals and the government on possible strategies to implement IDPN for hemodialysis patients in Indonesia. The goal of this paper is to outline the current status of the IDPN administration in Indonesia and propose potential strategies for implementation.

In this review, the literature search was conducted via PubMed, Scopus, and Google Scholar to identify articles related to IDPN in Indonesia. The search employed terms such as "parenteral nutrition," "parenteral nutrition on hemodialysis," "intradialytic parenteral nutrition," "protein-energy wasting", "Indonesia kid-

ney nutrition", "hemodialysis malnutrition in Indonesia", "intradialytic parenteral nutrition in Indonesia," and "intradialytic parenteral nutrition on hemodialysis." Subsequently, studies relevant to the objectives of this review were selected and thoroughly reviewed. Other relevant supplementary data from PERNEFRI, National Regulation, and National Agency were also included to further fill the gap of our study.

Nutritional therapy in patients undergoing HD.

There are four methods of supplementation of nutrition in HD patients, namely orally, enterally, or parenterally accompanied by IDPN, and total parenteral nutrition (TPN). The determination of this method of supplementation is mainly influenced by several factors related to oral access, the patient's gastrointestinal condition, as well as the patient's CKD stage [11].

ASPEN recommends nutritional counseling and oral supplementation as a first-line approach to hemodialysis-related PEW. If the provision of nutrients through the oral route cannot improve the patient's nutritional status, then the use of the enteral tube becomes the next recommended modality to provide nutrients directly to the patient's gastrointestinal tract. TPN is an option for patients who cannot tolerate the oral or enteral tube route due to gastrointestinal damage, chronic nausea, vomiting, or anorexia or for patients who failed in previous attempts with the oral and/or enteral tube route [12, 13].

IDPN is administered as a supplement during dialysis sessions and is scheduled regularly. Even though they have received nutritional intake through IDPN, patients still have to get oral nutritional intake outside the dialysis session to be able to meet their calorie and protein needs. Some guidelines recommend IDPN only be performed on hemodialysis patients who fail to respond or are unable to use oral and enteral tube pathways [8, 14], but IDPN is also often used by clinicians before attempting to provide nutrition through oral or enteral tubes [15].

Intradialytic parenteral nutrition. IDPN is the administration of intravenous nutrition during hemodialysis sessions taking place through an extracorporeal circuit [12]. ISRN recommends IDPN as the last resource to supplement spontaneous nutrient intake in ESRD patients undergoing hemodialysis and diagnosed with PEW, or at risk for PEW [16]. IDPN typically contains three macronutrients consisting of glucose, amino acids, and fat emulsions, and is available as an all-in-one concentrated parenteral mixture (approx. 1 kcal/mL, 40-60 g of amino acids per liter). An IDPN using an all-in-one commercial formula can safely allow up to 1000 kcal and 50 g of amino acids to be administered in each hemodialysis session. With this amount of IDPN, the maximum daily extra energy and protein provided by IDPN for people 70 kg is 5-6 kcal/kg/d and 0.3 g amino acids/kg/d.65 on average during dialysis and nondialysis days [17]. Therefore, IDPN should only be considered for patients with a spontaneous intake of at least 20 kcal/kg/d and 0.8 g protein/kg/d [18].

Anderson et al reported that the cost required to perform an IDPN on a single hemodialysis session can be up to 300 times the cost of administering oral supplements [19]. Perhaps at this time, because there is not enough clinical evidence to support the use of IDPN, cost efficiency is a major factor in why IDPN is not recommended as a routine or first-line therapy in CKD on HD patients.

ESPEN and NKF/KDOQI do not state any absolute contraindication of the granting of IDPN [20]. The provision of IDPN is also non-invasive because it only uses pre-existing vascular access (hemodialysis access). As the name implies, “intradialytic”, IDPN is only performed while the dialysis process is in progress and is not intended as a long-term permanent therapy, IDPN should be immediately stopped and oral nutrition supplementation (ONS) should be restarted based on a combination of the following three criteria: stable serum albumin >3.8 mg/dL for 3 months; increased subjective global assessment score (SGA) to A (well nourished) or B (moderately malnourished); clinical

examination of improved nutritional status; increase in oral intake of protein and energy to >1.0 g/kg/d and to >30 kcal/kg/d. Although there is insufficient evidence regarding the benefits of IDPN on the mortality rate of CKD patients on HD, its benefits to nitrogen balance, anthropometric parameters, and serum prealbumin, substitute parameters for difficult outcomes in malnourished hemodialysis patients have been reported by several studies [13, 21, 22]. The initial benefits of such IDPN can be identified immediately after 1 month of treatment when prealbumin is monitored [13]. A study evaluating the efficacy of IDPN therapy in malnourished patients with refractory anemia reported improved nutritional status assessed by malnutrition inflammation (MIS), BMI, and albumin scores, as well as increased refractory anemia [22]. Despite the possible risks to consider, IDPNs appear to be metabolically secure [13]. We have gathered and analyzed several articles related to the provision of IDPN in Indonesia, and the results and recommendations from each article are compiled in the following Table 1.

Table 1

Summary of findings and recommendations across articles on IDPN administration in Indonesia

Articles	Findings	Suggestions
Marsen et.al [13]	<ul style="list-style-type: none"> • IDPN can help maintain or improve nutritional status in patients on hemodialysis who struggle with oral intake. • Monitoring of patients on IDPN includes checking dry weight, blood glucose, and liver tests. • The effectiveness of IDPN can be assessed using various nutritional status markers, such as body weight, albumin, and prealbumin levels. • Clinical outcomes from IDPN include improvements in nutritional status, which are linked to better survival rates and fewer hospital stays 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider IDPN when an HD patient cannot follow dietary advice or cannot take ONS • IDPN should be seen as a complement to ONS to meet dietary requirements • Three-month courses of IDPN are needed before reassessing nutritional status • Clinicians’ strategy to balance energy and protein levels using currently available product • Clinicians, dietitians, nurses, patients, and caregivers should work together to ensure nutritional intervention success
Karupaiah et. al. [23]	<ul style="list-style-type: none"> • Severe shortage of dietitians in kidney care, especially in low and middle-income countries. • Nutrition screening, assessment, and counseling are lacking in selected Asian Countries. • The hesitance of doctors to engage with nutritionists and concerns about their knowledge of kidney disease. • Need for interprofessional collaboration and task sharing to improve kidney nutrition care. • Indonesia has various levels of nutrition and dietetics education. There is a stronger structural framework for training nutritionists and dietitians in Indonesia compared to some other countries. Multitier of nutritionist workforce in Indonesia. There are experienced general dietitians dedicated to kidney nutrition tasks. Most health facilities perform formal nutritional status assessments on CKD patients. However, formalized training in renal nutrition is lacking 	<ul style="list-style-type: none"> • Create regional institutional coalitions for culture-sensitive capacity building. • Build interprofessional collaboration to fill gaps in essential dietitian services • Train other health professionals to provide basic patient counseling and nutrition screening in the absence of dietitians • Advanced renal nutrition courses to upskill dietitians. • Incentivize dietitians through higher wages and recognition of specialization in renal nutrition • Implement regular nutritional screening and assessment in healthcare settings

Continuation of Table 1

Articles	Findings	Suggestions
Kittiskulnam et. al. [12]	<ul style="list-style-type: none"> • Higher serum albumin level in the IDPN group after 3 months • Spontaneous dietary intake improved • Malnutrition inflammation score improved • No significant changes were found in muscle mass, strength, serum prealbumin, interleukin-6, high sensitivity-c reactive protein, and acylated ghrelin • Higher leptin in the control group after 3 months • No volume overload or uncontrolled hyperglycemia was observed 	<ul style="list-style-type: none"> • IDPN may be beneficial for hemodialysis patients who cannot tolerate oral nutritional supplements (ONS) due to adverse effects. • IDPN should be considered as a supplemental nutrition strategy for improving serum albumin, body weight, spontaneous oral intake, and malnutrition inflammation score (MIS). • Monthly individualized nutritional counseling should be provided to patients receiving IDPN as part of standard care.
Suryantoro et al [5]	<ul style="list-style-type: none"> • IDPN offers the fastest elevation of albumin level. Nevertheless, other nutritional support improved comparable stable albumin levels in later months. • Different types of nutritional therapy (counseling, oral therapy, and IDPN) were compared, and all showed some benefits. • Patients' body measurements, like arm size and skinfold thickness, got better with nutritional therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Different ways of helping patients with their diet, like talking with a nutritionist, taking supplements, or getting nutrition during dialysis, all seem to work. • Nutritional therapy can improve blood protein levels in patients with kidney problems on dialysis

IDPN type. There are 2 main types of IDPN on the market, namely compounded admixture-based and commercial admixture-based IDPN. In compounded admixture-based IDPN, all-in-one IDPN bags are formulated based on individual patient needs while in commercial admixture-based IDPN, premixes are provided for general use. Commercial Premixed is much more popular because the compounding process based on specific patient needs is time-consuming and adds to the cost [24]. Typically IDPNs use high-concentration formulas to reduce the risk of volume overload and adjust the treatment within the usual time constraints of a standard hemodialysis session [25].

Current IDPN status and importance in Indonesia. Malnutrition remains a significant factor affecting the quality of life of HD patients in Indonesia. Research on malnutrition in HD patients in Indonesia is still very limited and mainly relies on the Subjective Global Assessment (SGA) questionnaire. As an example, a study in Lampung, Sumatra, found that 18% of HD patients suffer from malnutrition [26]. Another study in Bali indicates that approximately 42.4% of HD patients experience malnutrition [27]. Although there is no current data recording HD patient's muscle and/or fat mass,

according to Indonesian Renal Registry 2018 (IRR) data, 47% of HD patients have low albumin levels, and 81% have not yet achieved the target Kt/V of 1.8 [10]. While urea clearance does not significantly affect nutritional status markers, it does impact the normalized protein catabolic rate (nPCR) [28]. It is suspected that uremic toxins can indeed cause changes in taste perception [29]. Further increasing malnutrition in Indonesian HD patients. Under these conditions, it is necessary to conduct further assessments concerning patients who are experiencing PEW and require IDPN.

Providing IDPN to patients with PEW in Indonesia is a challenge that needs to be overcome. This is because the majority of patients rely on BPJS as their primary funding source for HD [10]. It is necessary to calculate the difference between the claims received by the hospitals and the unit cost of HD at those hospitals to determine the hospitals' ability to provide IDPN. Additionally, providing IDPN should be formulated to the nutritional composition required by the patient and the available pricing. In Table 2, you can see data regarding the prices of parenteral nutrition available in Indonesia, provided by the website of the Indonesian National Public Procurement Agency.

Table 2

Commercial admixture-based IDPN price in Indonesia

Product Name	Composition		Price (USD)
Nephrosteril (250ml)	Amino acids	70g AA, 10.8g N, 280kCal/250ml	3.06
Ranxamin (200ml)	Amino acids	89.49g AA, 15.2g N/L	3.21
Kidmin (200ml)	Amino acids	14.41g AA, 2g N/200mL	3,52

Continuation of Table 2

Product Name	Composition		Price (USD)
Aminofusin L 600 (500ml)	Amino acids	50g AA, 50g Sorbitol, 50g Xylitol/L	3.4
Amiparen 10% (500ml)	Amino acids	100g AA, 15.7g N/L	6.23
Gabaxa 100 (100ml)	l-alanyl-l-glutamine	200mg/L	15.66
Glutalan (100ml)	l-alanyl-l-glutamine		15.79
Glutiven (100ml)	l-alanyl-l-glutamine		15.79
Ahep (500ml)	Amino acids, glucose, l-ornithine-l-aspartate	50g AA, 7.53N, 400kCal/L	5.06
Comafusin Hepar (500ml)	Amino acids, glucose, l-ornithine-l-aspartate	50g AA, 7.53N, 400kCal/L	5.67
Valamin (500ml)	Amino acids, sorbitol	29.2g AA, 4.2g N/L	3.12
Pan Amin G (500ml)	Amino acids, sorbitol,	2.72% AA (w/v), 4.2g N/L	3.12
Aminoleban (500ml)	Amino acids, electrolytes	7.99% AA (w/v), 12.2g N/L	4.8
Benutrition VE (250ml)	Amino acids, vitamins, electrolytes		4.04
Bfluid (500ml)	Amino acids, glucose, electrolytes		6.31
Bfluid (1000ml)	Amino acids, glucose, electrolytes		11.61
Lipomed 20% (100ml)	Essential fatty acids	100g soya oil & MCT, 2000kCal/L	4.97
Lipomed 20% (250ml)	Essential fatty acids		9.79
Clinoleic 20% (100ml)	Essential fatty acids	20g olive oil & soya oil, 2000kCal/L	10.8
Clinoleic 20% (250ml)	Essential fatty acids		11.27
Martos – 10 (500ml)	Maltose	100mg Maltosa/ml	2.22
SmofKabiven (493ml)	Amino acids, glucose, fatty acids, electrolytes	5.1% AA, 3.8% lipid, 12.7% glucose, 0.7% electrolytes	16.88
SmofKabiven (1206ml)	Amino acids, glucose, fatty acids, electrolytes		25.31
SmofKabiven (1448ml)	Amino acids, glucose, fatty acids, electrolytes		29.11

The use of IDPN in Indonesia is covered by BPJS through a package of dialysis procedure costs under the Minister of Health Regulation No. 3 of 2023. The cost varies depending on the type of hospital and

the regional location of the hospital. Therefore, The Indonesian Nephrology Association establishes the unit cost of HD for each session at different hospitals (Table 3).

Table 3

The average cost of standard HD sessions across various hospital categories in Indonesia

Item	HD Unit Cost (USD)			
	Type A Hospital	Type B Hospital	Type C Hospital	Type D Hospital/ Clinic
Consumables	38.46	38.46	38.46	38.46
Labor fee	9.68	6.97	6.32	5.74
Depreciation	4.84	4.84	4.84	4.84
Total	52.98	50.27	49.62	49.04

In terms of consumables and depreciation, there is no difference. The variation lies solely in the labor fee, which depends on the number of healthcare personnel and the qualifications of medical staff differing among different types of hospitals.

Based on a rough calculation of unit costs and payments provided by BPJS for each regular HD session at hospitals, not every hospital can afford to provide IDPN to HD patients. Only hospitals categorized as type A, (certain) type B, and specialty have the financial capacity to offer IDPN to patients. Even in these hospitals, careful calculations must be made, and IDPN should be administered with formulations that align with the specific needs of the patients.

In the next part of our review, we're going to summarize what we learned from looking at different articles and data. This information helps us figure out the problems and possible solutions for giving intradialytic parenteral nutrition in Indonesia. We carefully checked various articles and data to understand the challenges of providing IDPN in Indonesia. By combining what we found in our research, we can discuss the problems that come up when trying to give intradialytic parenteral nutrition in Indonesia. We also explore practical solutions based on what we learned from other studies around the world and what makes sense for the situation in Indonesia. The summarized challenge and possible solution are presented in Table 4.

Table 4

Challenges and possible solutions for IDPN Administration in Indonesia

No	Challenge	Possible Solution
1	Severe shortage of dietitians in kidney care	Establish regional institutional coalitions for culturally sensitive capacity building, providing advanced renal nutrition courses to upskill dietitians, and training other health professionals for basic patient counseling and nutrition screening in the absence of dietitians.
2	Lack of patient adherence to dietary advice	Start implementing nutrition counseling and monitoring dietary intake for patients, and collaborate with the patient's caregiver.
3	The current IDPN can only be administered in an inpatient setting	Clinicians need to be more precise and regularly assess HD patients' nutritional status or collaborate with nutritional experts. They should promptly administer sufficient nutritional interventions, including IDPN, in an inpatient setting, allowing more freedom based on NHS claims.
4	Lower-tier hospitals will incur losses if administering IDPN in an outpatient setting	The government, in this case, the Minister of Health, who holds a position above BPJS, can consider providing a special outpatient care rate for HD patients with malnutrition conditions.

Conclusions. PEW poses a prevalent challenge for CKD patients undergoing HD. Among the mechanisms for administering supplemental therapy, Intra-peritoneal Dialysis Parenteral Nutrition (IDPN) stands out as a potential intervention for preventing and managing PEW in CKD in HD patients. While certain guidelines may not prioritize IDPN as the initial choice for addressing PEW, clinicians often opt for its use before exploring the oral or enteral tube pathway.

Addressing the lack of specialized nutrition experts in kidney care and low adherence to dietary interventions among Asians, regional coalitions need to be established for capacity building. This includes advanced renal nutrition courses for dietitians and basic patient counseling and nutrition screening training for other health professionals. Those strategies will support the initiatives like implementing nutrition counseling, monitoring dietary intake, and collaborating with caregivers to improve patients' nutritional status, facilitating the provision of IDPN as a supplementary measure.

In higher-tier and specialized hospitals, the flexibility to incorporate IDPN into the inpatient HD pro-

cedure is observed, allowing for effective PEW management while minimizing financial losses. Conversely, patients in lower-tier hospitals may face challenges in accessing therapy for the PEW they experience. This discrepancy arises from the incomplete coverage of HD and IDPN unit costs by the BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial), the national health insurance program. As a result, an alternative approach emerges, wherein IDPN is administered within the inpatient setting when routine hemodialysis patients are admitted due to acute conditions warranting IDPN supplementation.

This situation is exacerbated by the fact that BPJS coverage falls short of fully meeting the expenses associated with HD and IDPN. Looking ahead, it becomes imperative for the Minister of Health to consider revising rates for HD services. Additionally, the allocation of separate tariffs for HD patients experiencing PEW or other HD-related complications could significantly improve the accessibility and affordability of essential therapies. In doing so, a more interconnected and comprehensive approach to addressing the complexities of PEW in CKD on HD patients can be achieved.

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

Funding source. The authors declare that they did not receive any financial support from any organization for the submitted paper.

Data availability. Not applicable.

Authors' contribution.

Jonny Jonny: conceptualization, provision of study materials, data analysis and interpretation, final approval of manuscript;

Taufiq Fredrik Pasiak: conceptualization, provision of study materials, final approval of manuscript;

Zikril Ariliusra: collection and assembly of data, data analysis, and interpretation, manuscript writing, and final approval;

Bhimo Aji Hernowo: collection and assembly of data, data analysis, and interpretation, manuscript writing, and final approval.

References:

1. Chan W. Chronic Kidney Disease and Nutrition Support. *Nutr Clin Pract.* 2021 Apr 18;36(2):312–30. doi: 10.1002/ncp.10658.
2. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018 Nov;28(6):380–92. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.006.
3. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013 Mar;23(2):77–90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
4. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):202–11. doi: 10.1159/000504240.
5. Suryantoro SD, Ardhanay AR, Basoeki W, Thaha M, Mardiana N, Tjempakasari A, et al. Dietary management of haemodialysis patients with chronic kidney disease and malnourishment. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2021;30(4):579–87. doi: 10.6133/apjcn.202112_30(4).0004.
6. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1644–68. doi: 10.1016/j.clnu.2021.01.028.
7. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients—A Randomized Controlled Clinical Trial. Eller K, Eller K, editors. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
8. Worthington P, Balint J, Bechtold M, Bingham A, Chan LN, Durfee S, et al. When Is Parenteral Nutrition Appropriate? *J Parenter Enter Nutr.* 2017 Mar;41(3):324–77. doi: 10.1177/0148607117695251.
9. Ministry of Health. Indonesia Minister of Health's Statute No. 3 of 2023, Concerning the Standard Rates for Health Services Under Health Insurance Programs. Indonesia; 2023.
10. Indonesian Renal Registry. 11th report of Indonesian renal registry 2018. [Internet]. Available from: <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>.
11. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *J Parenter Enter Nutr.* 2014 Mar 26;38(3):296–333. doi: 10.1177/0148607113511992.
12. Kittiskulnam P, Banjongjit A, Metta K, Tirananagul K, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K, et al. The beneficial effects of intradialytic parenteral nutrition in hemodialysis patients with protein energy wasting: a prospective randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2022 Mar 16;12(1):4529. doi: 10.1038/s41598-022-08726-8.
13. Marsen TA, Beer J, Mann H. Intradialytic parenteral nutrition in maintenance hemodialysis patients suffering from protein-energy wasting. Results of a multicenter, open, prospective, randomized trial. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):107–17. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.016.
14. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr.* 2009 Aug;28(4):401–14. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.
15. Anderson J, Peterson K, Bourne D, Boundy E. Effectiveness of Intradialytic Parenteral Nutrition in Treating Protein-Energy Wasting in Hemodialysis: A Rapid Systematic Review. *J Ren Nutr.* 2019 Sep;29(5):361–9. doi: 10.1053/j.jrn.2018.11.009.

16. *Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al.* Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1096–107. doi: 10.1038/ki.2013.147.
17. *Sabatino A, Regolisti G, Antonucci E, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E.* Intradialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease: practical aspects, indications and limits. *J Nephrol.* 2014 Aug 21;27(4):377–83. doi: 10.1007/s40620-014-0051-6.
18. *Sabatino A, Piotti G, Cosola C, Gandolfini I, Kooman JP, Fiaccadori E.* Dietary protein and nutritional supplements in conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018 Nov 17;31(6):583–91. doi: 10.1111/sdi.12730.
19. *Anderson J, Peterson K, Bourne D, Boundy E.* Evidence Brief: Use of Intradialytic Parenteral Nutrition (IDPN) to Treat Malnutrition in Hemodialysis Patients. Washington (DC): Department of Veterans Affairs. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518608/>.
20. *Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3):S1–107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
21. *Sarav M, Friedman AN.* Use of Intradialytic Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nutr Clin Pract.* 2018 Dec 12;33(6):767–71. doi: 10.1002/ncp.10190.
22. *Thabet AF, Moeen SM, Labiqe MO, Saleh MA.* Could intradialytic nutrition improve refractory anaemia in patients undergoing haemodialysis? *J Ren Care.* 2017 Sep;43(3):183–91. doi: 10.1111/jorc.12206.
23. *Karupaiah T, Mat Daud ZA, Khosla P, Khor BH, Sahathevan S, Kaur D, et al.* Identifying Challenges and Potential Solutions for Sustainable Kidney Nutrition Care Delivery in Selected Asian Countries. *J Ren Nutr.* 2023;33(6):S73–9. doi: 10.1053/j.jrn.2023.08.003.
24. *Hall JW.* Safety, Cost, and Clinical Considerations for the Use of Premixed Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015 Jun 10;30(3):325–30. doi: 10.1177/0884533615578459.
25. *Liu Y, Xiao X, Qin DP, Tan RS, Zhong XS, Zhou DY, et al.* Comparison of Intradialytic Parenteral Nutrition with Glucose or Amino Acid Mixtures in Maintenance Hemodialysis Patients. *Nutrients.* 2016 Jun 2;8(6):220. doi: 10.3390/nu8060220.
26. *Yonata A, Islamy N, Taruna A, Pura L.* Factors Affecting Quality of Life in Hemodialysis Patients. *Int J Gen Med.* 2022 Sep 28;15(1):7173–8. doi: 10.2147/IJGM.S375994.
27. *SRI WARDANI NW, Budiayasa DG.* Pos-269 Malnutrition Prevalence in Regular Hemodialysis Patients. *Kidney Int Reports.* 2022;7(2):S118–9. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.288.
28. *Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Daud ZAM, Mafra D, et al.* Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: A narrative review. *Nutrients.* 2020;12(10): 3147. doi: 10.3390/nu12103147.
29. *Fitzgerald C, Wiese G, Moorthi RN, Moe SM, Hill Gallant K, Running CA.* Characterizing Dysgeusia in Hemodialysis Patients. *Chem Senses.* 2019 Mar 11;44(3):165–71. doi: 10.1093/chemse/bjz001.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

Selinay Demirel, Murat Gürbüz

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.09

The role of native vitamin D treatment in the clinical assessment of osteoporosis in patients with chronic kidney disease

Department of Nutrition and Dietetics, Trakya University, Edirne, Turkey

Citation:

Demirel S, Gürbüz M. The role of native vitamin D treatment in the clinical assessment of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):71-85. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.09.

Article history:

Received November 18, 2023

Received in revised form
December 01, 2023

Accepted December 02, 2023

Abstract. *The prevalence of vitamin D deficiency is high in patients with chronic kidney disease (CKD). Vitamin D deficiency is associated with various bone disorders such as osteoporosis by affecting bone mineralization. Current international guidelines recommend vitamin D supplementation in CKD as well as in the general population. However, the effect of various forms of vitamin D on bone health in CKD remains unclear. Few randomized controlled studies have evaluated the effects of vitamin D supplementation on bone mineral density and bone turnover markers; however, the findings of these studies are heterogeneous. This review aimed to present comprehensive and current findings on the effects of native vitamin D supplementation on bone biomarkers and bone mineral density in CKD. We inferred that native vitamin D treatment could improve some bone biomarkers, particularly in predialysis CKD patients with severe vitamin D deficiency. Our findings also draw attention to the fact that vitamin D is an important factor in treatment. However, it is essential to design better-quality and comprehensive controlled studies to obtain clear findings.*

Keywords: osteoporosis, vitamin D, Calcitriol, renal osteodystrophy, calcidiol.

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

© S. Demirel, M. Gürbüz, 2024.

Correspondence should be addressed to Murat Gürbüz: muratgurbuz@trakya.edu.tr



© Демірель С., Гюрбюз М., 2024

УДК: 616.61-036.12: 616.71-007.234]-085

Селінай Демірель, Мурат Гюрбюз

Роль лікування вітаміном D у клінічній оцінці остеопорозу у хворих на хронічну хворобу нирок

Кафедра харчування та дієтології Тракійського університету, Едірне, Туреччина

Резюме. Поширеність дефіциту вітаміну D є надзвичайно високою серед пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН). Дефіцит вітаміну D асоційований з мінерально-кістковими розладами, в тому числі й остеопорозом. Сучасні міжнародні настанови рекомендують додатковий прийом вітаміну D хворим на ХХН та серед населення в цілому. Проте вплив різних форм вітаміну D на здоров'я кісток у пацієнтів з ХХН залишається неясним. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень оцінювали вплив прийому вітаміну D на мінеральну щільність кісткової тканини та маркери обміну кісткової тканини; однак результати цих досліджень неоднорідні. Цей огляд мав на меті представити всеосяжні та сучасні результати щодо впливу нативних добавок вітаміну D на кісткові біомаркери та мінеральну щільність кісткової тканини у хворих на ХХН. Ми прийшли до висновку, що лікування вітаміном D може покращити деякі біомаркери кісток, особливо у пацієнтів з ХХН на переддіалізній стадії, із серйозним дефіцитом вітаміну D. Наші висновки також привертають увагу до важливості застосування вітаміну D у лікуванні хворих на ХХН. Однак для отримання чітких висновків важливо розробити якісні та комплексні контрольовані дослідження.

Ключові слова: остеопороз, вітамін D, кальцитріол, ниркова остеодистрофія, кальцидіол.

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is a progressive disease in which kidney function is irreversibly impaired because of certain changes in kidney function or structure [1]. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) reports, CKD affects 10–15% of the total population worldwide [2]. In Turkey, the prevalence of CKD is 15.7%, according to the reports of the Chronic Renal Disease in Turkey (CREDIT) study [3]. However, it is known that the actual prevalence is difficult to estimate due to low awareness levels and limited access to laboratory services. Hypertension, diabetes mellitus (DM), obesity, and primary kidney diseases are serious health problems that can cause significant complications such as CKD. It has been reported that cardiovascular disease (CVD) is primarily responsible for mortality and morbidity, and the risk of comorbidity and cardiovascular mortality is lower in women [4]. There is an inverse relationship between glomerular filtration rate (GFR) and CVD risk, regardless of sex, age, or other risk factors [5]. CKD significantly increases global health care costs. In high-income countries, more than 3% of the annual health-care budget is spent solely on the treatment of end-stage renal disease (ESRD) [6]. In Turkey, it is estimated that this rate corresponds to approximately 5% of the total health budget [7].

In the initial stages of CKD, systemic mineral metabolism and bone tissue composition begin to change

with decreased kidney function. As kidney dysfunction progressively increases, deteriorating mineral metabolism causes bone disorders, defined as renal osteodystrophy [8]. Renal osteodystrophy is expressed as a component of the syndrome called Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD), which causes bone fractures, vascular calcification and mortality. However, moderate and advanced CKD patients are usually elderly individuals and may also experience age-related or post-menopausal osteoporosis alongside declining kidney function [9]. Osteoporosis is a progressive bone disease that results in increased bone fragility due to low bone mineral density (BMD) and deterioration of the microarchitecture of bone tissue [8]. It is known that the factors such as age, gender, glucocorticoid use, malnutrition, physical inactivity and vitamin D deficiency contribute to the occurrence of osteoporosis in CKD patients [8, 10]. Osteoporosis often coexists with CKD, and the global prevalence of both is increasing day by day. Osteoporotic fractures, which cause increased disability and reduced survival, cost 5.8 million disability-adjusted life years (DALYs) annually worldwide [9].

Sustaining calcium and phosphorus metabolism is possible by maintaining vitamin D homeostasis in the body. The level of circular vitamin D is maintained by the production of active vitamin D (calcitriol) in the kidney. In this context, a better understanding of the relationship between renal damage and impaired vitamin D homeostasis may offer important clinical advantages [11, 12]. It is known that vitamin D has an important role in the maintenance of mineral balance and bone tissue health, as well as in the prevention of health problems, such as cardiovascular damage, renal damage, hyperparathyroidism, and immune dysfunction [11, 13, 14]. Vitamin D is defined as a steroid

Murat Gürbüz

muratgurbuz@trakya.edu.tr

hormone that is exogenously supplied with animal- or plant-based foods or nutritional supplements and synthesized endogenously from subcutaneous cholesterol [15]. Studies have shown that the prevalence of vitamin D deficiency is high in patients with CKD and that this deficiency increases disease progression [16, 17]. This vicious cycle leads to osteoporosis and/or bone fractures due to the increasing severity of CKD. It is well known that the prevalence of fractures is higher in patients with CKD compared with the general population [18]. At this point, there is some evidence that BMD and bone formation markers may be improved by native vitamin D treatment [19, 20]. However, there are no clear findings on the role of native vitamin D in the prevention and/or treatment of osteoporosis in patients with CKD. This review aimed to comprehensively investigate the effect of native vitamin D treatment on bone mineral density and biochemical parameters used in the clinical assessment of osteoporosis in patients with CKD.

Overview of vitamin D metabolism. Vitamin D is a nomenclature expressing the group of fat-soluble steroidal compounds that regulate the absorption and metabolic effects of calcium and phosphate [12]. In nature, vitamin D exists in two different forms as vitamin D3 (cholecalciferol) in animal tissues and vitamin D2 (ergocalciferol) in plant tissues. Despite dietary sources such as animal- and plant-based foods, the main source of vitamin D in the body is subcutaneous 7-dehydrocholesterol. As a classical metabolic pathway, vitamin D3 is converted from 7-dehydrocholesterol to previta-

min D3, followed by vitamin D3 by thermal isomerization under the effect of ultraviolet B (UVB) rays in the epidermis [21]. Vitamin D3, which is supplied by diet or synthesized in the skin by UVB rays, is transported to the liver by binding to vitamin D-binding protein (VDBP) in the bloodstream. In the liver, it is converted to 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D], also known as calcidiol, by 25-hydroxylase (CYP2R1) and sterol 27-hydroxylase (CYP27A1), which is then converted to 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)2D], also known as calcitriol, in the proximal tubule of the kidney by 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) [21]. Calcitriol is the most active form of vitamin D and is transported to the target organs via VDBP after synthesis [12]. Calcitriol exerts its effects on target cells through the vitamin D receptor (VDR), which is found in almost all cells in the human body and can activate approximately 3% of the human genome. The calcitriol/VDR complex formed by the binding of calcitriol to VDR in the cytoplasm enters the nucleus and binds to the retinoid X receptor (RXR). This complex interacts with vitamin D response elements to up-regulate or down-regulate the transcription of target genes [22].

The main endocrine function of calcitriol is to help maintain regular calcium homeostasis by increasing intestinal calcium absorption, stimulating calcium resorption from the bones, and increasing calcium reabsorption in the distal tubule of the kidney [21]. Calcitriol synthesis occurs under tight control of the kidneys (Fig. 1) [23].

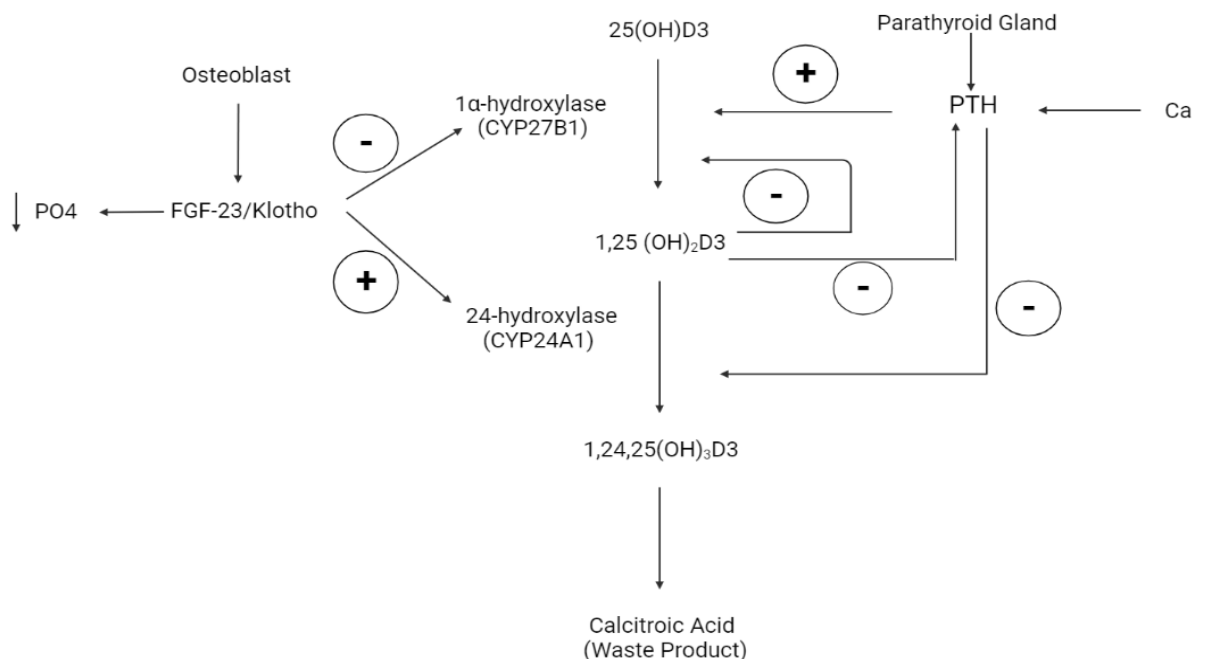


Fig. 1. Illustration of vitamin D synthesis in the kidney: Native vitamin D is converted to 25(OH)D by hepatic 25- α -hydroxylase. Renal (mostly) and extrarenal 1- α -hydroxylase converts 25(OH)D to the active form, 1,25(OH)2D. While PTH increases vitamin D activation by up-regulating 1- α -hydroxylase in proximal tubular cells, FGF23 inhibits vitamin D activation by down-regulating 1- α -hydroxylase and up-regulating 24- α -hydroxylase. FGF-23: Fibroblast growth factor-23; PTH: Parathyroid hormone; Ca: Calcium; PO4: Phosphate.

In hypocalcemia, parathyroid hormone (PTH) secretion is stimulated by calcium-sensitive receptors (CaSR) in the parathyroid gland; thus, calcitriol production increases with PTH-mediated CYP27B1 stimulation. Calcitriol sensitizes the parathyroid gland to calcium inhibition by increasing serum calcium levels, thereby inhibiting PTH secretion. Calcitriol can also suppress its own production by inhibition of CYP27B1 and stimulate its own degradation through induction of 24-hydroxylase (CYP24A1) in the kidneys [23]. Further, it is known that the expression of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) secreted mainly by osteoblasts and osteocytes can be stimulated by calcitriol. In addition, increased serum calcium levels can increase FGF-23 synthesis independent of serum vitamin D and PTH levels [24]. FGF-23 not only stimulates renal phosphate excretion, but also suppresses calcitriol synthesis through CYP27B1 inhibition and accelerates calcitriol degradation through CYP24A1 induction [23, 25].

Although it has many different metabolic roles, such as glucose homeostasis, cardiovascular health, immunomodulation and anti-proliferation, vitamin D exerts its main effect in bone tissue together with the actors such as PTH and FGF-23 [12, 26]. It has long been known that vitamin D has direct and indirect effects on bone formation through modulation of calcium and phosphate metabolism. Many studies have reported that vitamin D increases bone mineralization and is an important stimulator of bone remodeling [27, 28]. During the remodeling process, vitamin D not only regulates serum calcium and phosphate levels, but also stimulates the maturation and proliferation of VDR-expressing osteoblasts and osteoclasts [29]. Atkins et al. (2007) demonstrated that calcitriol up-regulates the bone formation marker genes such as osteocalcin, nuclear factor kappa- β ligand (RANKL), and osteopontin in human osteoblasts [30]. The effects of calcitriol on the regulation of calcium/phosphate metabolism and bone remodeling are summarized in Fig. 2 [31].

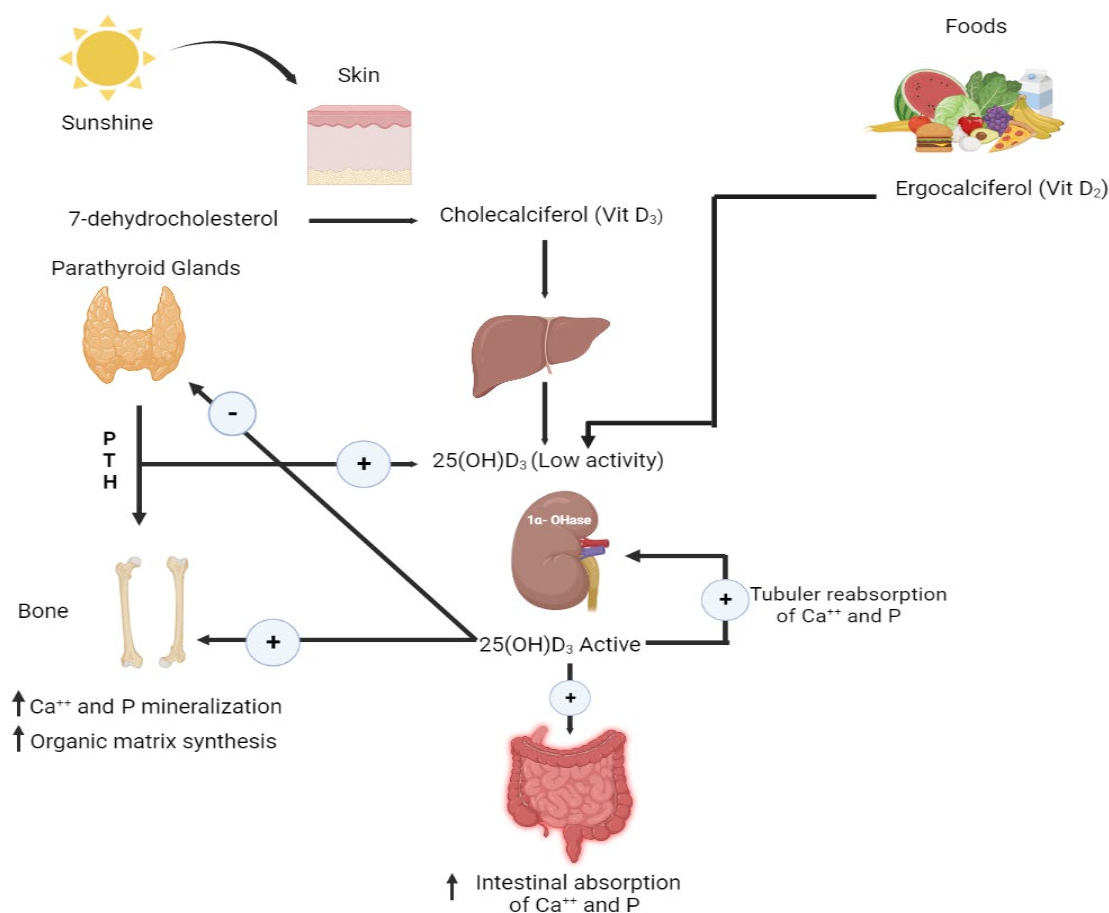


Fig. 2. Schematic summary of vitamin D metabolism and its mechanism of action: Vitamin D is derived from both ergocalciferol and cholecalciferol. Ergocalciferol derives from UV irradiation of ergosterol, the sterol in mushrooms, while cholecalciferol derives from UVB irradiation of 7-dehydrocholesterol in the skin. Calcitriol, the active form synthesized in the kidney, suppresses parathyroid hormone secretion, stimulates renal reabsorption and intestinal absorption of calcium and phosphorus. It also promotes bone remodeling by increasing circulating calcium and phosphate levels, and stimulating mineralization and organic matrix synthesis by maturation and proliferation of VDR-expressing osteoblasts and osteoclasts. Ca: Calcium; P: Phosphorus; PTH: Parathyroid hormone.

Vitamin D metabolism in CKD. CKD is one of the main causes of vitamin D deficiency, which is an important public health problem. CKD is an irreversible progressive loss of kidney function that persists for at least three months and eventually leads to ESRD.

Decreased kidney function can be determined by the estimated glomerular filtration rate (eGFR; 120 to 0 mL/min/1.73 m²) or the corresponding CKD stage (G1 to G5) [32]. GFR stages representing kidney function are shown in Table 1 [10].

Table 1

Glomerular Filtration Rate-based Disease Stages in CKD

CKD Stages	GFR mL/min/1.73m ²
G1	≥90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15
G5D	Dialysis

Abbreviations: GFR: Glomerular filtration rate; CKD: Chronic kidney disease

Literature findings have reported that decreased GFR level is associated with vitamin D deficiency [11, 16]. As seen in Figure 2, the conversion of calcidiol to calcitriol occurs in the kidney proximal tubule [31]. Therefore, it is well known that renal dysfunction alters vitamin D metabolism in CKD patients. Vitamin D deficiency is mainly due to decreased renal filtration of calcidiol, suppression of calcitriol synthesis by FGF-23 and uremic factors, and high urinary excretion of calcidiol in patients with CKD [32].

The FGF-23 level, which starts to increase in the early stages, is primarily responsible for the vitamin D deficiency in CKD. Hyperphosphatemia resulting from renal dysfunction stimulates FGF-23 expression in osteocytes and osteoblasts, and increased FGF-23 levels decrease renal phosphate reabsorption through NaPi-IIa inhibition and calcitriol synthesis through renal CYP27B1 inhibition [33]. Additionally, acidosis and hyperuricemia may also cause decreased calcitriol synthesis in patients with CKD [34, 35]. Vitamin D deficiency causes hypocalcemia, owing to its active role in the intestinal absorption and renal reabsorption of calcium. Hypocalcemia may cause secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with CKD by triggering PTH secretion in the parathyroid gland [32]. Furthermore, it has been suggested that factors that decrease calcidiol bioavailability, such as decreased exposure to sunlight, insufficient dietary vitamin D intake, decreased glomerular filtration of calcidiol, and increased urinary excretion of calcidiol due to decreased megalin expression, may also cause vitamin D deficiency in patients with CKD [33].

Serum calcidiol level is considered to be the best indicator for the assessment of vitamin D status [33, 36]. Many authors believe that the lower limit of adequate calcidiol levels should be 30 ng/mL [33, 37]. According to the Korea National Health and Nutrition Examina-

tion Survey (KNHANES) reports, serum calcidiol levels decrease when GFR is below 60 ml/min/1.73 m². [38]. The literature shows that severe deficiencies begin to occur in patients with stage 3 CKD, and the deficiency becomes more severe in advanced stages [16, 39]. In hemodialysis patients, this deficiency reaches up to 80% [40]. Aging, corticosteroid use, and obesity have also been suggested to affect the vitamin D status in patients with CKD [9, 33, 37]. Although there is no international consensus regarding the optimal dose, most observational and randomized controlled studies have shown that nutritional vitamin D supplementation promotes bone health [19, 41]. However, the significant effect of vitamin D supplementation on bone health in all patients with CKD has not yet been determined. The Current KDIGO CKD-MBD Guidelines do not recommend routine vitamin D treatment for predialysis patients with stage 3a-5 CKD [42].

Bone metabolism and bone disorders in patients with CKD. In early-stage CKD, decreased expression of the co-receptor klotho causes increased serum FGF-23 levels and increased FGF-23 stimulates urinary phosphate excretion and decreases calcitriol synthesis through proximal tubular CYP27B1 inhibition [23]. Furthermore, increased levels of sclerostin and dickkopf-1 due to CKD progression reduce bone formation by inhibiting LRP5/6-mediated Wnt signaling and stimulating RANKL-mediated osteoclastogenesis [43]. Moreover, uremic toxins, such as indoxyl sulfate, which accumulate in tissues owing to increased levels of circular urea, can reduce PTH receptor expression in osteoblasts [44]. It is well known that the trend of increasing serum phosphate levels from the early stages in patients with CKD plays a central role in the occurrence of SHPT [32, 33]. These known factors reduce bone strength by causing abnormal bone remodeling and osteoporosis in patients with CKD [43, 44].

CKD is often associated with mineral and bone disorders, osteoporosis, and low trauma fractures [8, 18]. As renal function declines, CKD-MBD, which is an important complication, may occur in patients with CKD. This syndrome is defined as a systemic disorder of mineral and bone metabolism characterized by one or more anomalies such as impaired calcium, phosphorus, vitamin D and PTH metabolism; changes in bone mineralization, bone turnover, bone volume and bone strength; and soft tissue calcification [43]. It is well known that CKD-MBD significantly increases the risk of bone fractures, cardiovascular events, and mortality [9]. Renal osteodystrophy, which is characterized by detectable changes in bone morphology on biopsy, is expressed as a bone tissue-related subcomponent of CKD-MBD syndrome [9, 45]. Compared with the general population, patients with CKD are more likely to have bone fractures due to renal osteodystrophy. A prospective cohort study of stage 3-5 CKD patients has found a moderate association between CKD and high fracture risk, regardless of BMD, age, or race [46].

The etiology of the increased fracture risk in the CKD population is multifactorial. Many of the risk factors identified in the general population, such as early menopause, low BMD, family history of osteoporosis, low body mass index (BMI), and inflammatory diseases, increase the risk of fracture in patients with CKD [44, 47]. However, there is no clear distinction between fractures caused by severe osteoporosis or renal osteodystrophy. Therefore, the basic approach in fracture management is to reduce CKD-induced mineral and bone disorders and to treat osteoporosis [47]. KDIGO recommends the use of bone quality parameters such as turnover, mineralization, and volume determined by biopsy when evaluating bone pathology. Apart from bone biopsy, biomarkers such as bone specific alkaline phosphatase (BSAP) and intact PTH (iPTH) levels can also contribute to the assessment of bone turnover [43, 48]. In addition to quality parameters that directly assess fracture risk, noninvasive methods, such as BMD measurement, have also been defined. Many studies have reported that low BMD can predict fracture risk in the CKD population [49, 50]. However, routine BMD measurements are not recommended for predicting bone fractures in CKD patients [42].

The relationship between CKD and osteoporosis.

It has been reported that age-related or postmenopausal osteoporosis is mostly detected in patients with CKD [9]. The fact that the risk of osteoporosis is more than doubled in individuals aged 80 years and older compared to patients aged 70-79 reveals the importance of age in osteoporosis [51]. It is also known that decreased kidney function can cause abnormal bone remodeling and osteoporosis [44, 45]. The NHANES-III study results showed that the risk of osteoporosis was two times higher in CKD patients with a GFR less than 60 mL/min [52]. However, osteoporosis can also coexist with renal osteodystrophy or CKD-MBD, making the diagnosis of osteoporosis difficult [53]. The NHANES-III findings re-

ported that more than 60% of women with osteoporosis had stage 3 CKD, and 23% had stage 4 CKD [51].

Literature findings have suggested that there was a positive correlation between GFR and BMD in patients with CKD [54, 55]. BMD is often measured with Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA), despite some limitations such as only areal density assessment, and the results are expressed as T-scores. The World Health Organization (WHO) defines osteoporosis as a T-score ≤ -2.5 [9, 12]. While the WHO-recommended BMD criteria can be used for osteoporosis in patients with stage 1-3 CKD, these BMD criteria cannot be used unless other renal bone diseases are excluded owing to abnormal bone turnover in patients with stage 4-5 CKD [53]. It is known that all forms of severe renal bone disease are characterized by low BMD and high fracture risk from low trauma. Bone biopsy is considered the gold standard for elucidating histomorphometric abnormalities in patients with stage 3-5 CKD [48]. However, it is not widely used because it is time consuming, expensive, and not useful in predicting bone fractures. All forms of renal bone disease have been noted to have a component of osteoporosis, which includes microarchitectural deterioration according to the National Institutes of Health definition of osteoporosis [53]. Therefore, most studies have demonstrated an association between CKD and osteoporosis through BMD measurements and bone turnover biomarkers.

It has been reported that there is a significant relationship between the severity of CKD and the increasing severity of osteoporosis [56]. Observational studies have shown a high prevalence of osteoporosis, especially in ESRD patients receiving dialysis treatment [57, 58]. However, this prevalence is not significantly different between hemodialysis and peritoneal dialysis treatment [59, 60]. Most authors have associated low bone mass with old age, increased PTH levels, low BMI, high serum ALP levels, and low serum albumin levels in ESRD patients, regardless of the type of dialysis treatment [58, 60]. Additionally, Lv et al. (2023) associated an increased prevalence of osteoporosis in ESRD patients who were candidates for kidney transplantation with increased dialysis time [61]. The number of studies on the prevalence of osteoporosis in patients with CKD receiving peritoneal dialysis is negligible. It is of great importance to better understand the relationship between CKD and osteoporosis in further studies to determine treatment and reduce the burden of mortality/morbidity.

Dietary sources of vitamin D. The main source of vitamin D is cutaneous synthesis and its dietary sources are scarce. Dietary vitamin D has two different forms: ergocalciferol (vitamin D₂), found in mushrooms, and cholecalciferol (vitamin D₃), found in animal-based foods [62]. Dietary sources of vitamin D₃ include fish liver oil, oily fish (herring, tuna, and sardines) and egg yolk. Dietary sources of vitamin D₂ include mushrooms, vegetables, and foods fortified with vitamin D [63-65]. Dietary sources of vitamin D are as seen in Table 2 [65, 66].

Table 2

The amount of dietary vitamin D per 100 grams of food

Food Source	Vitamin D Content
Cod Liver Oil	10.000IU D3
Fresh Wild Salmon	600 – 1000IU D3
Canned Salmon	300 – 600 IU D3
Fresh Farm Salmon	100 – 250 IU D3
Canned Sardines	300 IU D3
Canned Mackerel	250 IU D3
Canned Tuna	230 IU D3
Fresh Shiitake Mushrooms	600 – 1000 IU D2
Sun Dried Mushrooms	1600 IU D2
Egg yolk	628 UI D3
Beef Kidney	45 IU D3
Beef Muscle	49 IU D3

The main source of vitamin D in Western countries is oily fish. Some countries have several policies to fortify foods, such as milk and dairy products, margarine, breakfast cereals, and fruit juices with vitamin D. Mushrooms that are dried in the sun and exposed to UV rays are also considered a primary dietary source of vitamin D, especially for vegans and vegetarians [62].

Inadequate sun exposure and dietary intake of vitamin D cause vitamin D deficiency. The definition of vitamin D deficiency varies according to various national and international organizations; however, general literature findings define a serum calcidiol level of <20-30 ng/mL as a vitamin D deficiency [33, 64]. An adequate intake (AI) for vitamin D is recommended as 15 ug/day for adults, children aged 1–17 years, and pregnant and lactating women by European Food Safety Authority (EFSA) [67].

The activity of native vitamin D supplementation on bone health in patients with CKD. All guidelines aimed at optimizing bone health recommend ensuring an adequate vitamin D status. Vitamin D supplementation has been reported to significantly reduce the risk of bone fractures in a population not screened for renal function, especially in elderly individuals with vi-

itamin D deficiency [68]. Vitamin D supplementation is considered essential for maintaining drug efficacy in osteoporotic patients using anti-resorptive drugs [69]. Although CKD is often associated with mineral and bone disorders, osteoporosis, and low-trauma fractures, randomized controlled trials on the role of vitamin D treatment in reducing fracture risk in patients with CKD are limited. Although serum calcidiol levels begin to decrease significantly from the onset of stage 3 CKD in patients, few studies on the effect of vitamin D treatment on bone health have presented heterogeneous findings. This review evaluated 13 different randomized controlled trials using cholecalciferol (eight studies), ergocalciferol (four studies), and extended release (ER) calcifediol (one study). The doses of vitamin D used were 1.200-8.000 IU per day, 6.000-50.000 IU per week, and 9000-50.000 IU per month, respectively. Only two studies used 300.000 IU of vitamin D once at the start of the study and then at week 8. Study duration was in the range of 5-52 weeks. The current study findings regarding the activity of vitamin D treatment in predialysis CKD patients and CKD patients receiving dialysis treatment are summarized in Tables 3 and 4, respectively.

Table 3

Vitamin D treatment and several biochemical markers for the clinical assessment of osteoporosis in predialysis CKD patients

Supplement Type	Dose	CKD Stage	Participants and Study Duration	Vitamin D Level	Results	Reference
Oral Cholecalciferol	300.000IU Once both at baseline and at 8 weeks	3 and 4	18-70 years old, non-diabetic subjects (n=120) 16 weeks	<20 ng/ml	While serum 25(OH)D and calcium levels increased in the treatment group, the iPTH, ALP, BAP, and CTX-1 levels decreased. However, no significant changes were observed in serum inorganic phosphate and iFGF-23 levels	[73]
Oral Cholecalciferol	300.000IU Once both at baseline and at 8 weeks	3 and 4	18-70 years old, non-diabetic subjects (n=120) 16 weeks	<20 ng/ml	While serum 25(OH)D and 1,25(OH)2D levels increased in the treatment group, the serum iPTH and ALP levels decreased significantly. Additionally, serum sclerostin levels did not change in the treatment group but decreased significantly in the placebo group.	[19]
Oral Cholecalciferol	50.000IU/week for 12 weeks followed by 50.000 IU every other week for 40 weeks	2 and 3	18-90 years old, individuals with CKD (n=37) 52 weeks	<30 ng/ml	Serum 25(OH)D levels increased in the treatment group at the end of 1 year of the study. Although the PTH level decreased significantly at the end of the 12 weeks of the study, this decrease was not significant compared to the placebo group at the end of 1 year of the study	[75]
Oral Cholecalciferol	8.000 IU once a day	3 and 4	18-85 years old, individuals with CKD (n=95) 12 weeks	<30ng/ml	Levels of 25 (OH) D and 1, 25 (OH)2D increased in the treatment group. While PTH levels increased in the placebo group, they remained stable in the treatment group. Serum calcium and phosphate levels did not differ between the groups	[76]
Oral Ergocalciferol	50.000 IU once a week	4 and 5	>18 years old, outpatients with CKD (n=43) 6 weeks	<30 ng/ml	Although plasma 25(OH)D2 levels increased in the treatment group, 1.25(OH)2D levels remained constant. In addition, no significant changes were observed in the serum phosphate, ionized calcium, PTH, and FGF-23 levels	[90]
Oral ER Calcifediol	30 µg once a day for 12 weeks followed by an additional 14 weeks of treatment with either 30 or 60 µg	3 and 4	≥ 18 years old, SHPT patients with CKD (n=354) 26 weeks	<20ng/ml	While serum 25(OH)D levels increased in the treatment group, the iPTH levels decreased significantly. Additionally, a slightly greater increase in the serum phosphorus and calcium levels was observed. However, there was no significant change in FGF-23 levels in the treatment group compared with the placebo group	[74]

* iPTH: Intact parathyroid hormone; ALP: Alkaline phosphatase; BSAP: Bone specific alkaline phosphatase; CTX-1: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; iFGF-23: Intact fibroblast growth factor-23; PTH: Parathyroid hormone;

Table 4

Vitamin D treatment and several biochemical markers for the clinical assessment of osteoporosis in patients with CKD receiving dialysis treatment

Supplement Type	Dose	Participants and Study Duration	Vitamin D Level	Results	Reference
Oral Cholecalciferol	3.000IU thrice a week in group 1 9.000IU once a month in group 2	67 years old (median), Hemodialysis patients (n=88) 6 months	<15 ng/ml	The 25(OH)D levels were significantly increased in the treatment groups. Cholecalciferol further reduced iPTH levels in patients with 25(OH)D level of < 8ng/ml at 3 months. At the end of the study, there were no significant differences in serum calcium, phosphate, iPTH, and BSAP levels compared with the placebo group	[82]
Oral Cholecalciferol	10.000IU once a week	33-80 years old, Hemodialysis patients (n=42) 15 weeks	<20 ng/ml	The levels of 25(OH)D and 1,25(OH)2D levels were significantly increased in the treatment group. However, no significant difference was observed in serum calcium, phosphorus and PTH levels between the placebo and the treatment group	[91]
Oral Ergocalciferol	50.000 IU once a week in group 1 50.000 IU once a month in group 2	≥18 years old, Hemodialysis patients (n=105) 12 weeks	<32 ng/ml	The levels of serum 25(OH)D levels were increased in both treatment groups. However, no significant differences were observed between the groups in serum calcium, phosphate and PTH levels	[92]
Oral Cholecalciferol	3.000 IU/day	≥18 years old, Dialysis patients (n=50) 6 months	<32 ng/ml	Serum 25(OH)D levels increased in the treatment group. However, there was no significant difference in serum calcium, phosphate, PTH and ALP levels compared with the placebo group	[83]
Oral Cholecalciferol	4.800 IU/day	>17 years old, Peritoneal dialysis patients (n=58) 16 weeks	<20ng/ml	Serum iFGF-23, 25(OH)D and 1,25(OH)2D levels were significantly increased in the treatment group compared with the placebo group at the end of the study. However, no significant differences were observed between the groups in the levels of calcium, phosphorus, OPG, OCN, OPN and iPTH	[84]
Oral Cholecalciferol	50.000 IU/week	18-70 years old, Hemodialysis patients (n=86) 12 weeks	<30 ng/ml	The 25(OH)D and -klotho levels were significantly increased in the treatment group compared with the placebo group. Although serum FGF-23 levels decreased in the treatment group, the before-after differences were not significantly different from the placebo group	[93]
Oral Ergocalciferol	50.000 IU/week for 3 months followed by 50.000 IU/month 50.000 IU/week in severe deficiency	≥18 years old, Hemodialysis patients (n=276) 6 months	<30 ng/ml	Serum 25(OH)D levels was significantly increased in the treatment group compared with the placebo group. However, no significant differences were observed in serum calcium, phosphate and iPTH levels	[94]

* PTH: Parathyroid hormone; iPTH: Intact parathyroid hormone; ALP: Alkaline phosphatase; CTX-1: C-terminal telopeptide of type 1 collagen; FGF-23: Fibroblast growth factor-23; iFGF-23: Intact fibroblast growth factor-23; BSAP: Bone specific alkaline phosphatase; OPG: Osteoprotegerin; OCN: Osteocalcin; OPN: Osteopontin

Vitamin D supplementation is performed in the native form (ergocalciferol, cholecalciferol, and calcifediol) or with calcitriol and its analogs, active forms of vitamin D. The KDIGO guidelines do not recommend the routine use of calcitriol or vitamin D analogs in pre-dialysis patients but reserve them for the treatment of severe and progressive SHPT to prevent hypercalcemia and vascular calcification [42]. Owing to the possibility of extrarenal conversion of calcifediol to calcitriol, native vitamin D treatment has received increasing attention in the current literature as an alternative to calcitriol use in patients with CKD. Our findings from the current studies indicated that cholecalciferol and ergocalciferol treatment increased serum calcidiol levels in patients with stage 3-5 CKD. The findings also indicated that cholecalciferol treatment, but not ergocalciferol, has the potential to significantly increase serum calcitriol levels. Hypercalcemia, hyperphosphatemia, and kidney stones are of the greatest concern regarding high serum vitamin D levels. However, the current studies have reported that both cholecalciferol and ergocalciferol do not significantly increase serum calcium and phosphorus levels. Several meta-analyses have already reported that native vitamin D supplements do not increase serum calcium or phosphorus levels [70, 71].

Monitoring of serum iPTH levels from stage G3a in patients with CKD is recommended. Serum iPTH levels have been associated with renal and cardiovascular outcomes and even increased mortality [42]. K/DOQI guidelines have recommended correction of plasma calcidiol level on a 6-month regimen with ergocalciferol to treat increased PTH levels in patients with Stage 3-4 CKD [72]. Recent studies have shown that cholecalciferol and ergocalciferol do not significantly reduce or prevent the increase in iPTH levels in patients with CKD receiving dialysis treatment. This may be due to the small sample size and very high PTH levels in the patients.

There is limited evidence for the reduction of iPTH levels using native vitamin D treatment in pre-dialysis CKD patients. Yadav et al. (2018b) reported that 300,000 IU of oral cholecalciferol treatment, once at the start and at 8th week of the study, can effectively reduce iPTH levels in patients with stage 3-4 non-diabetic CKD [73]. Similarly, Sprague et al. (2016) reported that daily 30 and 60 µg ER calcifediol treatment significantly reduced iPTH levels in CKD patients with SHPT [74]. In this review, it is noteworthy that native vitamin D treatment was more effective in reducing iPTH levels in pre-dialysis CKD patients in studies where the sample size was large and participants with serum calcidiol levels <20 ng/ml were included in the study [73, 74]. Although some authors have reported that native vitamin D treatment is not effective in reducing PTH levels in predialysis CKD patients, most studies have demonstrated that it is at least effective in preventing further increases in PTH levels [75, 76].

The current KDIGO guidelines recommend the use of calcitriol and its analogs for stage 4-5 CKD pa-

tients with severe and progressive SHPT [42]. However, the concerns remain that calcitriol and its analogs may increase serum calcium and phosphorus levels [77, 78]. In particular, hypercalcemia may be associated with accelerated progression of cardiovascular calcification and worsening of renal function [42]. To our knowledge, only one study has reported a significantly higher incidence of hypercalcemia with calcitriol treatment than in the control group [79]. Moreover, calcitriol and paricalcitol treatment had a low stimulatory effect on serum calcium levels while being effective in suppressing iPTH levels [77, 80, 81]. A meta-analysis conducted by Christodoulou et al. (2021) showed that vitamin D treatment had an inconsistent effect on PTH concentrations, whereas treatment with calcifediol, calcitriol, and paricalcitol consistently reduced PTH [70].

The use of bone turnover biomarkers in clinical trials makes an important contribution to the understanding of the role of vitamin D in the treatment of osteoporosis and in predicting fracture risks. However, there are only 6 randomized controlled studies (comparator groups excluded) reporting the relationship between vitamin D treatment and bone turnover markers in patients with CKD. Recent studies have reported that cholecalciferol treatment (regardless of daily, weekly, or monthly use) has no significant effect on osteoporosis markers such as serum ALP, BSAP, osteoprotegerin, osteopontin, and osteocalcin in CKD patients receiving dialysis treatment [82-84]. In contrast, Wang et al. (2014) demonstrated that 1 µg/day oral paricalcitol treatment significantly reduced serum ALP levels after 52 weeks in stage 3-5 CKD patients with left ventricular hypertrophy compared to the placebo group [81]. Similarly, Yadav et al. (2018a) reported that 300,000 IU of oral cholecalciferol at the beginning and 8th week of the study increased serum ALP, BSAP, and C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX-1) levels in non-diabetic patients with stage 3-4 CKD [19]. However, the authors added that the serum sclerostin levels in the treatment group were not significantly different from those in the placebo group.

It is well known that as renal function decreases in patients with CKD, FGF-23 secretion from osteoblasts and osteocytes increases [85]. Increased secretion of FGF-23 is hypothesized to occur during the early stages of CKD as a protective response to phosphate accumulation in the body. FGF23, with a co-receptor (Klotho protein), is a phosphaturic hormone that is predominantly produced by osteocytes. The cofactor α -klotho, whose expression decreases with aging and kidney dysfunction, decreases FGF23 receptor activation [86]. Therefore, increased FGF-23 in patients with CKD decelerates calcitriol synthesis by inhibiting CYP27B1, as well as decreasing renal phosphate reabsorption [23, 25]. Increased plasma FGF-23 concentration is associated with soft tissue calcification and the promotion of CKD-MBD [86]. The studies included in this review reported that native vitamin D treatment did not increase circular FGF-23 levels in patients with CKD.

Similarly, a recent meta-analysis of clinical trials reported that vitamin D treatment had no significant effect on plasma FGF-23 levels [87].

KDIGO recommends BMD measurement to decide treatment, especially in patients with stage 3-5D CKD, in the presence of CKD-MBD indicators and osteoporosis risk factors [42]. Therefore, findings on the effects of vitamin D treatment on BMD in patients with CKD are scarce. The findings from the DECALYOS II study highlighted that daily combined calcium (1200 mg) and cholecalciferol (800 IU) treatment was significantly effective in reducing BMD loss in vitamin D-deficient women with moderate CKD [88]. Additionally, Tsujita et al. (2022) evaluated changes in BMD in response to daily cholecalciferol in kidney transplant recipients with a mean serum 25(OH)D level of 10 ng/mL. Daily supplementation with 4000 IU of cholecalciferol for 12 months significantly increased lumbar spine BMD in kidney transplant recipients with osteoporosis/osteopenia, but not in those with normal BMD [89]. However, the findings of these studies are insufficient to provide evidence for the effect of vitamin D supplementation on BMD.

Conclusions. Inadequate circular vitamin D levels are observed in patients with CKD, which increase the risk of SHPT and bone fractures. Current international guidelines recommend vitamin D treatment in chronic kidney disease as in the general population. The current findings have reported that native vitamin D treatment, such as cholecalciferol and calcifediol, improves biochemical markers such as ALP, BSAP, and iPTH used for clinical assessment of osteoporosis in pre-dialysis CKD patients with a serum vitamin D level of <20 ng/ml. However, neither cholecalciferol nor ergocalciferol (regardless of daily, weekly, or monthly use) improved these biochemical markers in CKD patients receiving dialysis. The current KDIGO guidelines recommend the use of calcitriol and its analogs in stage 4-5 CKD patients with severe and progressive SHPT. However, the concerns remain that active vitamin D treatment may increase serum calcium and phosphorus levels. Hypercalcemia may be associated with the accelerated progression of cardiovascular calcification and worsen-

ing of renal function. The KDIGO guidelines do not recommend calcitriol and its analogs for CKD patients with hypercalcemia and hyperphosphatemia. In contrast, current findings have shown that both cholecalciferol and ergocalciferol do not significantly increase serum calcium and phosphorus levels in patients with CKD. Furthermore, some researchers have reported promising findings regarding ER calcifediol treatment for hypercalcemia and hyperphosphatemia.

Supplementation with native vitamin D has corrected vitamin D deficiency in CKD patients regardless of whether they are receiving dialysis treatment. Having adequate serum levels of 25(OH)D, which is greater than 30 ng/mL, is essential for preventing falls and fractures. Therefore, it is important to avoid vitamin D insufficiency and deficiency in CKD patients. Native vitamin D may also improve serum iPTH and bone biomarkers in the early stages of CKD. Despite limited evidence, it may be effective in reducing bone mineral density loss in CKD patients. Moreover, vitamin D has been shown to have several protective effects in CKD patients, such as improving proteinuria and renal function progression. Clinicians should therefore prescribe native vitamin D for bone health to CKD patients with vitamin D deficiency. However, the effectiveness of native vitamin D treatments on the progression of renal damage and fracture risk needs to be supported by more comprehensive studies.

Funding. The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Conflict of Interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethics Approval. Authors declare that the article is original and not submitted anywhere else and the table and figure included in the article are original.

Data Availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author.

Authors' Contributions.

S. Demirel: conceptualization, writing, drawing.

M. Gürbüz: conceptualization, writing, editing and supervision. All authors have read and approved the final manuscript.

References:

1. *Ammirati AL.* Chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.3.
2. *Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al.* Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1888-917. doi:10.1016/s0140-6736(17)30788-2.
3. *Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR et al.* A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey - the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862-71. doi:10.1093/ndt/gfq656.
4. *Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M.* CKD progression and mortality among men and women: A nationwide study in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug;78(2):190-9.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.026.
5. *Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al.* Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
6. *Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW.* The global burden of kidney disease and the sustainable develop-

- ment goals. *Bull World Health Organ.* 2018 Jun 1;96(6):414-22d. doi: 10.2471/blt.17.206441.
7. *Yiğit V.* Türkiye’de diyaliz ve böbrek transplantasyonu tedavisinin maliyet etkililik analizi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. [Internet]. 2015 Nov 1;1(13):182-205. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/181877>.
 8. *Korkmaz ÖP, Kadioğlu P.* Kronik böbrek hastalığında osteoporoz ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Nephrol.* 2018;11(1):75-80.
 9. *Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, Abrahamson B.* A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine.* 2021 Sep;73(3):509-29. doi: 10.1007/s12020-021-02735-9.
 10. *Casado E, Bover J, Gómez-Alonso C, Navarro-González JF.* Osteoporosis in chronic kidney disease: A essential challenge. *Med Clin (English Edition).* 2022 Jan 7;158(1):27-34. doi: 10.1016/j.medcli.2021.05.007.
 11. *Wu CC, Liao MT, Hsiao PJ, Lu CL, Hsu YJ, Lu KJ, et al.* Antiproteinuria effect of calcitriol in patients with chronic kidney disease and vitamin d deficiency: a randomized controlled study. *J Ren Nutr.* 2020 May;30(3):200-7. doi: 10.1053/j.jrn.2019.09.001.
 12. *Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiochini AL, Nunzio MD, et al.* Vitamin D and the kidney: two players, one console. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 15;23(16):9135. doi: 10.3390/ijms23169135.
 13. *Keung L, Perwad F.* Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep.* 2018 Dec 1;9:93-100. doi: 10.1016/j.bonr.2018.07.002.
 14. *Shen Q, Bi X, Ling L, Ding W.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates angiotensin ii-induced renal injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and autophagy. *Cell Physiol Biochem.* 2018 Nov 30;51(4):1751-62. doi: 10.1159/000495678.
 15. *Williams S, Malatesta K, Norris K.* Vitamin D and chronic kidney disease. *Ethn Dis.* [Internet]. 2009 Autumn;19(4 Suppl 5):S5-8-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20077598/>.
 16. *Liu C, Li H.* Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. *Exp Ther Med.* 2019 Jan; 17(1):368-72. doi: 10.3892/etm.2018.6916.
 17. *Jhee JH, Nam KH, An SY, Cha MU, Lee M, Park S, et al.* Severe vitamin D deficiency is a risk factor for renal hyperfiltration. *Am J Clin Nutr.* 2018 Dec 1;108(6):1342-51. doi: 10.1093/ajcn/nqy194.
 18. *Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM, Verhaar MC, Willems HC, Emmelot-Vonk MH, et al.* The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2020 Jan;31(1):13-29. doi: 10.1007/s00198-019-05190-5.
 19. *Yadav AK, Kumar V, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V.* The effect of vitamin d supplementation on bone metabolic markers in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2018 Mar;33(3):404-9. doi: 10.1002/jbmr.3314.
 20. *Kruger MC, Chan YM, Lau LT, Lau CC, Chin YS, Kuhn-Sherlock B, et al.* Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year. *Eur J Nutr.* 2018 Dec;57(8):2785-94. doi: 10.1007/s00394-017-1544-6.
 21. *Saponaro F, Saba A, Zucchi R.* An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
 22. *Negrea L.* Active vitamin D in chronic kidney disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis.* 2019 Mar;5(2):59-68. doi: 10.1159/000495138.
 23. *Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD.* New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism.* 2019 Sep 1;98:112-20. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.010.
 24. *Rayego-Mateos S, Dolad N, Garcia-Carrasco A, Diaz-Tocados JM, Ibarz M, Valdivielso JM.* The increase in FGF23 induced by calcium is partially dependent on vitamin D signaling. *Nutrients.* 2022 Jun 22;14(13):2576. doi: 10.3390/nu14132576.
 25. *Erben RG.* Physiological actions of fibroblast growth factor-23. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 May 28;9:267. doi: 10.3389/fendo.2018.00267.
 26. *Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jong R, Krul-Poel Y, et al.* Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct;173:280-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
 27. *Hong HH, Hong A, Wang CC, Huang EW, Chiang CC, Yen TH, et al.* Calcitriol exerts a mineralization-inductive effect comparable to that of vitamin C in cultured human periodontium cells. *Am J Transl Res.* [Internet]. 2019 Apr 15;11(4):2304-2316. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31105837/>.
 28. *Liu H, Cui J, Feng W, Lv S, Du J, Sun J, et al.* Local administration of calcitriol positively influences bone remodeling and maturation during restoration of mandibular bone defects in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015 Apr;49:14-24. doi: 10.1016/j.msec.2014.12.064.
 29. *Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Galassi A, Ciceri P, Cozzolino M.* Nutritional vitamin D in CKD: Should we measure? Should we treat? *Clin Chim Acta.* 2020 Feb;501:186-97. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.010.
 30. *Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zennettino AC, et al.* Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihy-

- droxyvitamin D3. *Bone*. 2007 Jun;40(6):1517-28. doi: 10.1016/j.bone.2007.02.024.
31. *Bover J, Egado J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozabal-Campos C, Torregrosa JV, et al.* Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia (English Edition)*. 2015 Jan;35(1):28-41. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.11796.
 32. *Brandenburg V, Ketteler M.* Vitamin D and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a critical appraisal of the past, present, and the future. *Nutrients*. 2022 Jul 22;14(15):3009. doi: 10.3390/nu14153009.
 33. *Lu CL, Yeih DF, Hou YC, Jow GM, Li ZY, Liu WC, et al.* The emerging role of nutritional vitamin d in secondary hyperparathyroidism in CKD. *Nutrients*. 2018 Dec 3;10(12):1890. doi: 10.3390/nu10121890.
 34. *Chen TK, Knicely DH, Grams ME.* Chronic kidney disease diagnosis and management. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1294. doi: 10.1001/jama.2019.14745.
 35. *Lee SW, Russell J, Avioli LV.* 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol: conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science*. 1977 Mar 11;195(4282):994-6. doi: 10.1126/science.841324.
 36. *Cashman KD, Van Den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévraud DP, Macdonald HM, Arcot J.* 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin d status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin d deficiency within the population. *Adv Nutr*. 2017 Nov 15;8(6):947-57. doi: 10.3945/an.117.015578.
 37. *Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, et al.* Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
 38. *Park J, Ryu S-Y, Han M-A, Choi S-W.* The association of vitamin D with estimated glomerular filtration rate and albuminuria: 5th Korean National Health and Nutritional Examination Survey 2011-2012. *J Ren Nutr*. 2016 Nov;26(6):360-6. doi: 10.1053/j.jrn.2016.07.003.
 39. *Niculescu DA, Deacu LG, Caragheorghopol A, Popescu N, Ghemigian A, Procopiuc C, et al.* Combined effects of vitamin D status, renal function and age on serum parathyroid hormone levels. *Front Endocrinol*. 2021 Apr 30;12:657991. doi: 10.3389/fendo.2021.657991.
 40. *Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(8):1004-13. doi: 10.1038/sj.ki.5002451.
 41. *Feehan O, Armstrong D, Magee P, Pourshahidi KL, Strain JJ, Beggan L, et al.* Vitamin D and bone health of older adults within care homes: An observational study. *Nutrients*. 2022 Jun 28;14(13):2680. doi: 10.3390/nu14132680.
 42. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group.* KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 43. *Hsu C-Y, Chen L-R, Chen K-H.* Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 18;21(18):6846. doi: 10.3390/ijms21186846.
 44. *Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ.* Bone Disease in chronic kidney disease and kidney transplant. *Nutrients*. 2023 Dec 29;15(1):167. doi: 10.3390/nu15010167.
 45. *Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
 46. *Hall RK, Sloane R, Pieper C, van Houtven C, LaFleur J, Adler R, et al.* Competing risks of fracture and death in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):532-538. doi: 10.1111/jgs.15256.
 47. *Torres PAU, Cohen-Solal M.* Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017 Oct;30(5):653-61. doi: 10.1007/s40620-017-0398-6.
 48. *Khairallah P, Nickolas TL.* Updates in CKD-associated osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Dec;16(6):712-23. doi: 10.1007/s11914-018-0491-3.
 49. *Gómez-Islas VE, García-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, Hernández-Castellanos S, Pherez-Farah A, Méndez-Bribiesca SA, et al.* Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. *Bone Rep*. 2020 Dec;13:100298. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100298.
 50. *West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al.* Retracted: bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2015 May;30(5):913-919. doi: 10.1002/jbmr.2406.
 51. *Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al.* Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):570-6. doi: 10.1007/s00198-003-1435-y.
 52. *Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E.* Relationship between moderate to severe kidney disease and

- hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):3223-32. doi: 10.1681/asn.2005111194.
53. *Miller PD*. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep*. 2014 Jun 25;3:542. doi: 10.1038/bonekey.2014.37.
54. *Hsu C-Y, Cummings SR, McCulloch CE, Chertow GM*. Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1814-20. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00306.x.
55. *Kuipers AL, Egwuogu H, Evans RW, Patrick AL, Youk A, Bunker CH, et al*. Renal function and bone loss in a cohort of Afro-Caribbean men. *J Bone Miner Res*. 2015 Dec;30(12):2215-20. doi: 10.1002/jbmr.2562.
56. *Tasnim N, Dutta P, Nayeem J, Masud P, Ferdousi A, Ghosh AS, et al*. Osteoporosis, an inevitable circumstance of chronic kidney disease: A systematic review. *Cureus*. 2021 Oct 5;13(10):e18488. doi: 10.7759/cureus.18488.
57. *Orlic L, Crncevic Z, Pavlovic D, Zaputovic L*. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail*. 2010;32(3):300-8. doi: 10.3109/08860221003611661.
58. *Tariq MH, Sulaiman SA*. Prevalence of osteopenia and osteoporosis among chronic kidney disease patients: A systematic review. *Open Urol Nephrol J*. 2020 May 23;13(1):5-12. doi: 10.2174/1874303x02013010005.
59. *Yucel Kocak S, Ozdemir A*. Comparison of bone mineral density and biochemical factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*. 2022 Sep;98(3):115-22. doi: 10.5414/cn110729.
60. *Nazzal Z, Khader S, Zawyani H, Abdallah M, Sawalmeh O, Hamdan Z*. Bone mineral density in Palestinian patients with end-stage renal disease and the related clinical and biochemical factors: Cross-sectional study. *Plos One*. 2020 Nov 12;15(11):e0241201. doi: 10.1371/journal.pone.0241201.
61. *Lv J, Xie W, Wang S, Zhu Y, Wang Y, Zhang P, et al*. Associated factors of osteoporosis and vascular calcification in patients awaiting kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2023 Apr 24;55:3217-24. doi: 10.1007/s11255-023-03606-0.
62. *Cardwell G, Bornman J, James A, Black L*. A review of mushrooms as a potential source of dietary vitamin D. *Nutrients*. 2018 Oct 13;10(10):1498. doi: 10.3390/nu10101498.
63. *Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K*. Vitamin K and D supplementation and bone health in chronic kidney disease—apart or together? *Nutrients*. 2021 Mar 1;13(3):809. doi: 10.3390/nu13030809.
64. *Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M*. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021 Apr;11(4):255. doi: 10.3390/metabo11040255.
65. *de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H*. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
66. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central. [Internet] 2019. Available from: fdc.nal.usda.gov.
67. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016 Oct 28;14(10):e04547. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
68. *Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, Leboff MS, et al*. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
69. *Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS*. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7.
70. *Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I*. Vitamin D supplementation for patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analyses of trials investigating the response to supplementation and an overview of guidelines. *Calcif Tissue Int*. 2021 Aug;109(2):157-78. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1.
71. *Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al*. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019 May-Jun;39(3):227-42. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.009.
72. *Eknayan G, Levin A, Levin NW*. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00905-3.
73. *Yadav AK, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V*. Effect of vitamin D supplementation on serum sclerostin levels in chronic kidney disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jun;180:15-18. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.01.007.
74. *Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al*. Use of extended-release calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2016 Sep 28;44(4):316-25. doi: 10.1159/000450766.
75. *Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughaier SM, Hao Li, Salles KS, et al*. High-dose cholecalcif-

- erol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):672-9. doi: 10.3945/ajcn.112.040642.
76. *Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren Ö, Isaksson E, Elvarson F, Dezfolian H, et al.* High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Mar 1;33(3):466-71. doi: 10.1093/ndt/gfx059.
77. *Kendrick J, Andrews E, You Z, Moreau K, Nowak KL, Farmer-Bailey H, et al.* Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: A randomized, double-blind trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1438-46. doi: 10.2215/cjn.01870217.
78. *Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM.* A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep 5;9(9):1620-6. doi: 10.2215/cjn.10661013.
79. *Prasad V, Cifu A.* Eliminating chronic kidney disease... as a diagnosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(1-2):7-9. doi: 10.20452/pamw.2067.
80. *Wang AY-M, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan I-HS, et al.* Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jan;25(1):175-86. doi: 10.1681/ASN.2013010103.
81. *Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S.* Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan;59(1):58-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.027.
82. *Obi Y, Yamaguchi S, Hamano T, Sakaguchi Y, Shimomura A, Namba-Hamano T, et al.* Effect of cholecalciferol on serum hepcidin and parameters of anaemia and CKD-MBD among haemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020 Sep 23;10(1):15500. doi: 10.1038/s41598-020-72385-w.
83. *Mose FH, Vase H, Larsen T, Kancir AS, Kosierkiewicz R, Jonczy B, et al.* Cardiovascular effects of cholecalciferol treatment in dialysis patients – a randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2014 Mar 24;15(1):50. doi: 10.1186/1471-2369-15-50.
84. *Ramirez-Sandoval JC, Arvizu-Hernandez M, Cruz C, Vazquez-Cantu B, Rojas-Concha LJ, Tamez L, et al.* Cholecalciferol supplementation increases FGF23 in peritoneal dialysis patients with hypovitaminosis D: A randomized clinical trial. *J Nephrol.* 2019 Aug;32:645-59. doi: 10.1007/s40620-019-00599-x.
85. *Russo D, Battaglia Y.* Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD. *Int J Nephrol.* 2011;2011:364890. doi: 10.4061/2011/364890.
86. *Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1370-78. doi: 10.1038/ki.2011.47.
87. *Karimi E, Bitarafan S, Mousavi SM, Zargarzadeh N, Mokhtari P, Hawkins J, et al.* The effect of vitamin D supplementation on fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta analysis. *Phytother Res.* 2021 Oct;35(10):5339-51. doi: 10.1002/ptr.7139.
88. *Bosworth C, de Boer IH.* Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol.* 2013 Mar;33(2):158-68. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.016.
89. *Tsujita M, Doi Y, Obi Y, Hamano T, Tomosugi T, Futamura K, et al.* Cholecalciferol supplementation attenuates bone loss in incident kidney transplant recipients: A prespecified secondary endpoint analysis of a randomized controlled trial. *J Bone Min Res.* 2022 Feb;37(2):303-11. doi: 10.1002/jbmr.4469.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

S. R. Vildanov, A. O. Nykonenko, V. O. Gubka, R. I. Budaghov

doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.10

Arteriovenous fistula for hemodialysis: Current recommendations and management strategies

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Vildanov SR, Nykonenko AO, Gubka VO, Budaghov RI. Arteriovenous fistula for hemodialysis: Current recommendations and management strategies. Ukr J Nephrol Dial. 2024;1(81):86-93. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.10.

Abstract. *The presence of permanent vascular access is the key to the successful treatment of patients with end-stage kidney disease (ESKD) undergoing hemodialysis. Creating and maintaining functional vascular access is a priority task. The purpose of this review was to determine ways to improve the results of the formation and maintenance of permanent vascular access in patients treated with hemodialysis. The selection of scientific sources was carried out following established requirements for a comprehensive literature search, during which the following scientometric databases were used: «UpToDate», «MEDLINE/PubMed», «EMBASE», «Scopus», «Cochrane Library», «Google Scholar» and Web of Science.*

As a result of this review, the following features of permanent vascular access management in patients with ESKD can be summarized. Native arteriovenous fistula is considered as the vascular access method of choice for hemodialysis. Conducting an ultrasound examination allows to assess the prospective functional suitability of the vessels of future access, makes it possible to assess the volumetric blood flow and provides an opportunity to suspect early complications from the latter. The minimum internal diameter of the vessel for a. radialis and v. cephalica should be 2.0 mm for successful fistula creation and maturation. The degree of «maturation» can be determined by the «rule of 6s», which contains sonographic criteria for the prospective functional suitability of vessels. It takes an average of about 6 weeks for an arteriovenous fistula to «mature». Careful clinical examination can reveal fistula insufficiency and any associated complications, allowing for prompt reconstructive surgery to restore functionality, preserve access longevity, and ultimately improve the patient's quality of life.

Key words: *end-stage kidney disease, hemodialysis, permanent vascular access, arteriovenous fistula.*

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

© S. R. Vildanov, A. O. Nykonenko, V. O. Gubka, R. I. Budaghov, 2024.

Correspondence should be addressed to Serhii Vildanov: vildanov009@gmail.com

Article history:

Received August 28, 2023

Received in revised form

November 01, 2023

Accepted November 17, 2023



© Вільданов С. Р., Никоненко А. О., Губка В. О., Будагов Р. І., 2024

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.13/14-089.86]-082

С. Р. Вільданов, А. О. Никоненко, В. О. Губка, Р. І. Будагов

Артеріовенозна фістула для гемодіалізу: сучасні рекомендації та стратегії догляду

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Резюме. *Наявність постійного судинного доступу є запорукою успішного лікування пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, що знаходяться на програмному гемодіалізі. Створення та підтримання функціонально придатного судинного доступу є пріоритетним завданням. Метою цього дослідження було визначення шляхів покращення результатів формування та підтримання постійного судинного доступу у пацієнтів на програмному гемодіалізі. Вибір наукових джерел виконувався згідно з усталеними вимогами до всебічного пошуку літератури, в ході якого використано можливості таких наукометричних баз даних: «UpToDate», «MEDLINE/PubMed», «EMBASE», «Scopus», «Cochrane Library», «Google Scholar» та «Web of Science».*

У результаті цього огляду можна підсумувати наступні особливості ведення постійного судинного доступу у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. Нативна артеріовенозна фістула розглядається як метод вибору судинного доступу для програмного гемодіалізу. Проведення ультразвукового дослідження дозволяє оцінити перспективну функціональну придатність судин майбутнього доступу, робить можливим оцінку об'ємного кровотоку і надає можливість запідозрити ранні ускладнення з боку останнього. Мінімальний внутрішній діаметр судини для a. radialis та v. cephalica має становити 2.0 мм для успішного створення та дозрівання фістули. Ступінь «дозрівання» можна визначити за «правилом 6-ти», яке містить сонографічні критерії перспективної функціональної придатності судин. Для «дозрівання» артеріовенозної фістули потрібно в середньому біля 6 тижнів. Ретельне клінічне обстеження може виявити недостатність фістули та будь-які пов'язані з цим ускладнення, що робить можливим швидке реконструктивне оперативне втручання для відновлення функціональності, збереження тривалості існування доступу та, зрештою, покращення якості життя пацієнта.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, ниркова недостатність, гемодіаліз, постійний судинний доступ, артеріовенозна фістула.*

Вступ. Гемодіаліз є найпоширенішим методом ниркової замісної терапії пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності [1]. Добре функціонуючий постійний судинний доступ є запорукою проведення ефективної процедури програмного гемодіалізу, яка безпосередньо впливає на якість життя даної категорії хворих [2]. Судинний доступ є «рятувальним колом», але ускладнення пов'язані з ним залишаються вагомою причиною зростання захворюваності та смертності у хворих на гемодіалізі [3]. Мультидисциплінарний командний підхід разом із покращеними шляхами догляду є ключем до створення та підтримки судинного доступу. Незважаючи на міжнародні рекомендації та вказівки, підтвержені переконливими доказами, The United States Data Renal System повідомляє, що в Сполучених штатах Америки 80% пацієнтів починають гемодіаліз з діалізного катетера, а не з аутогенної фістули або протезного трансплантата [4]. Наголошується, що необхідність усунути високу пошире-

ність використання катетерів як на національних, так і на глобальних рівнях залишається пріоритетним. Рациональним кроком до обмеження ризику, пов'язаного з катетером може розглядатися швидке створення аутогенних фістул або використання протезів після попереднього встановлення катетера для гемодіалізу. Проте ризику, пов'язані з впливом попереднього використання катетера, на результати використання аутогенних фістул і протезних трансплантатів в основному невідомі [5]. The National Kidney Foundation рекомендує, щоб пацієнти з хронічною хворобою нирок 4-ї стадії (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл) проходили обстеження для встановлення постійного судинного доступу за 3-6 місяців до передбачуваної дати початку діалізу [6]. Ідеальним судинним доступом вважається такий, що дозволяє канюляцію за допомогою двох голок, забезпечує мінімальний кровотік щонайменше 600 мл/хв через «штучну нирку», довго функціонує (багато років), є стійким до інфекції, тромбозу та має мінімум несприятливих подій [7]. На сьогодні, обсерваційні дослідження показують, що серед усіх видів судинного доступу найкращим є створення нативної артеріовенозної фістули, котра демонструє найкращі результати прохідності у віддаленому періоді, більш низький ризик розвитку ускладнень та меншу кількість ендоваскулярних і хірургічних ревізій з приводу не-

Вільданов Сергій Ренатович

vildanov009@gmail.com

достатності доступу [8]. Незважаючи на це, далеко не завжди цей вид доступу призводить до високого рівня остаточного успіху замісної ниркової терапії. На сьогодні у хірургії залишається безліч питань, присвячених створенню адекватного постійного судинного доступу та підтриманню його функціонування. Визначення термінів направлення на операцію судинного доступу, діагностичних критеріїв перспективної придатності судин, оптимального часу «дозрівання» фістули, прогнозування результатів хірургічних втручань, динамічне спостереження та об'єктивна оцінка факторів ризику ускладнень, своєчасне виявлення причин дисфункції та оперативне вжиття заходів щодо їх усунення згідно з міжнародними рекомендаціями дозволить підтримувати сформований судинний доступ у функціональному стані на максимально можливий термін.

Оцінка судинного доступу. Нативна артеріовенозна фістула формується шляхом створення прямого анастомозу між артерією і близькорозташованою поверхневою веною. Включення вени в артеріальний кровотік призводить до прогресуючої дилатації та потовщення стінки виносної вени, процес, який називають артеріалізацією або «дозріванням» фістули, що визначає придатність фістули для подальшої багаторазової канюляції та

програмного гемодіалізу [9]. Для «дозрівання» артеріовенозної фістули потрібно в середньому біля 6 тижнів, при цьому приблизно 20-50% фістул ніколи не досягають «зрілості» [10]. Часті (кожні 3 місяці) візити до нефролога пов'язані з покращенням виживаності пацієнтів протягом першого року після початку гемодіалізу, що вказує на можливу користь для виживання за умови підвищеної уваги до відвідувань до нефролога, особливо для літніх пацієнтів і пацієнтів з діабетом [17]. Своєчасне направлення пацієнта для створення постійного судинного доступу має велике значення для успішного остаточного результату. Раннє направлення призводить до краще функціонуючої аутогенної фістули, тоді як пізнє направлення призводить до більшої ймовірності кінцевої «незрілості» доступу і потреби у центральному венозному катетері для гемодіалізу [11]. Похилий вік, супутня ендокринна патологія, наявність серцево-судинних захворювань, ініціація програмного гемодіалізу з використанням катетерів та рання канюляція є незалежними предикторами остаточної невдачі [12]. Ступінь «дозрівання» можна визначити за «правилом 6-ти» [13], яке містить ехографічні критерії перспективної функціональної придатності судин, детально описані в табл. 1 [14].

Таблиця 1

«Правило 6-ти»: сонографічні критерії дозрівання артеріовенозної фістули

Критерій	Опис
Калібр вени відтоку ≥ 6.0 мм	Вени відтоку з часом поступово дилатуються. Як правило, калібр 6.0 мм вказує на виносну вену, яку легко канюлювати та забезпечить достатній потік для гемодіалізу.
Глибина вени відтоку < 6.0 мм	Якщо вени відтоку знаходяться надто глибоко в підшкірних тканинах, їх може бути важко канюлювати. Надто глибокі вени можуть вимагати подальшої операції для поверхневої обробки.
Кровотік > 600 мл/хв	Для підтримки адекватного гемодіалізу необхідний достатній кровотік через вену відтоку.
Канюляція > 6 тижнів після створення	Найкраще почекати щонайменше 6 тижнів після створення, перш ніж канюлювати фістулу, щоб забезпечити належну артеріалізацію останньої. Це може звести до мінімуму ускладнення, пов'язані з канюляцією, такі як крововилив або хибні аневризми.

Менеджмент судинного доступу. За даними літератури показник первинного виживання артеріовенозної фістули становить $>50\%$ протягом п'яти років із формування [15, 16]. Радіоцефалічна артеріовенозна фістула на рівні зап'ястя є першим вибором для створення постійного судинного доступу. Після успішного розвитку фістула може функціонувати роками з мінімумом ускладнень, ревізій і госпіталізацій. Показання до виконання радіоцефалічної фістули залежать від результатів фізикального обстеження (огляд і пальпація дистальних вен і артерій), фістулу переважно

створюють на неробочій руці, але можна обрати робочу кінцівку, якщо судини в неробочій руці є непридатними. Мінімальний внутрішній діаметр судини для променевої артерії та головної вени 2,0 мм при використанні проксимального турнікету вважається достатнім для успішного створення та «дозрівання» фістули [17]. При формуванні артеріовенозної фістули потрібно робити достатню довжину пунктованого сегмента поверхневої вени судинного доступу (не менше 30-35 см) [18], забезпечувати візуальний контроль за судинним доступом, використовувати інструментальні

методи контролю, такі як ультразвукове дуплексне сканування судин доступу [19]. Варіації в результатах обстеження зазвичай представляють собою ускладнення і можуть вказувати на

функціональні порушення, що погрожують недостатністю артеріовенозної фістули. Конкретні ускладнення та пов'язані з ними результати обстеження наведені в табл. 2 [14].

Таблиця 2

Потенційні ускладнення з боку вен відтоку та відповідні результати обстеження

Ускладнення вен відтоку	Опис результату обстеження
Стеноз притоку артерії або незріла виносна вена	Буде представлено у вигляді малокаліберної виносної вени зі слабким тремтінням або його відсутністю.
Стеноз венозного відтоку (за участю вени відтоку або центральної вени)	Виявлятиметься як гіперпульсуюча виносна вена вгору за течією від обструкції з втратою або зміною характеру тремтіння. Крім того, вена відтоку не спадається при піднятті руки.
Тромбоз виносної вени	Виявлятиметься як ущільнена, нестиснута, ніжна виносна вена без тремтіння.
Аневризми або псевдоаневризми вени відтоку	Виявлятиметься у вигляді вогнищевого розширення виносної вени. Це розширення може бути пов'язане з місцями канюляції, але, як варіант, можуть бути наслідком стенозу вени відтоку.

Недостатність або тромбоз доступу. Клінічні спостереження свідчать, що одним із досить важливих механізмів у патогенезі ускладнень при ХХН V-стадії є порушення у системі гемостазу, які призводять до розвитку тромбофілій [20]. Найчастішим ускладненням у всіх типах постійного судинного доступу є ранній тромбоз, який визначається як тромбоз, що виникає протягом 30 днів після створення доступу [21]. Існує 3 основні причини недостатності або тромбозу артеріовенозної фістули: перша - неадекватний венозний відтік, що виникає в основному через придбані стенози або вен відтоку, або дренажних центральних вен. Стенози часто виникають через гіперплазію неоінтими у відповідь на гемодинамічні зміни через те, що артеріальна кров спрямовується через венозну систему [22]. Як тільки значення стенозу набувають гемодинамічно значимого характеру (> 70% просвіту судини), виникає стан, пов'язаний із сповільненням кровотоку, підвищенням венозним тиском або аномальним фізикальним обстеженням (зменшення тремтіння або пульсації кровотоку), ризик розвитку тромбозу зростає більш ніж на 50% [23]. Другий – неадекватний артеріальний приплив, який виникає через оклюзійне захворювання в артеріях верхньої кінцівки, які живлять артеріовенозну фістулу [24]. По-третє, це медичні фактори, включаючи зниження серцевої діяльності, гіпотензію або стани гіперкоагуляції [25]. Обсерваційні дослідження дозволяють припустити, що тромбектомія з ад'ювантним лікуванням, спрямованим на корекцію основної проблеми, призводять до кращих результатів, ніж ендovasкулярне втручання [26]. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями – тромбектомія показана при ранньому післяопераційному тромбозі (до 30 днів

після формування фістули) [9]. Однієї лише тромбектомії недостатньо для відновлення прохідності постійного судинного доступу у довгостроковій перспективі, оскільки стеноз, що обмежує потік, є більш ніж у 85% випадків [27]. Виявлення та лікування цих основних уражень (стенозів) має вирішальне значення для оптимізації довгострокового результату [28]. З питань профілактики можливо розглянути використання наступних трьох аспектів для розробки стратегій запобігання тромбозу АВФ: раннє виявлення факторів ризику (передопераційні судинні захворювання, вік, стать, етнічна приналежність та клінічні дані тощо), профілактичні препарати для зниження ризику тромбозу та раннє виявлення шляхом моніторингу та спостереження за судинним доступом, особливо в місцях частого стенозу. Зокрема, деякі профілактичні антикоагулянтні/антитромбоцитарні препарати можуть бути ефективними для запобігання тромбозу доступу на основі клінічної картини пацієнта або типу останнього. Проте не існує профілактичних препаратів, які потенційно можна було б використовувати для зниження частоти недостатності АВФ. Таким чином, необхідні подальші великі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження для підтримки розробки ефективних стратегій запобігання тромбозу АВФ [29].

Венозна гіпертензія. Центральний венозний стеноз може виникнути через неоінтимальну гіперплазію центральних вен внаслідок зміни гемодинаміки після створення артеріовенозної фістули та поточного або попереднього доступу до центрального венозного катетера [30]. Діагноз ставиться на основі комп'ютерної томографічної венограми або катетерної фістулограми [31]. Пацієнти на програмному гемодіалізі зі швидкістю

кровотоку судинного доступу > 1500 мл/хв повинні проходити регулярний моніторинг стану кровотоку, ехокардіографії та клінічних ознак застійної серцевої недостатності. Пацієнти з прогресуванням симптомів, прогресуючим збільшенням кровотоку або об'єктивними ознаками серцевої недостатності повинні бути розглянуті для хірургічного лікування [9]. Основним методом лікування є ендovasкулярне втручання у вигляді чезрезшкірної транслюмінальної ангіопластики, яка дозволяє відновити центральний венозний відтік [32]. В якості альтернативи асоційовану венозну гіпертензію можна зменшити шляхом обмеження потоку через артеріовенозний доступ за допомогою певного варіанту процедури бандажування (перев'язування вен для створення стенозу розширеної вени за допомогою лігатури або смужки трансплантата) [32, 33] або процедури обмеження потоку (включення трансплантата, техніка, при якій трансплантат діаметром 4 мм пришивається до розширеного місця анастомозу, а відрізок довжиною близько 4 см «встановлюється» в кровоносну судину) [34].

Інфекція доступу. Найбільш частими мікроорганізмами, залученими до інфікування судинних доступів для гемодіалізу, є грампозитивні коки приблизно у 70%, особливо *Staphylococcus aureus*. Грамнегативні бактерії викликають від 10% до 20% випадків інфекції доступу до гемодіалізу [35]. Уремія, діабет, множинні супутні захворювання, центральний венозний катетер та повторна катетеризація судинного доступу є важливими факторами ризику [36]. Інфекції найчастіше виникають у зв'язку з центральним венозним катетером, потім артеріовенозним протезом і рідко – артеріовенозною фістулою [37]. При фістулі рідкісні інфекції судинного доступу вимагають негайного хірургічного втручання з резекцією інфікованої тканини. Частіше інфекції при фістулі виникають у місцях канюляції, особливо при петльовій канюляції з невідповідною технікою асептики. Лікування полягає в уникненні канюляції в цьому місці. У всіх випадках інфекції артеріовенозної фістули антибіотикотерапія починається емпірично з антибіотиків широкого спектру, а потім звужується на основі результатів культурального дослідження. Інфекцію первинної артеріовенозної фістули слід лікувати протягом 6 тижнів [17]. Профілактичні заходи, спрямовані на перехресне зараження та колонізацію, повинні бути невід'ємною частиною інфекційного контролю в діалітичних відділеннях. Інфекція залишених артеріовенозних трансплантатів повинна бути включена під час оцінки сепсису у пацієнтів на гемодіалізі [38]. Необхідність утримання від широкого використання транспетльових методів канюляції в діалітичних відділеннях, що може призвести до рівня інфікування *S. aureus*, подібного до показників тунельного катетеру, може розглядатися, як метод глобального запобігання

інфекційних ускладнень [39]. Оскільки у пацієнтів на програмному гемодіалізі, які ведуть нічне перебування вдома та використовують транспетльову канюляцію мають показники з майже в 3 рази вищим рівнем інфекційних ускладнень, пов'язаним з доступом, ніж при традиційному внутрішньому лікуванні, існує необхідність із закликанням до суворого стаціонарного лікування програмним гемодіалізом [40].

Аневризми артеріовенозної фістули. Генералізоване розширення виносної вени є нормальним явищем; однак вогнищеве розширення являє собою аневризму виносної вени. Існує 2 типи аневризми: справжня аневризма, яка є розширенням, що охоплює всі 3 шари вени і, як правило, пов'язана з дегенеративними змінами в судині, які можуть бути спричинені стенозом венозного відтоку; і хибна аневризма, яка спричинена невеликим розривом виносної вени (зазвичай ятрогенним у результаті канюляції), що призводить до стійкого дефекту, який забезпечує кровотік у підшкірних тканинах за межами стінки виносної вени [41]. Ультразвукове сканування судин можна використовувати для ідентифікації як справжніх, так і хибних аневризм, одночасно досліджуючи основну причину (наприклад, стеноз венозного відтоку) [42]. Наявність або вихідний розмір аневризми не є показанням до оперативного втручання. Хірургічне лікування показано у випадку ускладнень аневризми, таких як швидке збільшення, некроз шкіри в ураженій зоні, або спонтанна кровотеча, тоді як неускладнені аневризми часто можна просто контролювати [43]. Потребує хірургічного лікування лише у випадку залучення місця анастомозу; слід уникати пункції ділянки аневризми [44]. Оперативне лікування буде залежати від морфології; справжні аневризми зазвичай вимагають висічення аневризматичного сегмента з подальшою реконструкцією виносної вени (іноді вимагає інтерпозиційного трансплантата), тоді як хибні аневризми зазвичай відновлюються шляхом первинного закриття дефекту в стінці судини [45, 46].

Висновки. Отже, можна зробити такі висновки: нативна артеріовенозна фістула є методом вибору судинного доступу для гемодіалізу. У разі неможливості формування нативної фістули методом вибору стає використання артеріовенозного протезу. Аутогенні фістули пов'язані з довшим часом дозрівання, але кращою прохідністю, меншим ризиком інфікування та нижчою смертністю порівняно з протезними трансплантатами. Застосування перманентного катетера може розглядатися як доступ, що надає час для дозрівання нативної фістули або формування фістули з використанням протеза. Тимчасове використання катетерів пов'язане з вищою смертністю, вищим ризиком інфікування та нижчою прохідністю, що підриває широко поширений підхід вибіркового використання катетерів як постійного доступу.

Проведення передопераційного ультразвукового дуплексного сканування судин до формування артеріовенозної фістули на передпліччі дозволяє провести оцінку перспективної функціональної придатності судин майбутнього анастомозу, а ультрасонографія зони анастомозу в динаміці після операції робить можливим оцінити об'ємний кровотік і запідозрити ранні ускладнення з боку судинного доступу для гемодіалізу. Своєчасне виконання реконструктивних втручань на ускладненому постійному судинному доступі дозволяє значно продовжити термін його функціонування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної хірургії ВНЗ «Запорізький державний медико-фармацевтичний університет» (м. Запоріжжя) «Реконструктивно-відновлювальні операції з використанням міні-інвазивних технологій в торако-абдомінальній, серцево-судинній та ендокринній хірургії» (держреєстрація № 0117U006963).

Інформація про внесок кожного учасника.

С. Р. Вільданов: збір літературних даних, редагування статті;

А. О. Никоненко та В. О. Губка: концепція огляду;

Р. І. Будагов: оформлення тексту роботи.

Література (References)

1. *Nykonenko A, Vildanov S.* Vplyv intradializnoi hipotenzii na funktsionuvannia arteriove-noznoi fistuly. *Khark khir shkola.* 2021; 3:12-15. doi: 10.37699/2308-7005.3.2021.03. [In Ukrainian].
2. *Sun CY, Zhong M, Song L, Chen YG, Quan ZL, Zhao LY, et al.* Direct arterial puncture for hemodialysis, a neglected but simple and valuable vascular access. *BMC Nephrol.* 2022 Jun 23;23(1):221. doi: 10.1186/s12882-022-02836-1.
3. *Tushar JV, Jonathan JT, Evamaria A.* New Devices and Technologies for Hemodialysis Vascular Access: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jul;78(1):116-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.11.027.
4. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al.* US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1 Suppl 1):6-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
5. *Arhuidese IJ, Orandi BJ, Nejm B, Malas M.* Utilization, patency, and complications associated with vascular access for hemodialysis in the United States. *J Vasc Surg.* 2018 Oct;68(4):1166-1174. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.049.
6. *Jemcov TK, Van Biesen W.* Optimal timing for vascular access creation. *J Vas Access.* 2017;18(1_suppl): 29-33. doi: 10.5301/jva.5000685.
7. *Almasri J, Alsawas M, Mainou M, Mustafa RA, Wang Z, Woo K, et al.* Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2016 Jul;64(1):236-43. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.053.
8. *Al-Jaishi AA, Liu AR, Lok CE, Zhang JC, Moist LM.* Complications of the Arteriovenous Fistula: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1839-1850. doi: 10.1681/ASN.2016040412.
9. *Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al.* KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):1-164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
10. *Pirozzi N, Mancianti N, Scrivano Jazzari L, Pirozzi R, Tozzi M.I.* Monitoring the Patient Following Radio-Cephalic Arteriovenous Fistula Creation: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Mar 29;17:111-121. doi: 10.2147/VHRM.S205130.
11. *Lim LM, Lin MY, Hwang SJ, Chen H.C., Chiu Y.W.* Association of glomerular filtration rate slope with timely creation of vascular access in incident hemodialysis. *Sci Rep.* 2021 Jun 23;11(1):13137. doi: 10.1038/s41598-021-92359-w.
12. *Fumagalli G, De Pietro S, Migliori M, Ferrandello FP, Trovato F, Donadio C, et al.* Outcomes of Vascular Access Care and Surgery Managed by Interventional Nephrologists: A Twelve-Year Experience. *Blood Purif.* 2016;42(2):111-20. doi: 10.1159/000446274.
13. *Hakim AJ, Brooke BS, Beckstrom J, Larfati MR, Kraiss LW.* Rules of 6 criteria predict dialysis fistula maturation but not all rules are equal. *J Vasc Surg.* 2022 Jul;76(1):232-238.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2022.02.018.
14. *Arasu R, Jegatheesan D, Sivakumaran Y.* Overview of hemodialysis access and assessment. *Can Fam Physician.* 2022 Aug;68(8):577-582. doi: 10.46747/cfp.6808577.
15. *Thomas SD, Sideris A, Narroway H, McLachlan R, Robertson C, Crowe P, et al.* Arteriovenous fistula formation with adjuvant endovascular maturation. *J Vasc Surg.* 2022 Feb;75(2):641-650.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2021.08.072.
16. *Wongmahisorn Y.* Survival and Prognostic Predictors of Primary Arteriovenous Fistula for Hemodialysis. *Ann Vasc Dis.* 2019 Dec 25;12(4):493-499. doi: 10.3400/avd.oa.19-00058.

17. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Jun;55(6):757-818. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.
18. Akoh JA. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(4):324-32. doi: 10.1007/s11908-011-0192-x.
19. Chytilova E, Jemcov T, Malik J, Pajek J, Fila B, Kavan J. Role of Doppler ultrasonography in the evaluation of hemodialysis arteriovenous access maturation and influencing factors. *J Vasc Access.* 2021;22(1_suppl):42-55. doi: 10.1177/1129729820965064.
20. Postovitenko K, Storozhuk L, Seleznyova I, Storozhuk B, Dovgalyuk T. The state of hemostasis in patients with CKD VD stage with some comorbid conditions. *Rep Vin Nation Med Un.* 2020 24(2), 253-260. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-10.
21. Korn A, Alipour H, Zane J, Shahverdiani A, Ryan TJ, Kaji A, et al. Factors associated with early thrombosis after arteriovenous fistula creation. *Ann Vasc Surg.* 2018;49:281-284. doi: 10.1016/j.avsg.2018.02.003.
22. Sarioglu O, Capar AE, Belet U. Relationship of arteriovenous fistula stenosis and thrombosis with the platelet-lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *J Vasc Access.* 2020;21(5):630-635. doi: 10.1177/1129729819894113.
23. Cheung AK, Imrey PB, Alpers CE, Robbin ML, Radeva M, Larive B, et al. Intimal Hyperplasia, Stenosis, and Arteriovenous Fistula Maturation Failure in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *JASN.* 2017 Oct;28(10):3005-3013. doi: 10.1681/ASN.2016121355.
24. See YP, Cho Y, Pascoe EM, Cass A, Irish A, Voss D, et al. Predictors of Arteriovenous Fistula Failure: A Post Hoc Analysis of the FAVOURED Study. *Kidney360.* 2020 Sep 14;1(11):1259-69. doi: 10.34067/KID.0002732020.
25. Zhu R, Hu Y, Tang L. Reduced cardiac function and risk of venous thromboembolism in Asian countries. *Thromb J.* 2017 Apr 24;15:12. doi: 10.1186/s12959-017-0135-3.
26. Lambert G, Freedman J, Jaffe S, Wilmlink T. Comparison of surgical and radiological interventions for thrombosed arteriovenous access. *J Vasc Access.* 2018;19(6):555-560. doi: 10.1177/1129729818762007.
27. Vildanov SR, Nykonenko AO, Gubka VO, Rusanov IV, Budagov RI. Thrombectomy in patients with thrombosis of arterio-venous fistula: case series. *Modern Medical Technology.* 2023;1:18-21. doi: 10.34287/MMT.1(56).2023.3.
28. Chan N, Wee I, Soong TK, Syn N, Choong AMTL. A systematic review and meta-analysis of surgical versus endovascular thrombectomy of thrombosed arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6):1976-1988.e7. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.102.
29. Tsukada H, Nakamura M, Mizuno T, Satoh N, Nangaku M. Pharmaceutical prevention strategy for arteriovenous fistula and arteriovenous graft failure. *Ren Replace Ther.* 2019;5:22. doi: 10.1186/s41100-019-0210-2.
30. DeVita MV, Khine SK, Shivarov H. Novel Approaches to Arteriovenous Access Creation, Maturation, Suitability, and Durability for Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Mar 3;5(6):769-778. doi: 10.1016/j.ekir.2020.02.1024.
31. Bakhshoude B, Ravari H, Kazemzadeh GH, Rad MP. Diagnostic value of computerized tomography venography in detecting stenosis and occlusion of subclavian vein and superior vena in chronic renal failure patients. *Electron Physician.* 2016 Aug 25;8(8):2781-2786. doi: 10.19082/2781.
32. Khan T, Bhat M, Shah OA, Choh NA, Maqsood S, Shera TA. Percutaneous Transluminal Angioplasty of Dysfunctional Hemodialysis Vascular Access: Can Careful Selection of Patients Improve the Outcomes? *Indian J Nephrol.* 2022 May-Jun;32(3):233-239. doi: 10.4103/ijn.IJN_113_21.
33. Kanno T, Kamijo Y, Hashimoto K, Kanno Y. Outcomes of blood flow suppression methods of treating high flow access in hemodialysis patients with arteriovenous fistula. *J Vasc Access.* 2015 Nov;16 Suppl 10:28-33. doi: 10.5301/jva.5000415.
34. Gkotsis G, Jennings WC, Malik J, Mallios A, Taubman K. Treatment of High Flow Arteriovenous Fistulas after Successful Renal Transplant Using a Simple Precision Banding Technique. *Ann Vasc Surg.* 2016 Feb;31:85-90. doi: 10.1016/j.avsg.2015.08.012.
35. Nojima T, Motomiya Y. Graft Inclusion Technique: A New Flow Reduction Procedure for High Flow Arteriovenous Fistulae. *Ann Vasc Dis.* 2018 Jun 25;11(2):202-9. doi: 10.3400/avd.0a.17-00132.
36. Carmen DTMD, Sanchez MH, Castellsagué MM, Garcia EE. Infection of arteriovenous fistula for hemodialysis: An uncommon etiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021 Jan;39(1):43-45. doi: 10.1016/j.eimc.2020.08.010.
37. Rteil A, Kazma JM, El Sawda J, Gharamti A, Koubar SH, Kanafani ZA. Clinical characteristics, risk factors and microbiology of infections in patients receiving chronic hemodialysis. *J Infect Public Health.* 2020 Aug;13(8):1166-1171. doi: 10.1016/j.jiph.2020.01.314.
38. Allon M. Vascular Access for Hemodialysis Patients: New Data Should Guide Decision Making. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun 7;14(6):954-961. doi: 10.2215/CJN.00490119.

39. *Kumbar L, Yee J.* Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Jan;26(1):16-22. doi: 10.1053/j.ackd.2018.10.005.
40. *Christensen LD, Skadborg MB, Mortensen AH, Mortensen C, Møller JK, Lemming L, et al.* Bacteriology of the buttonhole cannulation tract in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Am J kidney Dis.* 2018;72(2):234-242. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.055.
41. *Collier S, Kandil H, Yewnetu E, Cross J, Caplin B, Davenport A.* Infection rates following buttonhole cannulation in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2016;20(5):476-482. doi: 10.1111/1744-9987.12409.
42. *Slavomir R, Stephen O'Neill, Peter B.* Contemporary management of arteriovenous hemodialysis fistula aneurysms. *Cor et Vasa.* 2018 Feb, 60(1):49-55. doi: 10.1016/j.crvasa.2017.10.005.
43. *Dufour JP, Russell-Lodrigue KE, Blair RV.* Pseudoaneurysm and Arteriovenous Fistula in a Rhesus Macaque (*Macaca mulatta*). *Comp Med.* [Internet]. 2018 Feb 1;68(1):74-79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824142/>.
44. *Inston N, Mistry H, Gilbert J, Kingsmore D, Raza Z, Tozzi M, et al.* Aneurysms in Vascular Access: State of the Art and Future Developments. *J Vasc Access.* 2017;18(6):464-472. doi: 10.5301/jva.5000828.
45. Unifikovanyi klinichniy protkol vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy: likuvannia patsientiv z khronichnoiu khvoroboiu nyrok u V stadii: sudynnyts dostup u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodializu. [Internet]. Kyiv, 2015, – Available: http://uankts.com.ua/wp-content/uploads/2018/03/2016_89_YKPMD-22.pdf. [In Ukrainian].
46. *Wang S, Wang MS.* Successful use of partial aneurysmectomy and repair approach for managing complications of arteriovenous fistulas and grafts. *J Vasc Surg.* 2017 Aug;66(2):545-553. doi: 10.1016/j.jvs.2017.03.429.

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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