

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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» – 20 РОКІВ ПОСПІЛЬ М. Колесник, В. Дряньська, Л. Ліксунова, Н. Степанова, І. Дудар, І. Багдасарова, Л. Король, М. Величко, В. Непомнящий, Н. Козлюк (Україна)	3
---	---

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ /CLINICAL CASE REPORTS

NEONATAL BARTTER SYNDROME: A CASE REPORT FROM NORTHERN INDIA Astivta Singh, Nishant Sharma, Prachi Agarwal, Bolledu Swaroop Anand, Akshay Shukla (India)	10
---	----

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

EFFECT OF OMEGA-3 FATTY ACID ON CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY Gunes Bolatli, Mahinur Ulusoy, Fatih Tas, Naci Omer Alayunt (Turkey), Ismail Zarasiz (Cyprus)	15
---	----

THE BENEFICIAL EFFECT OF A PHYTONUTRIENT-RICH PRODUCT AGAINST CADMIUM CHLORIDE-INDUCED HEPATORENAL TOXICITY Omotayo Babatunde Ilesanmi, Ridwan Abiodun Lawal (Nigeria)	26
---	----

ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ Мазур Т.С., Деміхова Н.В., Руденко Т.М., Юрченко А.В., Єжова О.О., Бокова С.І., Деміхов А.А. (Україна)	36
---	----

MALIGNANCIES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER DESCRIPTIVE STUDY Meral Meşe, Ergün Parmaksiz (Turkey)	44
--	----

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО НАСЛІДКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК Антоненко А.В., Антоненко К.В., Вакуленко Л.О., Дубовенко З.О. (Україна)	53
--	----

CAN BODY SHAPE INDEX INDICATE OBESITY-ASSOCIATED INFLAMMATION AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN STAGE 3-4 CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS? Gulsah Sasak, Banu Isbilen Basok, Semih Basci, Abdulkadir Kocanoglu, Ali Bakan, Ferruh Kemal Isman (Turkey)	60
--	----

АКТИВАЦІЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, КОМОРБІДНІСТЬ ТА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І.М. Шіфріс, Л.В. Король, Е.К. Красюк, С.Л. Дудар (Україна)	67
--	----

CLINICAL PROFILE, MANAGEMENT AND OUTCOMES OF CLASS IV EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS IN A TERTIARY CARE CENTER: A RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE STUDY Manjunath R., Bennikal M., Dasar S.K., Patil S.T. (India)	78
--	----

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

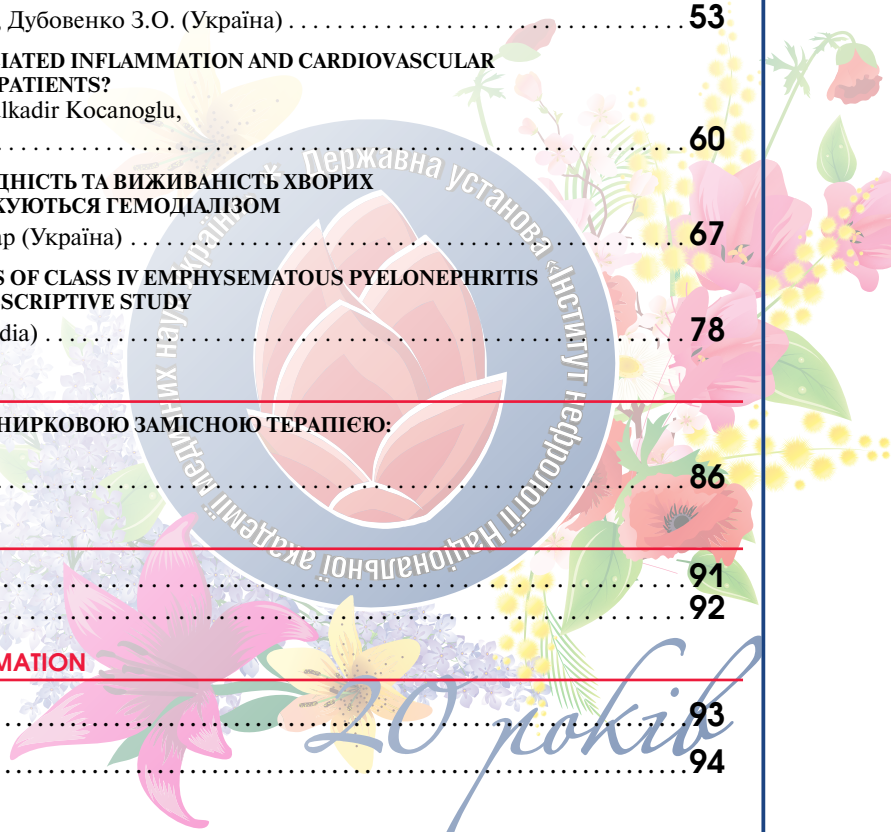
ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ У ЖІНОК, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ НИРКОВОЮ ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ Медведь В.І., Булик Л.М. (Україна)	86
---	----

У СКОРБОТІ... / IN GRIEF..

Кундін Валерій Юрійович	91
Пиріг Любомир Антонович	92

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

ОБ'ЯВА ПРО СПЕЦІАЛІЗАЦІЮ	93
РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ	94





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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (72) 2021

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:

Гуревич Костянтин Якович

Мартинюк Лілія Петрівна

Деміхова Надія Володимирівна

Стаховський Едуард Олександрович

Дряньська Вікторія Євгенівна

Фоміна Світлана Петрівна

Дудар Ірина Олексіївна

Томіліна Наталя Аркадіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Manoj Khokhar

Король Леся Вікторівна

R.T. Krediet

Лісовий Володимир Миколайович

F.P. Schena

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

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

Журнал внесено до категорії «Б» переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 №1643)

Репозитарне зберігання та представлення журналу на порталі "Наукова періодика України" Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

Індексація журналу:

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Видається за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 9/5 від 16.12.2021)

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 17.12.2021. **Підписано до друку** 20.12.2021
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 201221

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2021



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

State Institution “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”
National kidney foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 4 (72) 2021

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadia Kozliyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich

Lilia Martyniuk

Nadiia Demikhova

Svitlana Fomina

Victoria Driyanska

Eduard Stakhovsky

Iryna Dudar

Natalia Tomilina

Liliia Zub

Manoj Khokhar

Lesya Korol

R.T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

F.P. Schena

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

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

The Journal is included in the category “B” of the list of scientific professional editions of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine from December 28, 2019 №1643)

Journal's repository storage and presentation in the portal “Scientific Periodicals of Ukraine” by the Vernadsky National Library of Ukraine

Journal indexing:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

Published by scientific support of State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (Protocol № 9/5 from December 16, 2021).

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 December 17, 2021. **Signed to print** December 20, 2021.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 201221

Print Ltd “Poligraf plus”

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

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

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

Materials are published in the original language

(Ukrainian, Russian or English).

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2021



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

M. Kolesnyk, V. Driianska, L. Liksunova, N. Stepanova, I. Dudar, I. Bagdasarova, L. Korol, M. Velychko, V. Nepomnyashchy, N. Kozliuk

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.01

State Institution 'Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine': 20 years afterward

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

Citation:

Kolesnyk M, Driianska V, Liksunova L, Stepanova N, Dudar I, Bagdasarova I, Korol L, Velychko M, Nepomnyashchy V, Kozliuk N. State Institution 'Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine': 20 years afterward. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):3-9. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.01.

Article history:

Received September 08, 2021

Received in revised form

September 17, 2021

Accepted September 20, 2021

Abstract. *The Institute of Nephrology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine was established in 2001. Since then, the Institute has been constantly evolving and, currently, it is a national scientific, methodological and medical center in the field of nephrology. The achievements of the Institute's staff are recognized in Ukraine and the world scientific community. The article presents an analysis of the results of the Institute's activities for 2001-2021.*

Key words: *Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, nephrology, renal replacement therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury.*

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

© Kolesnyk M., Driianska V., Liksunova L., Stepanova N., Dudar I., Bagdasarova I., Korol L., Velychko M., Nepomnyashchy V., Kozliuk N., 2021. All rights reserved.

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



© Колесник М., Дріянська В., Ліксунова Л., Степанова Н., Дудар І., Багдасарова І., Король Л., Величко М., Непомнящий В., Козлюк Н., 2021

УДК: 616.61-08:614.2

**М. Колесник, В. Дріянська, Л. Ліксунова, Н. Степанова, І. Дудар,
І. Багдасарова, Л. Король, М. Величко, В. Непомнящий, Н. Козлюк**

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України» – 20 років поспіль

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

Резюме. *Інститут нефрології АМН України був створений у 2001 році. Сьогодні він є головною науковою, методичною та лікувальною установою держави з проблем нефрології та діалізу. Здобутки колективу Інституту визнані в Україні та світовою науковою спільнотою. У статті представлено аналіз результатів діяльності ДУ «Інститут нефрології НАМН України» протягом 2001-2021 р.р.*

Ключові слова: *Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», нефрологія, діалізна ниркова замісна терапія, хронічна хвороба нирок, гостре пошкодження нирок.*



20 років тому ми розпочали створення Інституту нефрології Академії медичних наук України. Ми не мали практично нічого; ні будівлі, ні обладнання, ні підтримки. Але ми вірили, багато працювали і робили все можливе і неможливе задля досягнення великої мети, – створити Інститут нефрології Академії медичних наук України, і ми це зробили.

Інститут став знаним як в Україні, так і за її межами.

Ми пишаємося нашими досягненнями, нашими співробітниками і незважаючи на непросту ситуацію у державі, віримо і працюємо на розвиток нашого Інституту.

М. Колесник, «Державна установа «Інститут нефрології НАМН України» 20 років від дня заснування» (К., 2021)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України» було створено за розпорядженням КМ України від 13 грудня 2001 року № 562-р. і Постановою Президії АМН України від 19 грудня 2001 року № 9/3, у складі Академії медичних наук України [1].

Для розуміння основних принципів формування структури, завдань, контролю ефективності та якості спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю, напрямів наукових досліджень у галузі нефрології був проведений аналіз відповідних успішних практик які створювались та імплементувались національними системами здоров'я (NHS), національними інститутами здоров'я (e.g. CIHR, NHI), міжнародними нефрологічними інституціями (e.g. ISN, ERA-EDTA, KDIGO), академічними закладами, які спеціалізуються на вивченні проблем хвороб сечової системи країн Європи та США.

Завдяки цьому були визначені основні завдання національних систем надання медичної допомоги пацієнтам з хворобами нирок та сечовидільної системи на засадах доказової медицини:

1. Превенція, рання діагностика та лікування таких хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН);
2. Навчання пацієнтів груп ризику виникнення уражень нирок і лікарів підходам до їх превенції, ранньої діагностики та адекватної терапії;
3. Імплементация науково обґрунтованих принципів організації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю, інноваційних технологій їх лікування;
4. Соціальна реабілітація хворих на ХХН ВД.

У такий же спосіб були визначені основні напрями наукових необхідних досліджень у галузі нефрології:

1. Ідентифікувати нові терапевтичні мішені (і.e. “druggable targets”).
 - ✓ ідентифікація і підтвердження нових терапевтичних мішеней; використання прецедійних підходів до визначення цих мішеней, через виконання преклінічних пілотних клінічних до-

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

- сліджень; вивчити вплив пошкодження мікробіоми кишківника на перебіг уражень нирок різної етіології.
- ✓ вивчення коморбідних станів у хворих на ХХН ВД та створення методів корекції встановлених порушень;
 - ✓ міждисциплінарні дослідження патофізіологічних механізмів прогресування ХХН.
2. Забезпечити якісне проведення наукових досліджень ХХН.
- ✓ збільшити кількість, розміри та якість клінічних досліджень;
 - ✓ удосконалити забір аналізу людського біологічного матеріалу для ідентифікації біомаркерів прогресування і/або відповіді на лікування;
 - ✓ покращити взаємодію та обмін ідеями між науковцями та виробниками лікарських засобів;
 - ✓ отримання грантів для співробітництва біотехнологів та виробників ліків.
3. Створення нових терапевтичних підходів для лікування пацієнтів з хворобами нирок.
- ✓ оцінити ефективність застосування існуючих лікарських засобів для лікування ХХН та її ускладнень;
 - ✓ вивчати участь у міжнародних клінічних дослідженнях.
- На основі аналізу щодо вибору адекватної національної моделі розвитку системи спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та необхідних наукових досліджень в Україні у 2002 році був сформульований перелік основних практичних та наукових завдань ДУ «Інститут нефрології НАМН України» [2, 3].
1. Створити систему надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю за міжнародними стандартами.
 2. Створити клінічну та морфологічну класифікацію хвороб нирок для нефрологічної практики.
 3. Створити Національний та регіональні реєстри хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН) та увійти до реєстру ERA-EDTA.
 4. Створити та імплементувати методику рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України.
 5. Отримати статус «нефрології» як наукової спеціальності.
 6. Видавати науковий журнал, присвячений проблемам нефрології та суміжних дисциплін.

7. Готувати наукові кадри вищої кваліфікації та здійснювати післядипломну освіту лікарів-нефрологів та медичних сестер .
8. Створити медико-технологічні документи для стандартизації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
9. Створити методику розрахунку вартості лікування хворих на ХХН ВД та визначити тарифи вартості діагностики хвороб сечової системи.
10. Сприяти імплементації принципів доказової медицини і останніх досягнень практичної нефрології та наукових досліджень у практичну наукову діяльність.
11. Започаткувати та розвивати інтенсивну нефрологію, трансплантаційну нефрологію та паліативну нефрологію.
12. Створити та імплементувати методику рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України.

Наукові завдання:

- вивчення імуно- та морфогенезу первинних і вторинних уражень нирок у дорослих і дітей для створення нових та удосконалення існуючих методів їх діагностики, лікування та профілактики;
- лікування та профілактика рецидивуючих інфекцій сечової системи;
- встановлення нових складових прогресування ХХН та створення підходів до корекції цих порушень.
- вивчення механізмів формування коморбідності діалізованої ниркової замісної терапії (ДНЗТ), для подовження тривалості та якості життя пацієнтів з ХХН ВД ст.
- вивчення структури уражень нирок у хворих кардіохірургічного профілю та визначення ефективних методів ДНЗТ лікування.

Протягом наступних років майже усі перелічені завдання були виконані.

Спільним наказом АМН України та МОЗ України від 30 вересня 2003 р. № 65/462 (зі змінами відповідно до спільних наказів НАМН України та МОЗ України від 30 вересня 2014 р. № 74/688 та від 25 серпня 2015 р. № 45/540) було започатковане створення поетапної національної системи надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю (рис. 1) [4].

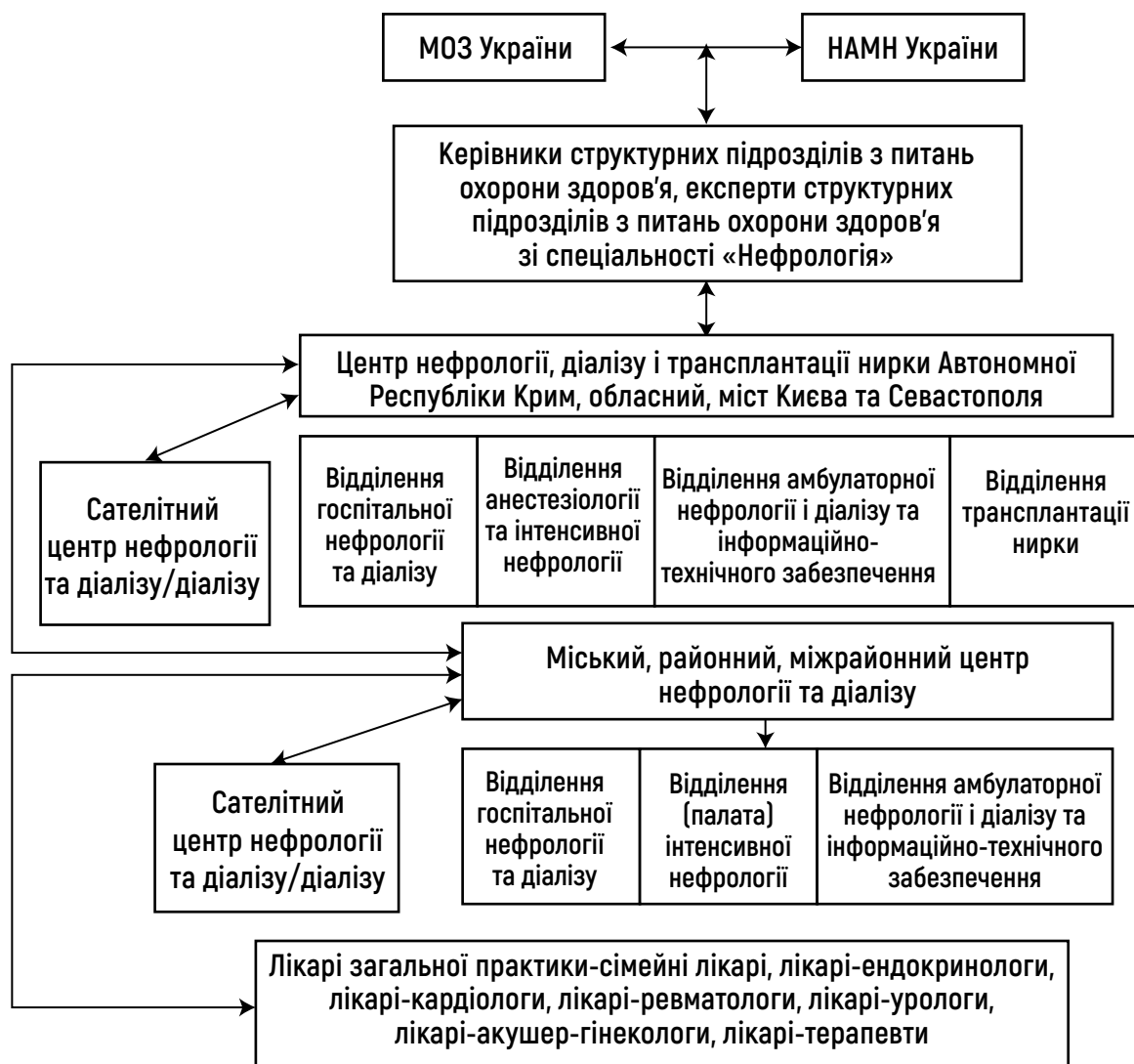


Рис. 1. Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю

Результати імплементації зазначеного наказу подані у табл. 1. У 2020 році спеціалізована нефрологічна допомога дорослому населенню України надавалась у 139 центрах/відділеннях НЗТ, а у 2003

році лише у 25, тобто кількість центрів/відділень НЗТ протягом 2003-2020 років зростає більш ніж у 5 разів, що суттєво збільшило доступність життя зберігаючих технологій НЗТ лікування.

Таблиця 1

Результати імплементації наказу АМН України та МОЗ України від 30 вересня 2003 р. № 65/462

		Роки	2003	2020
ОКЛ	Відділення госпітальної нефрології та діалізу		0	11
	Відділення нефрології		17	14
	Відділення гемодіалізу		23	12
	Відділення/палати інтенсивної нефрології		0	3/2
	Відділення амбулаторної нефрології, діалізу та ІТ забезпечення		0	4/20 конс.каб.
	Відділення/ центр ТН та діалізу		0	2

Continuation of Table 1

Роки		2003	2020
Сателітні центри ОКЛ	Міські центри	2	1
	Районний/ міжрайонний центри	0	45
Міський центр самостійний	діалізу	0	2
	нефрології та діалізу	0	17
Сателітні відділення міського центру н/д		0	11
Районний/міжрайонний центр н/д самостійний		0	34
Всього центрів/відділень НЗТ		25	139

Співробітниками інституту була створена перша національна класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація для нефрологічної практики, яка була затверджена II національним з'їздом нефрологів України (м. Харків, 23–24 вересня 2005 р.). У 2009 році на III з'їзді нефрологів України (м. Луганськ) були затверджені їх оновлені версії.

За останні роки накопичились нові дані, які суттєво змінили парадигму класифікації, яка визначається положеннями концептуальної моделі хвороб сечової системи (KDIGO 2012). З цієї причини виникла необхідність перегляду діючої класифікації. Зміни до класифікації хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок були прийняті V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, 2017 р.).

У 2003 році спільними зусиллями головних нефрологів УОЗ та співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України» створений «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок». У 2015 році він був трансформований у «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». Реєстр формується щорічно і дозволяє системно аналізувати кількісні та якісні показники спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Отримані дані стають основою для прийняття відповідних організаційних, управлінських та фінансових рішень як на регіональному так і на загальнодержавному рівні [5, 6]. У 2007 році реєстр був визнаний таким, що відповідає Європейським стандартам та включений до реєстру EDTA-ERA.

У 2003 році ВАК України затвердив наукову спеціальність «нефрологія» шифр 14.00.37; у січні 2004 р. створена спеціалізована Вчена Рада Д 26.565.01.

За цей період наукові ступені отримали: докторів медичних наук – 9; докторів філософії у галузі медицини – 1, кандидатів медичних наук – 48.

В Інституті створена і ефективно працює аспірантура і докторантура за спеціальністю «нефрологія» (ліцензія МОН України від 01.12.2016 р. №1503Л). За цей час виконано 5 докторських і 16

кандидатських дисертацій. На курсах тематичного удосконалення за розділами «Гемодіаліз», «Інтенсивна нефрологія», «Перитонеальний діаліз» пройшли навчання 225 лікарів і 56 медичних сестер.

Інститут, як головна установа з проблем нефрології і діалізу в державі, приділяє особливу увагу підвищенню інформованості нефрологів про застосування принципів доказової медицини, останніх досягнень практичної нефрології та наукових досліджень. Співробітниками інституту було опубліковано понад 660 наукових публікацій, з яких 17 монографій, 23 посібників, 18 службових видань, 22 інформаційних листи, 34 методичні рекомендації.

З 2004 року видається науково-практичний (атестований ДАК МОН України (Наказ МОН України від 07.10.2015 р. №1021)) «Український журнал нефрології та діалізу», який інформує читачів з широкого кола питань практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін. Журнал реферується та індексується у національній та міжнародних наукометричних базах даних. Журнал внесено до категорії «Б» переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 №1643), та з квітня 2021 року індексується у міжнародній наукометричній базі даних Scopus. Вийшло друком 70 номерів журналу.

Створені медико-технологічні документи стандартизації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю:

- *адаптовані клінічні настанови*, засновані на доказах: «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом», «Лікування методом перитонеального діалізу хворих на хронічну хворобу нирок V стадії»;
- *уніфіковані клінічні протоколи*: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: судинний доступ у хворих, які лікуються методом гемодіалізу», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судин-

них захворювань», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну», «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика та корекція недостатності харчування», «Підготовка хворих до перитонеального діалізу та його ініціація», «Навчання хворих на хронічною хворобою нирок V стадії методиці перитонеального діалізу», «Профілактика, діагностика та лікування інфекцій, асоційованих з перитонеальним діалізом», «Перенавчання хворих на хронічною хворобою нирок V стадії методиці перитонеального діалізу», «Діагностика та лікування інфекцій сечової системи».

- *адаптовані клінічні рекомендації:* «Ведення хворих на ХХН I-IV стадій в умовах пандемії COVID-19», «Лікування хворих на ХХН V ГД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-19», «Лікування хворих на ХХН V ПД та організація роботи відділення нефрології та діалізу в умовах пандемії COVID-1», «Діагностика та лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок або хворих на ХХН I-IV з гострим пошкодженням нирок в умовах пандемії COVID-19»,

«Профілактика, діагностика та лікування грипу у хворих на ХХН».

Створені та затверджені у встановленому порядку «Методика розрахунку вартості лікування хворих на ХХН ВД із застосуванням гемодіалізу» та тарифи діагностики хвороб сечової системи.

У 2006 році вперше в Україні у структурі клініки відкрито відділення інтенсивної нефрології та створений відділ інтенсивної нефрології (2015 р.). Вивчена структура ренальних порушень у хворих до та після кардіохірургічних втручань та визначені оптимальні способи підтримки або заміщення втрачених функцій нирок.

Створена та імplementована методика рейтингової оцінки надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Рейтингова оцінка виконувалася шляхом вивчення показників, які характеризують епідеміологічну ситуацію щодо хронічної хвороби нирок та гострого пошкодженням нирок, кадрове та технічне забезпечення ефективності надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Головним джерелом інформації був «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». За сумарними результатами дослідження стану надання нефрологічної допомоги в областях, визначався щорічний рейтинг адміністративних територій протягом 2014-2020 рр. Результати зусиль колективу інституту подані у табл. 2, 3.

Таблиця 2

Кількість хворих в Україні, які лікувались методами НЗТ та пацієнтів з ГПН, у тому числі уперше у звітному році (у 2003 р. та у 2020 р.)

Роки	Лікарі-нефрологи	К-ть хворих на ХХН ВГД/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих на ХХН ВПД/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих на ХХН VT/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих з ГПН
2003	392	1897/377	0/19	378/69	0
2020	413	8717/1524	931/144	1533/135	1265

Кадрове забезпечення нефрологічної допомоги суттєво не змінилося. У 2020 році в Україні спеціалізовану допомогу надавали 413 лікарів-нефрологів, що на 5,4% більше, ніж у 2003 р.

Кількість хворих на ХХН ВГД/у тому числі уперше у звітному році збільшилася з 1897/377 хворих у 2003 році, на 8717/1524 відповідно.

Кількість хворих на ХХН ВПД/у тому числі уперше у звітному році збільшилася з 0/19 хворих у 2003 році, на 931/144 відповідно.

Кількість хворих на ХХН VT/у тому числі уперше у звітному році збільшилася з 378/69 хворих у 2003 році, на 1533/135 відповідно.

Таблиця 3

Доступність та розповсюдженість НЗТ (2003 р. – 2020 р.)

Доступність НЗТ		Розповсюдженість НЗТ	
2003	2020	2003	2020
465 (9%)	1803 (36%)	48 на 1 млн	268 на 1 млн

Діяльність Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України» високо оцінена на національному і міжнародному рівні:

Почесне звання «Заслужений лікар України» мають 2 лікарі, «Заслужений діяч науки і техніки» – 1 працівник, «Заслужений працівник охорони здоров'я» – 1 працівник, Лауреати державної премії України в галузі науки і техніки – 3 працівники, грамотою Верховної Ради України нагороджені 3 працівники, 1 працівник отримав Знак пошани НАМН України.

Міжнародний рівень визнання діяльності ДУ «Інститут нефрології НАМН України»:

- членство у СМЕ комісії світової асоціації нефрологів;
- міжнародне лідерство з вивчення проблеми рецидивуючої інфекції сечової системи та ефективності фактору індукції гіпоксії - інгібітору проліл гідроксилази, для лікування еритропоетин дефіцитної анемії;
- співавторство у першому фундаментальному виданні «World Nephrology» світової асоціації нефрології;
- «Український журнал нефрології та діалізу» включений до міжнародної наукометричної бази даних Scopus;
- нагорода світової асоціації нефрологів “ISN Pioneers Award 2021”.

Висновки. Невирішені проблеми, які гальмують розвиток інституту та ускладнюють надання медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю:

- 1) невідповідність структури, фінансування штатного наповнення та матеріально-технічного стану медико-соціальної значимості інституту у системі охорони здоров'я України.

- 2) відсутність Державної цільової програми розвитку системи надання лікувально-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
- 3) низький рівень співробітництва між НАМН і МОЗ України.
- 4) фінансова та організаційна неврегульованість відносин між інститутами НАМН, НАМН та структурами МОЗ, між НАМН та КМДА.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів.

Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Щиро вітаємо всіх співробітників з 20-річчям інституту, дякуємо за те, що ми разом, і сподіваємось на подальший розвиток нашої установи.

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М.О.: структура роботи, аналіз діяльності інституту на національному та міжнародному рівнях\$

Дріянська В.Є.: аналіз наукової діяльності інституту;

Ліксунова Л.О.: аналіз клінічної роботи інституту;

Степанова Н.М.: розкриття медичних питань;

Дудар І.О.: розкриття медичних питань;

Багдасарова І.В.: розкриття медичних питань;

Король Л.В.: розкриття медичних питань;

Величко М.Б.: розкриття медичних питань;

Непомнящий В.Н.: розкриття медичних питань;

Козлюк Н.І.: формування цілісного тексту роботи та підготовка статті до друку.

Література (References):

1. *Kolesnyk MO, Saidakova NO, Kozliuk NI, Vladzhiivska HS.* Analiz desiatyrichnoi diialnosti i perspektyvy rozvytku nefrolohichnoi dopomohy naselenniu Ukrainy. Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.2008;1:2-7. [In Ukrainian].
2. *Kolesnyk MO, Saidakova NO, Kozliuk NI, Nikolaienko SS.* Medyko-profilaktychna dopomoha khvorym nefrolohichnogo profilu. Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy.2013;2 (3):79-87. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/njmоз_2013_2_10.
3. *Saidakova NO, Kozliuk NI, Nikolaienko SS, Stepanova NM.* Perytonealni dializ v Ukraini: 2009-2013. Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.2014;4:21-30. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(44\).2014.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(44).2014.01).
4. *Kolesnyk MO, Saidakova NO, Kozliuk NI, Stepanova NM, Nikolaienko SS.* Nyrkova zamisna terapiia v Ukraini. Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy.2015;T.21,2:189-200. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2015_21_2_7.
5. *Kolesnyk MO, Saidakova NO, Kozliuk NI, Nikolaienko SS, Snisar LM.* Dostupnist likuvania metodom hemodializu v Ukraini khvorykh na KhKhN V (2006-2015 RR.). Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.2017;1 (53):3-12. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(53\).2017.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(53).2017.01).
6. *Kolesnyk MO, Kozliuk NI, Razvazhaieva OO.* Analiz stanu nadannia spetsializovanoi medychnoi dopomohy v Ukraini khvorym nefrolohichnogo profilu u 2020 rotsi. Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.2021;2(70):3-12. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(70\).2021.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(70).2021.01).



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Clinical case reports

Astitva Singh¹, Nishant Sharma², Prachi Agarwal³, Bolledu Swaroop Anand³, Akshay Shukla³

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.02

Neonatal Bartter syndrome: A case report from Northern India

¹Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India

²Consultant Pediatrician, Etawah, India

³Uttar Pradesh University of Medical Sciences, Etawah, India

Citation:

Singh A, Sharma N, Agarwal P, Anand BS, Shukla A. Neonatal Bartter syndrome: A case report from Northern India. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):10-14. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.02.

Article history:

Received July 10, 2021
Received in revised form
August 10, 2021
Accepted August 12, 2022

Abstract. *Bartter Syndrome is a rare genetic disorder affecting the renal tubular system causing a decreased absorption of sodium and chloride in the thick ascending limb of the Henle loop. Most children present in infancy with complaints of polyuria, polydipsia, vomiting, constipation and failure to thrive while older children present with recurrent episodes of dehydration, muscle weakness and cramps. The present study aimed to demonstrate a case of Bartter syndrome presenting as acute gastroenteritis.*

Key words: *Bartter syndrome, child, gastroenteritis.*

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

© A. Singh, N. Sharma, P. Agarwal, B. S. Anand, A. Shukla, 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Astitva Singh: singhastitva91@gmail.com



© Сінгх А., Шарма Н., Агарвал П., Ананд Б. С., Шукла А., 2021

УДК: 616.61-002:616.453]-053.3(540)

Астїтва Сінгх¹, Нішант Шарма², Прачі Агарвал³, Болледу Сваруп Ананд³, Акшай Шукла³

Синдром Барттера новонароджених: клінічний випадок з Північної Індії

¹Медичний інститут Бенареського індуїстського університету, Варанасі, Індія

²Консультант педіатр, Етава, Індія

³Університет медичних наук Уттар-Прадеш, Етава, Індія

Резюме. Синдром Барттера – це рідкісне генетичне захворювання, яке пошкоджує систему ниркових каналців, що викликає зниження абсорбції натрію та хлориду в товстій висхідній частині петлі Генле. Синдром Барттера у більшості новонароджених дітей проявляється поліурією, полідипсією, блювотою, закрепом та відсталістю розвитку, тоді як у дітей старшого віку рецедивуючими епізодами зневоднення, м'язовою слабкістю та судомами. Метою цієї роботи було продемонструвати читачам випадок синдрому Барттера, який дебютував гострим гастроентеритом.

Ключові слова: синдром Барттера, дитина, гастроентерит.

Introduction. Bartter syndrome (BS) is a rare genetic disorder affecting the renal tubular system causing a decreased absorption of sodium and chloride in the thick ascending limb of the Henle loop. Mutations in various genes lead to defective synthesis of transporter and channels leading to increased secretion of sodium, chloride and prostaglandins in urine resulting in salt wasting, hypokalaemia, metabolic alkalosis, hyperaldosteronism, hyperreninemia and normal blood pressure [1].

Most children present in infancy with complaints of polyuria, polydipsia, vomiting, constipation and failure to thrive while older children present with recurrent episodes of dehydration, muscle weakness and cramps [2].

Mild, nonspecific symptoms, signs, and a lack of awareness for BS are to blame for the delay in diagnosis [3]. However, early detection and treatment improve the prognosis and prevent a variety of complications. Prenatal diagnosis could be useful for initiating appropriate management, but studies on amniotic fluid to establish the diagnosis yielded contradictory results. The presence of clinical features and persisting hypokalemic metabolic alkalosis should raise the suspicion of BS and further diagnostic workup should be performed which includes: Evaluation of medical history including polyhydramnios, premature birth, growth failure, and family history; Biochemical parameters: serum electrolytes (sodium, chloride, potassium, calcium, magnesium), acid-base status, renin, aldosterone, creatinine, fractional excretion of chloride, and urinary calcium-creatinine ratio. Renal ultrasound to detect medullary

nephrocalcinosis and/or kidney stones should also be performed. Confirming the clinical diagnosis of BS employing genetic analysis whenever possible is recommended (grade B, moderate recommendation) [4].

Case Report. A 5 months old male child born of non-consanguineous marriage presented with complaints of 2-3 episodes of vomiting and lethargy, there is a history of similar complaints at age of 4 months for which hospitalization was required at a local nursing home. The baby was the first issue born by normal vaginal delivery at 39 wks of gestation with a weight of 3.5 kg and an uneventful perinatal course, there is a history of stillborn birth in a previous pregnancy. Antenatal ultrasound was normal.

On examination there is failure to thrive (Wt=4.5kg, length = 61cm, head circumference=39cm), developmental milestones were normal. At the time of presentation moderate dehydration was present and the patient was treated conservatively with intravenous fluids, anti-emetics and antibiotics.

Arterial blood gas evaluation showed metabolic alkalosis (pH = 7.8 bicarbonate = 37.7mmol/L) was found while biochemical evaluations revealed hyponatremia (Na=110.7mmol/L), hypokalaemia (K=2.71mmol/L), hypocalcemia (Ca=0.63mmol/l) and hypochloremia (Cl= 68mmol/l) and U wave was noticed on ECG. Magnesium levels, kidney function tests, TLC, haemoglobin and platelet count were normal and urine output was noted to be 4.2 ml/kg/hr. Despite treatment with intravenous ringer lactate, H2-blockers, anti-emetics hydration status and general condition of patient improved but metabolic alkalosis and hypokalaemia persisted. At this stage due to the child's normotensive status and persistent hypokalaemia in absence of any relevant drug history, such as chronic loop diuretic use an inherited tubular disorder such as BS/Gitelman Syndrome was considered after ruling out the sub-acute obstruction and underlying gastroesophageal reflux.

Astitva Singh
singhastitva91@gmail.com

Urine analysis revealed low osmolality (136mOsm/kgH₂O) with increased excretion of sodium(302.4meq/l) and chloride (356.1mEq/L) in 24 hrs urine, while serum aldosterone (83.1ng/dl) and serum renin (54.79ng/ml/hr) levels were also increased. A diagnosis of neonatal BS was made based on clinical history, examination and investigations. Due to the rarity of the condition, low awareness among treating physicians and rural areas it was the first case of BS reported at our institute. The patient was then

started with oral potassium, sodium supplements and ibuprofen at a dose of 30mg/kg/day. Attendants were counseled regarding the genetic nature of the disease and advised genetic and mutational analysis of child at specialized center due to lack of specialized laboratory. After a month of the follow-up period, the child felt fine. BERA examination and USG of the abdomen revealed no significant abnormality. The patient's biochemical data are presented in Table 1.

Table 1

The patient's biochemical data at presentation and after the treatment

Biochemical parameter	Reference value	Parameters at presentation	Parameters after treatment
S. Sodium	135-145meq/l	110.7	142.3
S. Potassium	3.5-5.5meq/l	2.71	4.72
S. Calcium (ionised)	1.05-1.35mmol/l	0.63	1.26
S. Magnesium	1.7-2.8mg/dl	2.2	—
S. Chloride	96-108meq/l	68	75
Blood pH	7.35-7.45	7.8	7.56
Urinary osmolality	300-900mosm/kgH ₂ O	136	—
Urinary potassium	20-125meq/l	90.3	—
Urinary chloride	2-10meq/l	27.6	—
Urinary calcium	50-150mg/kg/24hr	41	—
Urinary sodium	40-220meq/l	302.4	—

Discussion. BS is a rare autosomal disorder affecting 1 in 1,000,000 children [5], basic pathophysiology involves defective resorption of Na⁺ and Cl⁻ due to mutation of ion channels and transporters leading to excessive loss of electrolytes in the urine. Increased delivery of Na⁺ and Cl⁻ to the distal part of the nephron

leads to salt wasting, hypokalaemia, polyuria, volume contraction and stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone axis [6]. BS has various subtypes that have been reported depending upon phenotype and genotype (Table 2) [7, 8].

Table 2

Types of Bartter Syndrome

Disorder	Protein	Gene location	Inheritance
BS 1 (antenatal)	NKCC2	SLC12A1; 15q15-q21.1	AR
BS 2 (antenatal)	Kir1.1 or ROMK 1	KCNJ1; 11q24	AR
BS 3 (classic)	Clc-Ka	CLCNKB; 1p36	AR
BS 4 (antenatal with sensorineural deafness)	4a- CIC-K 4b-CIC-Ka	BSND Deletion; 1p-31 CICNKA-CLCNKB; 1p-36	AR AR
BS 5	CaSR	CASR; 3q13	AD

Type 1, 2 and 4 mostly presents during infancy and have more severe symptoms while classic BS manifests in childhood and has milder symptoms, pregnancy is complicated by polyhydramnios without gross congenital anomalies and spontaneous premature delivery. Presenting complaints include polyuria, failure to thrive, dysmorphism in form of triangular facies with prominent ears, vomiting, drooping mouth, strabismus, sensorineural deafness, convulsions and increased susceptibility to infection. Childhood presentation occurs around 2 years of age and includes polyuria, polydipsia, vomiting, salt craving, the tendency for dehydration, lethargy, developmental delay and failure to thrive [9].

Hypokalemia is a common clinical manifestation of vomiting. If it is difficult to correct after potassium supplementation therapy, it should be considered the primary cause of vomiting. Further investigation, in this case, revealed a significantly high level of urinary potassium, indicating renal potassium loss. If both blood pressure and potassium excretion from the kidneys increase, the primary disease is thought to be caused by an excess of mineralocorticoids, such as a peribulbar cell tumor, renal artery stenosis leading to primary renal failure, primary aldosteronism, Cushing's syndrome, or Liddle syndrome. In the absence of hypertension and low blood volume, diseases caused by excessive sodium transport from the distal nephron, such as diuretic use, BS, or Gitelman syndrome, should be considered [10]. In patients with hypokalemia, it is also critical to check for the presence of alkalosis or acidosis based on blood pH. Cushing's syndrome should be considered first in patients with renal potassium loss and metabolic alkalosis; this condition is characterized by hypertension and hypercorticism-like symptoms such as central obesity, elevated blood cortisol, and circadian rhythm disorder [11].

BS must be differentiated from non-renal causes of chloride loss e.g., chronic vomiting, chloride losing diarrhea, laxative abuse, dietary deficiency and cystic fibrosis. Other renal causes which may mimic BS includes Gitelman Syndrome, Sjogren Syndrome, Kearns-Sayre syndrome, Dent's Disease and chronic administration of diuretics [9].

Long-term treatment consists of potassium supplements (1-3meq/kg/day), prostaglandin inhibitors (indomethacin(2-3mg/kg/day) or ibuprofen (30mg/kg/

day) in which the former is preferred) and potassium-sparing diuretics, such as spironolactone, eplerenone, or amiloride at later stages. Cyclooxygenase inhibitors inhibit increased levels of prostaglandins which causes fever and polyuria. ACE inhibitors, ARBs have been used to prevent loss of potassium in urine and prevention of proteinuria [12]. The use of rofecoxib, a COX2 selective inhibitor, suppressed hyperreninemia to the same level as indomethacin, albeit with fewer gastric side effects although the occurrence of cardiovascular side-effects limits its long term use [13]. Acetazolamide has recently been used successfully in children with BS [14]. Despite the treatment, hypokalemia usually persists due to aldosterone-mediated electrolyte derangements, but the low levels of serum potassium will be less pronounced than at the time of diagnosis [15].

Long-term complications include growth failure, chronic kidney disease, cardiac arrhythmias, QT prolongation and chronic side effects of prostaglandin synthesis inhibitors which include vomiting, abdominal pain, peptic ulcer and renal toxicity [16].

Conclusions. Due to low prevalence and awareness among clinicians, children with BS are frequently misdiagnosed, resulting in a delay in treatment initiation. When treating children who complain of recurrent vomiting, failure to thrive, lethargy, constipation, dehydration that does not respond to treatment, a high index of suspicion for BS should be maintained and proper investigations should be performed to rule out close mimickers. Although it is uncommon, BS should be considered in people who have hypokalemia, metabolic alkalosis, increased urinary potassium loss, and a poor response to potassium replacement.

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

Funding Statements. The authors declare that they have not received any funding from any external source.

Authors Contributions.

Astitva Singh and Nishant Sharma: data collection, the study design; writing and submitting the manuscript and idea owner of this study;

Prachi Agarwal and Bolledu Swaroop Anand: data collection;

Akshay Shukla and Nishant Sharma: the manuscript editing and approval of the final draft.

References:

1. Kumar PS, Deenadayalan M, Janakiraman L, Vijayakumar M. Neonatal Bartter syndrome. *Indian Pediatr.* 2006;43(8):735-7.
2. Choudhary D, Anand VR, Sachdev CP, Gulati D. Hypotonia an unusual childhood presentation of Bartter syndrome. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4:2237-2238. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20174766.
3. Mali LP, Meena SS, Baniwal M. Classical Bartter syndrome—A case report. *Indian journal of medical specialties.* 2015;6(3):116-118. doi: 10.1016/j.injms.2015.06.004
4. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations

- from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int.* 2021;99(2):324-335. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.035.
5. *Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, et al.* Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* 2008;40(5):592-599. doi: 10.1038/ng.118.
 6. *Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo S.* Harrison's Principles of Internal Medicine, vol. 2. 18th ed. USA: The McGraw Hill Companies; 2012. p. 2360–2361.
 7. *Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC.* Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. 1962. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(3):516-28. doi: 10.1681/ASN.V93516.
 8. *Proesmans W.* Threading through the mizmaze of Barttersyndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):896-902. doi: 10.1007/s00467-006-0113-7.
 9. *Sinha A, Bagga A.* Tubular Disorders. In *Srivastav RN, Bagga A, editor. Pediatric Nephrology.* 6th ed. New Delhi: JAYPEE; 2016, p. 312-316.
 10. *Wu X, Yang G, Chen S, Tang M, Jian S, Chen F, Wu X.* Bartter syndrome with long-term follow-up: a case report. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520947876. doi: 10.1177/0300060520947876.
 11. *Abcar AC, Kujubu DA.* Evaluation of hypertension with hypokalemia. *Perm J.* 2009;13(1):73-76.
 12. *Cunha TDS, Heilberg IP.* Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:291-301. doi:10.2147/IJNRD.S155397.
 13. *Nascimento CL, Garcia CL, Schwartsman BG, Vaisbich MH.* Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(5):512-7. doi: 10.1016/j.jped.2014.01.012.
 14. *Mazaheri M, Assadi F, Sadeghi-Bojd S.* Adjunctive acetazolamide therapy for the treatment of Bartter syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(1):121-128. doi: 10.1007/s11255-019-02351-7.
 15. *Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH.* Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):858-63. doi: 10.1007/s00467-004-1527-8.
 16. *Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K.* Antenatal bartter syndrome: a review. *Int J Pediatr.* 2012;2012:857136. doi: 10.1155/2012/857136.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

Gunes Bolatli¹, Mahinur Ulusoy², Fatih Tas³, Naci Omer Alayunt⁴,
Ismail Zarasiz⁵

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.03

Effect of omega-3 fatty acid on contrast-induced nephropathy

¹Siirt University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Siirt, Turkey

²Akşehir community health center, Konya, Turkey

³Siirt University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Siirt, Turkey

⁴Siirt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Siirt, Turkey

⁵Girne American University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Girne, Cyprus

Citation:

Bolatli G, Ulusoy M, Tas F., Alayunt NO, Zarasiz I. Effect of omega-3 fatty acid on contrast-induced nephropathy. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):15-25. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.03.

Abstract. Renal failure that develops acutely after the use of iodinated contrast material is called “contrast-induced nephropathy”. It is a complication with high morbidity and mortality risk. Current treatments are aimed at protecting kidney functions, new treatment methods are being researched. This study aims to demonstrate the therapeutic effects of omega-3 fatty acids on CIN, taking into account the possible clinical usage of iodinated contrast media and the benefits of omega-3 fatty acids.

Methods. A total of 30 rats were studied, divided into four groups. Only saline was administered by gavage to group 1, only IV urography to group 2, only 400 mg omega-3 to group 3, and urography and 400 mg omega-3 to group 4. At the end of the study, kidney tissue and serum oxidative and antioxidant markers, and creatinine levels were analyzed.

Result. While the degrees of glutathione peroxidase, catalase and total antioxidant capacity in kidney tissue and serum tests of rats treated with omega-3 fatty acid increased statistically; total oxidant capacity and malondialdehyde levels were found to be significantly lower. Furthermore, blood urea nitrogen and creatinine levels were found to be significantly lower in the omega-3 treated group.

Conclusion. Omega-3 fatty acids had therapeutic effects in the experimental CIN model. As a result, we believe omega-3 fatty acids can be used as an alternative to existing supportive medicines in this common disease with few therapy options.

Key Words: contrast-induced nephropathy, experimental animals, omega-3 fatty acid.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest

Article history:

Received September 9, 2021

Received in revised form

September 14, 2021

Accepted September 15, 2021

© G. Bolatli, M. Ulusoy, F. Tas, N. O. Alayunt, I. Zarasiz, 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Gunes Bolatli: gunesbolatli83@gmail.com



© Болатлі Г., Улусой М., Тас Ф., Алаюнт Н. О., Зарасіз І., 2021

УДК 616.61- 008.64-036.11-085

Гюнес Болатлі¹, Махінур Улусой², Фатіх Тас³, Начі Омер Алаюнт⁴, Ісмаїл Зарасіз⁵

Вплив омега-3 жирної кислоти на контраст-індуковану нефропатію

¹Університет Сірта, медичний факультет, кафедра анатомії, Сірт, Туреччина

²Оздоровчий центр громади Акшехір, Конья, Туреччина

³Університет Сірта, медичний факультет, кафедра гістології та ембріології, Сірт, Туреччина

⁴Університет Сірта, медичний факультет, кафедра біохімії, Сірт, Туреччина

⁵Американський університет Гірне, медичний факультет, кафедра анатомії, Гірне, Кіпр

Резюме. *Контраст-індукована нефропатія (КІН) має високий ризик захворюваності та смертності. Метою цього дослідження було продемонструвати терапевтичний вплив омега-3 жирних кислот на КІН, беручи до уваги переваги омега-3 жирних кислот.*

Методи. До дослідження залучено 30 щурів, розділених на чотири групи. Групі 1 за допомогою зонда вводили фізіологічний розчин, групі 2 доведено вводили контрастну речовину, групі 3 – лише 400 мг омега-3, а групі 4 – контрастну речовину та 400 мг омега-3. Наприкінці експериментального дослідження аналізували тканину нирок та сироватку крові щодо концентрації оксидативних й антиоксидантних маркерів та рівня креатиніну.

Результати. У той час як показники глутатіонпероксидази, каталази та загальної антиоксидантної здатності в нирковій тканині та сироватки щурів, які отримували омега-3 жирні кислоти, зросли статистично, загальна окислювальна здатність і рівні малонового діальдегіду значно знижувались. Крім того, було виявлено, що рівні азоту сечовини крові та креатиніну були значно нижчими в групі, яка отримувала омега-3.

Висновок. Омега-3 мала терапевтичний ефект у експериментальній моделі КІН. Ми вважаємо, що омега-3 жирні кислоти можна використовувати як альтернативу існуючим підтримуючим засобам лікування.

Ключові слова: *контраст-індукована нефропатія, експериментальні тварини, омега-3 жирна кислота.*

Introduction. In clinical radiology, “iodinated contrast agent” is used in diagnostic and therapeutic applications. Contrast-induced nephropathy (CIN) is a type of acute renal failure caused by the use of iodinated contrast agents. It is a significant complication that has a significantly high risk of morbidity and mortality. CIN is defined as a 25% or 0.5 mg/dl increase in serum basal creatinine level, detected 48 hours following radiocontrast agent exposure [1, 2].

CIN is the third most prevalent cause of hospital-acquired acute renal failure [1]. In addition, the incidence of CIN due to coronary invasive interventions varies between 2-4.47% in the general population, while this rate increases up to 40% in patients with chronic kidney diseases and using diuretics [3]. Therefore, although the use of “iodinated contrast material” has a low effect on kidney functions in the general population, its negative effect may be much higher in some patient groups [4]. In addition, it causes prolongation of the hospitalization period and an increase in morbidity and mortality rates [3].

The pathophysiology of the development of ne-

phropathy associated with contrast agent use is complex and one of the important mechanisms involved in the pathogenesis is renal tubular ischemia observed due to this contrast agent [5]. Due to renal tubular ischemia, a decrease is observed in medullary blood flow and ischemic damage and necrosis occur in tissues [6]. In addition, it is stated that the changes in adenosine metabolism, glomerular flow, endothelin and prostaglandin metabolism and oxidative stress are also effective [7-9]. It is thought that renal dysfunction due to oxidative damage in the kidney can be minimized with the use of antioxidants [10].

Because of their antioxidant and antibacterial properties, omega-3 fatty acids are becoming acknowledged as possible medicinal agents [11]. These acids are essential fatty acids that exist in the cell membrane's structure and are required for the cell to operate normally [12]. In addition, a diet enriched with omega-3 fatty acids has been shown to reduce the progression of certain types of cancer and cardiovascular, respiratory, inflammatory and nephrological diseases [13]. Signal transmission, cell membrane physiology, immunology, inflammation, and metabolic pathways are all affected by omega-3 fatty acids, which are particularly obtained from cold-water fish [14].

Omega-3 fatty acids' effects on a variety of clinical conditions, including chronic kidney disease, are still being researched [14]. This study aims to demonstrate the therapeutic effects of omega-3 fatty acids on CIN, taking into account the possible clinical usage of iodinated

Gunes Bolatli

gunesbolatli83@gmail.com

Telephone number:5057611324

ated contrast media and the benefits of omega-3 fatty acids.

Materials and methods. Experimental animals. The complete experimental study was carried out in line with the rules of the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals," with the permission number 2016/3 of the Sel uk University Experimental Medicine Research and Application Centre's Animal Experiments Ethics Committee.

The study was realized on 30 Wistar Albino male rats (weighted 150-200 g). Rats were provided in a standard animal shelter under room humidity and temperature control (temperature: $21 \pm 2^\circ\text{C}$ and humid-

ity: 50%), ad libitum with 12-hour light and dark cycle. During the experiment, the animals were put into polycarbonate transparent cages and were fed with fabricated pellet feed and tap water. Marincap branded fish oil containing 380 mg of eicosapentaenoic acid (EPA), 200 mg of docosahexaenoic acid (DHA) and a total of minimum 720 mg of omega 3-fatty acids [n-3-polyunsaturated fatty acids (PUFA) was used.

Experimental design. 4 groups were formed from the experimental animals as 6 rats in the control group and 8 rats in the other groups. Experiment groups, applied materials and application methods are summarized below (Fig. 1).

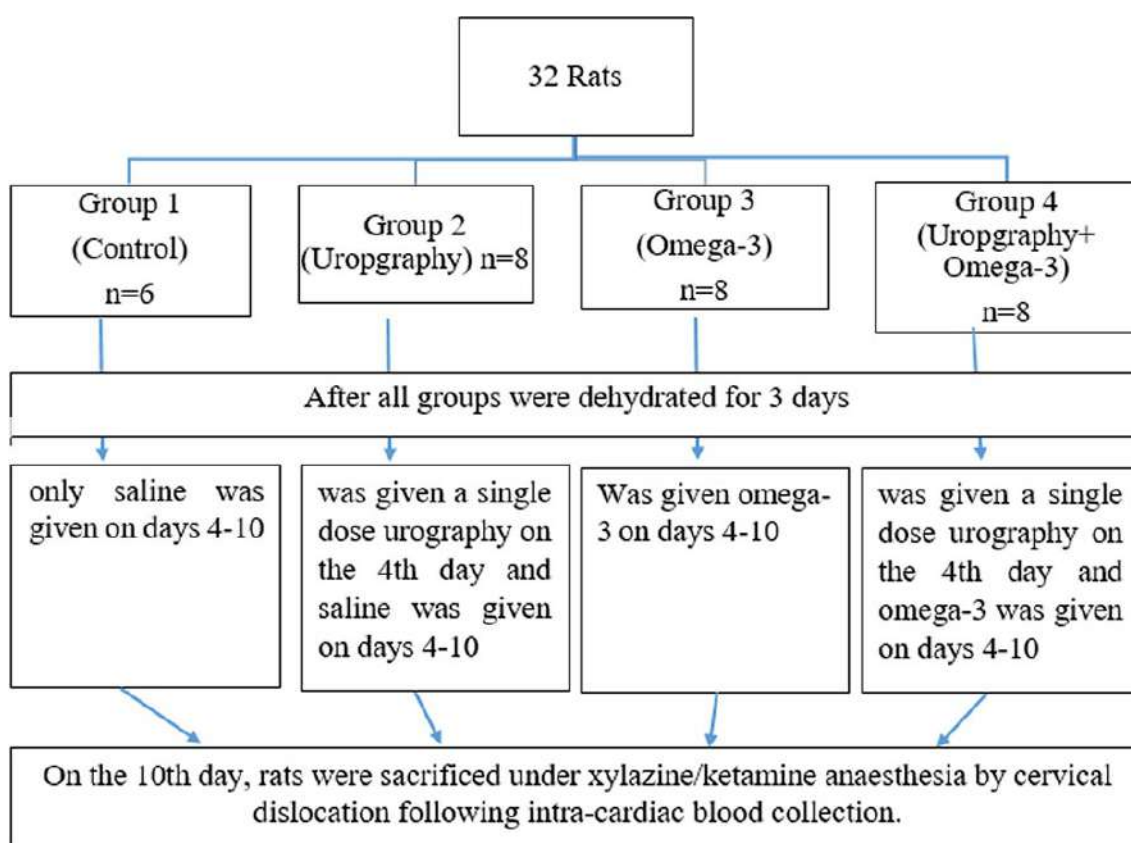


Fig. 1. Flow diagram of the experimental design.

Group 1 control group (n = 6)

Group 2 was given only IV urography (n = 8)

Group 3 was given only 400 mg/kg/day omega-3 (n = 8)

Group 4 was given urography and 400 mg/kg/day omega-3 (n = 8)

After all groups were dehydrated for 3 days [15];

Only saline was given by gavage method to Group 1, on days 4-10.

Group 2 was given a single dose of 6 mL/kg urography in 5 minutes with a slow infusion from the tail on the 4th day (under ether anesthesia) and experimental CIN was created [16] and saline was given by gavage method on days 4-10.

Group 3 was given 400 mg/kg/day omega-3 by gavage method on days 4-10.

Group 4 was given a single dose of 6 mL/kg urography in 5 minutes with a slow infusion from the tail on the 4th day (under ether anesthesia) and 400 mg/kg/day omega-3 by gavage method on days 4-10 (see Fig. 1).

On the 10th day, rats were sacrificed under xylazine/ketamine anesthesia by cervical dislocation following intra-cardiac blood collection. During the sacrifice process, 5 mL of blood was taken from all rats into gel plain biochemistry tubes, centrifuged at 5000 rpm for 5-10 minutes, then separated into serums and kept in Eppendorf tubes at -80°C until the day of analysis.

Furthermore, after sacrifice and fixation in 4% formaldehyde, rat kidney tissues were carefully removed for biochemical analysis. The kidney tissues were isolated and kept at -80°C in appropriate containers until the analysis day.

After all of the preliminary preparations for analysis were completed, serum and kidney tissues that had been maintained at -80°C were dissolved at room temperature and serum samples were immediately analyzed, while tissue samples were prepared for analysis through sample preparation processes.

Tissue Preparation. Kidney samples weighed for kidney tissue analysis were trimmed with appropriate chopping tools, treated with 0.015 M phosphate buffer (pH 7.5). It was then homogenized with tissue solvent (TissueLyser II, Qiagen) at 1/20 (w/v) ratio. Finally, it was rested by vortexing at 4°C and centrifuged at $20,000\times g$ for 15 minutes and the supernatant was separated.

Measurement of serum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels. BUN and creatinine concentrations were measured on a Siemens Advia 2400 brand automated analyzer using commercial kits to evaluate renal function. Before the measurement, the calibration and control studies of the device were carried out.

Tissue and serum Elisa Glutathione Peroxidase (GPx) and Glutathione (GSH) determination. GPx enzyme activity of supernatant and serum samples obtained from tissue homogenates were determined using the ELISA method (BIOTEK ELx800) with commercial kits (Randox/Ransel, Crumlin, United Kingdom). GPx concentration is expressed in U/L. Commercial kits measuring the glutathione reductase enzyme were used for the determination of glutathione (GSH) concentration (Cayman, Michagen, USA). GSH concentration is expressed in $\mu\text{g/mL}$.

Tissue and serum catalase (CAT) determination. CAT activity of the supernatant and serum samples obtained from tissue homogenates was measured using an enzymatic assay kit (ZellBio GmbH CAT Colorimetric Assay Kit). All reagents and samples were added as described in the kit catalog and then incubated for 1 minute at 37°C . The absorbance of the final product, which turned into a chromogenic color with the addition of the final reagents, was read colorimetrically and the CAT activity was calculated according to the manufacturer's formula (Siemens Advia 2400 brand automatic analyzer). The concentration of CAT is expressed as k/mg protein.

Tissue and serum total antioxidant capacity status (TAS). TAS (Unit: mmol Torolox. Equiv/L) level analysis of the supernatant part and serum samples obtained from the separated tissues were analyzed at 660 nm with

the help of commercial kits (Rel Assay Diagnostics brand, TEST KIT Catalog no. RL0017 LOT.:RL024). It was measured colorimetrically with a Siemens Advia 2400 brand automatic analyzer [17, 18].

Tissue and serum total oxidant capacity status (TOS). TOS (Unit: $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L) level analysis of the supernatant part and serum samples obtained from the separated tissues were analyzed at 530 nm (Rel Assay Diagnostics brand, ASSAY KIT Catalog no. RL0024 LOT: RL026) with the help of commercial kits. It was measured colorimetrically with a Siemens Advia 2400 brand automatic analyzer [17, 18].

Malondialdehyde (MDA) analysis in serum by HPLC. Serum MDA analysis was studied in serum samples to be analyzed by HPLC under the appropriate mobile phase, column, flow rate and pressure. By taking 0.3 ml of serum sample and adding 0.3 ml 0.5 M HClO_4 , the proteins were precipitated. Then, after this mixture was vortexed, pure water was added to the total volume of 1 mL. After centrifuging the mixture for 15 minutes at 2500 rpm, 20 μl of the clear part of the samples was carefully removed and analyzed on HPLC (18). Analyses were performed in the mobile phase in a mixture of 30 mM KH_2PO_4 - methanol (82.5-17.5%; pH:4) at 250 nm using an inertial 5 μC -18 (15cmx4.6mm) column at flow rate mL/min.

Malondialdehyde (MDA) analysis in tissue by HPLC. Tissue MDA analysis was studied on supernatant samples obtained from kidney homogenates to be analyzed by HPLC under appropriate mobile phase, column, flow rate and pressure. 1.5 mL of 0.5 M HClO_4 was added to approximately 0.3 grams of the crushed kidney tissue sample. After precipitation of the proteins, 1.5 mL of distilled water was added and the total volume was completed to 3 mL. The mixture was then centrifuged at 4500 rpm for 25 minutes, then carefully removed from the clear part and placed in vials. The injection volume was analyzed on 20 μL HPLC [19].

Statistical analysis. All data from the experimental groups were analyzed using the SPSS (version 22.0) statistics program. To compare numerical variables in groups, the one-way ANOVA test was utilized. For pairwise comparisons, an independent t-test was used after a post hoc Bonferroni correction. During statistical analysis, $p < 0.05$ was considered significant when all data were determined as mean standard deviation.

Results. Statistically significant differences were detected between the groups by calculating the mean values of biochemical findings (Table 1).

Table 1

Serum biochemical analysis results of the experimental rats

	Group (n)	Mean (\pm SD)	F	p
BUN (mg/dL)	1 (6)	24.5 (0.08)	5746.139	0.000
	2 (8)	34.1 (0.10)		
	3 (8)	24.8 (0.27)		
	4 (8)	32.4 (0.19)		
	Total (30)	29.29 (4.41)		

Continuation of Table 1

	Group (n)	Mean (\pm SD)	F	p
Creatinin (mg/dL)	1 (6)	0.57 (0.02)	115.271	0.000
	2 (8)	0.69 (0.01)		
	3 (8)	0.54 (0.02)		
	4 (8)	0.60 (0.06)		
	Total (30)	0.60 (0.06)		
GPx (U/L)	1 (6)	18.8 (0.39)	358.801	0.000
	2 (8)	10.3 (0.75)		
	3 (8)	19.4 (0.56)		
	4 (8)	16.6 (0.63)		
	Total (30)	16.13 (3.76)		
GSH (μ g/mL)	1 (6)	125.1 (3.39)	181.337	0.000
	2 (8)	92.1 (2.79)		
	3 (8)	123.0 (4.0)		
	4 (8)	111.3 (1.82)		
	Total (30)	112.13 (13.67)		
CAT (k/mg)	1 (6)	21.2 (0.5)	232.884	0.000
	2 (8)	14.4 (0.39)		
	3 (8)	19.3 (0.65)		
	4 (8)	16.5 (0.50)		
	Total (30)	17.67 (2.61)		
TAS (μ mol Trolox Equiv./L)	1 (6)	1.8 (0.04)	223.850	0.000
	2 (8)	1.2 (0.04)		
	3 (8)	1.87 (0.06)		
	4 (8)	1.54 (0.08)		
	Total (30)	1.60 (0.29)		
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	1 (6)	18.8 (0.8)	270.131	0.000
	2 (8)	30.5 (0.99)		
	3 (8)	18.1 (1.18)		
	4 (8)	24.5 (0.82)		
	Total (30)	23.31 (5.21)		
MDA (mg/lt)	1 (6)	0.14 (0.01)	217.452	0.000
	2 (8)	0.47 (0.03)		
	3 (8)	0.26 (0.03)		
	4 (8)	0.32 (0.02)		
	Total (30)	0.31 (0.12)		

BUN level. It was observed that there was a significant difference between groups in serum BUN level analysis. Group 2 BUN level was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). In addition, Group 4 BUN level was significantly higher than Group 1 and Group 3, Group 3 BUN level was significantly higher than Group 1 ($p < 0.05$).

Serum Creatinine level. A statistically significant difference was observed between the groups in serum creatinine level analysis. Group 2 creatinine level was statistically significantly higher than other groups ($p < 0.05$). Group 4 creatinine level was significantly higher than Group 1 and Group 3.

Serum and Tissue GPx levels. It was observed that there were statistically significant differences between groups in serum GPx level analysis. GPx level of Group 1 and Group 3 was statistically significantly higher than Group 2 and Group 4, and Group 4 GPx level was significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 1).

A statistically significant difference was observed between groups in tissue GPx level analysis. Group 1 GPx level was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). In addition, Group 3 GPx level was significantly higher than Group 2 and Group 4, Group 4 GPx level was significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 2

Tissue biochemical analysis results of the experimental rats

	Group (n)	Mean (\pm SD)	F	p
GPx (U/L)	1 (6)	34.1 (0.44)	276.014	0.000
	2 (8)	28.0 (0.37)		
	3 (8)	33.6 (0.60)		
	4 (8)	30.2 (0.45)		
	Total (30)	31.3 (2.57)		
GSH (μ g/mL)	1 (6)	34.2 (1.67)	92.618	0.000
	2 (8)	24.4 (0.91)		
	3 (8)	31.6 (0.53)		
	4 (8)	28.9 (1.39)		
	Total (30)	29.5 (3.76)		
CAT (k/mg)	1 (6)	28.3 (0.17)	1953.755	0.000
	2 (8)	17.4 (0.33)		
	3 (8)	28.5 (0.40)		
	4 (8)	24.4 (0.32)		
	Total (30)	24.4 (4.66)		
TAS (μ mol Trolox Equiv./L)	1 (6)	0.05 (0.00)	871.535	0.000
	2 (8)	0.01 (0.00)		
	3 (8)	0.04 (0.00)		
	4 (8)	0.03 (0.00)		
	Total (30)	0.03 (0.02)		
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	1 (6)	0.11 (0.00)	330.720	0.000
	2 (8)	0.14 (0.00)		
	3 (8)	0.12 (0.00)		
	4 (8)	0.13 (0.00)		
	Total (30)	0.13 (0.01)		
MDA (mg/lt)	1 (6)	0.75 (0.01)	1301.564	0.000
	2 (8)	0.95 (0.01)		
	3 (8)	0.72 (0.01)		
	4 (8)	0.86 (0.01)		
	Total (30)	0.82 (0.09)		

Serum and Tissue GSH levels. It was observed that there was a statistically significant difference between groups in serum GSH level analysis. GSH level of Group 1 and Group 3 was statistically significantly higher than Group 2 and Group 4 ($p < 0.05$). Group 4 GSH level was statistically significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 1).

In the tissue GSH level analysis, it was observed that there was a statistically significant difference between the groups. Group 1 GSH level was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). In addition, Group 3 GSH level was significantly higher than Group 2 and Group 4, Group 4 GSH level was significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 2).

Serum and tissue CAT levels. It was observed that there was a statistically significant difference between the groups in serum CAT level analysis. Group 1 CAT level was statistically significantly higher than other groups ($p < 0.05$). In addition, Group 3 CAT level was significantly higher than Group 2 and Group 4, Group 4 CAT level was significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 1).

It was observed that there was a statistically significant difference between the groups in tissue CAT level analysis. Group 1 and Group 3 CAT level was statistically significantly higher than Group 2 and Group 4 ($p < 0.05$). Group 4 CAT level was significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 2).

Serum and tissue TAS levels. It was observed that the difference between the groups in serum TAS level analysis was statistically significant. TAS level of Group 1 and Group 3 was statistically significantly higher than Group 2 and Group 4 ($p < 0.05$). Group 4 TAS level was statistically significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 1).

It was observed that there was a statistically significant difference between the groups in tissue TAS level analysis. Group 1 TAS level was statistically significantly higher than other groups ($p < 0.05$). Group 3 TAS level was statistically significantly higher than Group 4 and Group 2, Group 4 TAS level was statistically significantly higher than Group 2 ($p < 0.05$) (see Table 2).

Serum and tissue TOS levels. It was observed that there was a statistically significant difference between the groups in serum TOS level analysis. Group 2 TOS level was significantly higher than the other groups ($p < 0.05$). In addition, Group 4 TOS level is significantly higher than Group 1 and Group 3 ($p < 0.05$) (see Table 1).

It was observed that there was a statistically significant difference between the groups in tissue TOS level analysis. Group 2 TOS level was statistically significantly higher than other groups ($p < 0.05$). Group 4 TOS level is significantly higher than Group 1 and Group 3, Group 3 TOS level is significantly higher than Group 1 ($p < 0.05$) (see Table 2).

Serum and tissue MDA levels. It was observed that the difference between groups in Serum MDA level analysis was statistically significant. Group 2 MDA level was significantly higher than other groups ($p < 0.05$). Group 4 MDA level was significantly higher than Group 1 and Group 3, Group 3 MDA level was significantly higher than Group 1 ($p < 0.05$) (see Table 1).

It was observed that the difference between groups in MDA level analysis was statistically significant. Group 2 MDA level was significantly higher than other groups ($p < 0.05$). Group 4 MDA level was significantly higher than Group 1 and Group 3, Group 1 MDA level was significantly higher than Group 3 ($p < 0.05$) (see Table 2).

Discussion. CIN is a renal dysfunction and the pathophysiology of this common nephropathy is not yet fully understood [16]. Different alternative treatment methods are being investigated for the treatment of CIN such as ozone, thymoquinone [20-24]. Omega-3 fatty acids also have healing effects on a variety of kidney diseases [25, 26]. It is known that omega-3 fatty acids, which are important in terms of maintaining cellular functions, provide a protective effect by replacing PUFA (polyunsaturated fatty acids) that decrease in tissue due to oxidative damage [27, 28]. However, according to the available literature results, there is no study showing the healing effects of omega-3 fatty acids on CIN. Therefore, we think that the study will contribute to the literature.

CIN risk factors include chronic diabetes, congestive heart failure, renal failure advanced age (>70), gen-

der (female), dehydration and excessive use of contrast material [1]. In addition, captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, has been stated to be a risk factor for CIN [29]. Although various risk factors have been identified for this disease, the cumulative effect of their combination is not known enough [4]. In addition, since CIN treatment is quite limited, it causes complications that lead to long-term hospitalizations. The treatments performed are mostly supportive of kidney functions, and in some cases, temporary or permanent haemodialysis may be required [4]. For these reasons, it is important to pay attention to risk factors and to study alternative treatments in preventing the development of CIN.

Various applications are used for treatment and prevention in CIN, where oxidative stress and renal vasoconstriction play an important role [16, 30, 31]. Among these applications, vasodilator agents, diuretics, increasing the extracellular volume, adjusting the type and amount of contrast agent before the procedure can be given as examples [21-24]. Hydration increases renal blood flow and reduces renal ischemia and toxicity [6, 32]. Although there is no specific treatment for this disease, the main method used in its prevention is hydration [33]. In addition, antioxidants such as statins and N-acetylcysteine used in treatment can be considered in preventive treatment, but cannot replace hydration applications [33]. Although other applications such as ascorbic acid, calcium channel blockers, furosemide, prostaglandin analogs, endothelin agonists, adenosine antagonists, l-arginine, hypertonic mannitol, dopamine and theophylline have been tried in the treatment of the disease [34, 35], but their effectiveness on kidney toxicity caused by CIN controversial [33]. It has been shown in this study that omega 3 fatty acids are supportive in the treatment of this disease. At this point, omega-3 fatty acids known to have protective effects on kidney tissue [36], may be considered to have curative effects on CIN.

Immunoglobulin A nephropathy, the most common primary glomerulonephritis in the world, mostly affects young adults and leads to progressive kidney disease. It is known that omega-3 fatty acids decrease renal inflammation and glomerulosclerosis, which are the hallmarks of this disease [13, 25]. In addition, it is known that omega-3 fatty acids have a protective effect on kidney damage caused by formaldehyde toxicity [26]. In this study, we observed that omega 3 fatty acids have healing effects in the experimentally created CIN.

Many methods have been tried to treat CIN [16, 37]. Ozone therapy on CIN was examined and it was reported that serum BUN and creatinine levels and tubular necrosis decreased [16]. Again, in a study investigating the effects of thymoquinone on CIN, it was observed that BUN and creatinine levels decreased [37]. We also found that omega-3 fatty acids decreased serum BUN and creatinine levels on the created experimental CIN model. The decrease in serum BUN and creatinine levels indicate that omega-3 protects kidney functions.

Although the pathogenesis of CIN is complex, the role of oxidative damage in this process is important [38]. Oxidative stress occurs as a result of an imbalance between the formation of free radicals and antioxidant defense mechanisms [39, 40]. Therefore, examining the products of free radical reactions and defense systems is preferred by many researchers [40]. The increase in free radical formation also leads to an increase in MDA levels. Organisms are protected by enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems against oxidative damage resulting from this, and these antioxidant systems include GPx, GSH and CAT [36, 41].

GPx is an enzyme that reduces hydroperoxides. It also plays a major role in defense against free oxygen radicals, peroxides and carcinogens [42, 43]. GSH is an important tripeptide antioxidant used by antioxidant enzymes to neutralize free radicals [44]. CAT is among the important enzymes that prevent free radical accumulation and lipid peroxidation [45]. It has been stated that olive leaf extract, which is a natural antioxidant, increases the levels of GPx, GSH and CAT in kidney damage induced in rats [46]. Similarly, in our study, an increase in GPx, GSH and CAT enzyme activity levels was observed in rats treated with omega-3 fatty acids. It is suggested that this effect is due to the fact that omega-3 fatty acids strengthen the renal antioxidant defense mechanisms.

Studies show that TAS, TOS and MDA parameters are important markers for diseases associated with oxidative stress [44, 47]. While the increase in TAS value indicates antioxidant activity, the increase in TOS values is an indicator of oxidant activity [48]. MDA is one of the molecules that arise as a result of lipid peroxidation and is one of the parameters used to mark the oxidative damage that occurs in the tissue [47]. The antioxidant defense system is involved in clearing reactive oxygen species, which play a major role in the initiation of lipid peroxidation [49]. It is known that CIN causes oxidative stress and increases MDA levels in serum and

tissue [50, 51]. We observed a decrease in both tissue and serum MDA levels in rats treated with omega-3 fatty acids. In addition, while the TOS level was higher in the urography group compared to the control group, a decrease in TAS level was observed. Conversely, in the group treated with omega-3, the TAS level increased and the TOS level decreased. As a result, it was determined that urography exposure caused oxidative stress in tissues and this situation was improved with omega-3 treatment.

Limitations. There are certain limitations to be mentioned in this study. First, this study is an experimental animal model and the number of rats was kept low for ethical reasons. Second, the efficacy of omega-3 fatty acids on CIN has been studied by biochemical methods and is not supported by histopathological findings. Histopathological studies on this subject are needed. We applied the omega-3 dose as 400 mg/kg. New studies with different doses are needed in order to determine optimal dose ranges and toxic dose levels. This is the third limitation.

Conclusions. In this study, which we conducted at the biochemical level on serum and kidney tissues of rats, we observed that omega-3 fatty acids have therapeutic effects on CIN. Therefore, we consider that omega-3 fatty acids can be used as an alternative to other supportive therapies in CIN. However, further studies are needed to use these acids in optimal dose ranges in the treatment of CIN.

Conflict of interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.

Financial Disclosure: All authors declare no financial support.

Author Contributions

Gunes Bolatli: Data collection, analyses, write up;

Mahinur Ulusoy: Design, data collection;

Fatih Tas: Literature review, write up;

Naci Omer Alayunt: Analyses, write up;

Ismail Zarasiz: Concept, data collection.

References:

1. *Habeb M, Agac M, Aliyev F, Pehlivanoglu S, Ongen Z.* Contrast media-induced nephropathy: clinical burden and current attempts for prevention. *The Anatolian Journal of Cardiology.* 2005;5(5):124-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939688/>.
2. *Acar G, Aslan M, Türker Y, Altınbaş A.* Contrast-induced nephropathy. *Med J SDU.* 2005;12(3):220-8.
3. *Çürük G, Kaçmaz H, Kaya M.* The Complication of Following Coronary Angiography: Contrast-Induced Nephropathy and Nursing Care. *Turk J Card Nur.* 2015;6(10):121-128.
4. *Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention -Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9. Available from: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2004.06.068>.
5. *Lepor NE.* A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl 1:S15-20. Available from: <https://rcm.imrpess.com/EN/Y2003/V4/IS1/15>.
6. *Yang K, Liu W, Ren W, Lv S.* Different interventions in preventing contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(9):1801-7. doi: 10.1007/s11255-014-0765-3.

7. *Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG.* Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(12):1275-83. doi: 10.4065/75.12.1275.
8. *Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr.* Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990;258(1 Pt 2):F115-20. doi: 10.1152/ajprenal.1990.258.1.F115.
9. *Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK.* Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.* 1992;41(4):1008-15. doi: 10.1038/ki.1992.153.
10. *Naziroglu M, Yoldas N, Uzgur EN, Kayan M.* Role of contrast media on oxidative stress, Ca(2+) signaling and apoptosis in kidney. *J Membr Biol.* 2013;246(2):91-100. doi: 10.1007/s00232-012-9512-9.
11. *Hashim AF, Hamed SF, Abdel Hamid HA, Abd-Elsalam KA, Golonka I, Musial W, et al.* Antioxidant and antibacterial activities of omega-3 rich oils/curcumin nanoemulsions loaded in chitosan and alginate-based microbeads. *Int J Biol Macromol.* 2019;140:682-96. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.085.
12. *Nordoy A.* Is there a rational use for n – 3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine *Drugs.* 1991;42:331-2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199142030-00001>.
13. *Naqshbandi A, Khan MW, Rizwan S, Rehman SU, Khan F.* Studies on the protective effect of dietary fish oil on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(2):265-73. doi: 10.1016/j.fct.2011.10.039.
14. *Friedman AN.* Omega-3 fatty acid supplementation in advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010;23(4):396-400. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00748.x.
15. *Gazi S, Altun A, Erdogan O.* Contrast-induced nephropathy: preventive and protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2006;41(1):53-7. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00336.x.
16. *Kurtoglu T, Durmaz S, Akgullu C, Gungor H, Eryilmaz U, Meteoglu I, et al.* Ozone preconditioning attenuates contrast-induced nephropathy in rats. *J Surg Res.* 2015;195(2):604-11. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.01/041>.
17. *Erel O.* A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.
18. *Erel O.* A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.
19. *Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC.* Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966;16(2):359-64. doi: 10.1016/0003-2697(66)90167-9.
20. *Costantino S, Valiani A.* Prevenzione della nefrotossicità da mezzo di contrasto radiografico. Prevention of nephrotoxicity caused by radiographic contrast media. *Clin Ter.* 2000 Sep-Oct;151(5):313-4. [In Italian].
21. *Haller C, Kubler W.* Contrast medium induced nephropathy: pathogenesis, clinical aspects, prevention. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999;124(11):332-6. doi:10.1055/s-2007-1024303.
22. *Savazzi G, Cusmano F, Allegri L, Garini G.* Physiopathology, clinical aspects and prevention of renal insufficiency caused by contrast media. *Recenti Prog Med.* 1997;88(3):109-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9173467/>.
23. *Hou F.* Prevention of contrast-medium-induced acute renal failure. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2001;40(11):723-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11930673/>.
24. *Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36. doi: 10.1001/archinte.162.3.329.
25. *Donadio JV.* The emerging role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of patients with IgA nephropathy. *J Ren Nutr.* 2001;11(3):122-8. doi: 10.1053/jren.2001.24355.
26. *Zararsız I, Sonmez M, Yilmaz H.* Effects of omega - 3 essential fatty acids against formaldehyde induced nephropathy in rats. *Toxicol Ind Health Toxicol Ind Health* 2006;22(5):223-9. doi: 10.1191/0748233706th260oa.
27. *Stone N.* Fish consumption, fish oil, lipids and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1083-6. doi: 10.1093/ajcn/65.4.1083.
28. *Miyasaka CK, de Souza JAA, Torres RP, Mancini J, Lajolo FM, Curi R.* Effect of the administration of fish oil by gavage on activities of antioxidant enzymes of rat lymphoid organs. *Gen Pharmacol.* 1998;30(5):759-62. doi:10.1016/S0306-3623(97)00334-0.
29. *Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan L.* Is there any relationship between left ventricular ejection fraction and contrast media induced nephropathy in patients who undergoing coronary angiography? *J Med Sci.* 2003;23(2):104-7. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-koronar-anjiyografi-yapilan-hastalarda-sol-ventrikul-ejeksiyon-fraksiyonu-ile-kontrast-madde-nefropatisi-gelismesi-arasinda-iliski-var-midir-2900.html>.

30. *Buyuklu M, Kandemir FM, Ozkaraca M, Set T, Bakirci EM, Topal E.* Protective effect of curcumin against contrast induced nephropathy in rat kidney: what is happening to oxidative stress, inflammation, autophagy and apoptosis? *Eur Rev Med Pharmacol.* 2014;18(4):461-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610611/>.
31. *Wang N, Wei RB, Li QP, Yang X, Li P, Huang MJ, et al.* Renal Protective Effect of Probucof in Rats with Contrast-Induced Nephropathy and its Underlying Mechanism. *Med Sci Monitor.* 2015;21:2886-92. doi: 10.12659/MSM.895543.
32. *McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al.* Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):27K-36K. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.022.
33. *Faucon AL, Bobrie G, Clement O.* Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* 2019;116:231-41. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.03.008.
34. *Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland YA.* Randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2120-6. doi: 10.1093/ndt/gfl133.
35. *Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK.* Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):602-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.024.
36. *Gulcen B, Karaca O, Kus MA, Kaman D, Ogetrk M, Kus I.* Effects of Omega - 3 Fatty Acids on Kidney Antioxidant Defense System: An Experimental Study. *BAUN Health Sci J.* 2012;1(2):70-4. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd/issue/38425/451549>.
37. *Topaloglu US, Sipahioglu MH, Gunturk I, Akgun H, Dogan ME, Sonmez G, et al.* Effects of thymoquinone in prevention of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(12):1432-9. doi: 10.22038/IJBMS.2019.13990.
38. *Drager LF, Andrade L, de Toledo JFB, Laurindo FRM, Cesar LAM, Seguro AC.* Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19(7):1803-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh261>.
39. *Abdel-Daim MM, Abushouk AI, Bahbah EI, Bungau SG, Alyousif MS, Aleya L, et al.* Fucoidan protects against subacute diazinon-induced oxidative damage in cardiac, hepatic, and renal tissues. *Environ Sci Pollut R.* 2020;27(11):11554-64. doi: 10.1007/s11356-020-07711-w.
40. *Alayunt NO.* Investigation of the Effect of Tribulus Terrestris on the Oxidant and Antioxidant Mechanisms in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury. *Fresen Environ Bull.* 2019;28(4a):3022-9. Available from: <https://www.cabdirect.org/global-health/abstract/20203439333>.
41. *Erdemli Z, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Gozukara H, Gul S.* Ameliorative effects of crocin on tartrazine dye-induced pancreatic adverse effects: a biochemical and histological study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(2):2209-2218. doi: 10.1007/s11356-020-10578-6.
42. *Arslan A, Demir H, Ozbay M, Arslan H.* Evaluation of lipid peroxidation and some antioxidant activities in patients with primary and metastatic liver cancer. *Journal of Cancer Therapy.* 2014;5(2):192-197. doi: 10.4236/jct.2014.52024.
43. *Akkoyun H.* The protective effect of quercetin against to renal tissue damage induced carbontetrachloride in rat. *Journal of the Institute of Science and Technology.* 2019;9(2):708-16. doi: 10.21597/jist.475524.
44. *Koyuncu I.* Investigation of the Protective Effect of Naringenin on the Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Harran University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine.* 2018;7(1):119-25. doi:10.31196/huvfd.470988.
45. *Akkoyun HT, Bengu AS, Ulucan A, Bayramoglu-Akkoyun M, Arihan O.* Protective effect of ellagic acid against carbon tetrachloride (cc14) - induced oxidative brain injury in rats. *Fresen Environ Bull.* 2018;27(5):3148-55. Available from: <http://www.bingol.edu.tr/documents/2018%20fresenius.pdf>.
46. *Jafaripour L, Rasoulia B, Tavafi M, Rafighdoost H, Mahmodi M, Rashidipour MA, Ahmadvand H.* Pretreatment with olive leaf extract improves renal and liver antioxidant systems following renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Herbal Medicines Journal.* 2016;1(1):37-46. Available from: <http://eprints.lums.ac.ir/594/1/1%20%282%29.pdf>.
47. *Pompella A.* Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67(5):289-97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9350469/>.
48. *Kocak Y, Oto G, Yucler U, Ya ar S, Arihan O.* Effect of Allium schoenoprasum L. Administration on Total Antioxidant and Total Oxidant Levels in Liver and Kidney Tissue in Carbon Tetrachloride Induced Tissue Damage. *Van healthy science journal.* 2109;12(3):1-10. Available from: https://www.academia.edu/41818636/Effect_of_Allium_schoenoprasum_L._Administration_on_Total_Antioxidant_and_Total_Oxidant_Levels_in_Liver_and_Kidney_Tissue_in_Carbon_Tetrachloride_Induced_Tissue_Damage.
49. *Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S.* Effects of Nigella sativa on oxidative stress and beta-cell dam-

- age in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec Part A*. 2004;279a(1):685-91. doi: 10.1002/ar.a.20056.
50. *Devrim E, Cetin M, Namuslu M, Erguder IB, Cetin R, Durak I*. Oxidant stress due to non ionic low osmolar contrast medium in rat kidney. *Indian J Med Res*. 2009;130(4):433-6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/40035902_Oxidant_stress_due_to_non_ionic_low_osmolar_contrast_medium_in_rat_kidney.
51. *Cetin M, Devrim E, Kilicoglu SS, Erguder IB, Namuslu M, Cetin R, et al*. Ionic high-osmolar contrast medium causes oxidant stress in kidney tissue: Partial protective role of ascorbic acid. *Renal Failure*. 2008;30(5):567-72. doi: 10.1080/08860220802064739.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

Omotayo Babatunde Ilesanmi¹, Ridwan Abiodun Lawal²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.04

The beneficial effect of a phytonutrient-rich product against cadmium chloride-induced hepatorenal toxicity

¹Department of Biochemistry, Faculty of Science, Federal University Otuoke, Otuoke, Bayelsa State, Nigeria

²Department of Biochemistry, College of Medicine, University of Lagos, Lagos Nigeria

Citation:

Ilesanmi OB, Lawal RA. The beneficial effect of a phytonutrient-rich product against cadmium chloride-induced hepatorenal toxicity. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;4(72):26-35. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.04.

Abstract. *This study was designed to investigate the hepatorenal protective effects of tr vo, on cadmium-induced renal and hepatic injury in male Wistar rats.*

Methods. *Fifteen healthy male Wistar rats were divided into three groups of five rats per group. Group I (control); group II (35mg/kg cadmium chloride (CdCl₂); Group III (2 ml/kg tr vo+ CdCl₂). The rats were treated with tr vo (2ml/kg orally) and administered CdCl₂ 3 hrs later. Twenty-four hours after the last administration rats were sacrificed and blood was collected via cardiac puncture and processed for hematological parameters and assessment of urea, creatinine (CREA), and uric acid (UA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB). The liver and kidney were excised and processed for markers of oxidative stress.*

Results *intraperitoneal administration of 35 mg/kg of CdCl₂ caused a significant increase in serum concentration of urea, CREA, UA, AST, ALT, while the concentration of ALB was significantly lower (P<0.0001). CdCl₂ caused a significant reduction in packed cell volume, hemoglobin while the total white blood cell count, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils were increased. Oxidative stress was significantly pronounced in the liver and kidney of rats exposed to CdCl₂ as observed in the high concentration of malondialdehyde, decreased concentration of glutathione, the activity of catalase, superoxide dismutase, and glutathione-S-transferase. Pretreatment with tr vo was able to significantly prevent the anemic, oxidative damage, renal and hepatic injury initiated by CdCl₂.*

Conclusions. *The study reveals that tr vo is effective in attenuating cadmium-induced hepatorenal toxicity in male Wistar rats.*

Key words: *hepatotoxicity, nephrotoxicity, tr vo, oxidative stress, cadmium.*

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

© Ilesanmi O. B., Lawal R. A., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Omotayo Babatunde Ilesanmi:
ilesanmiob@fuotuo.ke.edu.ng

Article history:

Received August 27, 2021

Received in revised form
October 03, 2021

Accepted October 05, 2021



© Ілесанмі О. Б., Лавал Р. А., 2021

УДК 616.61+616.36]:546.48

Омотайо Бабатунде Ілесанмі¹, Рідван Абіодун Лавал²

Сприятливий ефект фітонутрієнту у лікуванні кадмій-індукованої гепаторенальної токсичності

¹Кафедра біохімії, факультет природничих наук, Федеральний університет Отуоке, Отуоке, Нігерія²Кафедра біохімії, Медичний коледж, Університет Лагосу, Лагос, Нігерія

Резюме. Це дослідження було розроблено для визначення гепаторенального захисного ефекту фітонутрієнту *trevo* на ураження нирок і печінки, викликане кадмієм, у самців щурів *Wistar*.

Методи. П'ятнадцять здорових самців щурів *Wistar* були розділені на три групи по 5 щурів у групі. I група (контрольна); група II (35 мг/кг хлориду кадмію ($CdCl_2$)); група III (2 мл/кг *trevo* + $CdCl_2$). Шурам перорально вводили *trevo* у дозі 2 мл/кг, після чого через 3 години інтраперитонеально вводили $CdCl_2$. Через двадцять чотири години після останнього введення, щури були виведені з експерименту, а кров була зібрана за допомогою пункції серця та оброблена для визначення гематологічних параметрів та оцінки сечовини, креатиніну (CREA) і сечової кислоти (UA), аланінамінотрансферази (ALT), аспаратамінотрансферази (AST), альбуміну (ALB). У печінці та нирках щурів досліджували маркери окисного стресу.

Результати. Інтраперитонеальне введення 35 мг/кг $CdCl_2$ призводило до статистично значущого підвищення концентрацій сечовини, CREA, UA, AST, ALT в сироватці крові, тоді як концентрація ALB була значно нижчою ($P < 0,0001$). $CdCl_2$ спричиняв значне зменшення гематокриту, гемоглобіну, тоді як загальна кількість лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів та базофілів збільшувалась. Окислювальний стрес був значно виражений у печінці та нирках щурів, підданих впливу $CdCl_2$, що проявлялось високою концентрацією малонового діальдегіду, зниженням концентрації глутатіону, активності каталази, супероксиддисмутази та глутатіон-S-трансферази. Попереднє пероральне введення фітонутрієнту *trevo* було здатно значно запобігти анемії, окислювальному пошкодженню, ураженню нирок і печінки, ініційованих $CdCl_2$.

Висновки. Дослідження показує, що *trevo* є ефективним у зменшенні спричиненої кадмієм гепаторенальної токсичності у самців щурів лінії *Wistar*.

Ключові слова: гепатотоксичність, нефротоксичність, *trevo*®, окислювальний стрес, кадмій.

Introduction. The rate at which human is exposed to heavy metals is becoming a global challenge. Despite various attempts by the regulating agencies to reduce their usage and exposure, the amount of toxic heavy metals in the environment has not decreased. The industrial use of cadmium has made it one of the toxic heavy metals humans are exposed to. Underdeveloped countries such as Nigeria are dumpsites for the disposal of used Cd-made batteries and industrial wastes. They leached into soil and water and were absorbed by the plant, aqueous and terrestrial organisms [1-4]. The non-biodegradable nature of Cd increases its life span in the environment leading to long-term accumulation in both the environment and living organisms. There is no known benefit of Cd in the body, however, reports have shown that Cd disrupts the normal metabolic activities in the body, targeting organs such as the kidney and liver for damage. The kidney is the most affected

organ of Cd poison as more than 50 % of Cd amassed in the body domicile in the kidney [5]. Accumulation of Cd in the kidney often leads to the inefficiency of the kidney in performing filtration and reabsorption. While in the liver, cadmium exposure causes malignancies and alteration of the hematopoietic system [6, 7]. Most investigations on Cd nephrotoxicity concluded that oxidative stress plays a significant role in the mechanism by which Cd causes renal injury. Cadmium exposure increases reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) production and suppresses the activity of the antioxidant defense system [8-10]. Medicinal plants and their bioactive components have been investigated against various models of Cd toxicity [11]. Bekheet et al., [12] reported the protective effect of venom isolated from *Buthus occitanus* against cadmium toxicity. Deevika, et al., [13] and El-Sharaky et al., [14] reported the protective effect of curcumin and selenium against Cd toxicity respectively, Ognjanovi et al., [15] (Vit E and Co enQ10), Renugadevi and Prabu, [16], naringenin. One of the supplement phytochemical drinks that are gaining popularity in Nigeria is *trevo*. It is a phytonutrient supplement produced in the USA. Some of the phytochemicals in 'trevo' include such as pomegranate, ellagic acid, Amalaki, ascorbic acid, Vit E, and polyunsaturated fatty acids. These phytochemi-

Omotayo Babatunde Plesanmi
ilesanmiob@fuotuoche.edu.ng

icals are generally safe and of health benefit, even when consumed at a high dose. It is claimed by the manufacturer to improve human health and well-being. There are limited scientific reports on various pharmacological benefits of the product. Though we earlier reported the protective effect of the plant against acetaminophen and cyanide [17-20]. This study aims to investigate the protective effect of trevo against Cd nephrotoxicity.

Materials and Methods. Chemicals and Reagents. Reduced glutathione, nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) (Sigma-Aldrich, Germany). Trèvo was a product of Trèvo™ LLC, Oklahoma City, USA. Other chemicals were of analytical grade.

Ethical Considerations. All the rats used for this experiment were healthy and treated according to the guidelines of the Helsinki Declaration of 1975 for the care and use of laboratory animals. The experimental design was approved by the ethical committee on animal research and treatment (ART) of the Federal University Otuoke, Nigeria. The approval code was ART2021005.

Study period and location. In specific terms, the experiment was conducted in the animal house of the Department of Biochemistry, Faculty of Science, Federal University Otuoke from February to June 2021.

Experimental Design. Fifteen 75-day-old male Wistar rats weighing 170 ± 10 g were purchased from the Central Animal House, University of Benin, Edo State, Nigeria were used for this experiment. The animals were housed in well-ventilated cages and provided water and food *ad libitum*, and acclimatized for seven days before the start of the experiment. Animals were pretreated with 2 ml/kg of trevo, 3 hrs later, they were administered 35 mg/kg of CdCl₂. Male Wistar rats were randomly divided into 3 groups of 5 rats per group as follows:

Group 1: administered vehicle (distilled water)
Group 2: administered cadmium chloride (CdCl₂) (35 mg/kg) intraperitoneally

Group 3: administered 2 ml/kg of trevo before intraperitoneal administration of CdCl₂

Blood Collection. Blood was collected via cardiac puncture into two different serum bottles. The first serum bottle was coated with ethylene diamine tetraacetic acid and blood collected in this bottle was used for evaluating hematological parameters, while the second bottle is plain and blood collected in this bottle was used for biochemical assays.

Hematological Parameters. Packed cell volume (PCV), hemoglobin (Hb), red blood cell (RBC), white blood cell (WBC), and differentials leucocyte count, were determined by the method described by Jain, 1993.

Serum Preparation. The blood collected into plain bottles was centrifuged at 3000 rpm for 10 min to separate the serum from the plasma. The serum was stored at -20°C for evaluation of liver and renal function test.

Biomarkers of liver function. The serum concentration of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and albumin were determined following the instruction from the kit manual.

Biomarkers of kidney function. The serum concentration of urea, creatinine, and uric acid were determined following the instruction from the kit manual.

Processing of the liver. 24 h after last administration, animals were sacrificed via cervical dislocation, and the liver excised, rinsed, and homogenized in a phosphate buffer saline (0.1M, pH 7.4) to obtain a 10% w/v homogenate. The homogenate was centrifuged at 15000 rpm for 10 min with the temperature set at 4°C to obtain a clear supernatant that was used for biochemical assays.

Processing of the kidneys. 24 h after last administration, animals were sacrificed via cervical dislocation, and the kidney excised, rinsed, and homogenized in a phosphate buffer saline (0.1M, pH 7.4) to obtain a 10% w/v homogenate. The homogenate was centrifuged at 15000 rpm for 10 min with the temperature set at 4°C to obtain a clear supernatant that was used for biochemical assays.

Estimation of oxidants. The level of oxidative stress was determined by measuring the amount of malondialdehyde (MDA) formed from lipid peroxidation (LPO) in the kidney tissue according to the method of [21].

Estimation of antioxidants in kidney tissues. The concentration of glutathione (GSH) was measured according to [22]. Catalase (CAT) activity was determined as described by [23]. The activity of Superoxide dismutase (SOD) was measured as described by [24].

GST Assay. The activity of GST was assessed as described by [25]. The flowchart of the study methodology is presented in Figure 1.

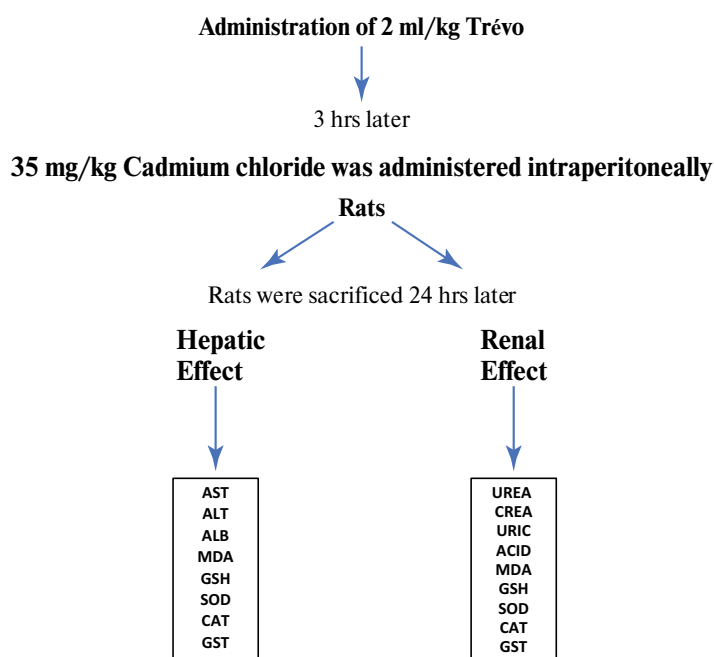


Fig. 1. Flowchart of the study methodology.

Statistical analysis. All grouped data were statistically performed with Prism (GraphPad Prism, 6.01) software. Differences among groups were evaluated by one-way analysis of variance followed by Duncan's multiple range tests. All values were expressed as the mean \pm standard deviation of five animals per group.

Results. Effect of CdCl₂ and pretreatment with trevo on hematological parameters. Table 1 shows that CdCl₂ caused a significant decrease in packed cell volume (PCV), and hemoglobin (Hb) as compared to the control ($p < 0.05$), while the level of white

blood cells (WBC), neutrophils (Neu), lymphocytes (lymph), monocytes (mon), eosinophil (eos), and basophils (Bas) significantly increased when compared with the control. Pretreatment with 2ml/kg of trevo was able to prevent the anemic and elevation of the inflammation induced by CdCl₂ as observed in the significant increase in PCV and Hb level as compared to the untreated group. In addition, the level of other blood parameters (WBC, Neu, lymph, mon, eos, and Bas) was significantly decreased as compared to the untreated group ($p < 0.05$).

Table 1

The effect of trevo on blood hematology parameters of rats exposed to cadmium

	PCV (%)	HB(d)	TOTAL WBC count	NEUT	LYM	MONO	EOSINO	BASO
Control	48.3 \pm 4.77	15.8 \pm 1.90	5.4 \pm 0.30	49.7 \pm 2.63	33.2 \pm 3.98	5.9 \pm 0.69	2.0 \pm 0.15	0.6 \pm 0.08
Cd (35 mg/kg)	39.7 \pm 3.47*	13.2 \pm 1.59*	12.6 \pm 1.46*	57.8 \pm 5.47*	33.0 \pm 3.58*	12.0 \pm 1.12*	3.0 \pm 0.10*	0.8 \pm 0.10*
Trevo (2 ml/kg)+Cd	47.4 \pm 4.77#	16.1 \pm 1.15#	9.2 \pm 0.95#	51.0 \pm 5.85#	40.9 \pm 2.65#	7.3 \pm 0.58#	2.2 \pm 0.01#	0.0 \pm 0.00#

Data are shown as mean \pm standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: $p < 0.05$ (*)=Control group vs Cd; $p < 0.05$ (#)=Cd vs 2 ml/kg trevo

Effect of CdCl₂ and pretreatment with trevo in serum markers of hepatotoxicity. Table 2, shows that exposure of rats to cadmium caused a significant increase

in the activity of AST and ALT, a significant decrease in the level of ALB and TP level as compared to the control group ($p < 0.05$).

Table 2

Hepatoprotective effect of trevo following cadmium exposure based on serum activities of ALT and AST and concentration of total protein and albumin in control and all experimental groups

GROUP	AST (U/l)	ALT (U/l)	TP (mg/dl)	ALB (mg/dl)
control	12.7 \pm 1.51	7.9 \pm 0.97	101.6 \pm 15.99	5.7 \pm 0.52
CdCl ₂ (35 mg/kg)	22.4 \pm 2.62*	24.0 \pm 1.35*	74.0 \pm 4.92*	3.3 \pm 0.62*
trevo (2 ml/kg)+Cd	16.5 \pm 0.71#	20.5 \pm 1.12#	88.6 \pm 6.60#	4.3 \pm 0.66#

Data are shown as mean \pm standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: $p < 0.05$ (*) = Control group vs Cd; $p < 0.05$ (#) = Cd vs 2 ml/kg trevo

Pretreatment of the rat with 2 ml/kg of trevo reduced the hepatotoxic effect of CdCl₂ as observed in the significant decrease in the serum activity of AST and ALT, a significant increase in the concentration of TP, and ALB when compared to the untreated group ($p < 0.05$).

Effect of trevo and CdCl₂ on serum markers of renal damage. As presented in Table 3, the effect of trevo

and CdCl₂ on serum urea, creatinine, and uric acid level. Exposure of the rats to the CdCl₂ causes a significant increase in the serum level of urea, uric acid, and creatinine as compared to the control ($p > 0.05$). Pretreatment of the rats with 2 ml/kg of trevo significantly prevents CdCl₂ induced renal damage as observed in the significant decrease in the serum level of urea, CREA and uric acid as compared to the control ($p < 0.05$).

Table 3

Effect of pretreatment of trevo and CdCl₂ on serum level of urea, uric acid, and creatinine following CdCl₂ exposure

GROUP	UREA (mg/dl)	URIC ACID (mg/dl)	CRT (mg/dl)
Control	5.7±0.51	150.0±13.70	25.4±1.73
CdCl ₂ (35 mg/kg)	11.7±1.35*	377.2±32.51*	65.0±6.57*
trevo(2ml/kg)+Cd	6.9±0.55 [#]	218.0±28.67 [#]	25.7±1.41 [#]

Data are shown as mean ± standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: p<0.05 (*) = Control group vs Cd; p<0.05 ([#])=Cd vs 2 ml/kg trevo

Effect of CdCl₂ and trevo on markers of oxidative stress in the liver and kidney. Figure 1 shows the effect of CdCl₂ and pretreatment with trevo on the concentration of MDA in the kidney (Fig. 1A) and liver (Fig 1B). CdCl₂ caused a significant increase in MDA level in the liver

(p<0.0001) and kidney (p<0.05) when compared to the control. Pretreatment with 2 ml/kg of trevo was able to prevent the oxidative stress induced by CdCl₂ as observed in the low level of MDA in the liver (p<0.05) and kidney (p<0.05) when compared to the untreated group

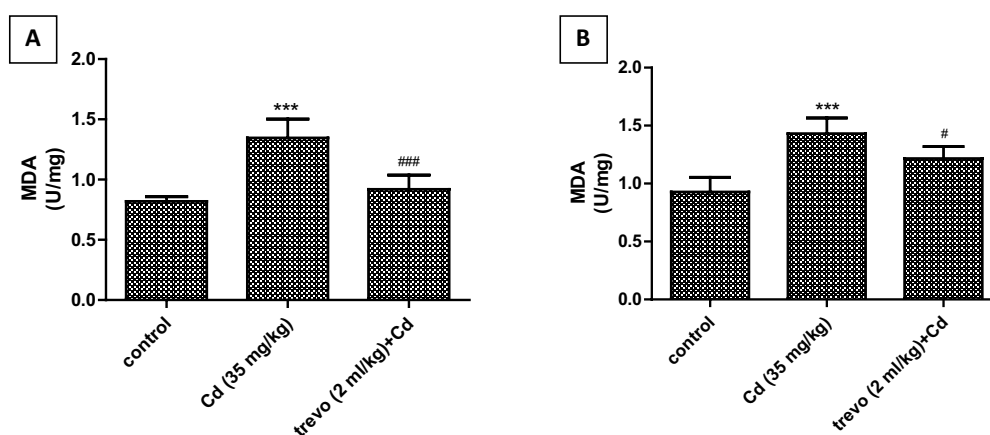


Fig. 1. The concentration of MDA in the kidney (A) and the liver (B) of male rats after pretreatment with trevo following exposure to cadmium (35 mg/kg) via intraperitoneal administration. Data are shown as mean ± standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: p<0.001 (***)=Control group vs Cd; p<0.001 (###)=Cd vs 2 ml/kg trevo; (*) = Cd vs 2 ml/kg trevo

Moreover, CdCl₂ caused a significant decrease in the level of GSH in the liver (p<0.001) and kidney (p<0.001) as compared to the control. Pretreatment with trevo was able to prevent the depletion of

GSH by CdCl₂ as observed in the significant increase in GSH concentration in both the liver (p<0.01) and kidney (p<0.01) as compared to the untreated group (Fig. 2).

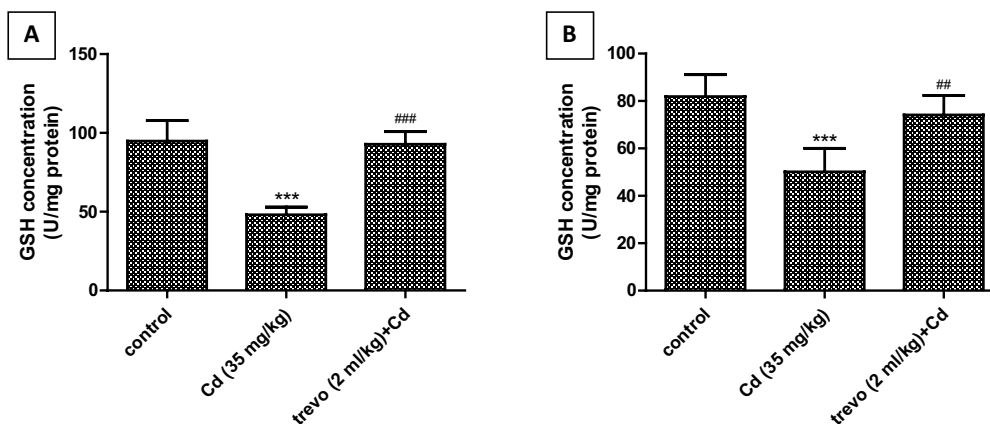


Fig. 2. The concentration of GSH in the kidney (A) and the liver (B) of male rats after pretreatment with trevo, followed by exposure to cadmium (35 mg/kg) via intraperitoneal administration. Data are shown as mean ± standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: *** p<0.0001=Control group vs Cd; ### p<0.0001=Cd vs 2 ml/kg trevo; p<0.01 (##) = Cd vs 2 ml/kg trevo

Figure 3 show the effect of CdCl₂ and pretreatment with trevo on CAT activity in the kidney (A) and liver (B) tissues in male Wistar rats.

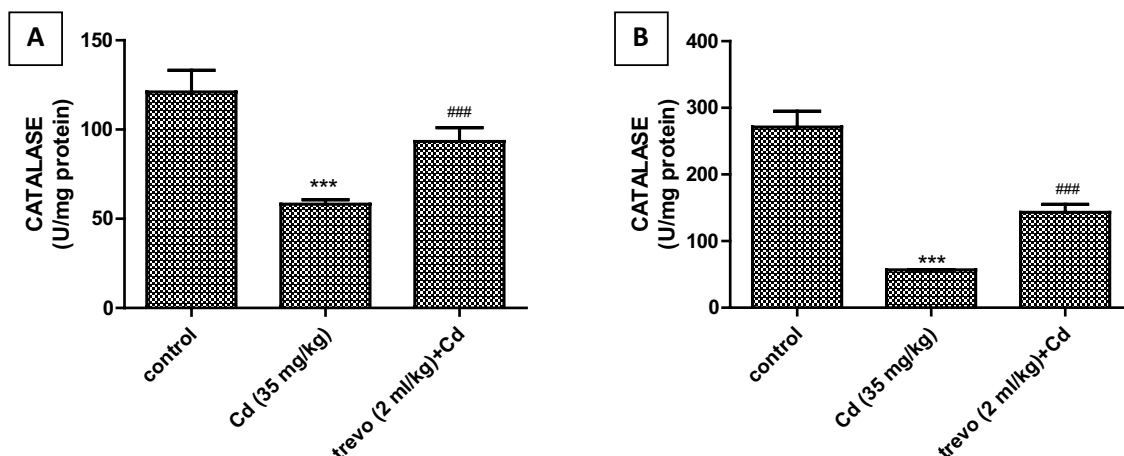


Fig. 3. The catalase activity in the kidney (A) and the liver (B) of male rats after pretreatment with trevo followed by exposure to cadmium (35 mg/kg) via intraperitoneal administration. Data are shown as mean \pm standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: $p < 0.001$ (***) = Control group vs Cd; $p < 0.001$ (###) = Cd vs 2 ml/kg trevo

CdCl₂ caused a significant decrease in catalase activity in the liver ($p < 0.001$) and kidney ($p < 0.01$) as compared to the control ($p < 0.001$). Pretreatment with 2 ml/kg of trevo was able to prevent a Cd-induced decrease in the activity of CAT in both the liver ($p < 0.001$) and kidney ($p < 0.05$) as compared to the untreated group ($p < 0.001$ and 0.001).

In addition, CdCl₂ significantly inhibited the activity of SOD in the liver and kidney as compared to the control (Fig. 4A, 4B). Pretreatment of the rats with trevo significantly prevent the inhibition of SOD by CdCl₂ as observed in the increased activity of SOD in both tissues as compared to the untreated groups.

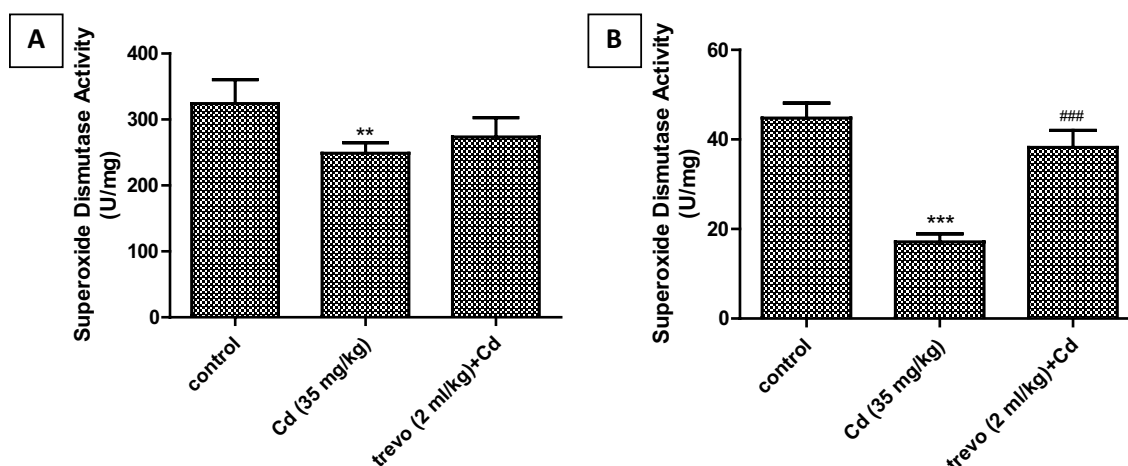


Fig. 4. The superoxide dismutase activity in the kidney (A) and the liver (B) tissues of male Wistar rats after pretreatment with trevo followed by exposure to cadmium (35 mg/kg) via intraperitoneal administration. Data are shown as mean \pm standard deviation (SD) for 5 animals. Statistically significant differences: $p < 0.01$ (**) = Control group vs Cd; $p < 0.001$ (***) = Control group vs Cd; $p < 0.001$ (###) = Cd vs 2 ml/kg trevo

Effect of pretreatment with trevo and CdCl₂ on GST activity in the liver and kidney tissues of male Wistar rats. CdCl₂ causes a significant reduction in the activity of GST in the liver ($p < 0.001$) and kidney ($p < 0.05$)

as compared to the control. Pretreatment with trevo was able to significantly increase the activity of GST in the liver ($p < 0.001$) and kidney ($p < 0.001$) as compared to the untreated group (Fig. 5).

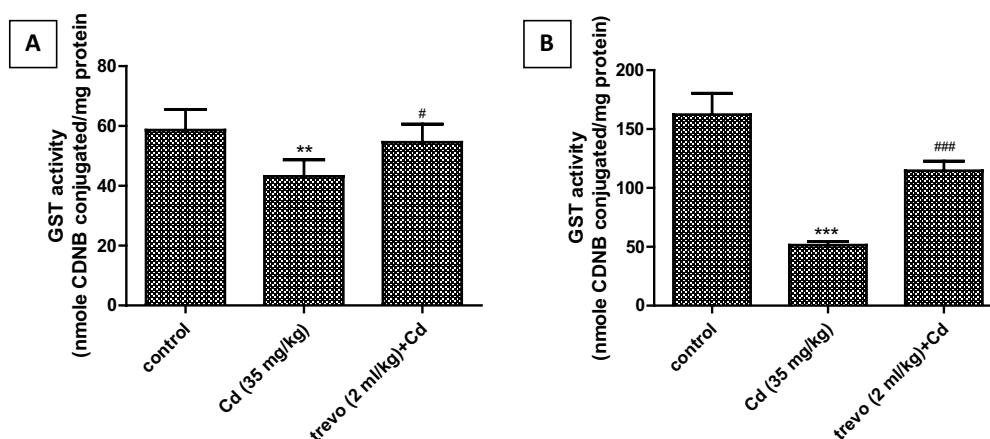


Fig. 5. GST activity in the kidney tissue (A) and hepatocytes (B) of male rats after pretreatment with trevo before exposure to cadmium (35 mg/Kg) via intraperitoneal administration. Data are shown as mean \pm standard deviation (SD) for 5 animals.

Statistically significant differences: $p < 0.01$ (**) = Control group vs Cd; $p < 0.05$ (#) = Cd vs 2 ml/kg trevo; $p < 0.001$ (***) = Control group vs Cd; $p < 0.001$ (###) = Cd vs 2 ml/kg trevo

Discussion. Cd is one of the heavy metals linked to renal and hepatic damage, exposure to it can be acute or chronic [26, 27]. Antioxidant compounds are generally known to prevent the toxic effect of cadmium poison [28, 29]. Trevo is an antioxidant-rich product with various pharmacological activities. The aim is to investigate the nephro- and hepatoprotective effect of trevo on cadmium-induced acute renal and hepatic injury in male Wistar rats. Urea is a common biomarker used in the diagnosis of kidney function. An elevated level of urea is an indicator of renal damage [30, 31]. In our result, Cd injection at the dose of 35mg/kg caused a significant increase in serum urea concentration, indicative of renal damage. An increase in blood urea is associated with renal injury associated with the leakage of urea, which indicates nephrotoxicity. This observation is similar to the result of [11, 12]. Creatinine is an excretory product of nitrogen metabolism in the kidney. An increased level of creatinine in the blood is an indicator of kidney injury. In the experiment, the result shows that Cd exposure caused an elevation in serum creatinine level. One of the effects of Cd exposure to humans is a rise in creatinine concentration [32]. This observation might be due to ineffective reabsorption of creatinine and a decline in the glomerular filtration function of the kidney [33, 34, 35]. Uric acid is a product of purine nucleotide catabolism, its concentration increases in the blood of patients suffering from kidney disease [36]. The observed increase in the concentration of uric acid in the blood due to Cd exposure also confirms the nephrotoxic effect of the metal. The neuroprotective effect of trevo against cyanide toxicity was reported by [37]. This beneficial effect of trevo can be due to its multiple antioxidant phytochemicals, which reverse the toxic effect of Cd in the kidney. Some of the phytochemicals in trevo are confirmed to possess nephroprotective activities. This includes ellagic acid, lycopene, ascorbic acid, tocopherol, and carotene, extracted from green tea, grape seed, aloe vera, bacopa, and turmeric [38]. Concerning the hepatotoxic effect

of Cd, our result reveals that administration of CdCl₂ caused significant damage to the liver as observed in the high concentration of AST and ALT, with a concomitant reduction in albumin concentration. Trevo was hepatoprotective activity against Cd-induced poisoning as observed in the low serum concentration of ALT and AST, and increased albumin concentration. The increased concentration of ALT and AST is due to damage to the hepatic membrane by Cd, causing increased permeability of the enzymes to the blood, while the decrease in ALB can be due to the possibility of Cd binding to albumin as it was reported to have an affinity for some proteins [39-42]. Thus, pretreatment with trevo prevented the binding of Cd to albumin and the leakage of the enzymes from the hepatocytes. One of the confirmed mechanisms by which Cd exerts its toxicity is oxidative stress [43, 44]. In our study, acute administration of Cd at 35 mg/kg induced oxidative stress as observed in the increase in MDA concentration with a concomitant decrease in GSH, CAT, SOD, and GST in the liver and kidney of male Wistar exposed rats. This observation shows that Cd might induce renal damage by altering the redox status in the rats [45, 46]. The increased MDA concentration can be due to the generation of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), which often initiate lipid peroxidation and production of MDA [47]. MDA is one of the markers of oxidative stress, high level of MDA is often due to oxidative stress. The increased ROS and RNS overloaded the animal's antioxidant defense system and were often marked by low concentrations of GSH (nonenzymatic antioxidant), CAT and SOD (enzymatic antioxidant), and GST (catalyze the conjugation of toxic compounds with GSH for excretion from the body). GSH deradicalized the ROS and RNS, by acting as an electron donor, thereby preventing the ROS and RNS from reacting with functional biomolecules. SOD and CAT work in a coordinated manner to catalyze the conversion of superoxide anion (the most reactive radicals) to water. Thus the multiple effects of

Cd in inducing oxidative stress were confirmed in our experiment and were in support of the result. Trevo showed its rich antioxidant components as observed in the decreased concentration of MDA, increased concentration of GSH, the activity of CAT and SOD.

Conclusion. Our investigation confirmed the ability of trevo to prevent hepatic and renal damage induced by cadmium. Administering a dose of 2 ml/kg BW of trevo was able to restore the homeostasis of blood parameters, improve the antioxidant system, and maintain liver and kidney integrity. Further work can be done to investigate the protective effect of trevo on long-term exposure to cadmium.

Conflict of Interest Statement. The authors have declared that no competing interests exist. The prod-

ucts used for this research are commonly and predominantly used products in our area of research and country. There is no conflict of interest between the authors and producers of the products because we do not intend to use these products as an avenue for any litigation but the advancement of knowledge.

Authors' Contributions.

Omotayo Babatunde Ilesanmi: conceptualization, experimental design, analysis and manuscript preparation;

Ridwan Abiodun Lawal: the reviewing and submission of the final manuscript.

Acknowledgment: The authors will like to appreciate all the undergraduate project students that assisted in the completion of this project.

References:

1. *Bilen S, Bilen M, Turan V.* Relationships between cement dust emissions and soil properties. *Pol. J. Environ. Stud.* 2019;28: 3089–3098. doi: 10.15244/pjoes/92521.
2. *Naeem I, Masood N, Turan V, Iqbal M.* Prospective usage of magnesium potassium phosphate cement combined with *Bougainvillea alba* derived biochar to reduce Pb bioavailability in soil and its uptake by *Spinacia oleracea* L. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 208: 111723. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111723.
3. *Shahbaz A.K., Adnan R.P.M., Saeed R., Turan V., Iqbal M., Lewinska K., Abbas F., Saqib M., Tauqeer H.M., Iqbal M., Fatima M., Rahman M.U.* Effects of biochar and zeolite soil amendments with foliar proline spray on nickel immobilization, nutritional quality and nickel concentrations in wheat. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019; 173: 182–191. doi:10.1016/j.ecoenv.2019.02.025.
4. *Turan V.* Potential of pistachio shell biochar and dicalcium phosphate combination to reduce Pb speciation in spinach, improved soil enzymatic activities, plant nutritional quality, and antioxidant defense system. *Chemosphere.* 2020; 245: 125611. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.125611.
5. *Jiao D, Jian Q, Liu Y, Ji L.* Nephroprotective effect of wogonin against cadmium-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress-induced MAPK and NF- κ B pathway in Sprague Dawley rats. *Human and Experimental Toxicology.* 2019;9:1–10. doi:10.1177/0960327119842635.
6. *Rafati RM, Kazemi S, Moghadamnia AA.* Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J Intern Med.* 2017; 8(3): 135-145. doi:10.22088/cjim.8.3.135.
7. *Waalkes MP.* Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003; 533: 107-20. doi:10.1016/j.mrfmm.2003.07.011.
8. *Liu J, Qu W, Kadiiska MB.* Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 238: 209-14. doi:10.1016/j.taap.2009.01.029.
9. *Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M.* Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *Int J Environ Health Res.* 2014; 24: 378-99. doi:10.1080/09603123.2013.835032.
10. *Gabr SA, Alghadir AH, Ghoniem GA.* Biological activities of ginger against cadmium-induced renal toxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2019;26: 382–389. doi:10.1016/j.sjbs.2017.08.008.
11. *Bekheet SH, Awadalla EA, Salman MM, Hassan MK.* Bradykinin potentiating factor isolated from *Buthus occitanus* venom has a protective effect against cadmium induced rat liver and kidney damage. *Tissue Cell.* 2011 ;43: 337–343. doi:10.1016/j.tice.2011.07.001.
12. *Deevika B, Asha S, Taju G, Nalini T.* Cadmium acetate induced nephrotoxicity and protective role of curcumin in rats. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2012; 5(3): 186–188. Available at: https://www.researchgate.net/publication/264346472_Cadmium_acetate_induced_nephrotoxicity_and_protective_role_of_curcumin_in_rats.
13. *El-Sharaky AS, Newairy AA, Badreldeen MM, Eweda SM, Sheweita SA.* Protective role of selenium against renal toxicity induced by cadmium in rats. *Toxicology.* 2007;235: 185–193. doi: 10.1016/j.tox.2007.03.014.
14. *Ognjanovic BI, Markovic SD, Ethordevic NZ, Trbojevic IS, Stajin AS, Saicic ZS.* Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: protective role of coenzyme Q(10) and vitamin E. *Reprod. Toxicol.* 2010; 29: 191–197. doi:10.1016/j.reprotox.2009.11.009.

15. *Renugadevi J, Prabu SM.* Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2010; 62: 171–181. doi:10.1016/j.etp.2009.03.010.
16. *Akinmoladun AC, Oguntunde KO, Owolabi L, Ilesanmi OB, Ogundele JO, Olaleye MT, Akindahunsi AA.* Reversal of acetaminophen-generated oxidative stress and concomitant hepatotoxicity by a phytopharmaceutical product. *Food science and human wellness.* 2017;6: 20–27. doi:10.1016/j.fshw.2016.11.001.
17. *Ilesanmi OB, Atanu OF, Odewale TT, Adeogun E, Nnaemeka CB, Alaneme CU, Ogonye D, Ogbonna JC.* Effect of a Phytonutrient-Rich Product and Administration Time on Cyanide-Induced Cardiotoxicity. *Trop J Nat Prod Res.* 2020; 4(7):304–309. doi :10.26538/tjnpr/v4i7.9.
18. *Ilesanmi OB, Ikpesu T.* Neuromodulatory activity of trevo on cyanide-induced neurotoxicity viz neurochemical, antioxidants, cytochrome C oxidase and p53. *Advanced Traditional Medicine.* 2020. doi:10.1007/s13596-020-00450-w.
19. *Jain N.C.* *Essential of Veterinary Hematology.* Lea and Febiger, Philadelphia. 1993; p.133-168.
20. *Varshney R, Kale RK.* Effects of calmodulin antagonists on radiation-induced lipid peroxidation in microsomes. *Int J Radiat Biol.*1990;58:733–43. doi:10.1080/09553009014552121.
21. *Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB.* Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187: 195–202.
22. *Aebi H.* *Methods of Enzymatic Analysis (Second Edition).* 1974;2:673–684. doi:10.1016/B978-0-12-091302-2.50032-3.
23. *Misra HP, Fridovich I.* The univalent reduction of oxygen by reduced flavins and quinones. *J Biol Chem.* 1972;247:188–192. doi:10.1016/S0021-9258(19)45773-6.
24. *Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB.* Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.*1974; 249:7130–7139. doi:10.1016/S0021-9258(19)42083-8.
25. *Geng HX, Wang L.* Cadmium toxic effects on placental and embryonic development. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2019; 67:102–107. doi:10.1016/j.etap.2019.02.006.
26. *Daley GM, Pretorius CJ, Ungerer JP.* Lead toxicity, An Australian perspective. *Clin Biochem Rev.*2018; 39:61–98.
27. *El-Sayed YS, El-Gazzar AM, El-Nahas AF, Ashry KM.* Vitamin C modulates cadmium-induced hepatic antioxidants' gene transcripts and toxicopathic changes in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus.* *Environ Sci Pollut Res Int.*2016;23:1664–1670. doi:10.1007/s11356-015-5412-8.
28. *El-Boshy ME, Risha EF, Abdelhamid FM, Mubarak MS, Hadda TB.* Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Trace Elem. Medical. Biology.* 2015; 29:104–110. doi:10.1016/j.jtemb.2014.05.009.
29. *Wu P, Su C, Chang H, Lan A, Yang S.* The Effect of a Nutritional Supplement on Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Food and Nutrition Research.*2016;4 (2):115–120. doi:10.12691/jfnr-4-2-8.
30. *Sureshkumar D, Shamshad Begum S, Johannah NM, BaluMaliakel, Krishnakumar IM.* Toxicological evaluation of a saponin-rich standardized extract of fenugreek seeds (FenuSMARTTM): Acute, sub-chronic and genotoxicity studies. *Toxicology Reports journal.* 2018;5:1060–1068. doi:10.1016/j.toxrep.2018.10.008.
31. *Sanders AP, Mazzella MJ, Malin AJ, Hair GM, Busgang SA, Saland JM, Curtin P.* Combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic and kidney health in adolescents age 12–19 in NHANES 2009–2014. *Environ. Int.* 2019;131:104993. doi:10.1016/j.envint.2019.104993.
32. *Shatti AA.* Effects of *Origanum Majorana L* on cadmium induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in albino rats. *Saudi medical journal.*2011;32(8):797–805.
33. *Satarug S, Vesey DA, Gobe GC.* Current health risk assessment practice for dietary cadmium: data from different countries. *Food and Chemical Toxicology.* 2017;106:430–445. doi:10.1016/j.fct.2017.06.013.
34. *Ohno I.* Relationship between hyperuricemia and chronic kidney disease. *Nucleosides, Nucleotides Nucl. Acids.*2011;30:1039–1044. doi:10.1080/15257770.2011.611484.
35. *Babatunde OI, Abigail A.* Ameliorative effect of a multi-nutrient-rich product against cyanide induced hepatorenotoxicity. *Drug Discovery.*2021;15(35):51–59.
36. *Haghighipour S, Soltan R, Anjomsho A.* The protective effect of lycopene supplement against vancomycin-induced nephrotoxicity; a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Renal Inj Prev.*2020;9(4):e32. doi:10.34172/jrip.2020.32.
37. *Prabu SM, Shagirtha K, Renugadevi J.* Naringenin in combination with Vitamin C and E partially protects oxidative stress-mediated hepatic injury in cadmium-intoxicated rats. *J Nutr Sci Vitaminol.*2011;57(2):177–185. doi:10.3177/jnsv.57.177.
38. *Dkhil MA, Al-Quraishy S, Diab MM, Othman MS, Aref AM, Abdel Moneim AE.* The potential protective role of *Physalis peruviana L.* fruit in cadmi-

- um-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2014;74:98-106. doi:10.1016/j.fct.2014.09.013.
39. *Varoni MV, Pasciu V, Gadau SD, Baralla E, Serra E, Palomba D, Demontis MP.* Possible antioxidant effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on hepatic cadmium-induced oxidative stress in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017; 24(3):2946-2955. doi:10.1007/s11356-016-8050-x.
40. *Ahmed RA.* Hepatoprotective and antiapoptotic role of aged black garlic against hepatotoxicity induced by cyclophosphamide. *The Journal of Basic and Applied Zoology.*2018;79:8. doi:10.1186/s41936-018-0017-7.
41. *Sakr SA, Bayomy MF, El Morsy AM.* Rosemary extract ameliorates cadmium induced histological changes and oxidative damage in the liver of albino rat. *The Journal of Basic and Applied Zoology.*2015;71:1-9. doi:10.1016/j.jobaz.2015.01.002.
42. *Skipper A, Sims JN, Yedjou CG, Tchounwou PB.* Cadmium chloride induces DNA damage and apoptosis of human liver carcinoma cells via oxidative stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health.*2016;13:88. doi:10.3390/ijerph13010088.
43. *Chaudhary S, Iram S, Raisuddin S, Parvez S.* Manganese pretreatment attenuates cadmium induced hepatotoxicity in Swiss albino mice. *Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 29:284–288. doi:10.1016/j.jtemb.2014.06.013.
44. *El-Boshy ME, Risha EF, Abdelhamid FM, Mubarak MS, Hadda TB.* Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Trace Elem. Med. Biol.*2015;29:104-110. doi:10.1016/j.jtemb.2014.05.009.
45. *Amamou F, Nemmiche S, Meziane RK, Didi A, Yazit SA, Chabane-Sari D.* Protective effect of olive oil and colocynth oil against cadmium-induced oxidative stress in the liver of Wistar rats. *Food Chem. Toxicol.* 2015;78:177-184. doi:10.1016/j.fct.2015.01.001.
46. *Wongmekiat O, Peerapanyasut W, Kobroob A.* Catechin supplementation prevents kidney damage in rats repeatedly exposed to cadmium through mitochondrial protection. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.*2018;391(4):385-394. doi: 10.1007/s00210-018-1468-6.
47. *Ansari MA, Raish M, Ahmad A, Alkharfy KM, Ahmad SF, Attia SM, Alsaad AM, Bakheet SA.* Sinapic acid ameliorate cadmium-induced nephrotoxicity: in vivo possible involvement of oxidative stress, apoptosis, and inflammation via NF- κ B downregulation. *Environmental toxicology and pharmacology.* 2017Apr 1;51:100-7. doi:10.1016/j.etap.2017.02.014.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Original Papers

T. Mazur, N. Demikhova, T. Rudenko, A. Yurchenko, O. Yezhova, S. Bokova, A. Demikhov

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05

Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

Sumy State University

Citation:

Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, Demikhov A. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.

Abstract. *Chronic inflammation, atherosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, and vascular damage play a crucial role in the progression of chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). However, specific biomarkers that can determine the progression of diabetic kidney disease, including patients with minimal albuminuria, remain undefined.*

The present study aimed to determine markers of chronic inflammation as indicators of CKD progression in patients with type 2 DM.

Methods. *45 patients with type 2 DM and stage 1-3 CKD were involved in this cross-sectional observational study. Analysis of cellular mechanisms of CKD progression was performed on the concentrations of endothelin-1 (ET-1), fibronectin (FN), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1), and monocyte chemoattractant protein (MCP) -1 in the serum.*

Results. *In patients with type 2 DM, an increasing trend in the majority of endothelial and proinflammatory mediators was found according to the CKD stages despite normal albuminuria.*

Conclusions. *Concentrations of TNF- α , ET, TGF- β 1 and MCP-1 can be used to assess the progression of CKD in patients with type 2 DM with normal albuminuria. Further researches are needed to determine early indicators of diabetic kidney disease progression.*

Article history:

Received September 19, 2021

Received in revised form

October 15, 2021

Accepted October 17, 2021

Key words: *chronic kidney disease, diabetes mellitus, proinflammatory markers, endothelial status, indicators of progression.*

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

© T. Mazur, N. Demikhova, T. Rudenko, A. Yurchenko, O. Yezhova, S. Bokova, A. Demikhov, 2021. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Nadiia Demikhova: n.demyhova@sumdu.edu.ua



© Мазур Т.С., Деміхова Н.В., Руденко Т.М., Юрченко А.В., Єжова О.О., Бокова С.І., Деміхов А.А., 2021
УДК 616.61-002.1:616.379-008.64]-085

Мазур Т.С., Деміхова Н.В., Руденко Т.М., Юрченко А.В., Єжова О.О., Бокова С.І., Деміхов А.А.

Хронічне запалення та прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет II типу

Сумський державний університет МОН України

Резюме. Хронічне запалення, атеросклероз, тубулоінтерстиціальний фіброз та ураження судин відіграють ключову роль у патофізіології прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) II типу та мінімальною альбумінурією. Тим не менш, специфічні біомаркери, які визначають прогресування діабетичної хвороби нирок, включаючи пацієнтів з мінімальною альбумінурією, залишаються не визначеними.

Метою роботи було визначення маркерів хронічного запалення як індикаторів прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу.

Методи. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 45 пацієнтів з ЦД II типу та ХХН I-III стадій. Аналіз клітинних механізмів прогресування ХХН виконано за показниками вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), фібронектину (ФН), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1), моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) у сироватці крові.

Результати. У хворих на ЦД II типу підвищення більшості показників стану ендотелію та прозапальних медіаторів діагностується вже на ранніх стадіях ХХН за нормального рівня альбумінурії.

Висновки. Концентрації TNF- α , ЕТ, TGF- β 1 і MCP-1 можна використовувати для оцінки прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД II типу з нормальною альбумінурією. Подальші дослідження необхідні для визначення ранніх індикаторів прогресування діабетичної хвороби нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, прозапальні маркери, стан ендотелію, індикатори прогресування.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) та хронічна хвороба нирок (ХХН) стоять поруч у переліку найактуальніших проблем сучасної медицини, займаючи за темпами приросту серед основних причин смерті друге та третє місця [1]. Поширеність ЦД за останнє десятиліття зросла до масштабів епідемії [2-10]. Крім того, сьогодні ЦД визначений як один із головних факторів обтяження перебігу та підвищення ризику смертності у пацієнтів, інфікованих COVID-19 [11].

Відповідно до оцінки Міжнародної федерації діабету, число хворих на ЦД у всьому світі в 2019 році склало 463 000 000, при цьому у 91 % пацієнтів діагностували цукровий діабет 2 типу (ЦД-II типу). За прогнозами науковців, до 2045 року на ЦД будуть хворіти 700 000 000 осіб, що становить приблизно 10% населення планети [12-15]. В Україні офіційно зареєстровано понад 1,2 млн хворих на ЦД [16], а щорічний приріст поширеності ЦД в Україні складає близько 4,4% [17]. Особливо несприятливою є тенденція до невпинного зростання поширеності ЦД серед дитячого населення - від 8,6 на 10 тис. дитячого населення у 2005 р. до 13,14 на 10 тис. дитячого населення у 2019 р. [18-20].

Небезпека ЦД 2 типу полягає в розвитку ускладнень, серед яких особливе значення мають ураження нирок [21, 22]. У розвитку і прогресуванні діабетичної хвороби нирок (ДХН) основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, рівень протеїнурії, ожиріння та артеріальна гіпертензія [23-30]. ХХН у пацієнтів з ЦД може бути наслідком численних супутніх не-діабетичних захворювань нирок, а саме – макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту через токсичний вплив лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечової системи, тощо [1, 31-35]. ХХН є стадійним процесом, який ініціюється впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, що приймають участь у прогресуванні ренального пошкодження з формуванням нефросклерозу [36, 37]. Слід зазначити, що близько у 47% хворих на ЦД 2 типу ХХН є не діагностованою [38, 39].

Сучасні дослідження демонструють хронічне запалення як основний, патогенетичний механізм прогресування ХХН загалом та ДХН, зокрема [23, 40, 41]. Тим не менш, специфічні біомаркери, які визначають прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу, включаючи пацієнтів з мінімальною альбумінурією, залишаються не визначеними.

Метою нашої роботи було визначення маркерів хронічного запалення як індикаторів прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу.

Матеріали та методи дослідження. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 45 пацієнтів з ЦД II типу, серед яких ХХН I ст діагностовано у 15 пацієнтів, ХХН II ст – у 16 та

Деміхова Надія Володимирівна
n.demyhova@med.sumdu.edu.ua

ХХН III ст – у 14 пацієнтів. Робота виконана з дотриманням правил безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.). Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Аналіз клітинних механізмів прогресування ХХН виконано за показниками вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), фібронектину (ФН), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1), моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) у сироватці кро-

ві. Дослідження проводили на аналізаторі STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США) з використанням наборів реагентів “RayBio” виробництва “RayBiotech” (США) відповідно до протоколу виробника.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) і «STATISTICA» 7.0 («Statsoft», США) з використанням параметричних методів оцінки отриманих даних. Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за t-критерієм Стьюдента (вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$). Дані представлено як середнє (М) та середнє квадратичне відхилення (SD) [42-44].

Результати. Клініко-лабораторну характеристику включених у дослідження пацієнтів продемонстровано у таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показник	Хворі на цукровий діабет II типу		
	ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
Вік, роки	58,3 ± 0,2	56,8 ± 0,4	59,4 ± 0,9
Чоловіча стать, n (%)	7 (46,7)	10 (62,5)	8 (57,1)
Тривалість ЦД, роки	8,9 ± 2,1	9,7 ± 1,8	9,5 ± 1,6
Систолічний артеріальний тиск (мм рт ст)	144,0 ± 22	148,0 ± 26	147,0 ± 19,6
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт ст)	85,0 ± 7,0	103,0 ± 11,6	103,0 ± 11
Гемоглобін, г/л	135,3 ± 15,04	116,4 ± 24,3	109,1 ± 18,1
Вміст сечовини у крові, ммоль/л	7,1 ± 0,5	9,6 ± 1,2	14,7 ± 1,4
Добовий діурез, л/добу	1,95 ± 0,2	1,35 ± 0,24	1,52 ± 0,21
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	98,5 ± 3,2	79,6 ± 2,6	48,2 ± 2,6

Екскреція альбуміну й β_2 -МГ з сечею та концентрація β_2 -МГ у крові були статистично значущо вищими у пацієнтів з ХХН III у порівнянні з ХХН I та II стадій (табл. 2).

Таблиця 2

Альбумінурія та концентрації β_2 -МГ у крові та сечі хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу			p
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)	
Екскреція β_2 -МГ, мкг/мл	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,29 ± 0,04	0,61 ± 0,06	0,03
Вміст β_2 -МГ у крові, мкг/мл	1,44 ± 0,05	2,12 ± 0,22	3,13 ± 0,31	4,92 ± 0,46	0,05
Альбумінурія, мг/д	28,7 ± 15,0	90,0 ± 27,0	134,4 ± 37,6	148,4 ± 91,2	0,01

Вміст ET-1 у сироватці крові, в середньому становив $35,9 \pm 4,2$ пг/мл та 1,6-2,0 разів перевищував показники референтних значень (табл. 3).

Таблиця 3

Показники стану ендотелію у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники стану ендотелію	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу		
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
ET-1, пг/мл	$24,2 \pm 1,6$	$31,2 \pm 2,0$	$37,5 \pm 2,1$ а	$44,3 \pm 3,4$ а, б
ФН, пг/мл	$284,3 \pm 23,2$	$278,0 \pm 17,0$	$256,8 \pm 21,2$	$310,2 \pm 26,5$
ET/ФН, од.	$0,08 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$ а	$0,14 \pm 0,01$

Примітка: а – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні $p < 0,05$; б – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні $p < 0,05$

Концентрація ФН у сироватці крові хворим на ЦД II типу становила $259,6 \pm 17,9$ пг/мл, що практично відповідало референтним значенням групи контролю. Однак, виявлено, що на II стадії ХХН хворі характеризувалися тенденцією до зниження рівня ФН, а на III стадії ХХН відновленням референтного рівня (див. табл. 3).

Співвідношення ET/ФН коливалось у межах від $0,11 \pm 0,01$ од. до $0,14 \pm 0,01$ од. та достовірно перевищувало референтні значення групи контролю (див. табл. 3). На рис.1 представлені вище зазначені показники, стандартизовані за рівнями референтних значень.

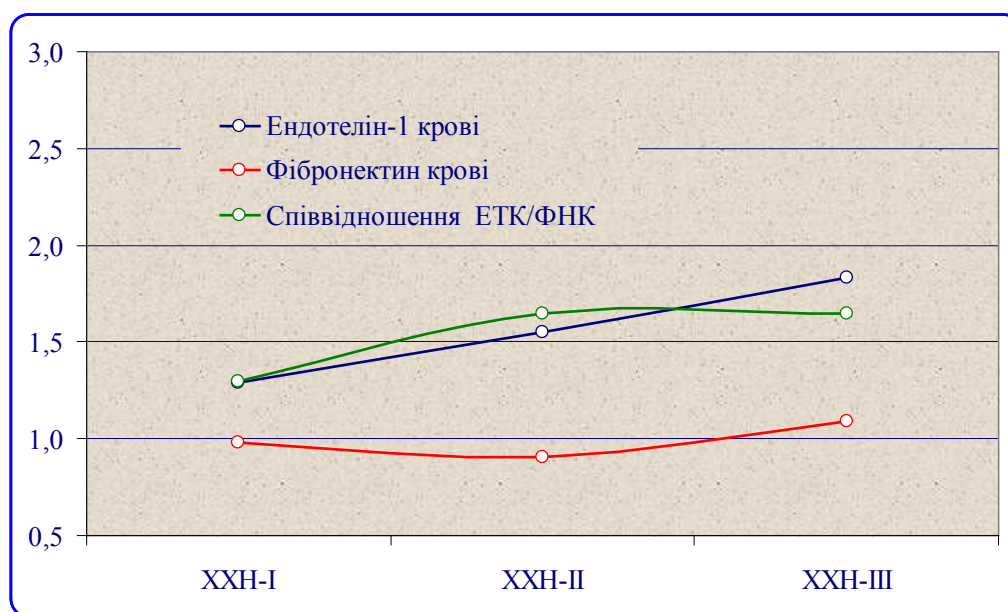


Рис. 1. Стандартизовані (рівнями референтних значень) показники стану ендотелію у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН.

Як можна дійти висновку з динамічних моделей зміни індексних показників стану ендотелію, має місце відносно підвищення рівня ET при одночасному зменшенні вмісту ФН у пацієнтів з ХХН II, що може бути використано для клінічного моніторингу ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД II типу.

Аналіз концентрації прозапальних медіаторів визначив, що на етапах прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу, найбільш виразними змінами характеризувався показник співвідношення TGF- β /MCP-1, який стрімко зростає вже за ХХН II за рахунок підвищення вмісту TGF- β 1 на тлі одночасного зниження вмісту MCP-1 (табл. 4).

Таблиця 4

Медіатори запалення та їх співвідношення у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники та референтні Значення	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу		
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
TNF- α , пг/мл	42,3 \pm 2,1	48,3 \pm 2,2	37,1 \pm 3,4 ^a	46,7 \pm 3,1 ^б
TGF- β 1, пг/мл	56,0 \pm 4,3	232,4 \pm 4,7	320,5 \pm 6,3 ^a	277,7 \pm 4,8 ^{a,б}
MCP-1, пг/мл	144,6 \pm 4,8	138,5 \pm 4,7	92,3 \pm 3,1 ^a	158,6 \pm 8,7 ^{a,б}
TNF- α /TGF- β	0,75 \pm 0,05	0,21 \pm 0,03	0,11 \pm 0,01 ^a	0,17 \pm 0,02 ^б
TNF- α /MCP-1	0,29 \pm 0,01	0,35 \pm 0,01	0,40 \pm 0,02 ^a	0,29 \pm 0,01 ^{a,б}
TGF- β /MCP-1	0,38 \pm 0,02	1,68 \pm 0,12	3,48 \pm 0,23 ^a	1,74 \pm 0,16 ^б

Примітка: ^a – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні $p < 0,05$; ^б – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні $p < 0,05$

Дещо іншою закономірністю характеризувалися зміни вмісту TNF- α : даний цитокін знижувався за ХХН II та підвищувався за ХХН III, при цьому, на II стадії він сягав рівня нижче референтного, а на третій достовірно зростав, що на нашу думку є компенсаторним проявом стану прозапальної відповіді.

Дещо менш інформативними, ніж TGF- β 1 та TNF- α , виявилися зміни вмісту MCP-1 (див. табл. 4): у хворих на ХХН I його рівень зменшувався порівняно з референтними значеннями, а на третій стадії ХХН різко зростав, перевищуючи і референтні значення і значення показників інших груп, що

може свідчити про перебудову клітинних механізмів розвитку ХХН та слугує індикатором її прогресування і одним із діагностичних критеріїв прогресування на ранніх стадіях ХХН.

Вивчення показників співвідношення між вмістом TNF- α , TGF- β 1 та MCP-1 виявило, що ці індекси були нестабільними та визначалися стадією ХХН, при цьому зазначимо, що найбільш вираженими змінами характеризувалось співвідношення TNF- α /MCP-1, тоді як співвідношення TNF- α /TGF- β на всіх стадіях ХХН було статистично значущо нижчим у порівнянні з контролем ($p < 0,01$) (рис. 2).

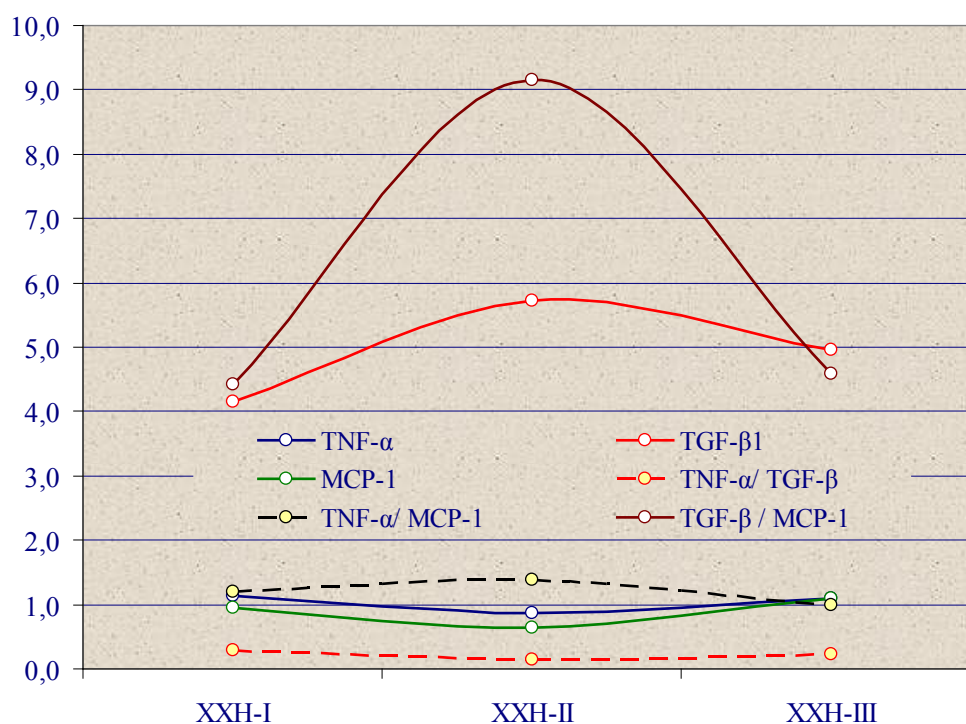


Рис. 2. Стандартизовані (рівнями референтних значень) показники цитокінового профілю хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН.

Обговорення. Значна розповсюдженість та тяжкі наслідки ХХН зумовлюють інтерес науковців до дослідження біомаркерів та молекулярних механізмів ураження нирок у хворих на ЦД II типу [45]. Зокрема, своєчасне визначення біомаркерів ураження нирок може покращити стратифікацію ризику виникнення або прогресування ДХН у даної когорти пацієнтів. Відомо, що ЦД II типу асоціюється із хронічним запаленням [46]. Запальна реакція являє собою складний механізм у який залучено безліч клітин і молекул, де власне цитокіни і забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді [47]. Саме особливості хронічної запальної реакції, ймовірно, визначають перебіг ЦД II типу та швидкість прогресування ХХН у даної когорти пацієнтів. Результати наших досліджень продемонстрували, що у хворих на ЦД II типу підвищення вмісту прозапальних медіаторів та ендотеліальна дисфункція спостерігаються вже на ранніх стадіях ХХН, навіть за нормального рівня альбумінурії.

Ендотеліальна дисфункція є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу ХХН у пацієнтів із ЦД II типу [47-49]. Внаслідок гіперглікемії відбувається глікозилювання протеїнів у результаті чого утворюються інтермедіати, що беруть участь у серії повільних хімічних реакцій, і утворюються кінцеві продукти глікозилювання під впливом яких у ниркових клубочках пори базальної мембрани збільшуються, клубочкова проникність підсилюється [48, 49]. Під впливом довготривалої гіперглікемії підвищується секреція ET-1, який здійснює сильну і довготривалу вазоконстрикцію, що призводить до підвищення периферійного опору, зниження ниркового кровотоку та ШКФ [48, 49].

Щодо підвищення вмісту прозапальних медіаторів, то максимальних змін у нашому дослідженні зазнав рівень TGF- β 1, який значно підвищувався вже за ХХН II. TGF- β 1 є поліфункціональним цитокіном і належить до найбільш перспективних молекулярних маркерів, оскільки він залучений як у регуляцію процесів клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу, так і у внутрішньоклітинні процеси [50]. Дослідження Т.С. Цимбал також продемонстрували, що концентрація TGF- β 1 у сироватці крові хворих залежала від стадії діабетичної нефропатії і зростала з прогресуванням цього ускладнення [51].

Є дані, що у хворих на ХХН I-II стадій вміст медіаторів запалення у крові залишається у межах референтних значень та починають підвищуватись зі зниженням ШКФ, досягаючи максимальних значень за розвитку термінальної стадії ХХН [23, 41, 52]. Розвиток альбумінурії вважається початковим явищем ДХН, але приблизно у 10–30% пацієнтів з мінімальною альбумінурією вже спостерігається зниження функції нирок [52]. Крім того, показано, що хронічне запалення, атеросклероз, тубулоінтерстиціальний фіброз та ураження судин відіграють ключову роль у патофізіології прогресування ХХН у пацієнтів з ДХН та мінімальною альбумінурією [52, 53].

Висновки. Прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу характеризується системою клітинних взаємозв'язків, які можуть бути використані для діагностики ДХН вже на ранніх стадіях ХХН. Концентрації TNF- α , ET, TGF- β 1 і MCP-1 можна використовувати для оцінки прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД II типу з нормальною альбумінурією. Подальші дослідження необхідні для визначення ранніх індикаторів прогресування діабетичної хвороби нирок.

Література (References):

1. *Fomina, A. P.* (2017). Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, children: certain issues. *Ukr J Nephrol Dial.* 2017;1(53):58-69. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.09.
2. *Degen AS, Krynytska IY, Kamyshnyi AM.* Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- α non-selective blockers. *Endocr Regul.* 2020;54(3):160-171. doi: 10.2478/enr-2020-0019.
3. *Topchii I, Shcherban T, Galchinska V, Semenyukh P, Savicheva K.* The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state. *Ukr J Nephrol and Dial* 2019;1(61):13-19. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.02.
4. *Kritsak M, Konovalenko S, Stechyshyn I, Pavliuk B.* Biotechnological methods of local treatment of infected wounds in diabetes mellitus in an experiment. *Pharmacologyonline.* 2021;2:97-104.
5. *Pavliuk B, Stechyshyn I, Kramar S, Chubka M, Hroshovyi T.* Therapeutic efficacy of the developed gel "Xeliogel" on a burn wound model in rats. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(287):331-334.
6. *De Leeuw TG, Mangiarini L, Lundin R et al.* Gabapentin as add-on to morphine for severe neuropathic or mixed pain in children from age 3 months to 18 years - Evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a new gabapentin liquid formulation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):49. doi: 10.1186/s13063-018-3169-3.
7. *Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O et al.* The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2019; 26(3):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.

8. *Chernatska O, Demikhova N, Rudenko T et al.* Assessment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Azerbaijan Medical Journal.* 2019;1:95-99.
9. *Chernatska O, Demikhova N.* Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Medical News.* 2018;11(284):47-51.
10. *Barchan GS, Cherkashyna LV, Shklyar AS, et al.* Immune disorders in recurrent respiratory infections on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Azerbaijan Med J.* 2020;1:10-16. doi: 10.34921/amj.2020.27.15.002.
11. *Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O.* Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International Journal of Hypertension.* 2020; Article ID 8019360. doi:10.1155/2020/8019360.
12. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019.* International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
13. *Marushchak M, Krynytska I.* Insulin Receptor Substrate 1 Gene And glucose Metabolism Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus with Comorbidities. *Ethiop J Health Sci.* 2021;31(5):1001-1010. doi: 10.4314/ejhs.v31i5.
14. *Posokhova K, Stechyshyn I, Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Klishch I.* Comparative study of the effect of various forms of quercetin on experimental diabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2018;25(4):383-388. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0046.
15. *Teslyk T, Yarmolenko O, Bumeister V et al.* The remodeling of lungs under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases* 27(1): 45-49, 2020. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
16. *Savka II, Savka TB.* Mechanisms of Macro-, Micro- and Ultramicroscopic Transformation of Bodies in Type 2 Diabetes. *Ukr. ž. med. biol. sportu.* 2020; 5(2):36-42. doi: 10.26693/jmbs05.02.036.
17. *Vons LZ, Martynyuk LP, Vodvud VK.* Dynamics of indicators apoptosis white blood cells of patients having diabetes type 2 and chronic kidney disease. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2016;4:32-35. doi: 10.11603/1811-2471.2016.v0.i4.7072.
18. *Zelinska NB, Grishchenko KV, Globa EV.* Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents in the world and in Ukraine. *Ukr J Pediatric Endocrin.* 2021;1:416. doi: 10.30978/UJPE2021-1-4.
19. *Loboda A, Smiyan O, Popov S, Petrashenko V, Zaitsev I, Redko O, et al.* Child health care system in Ukraine. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(Suppl 1):98-104. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.82997.
20. *Shkatula Y.V., Badion Y.O., Tkachenko Y.A. et al.* Epidemiology of injuries in children resulting from a fall from a height. *Azerbaijan Medical Journal.* 2021; 2:113-119. doi: 10.34921/amj.2021.2.017.
21. *Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska I, Chornomydz I.* The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. *Georgian Med News.* 2017;(270):125-130.
22. *Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H.* Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A. *Georgian Med News.* 2017;(267):43-48.
23. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Driianska V.* Crosstalk between proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021;3(71):19-27. doi:10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03.
24. *Yarmolenko O., Bumeister V., Demikhova N. et al.* The effect of alloxan-induced hyperglycemia on the myocardium of experimental animals. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2020; 27(2):80–84. doi: 10.46389/rjd-2020-1014.
25. *Shuliarenko LV.* Khronichna diabetychna khvoroba nyrok: suchasnyi pohliad na problemu. *Endokrynolohiia.* 2013;18(1):73-82. [In Ukrainian].
26. *Demikhov O, Dehtyarova I, Rud O, et al.* Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh J Med Sci.* 2020;19(4): 722-729. doi: 10.3329/bjms.v19i4.46632.
27. *Demikhova N, Sukhonos V, Vynnychenko L, et al.* Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension. *Georgian Med News.* 2013; 215: 51-55. [In Russian].
28. *Popov S, Demikhova N, Melekhovets O et al.* Application of “reytoil” in prevention of atherosclerosis in diabetes patients. *Likars'ka sprava.* 2012;8:119-126. [In Ukrainian].
29. *Marushchak M, Krynytska I, Milevska L, Miz A, Mialiuk O.* The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2017;16(2): 252-258. doi: 10.3329/bjms.v16i2.31280.
30. *Marushchak M, Krynytska I, Mazur L, Klishch I, Gabor G, Antonyshyn.* The Relationship between Experimental Alimentary Obesity and Hard Tooth Tissues Mineralization. *Jordan Medical Journal.* 2017;51(1): 25-33. doi: 10.12816/0039753.
31. *Didushko OM.* Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern opportunities for antihyperglycemic therapy. *The Practitioner.* 2020;3-4:21-25.

32. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*. 2020. Article ID: 2315607. doi: 10.1155/2020/2315607.
33. Gaiseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN, Rudenko Mlu, Lavrenchuk OV, Stepanova NM, et al. Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava*. 2013 Sep;(6):32-7. [In Russian].
34. Korol L, Mygal Y, Stepanova N. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukrainian Biochem J*. 2017; 89(2): 99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
35. Lundin U, Weinberger KM. Towards Metabolic Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of CKD. *Advances in Nephropathy*. In: *Advances in Nephropathy* (Eds Thomas Rath) 2018; 19-61. doi: 10.5772/intechopen.80335.
36. Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
37. Хиць А.Р. Хронічна хвороба нирок та цукровий діабет: менеджмент пацієнтів у світлі останнього гайдлайну KDIGO 2020 р. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2021. Available from : <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/06/Strygak.pdf?upload=>
38. Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.L., DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One*. 2014; 9(11): e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535.
39. Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.
40. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
41. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage v d st.: a cohort study. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;72(2):95-103. doi:10.21856/j-PEP.2020.2.12.
42. Cherkashyna L, Konoval N, Shklyar A et al. Study of structural and biochemical changes in the muscular tissue of the oesophagus for solving the problem of diagnosing the prescription of death coming. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(283):42-44.
43. Demikhova NV, Smiianov VA, Prikhodko OA, et al. Information and telecommunication technologies and problem-based learning (PBL) in the formation of competitive competence in medical masters of Sumy state university. *Azerbaijan Med J*. 2016;2: 95-101.
44. Sysoyeva L, Bielova I, Ryabushka L, et al. Determinants of management of central bank to provide the economic growth: An application of structural equation modeling. *Estudios de Economia Aplicada*. 2021;39(5). doi: 10.25115/eea.v39i5.4803.
45. Voloshchuk N, Konjuch S, Melnyk A, Denysiuk O. The influence of genistein, resveratrol and quercetin on functional state of kidney in rats with experimental chronic kidney disease. Connection with hydrogen sulfide system. *Modern Science – Modern v da*. 2020;2: 82-93.
46. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, Kapelle LJ, de Borst GJ, Visseren FLJ, Westerink J; SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:220. doi: 10.1186/s12933-021-01409-0.
47. Ostrovskyy M, Korzh N Systemic inflammatory markers and overweight in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease with iii degree of bronchial obstruction. *Asthma and Allergy*, 2019;2: 10-16. [In Ukrainian].
48. Piliponova VV, Slobodanyk VA The role of kidneys endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases and their complications (Review of literature). *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;3:32–39. [In Ukrainian]. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10503.
49. Krynytska I, Marushchak M. The indices of nitrogen (II) oxide system in experimental hepatopulmonary syndrome. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2018;90(5):91-97. doi: 10.15407/ubj90.05.091.
50. Kuzmenko EV, Kulinich GV, Sorochan PP, Savchenko AS. Role of transforming growth factor TGF- 1 in pathogenesis of malignant neoplasms. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2015;XXIII (PUB. 1): 30-34. [In Russian].
51. Tsybal TS. Features of the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy (literature review and own data). *Endocrinology*. 2013; 18(4): 63-70. [In Ukrainian].
52. Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2021;9(2):182. doi: 10.3390/biomedicines9020182.
53. Furuya F, Ishii T, Kitamura K. Chronic Inflammation and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2019;198:33-39. doi: 10.1159/000496526.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

Meral Meşe, Ergün Parmaksiz

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.06

Malignancies in renal transplant recipients: A retrospective single-center descriptive study

University of Health Sciences, Kartal Dr Lütü Kirdar Training Hospital, Istanbul, Turkey

Citation:

Meşe M, Parmaksiz E. Malignancies in renal transplant recipients: A retrospective single-center descriptive study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):44-52. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.06.

Abstract. *The risk of malignancy development in kidney transplant recipients (KTRs) is 2-3 times higher than in the general population. This picture, which emerged with chronic immunosuppressive use, has become more prominent in recent years as the ongoing cause of death in this population. This study aims to determine the common features of KTRs with malignancy in follow-up under a single-center experience. Thus, it is to save time by correctly determining our focus points in patient follow-up.*

Methods. *The files of 403 patients who underwent kidney transplantation between 2005 and 2020 in our hospital were reviewed retrospectively. The clinical findings at admission were age, gender, primary disease, use of cyclophosphamide before transplant, duration of dialysis, number of human leukocyte antigen mismatch, transplantation time, previous rejection, the existence of associated viral infections, comorbid diseases, used induction therapy, maintenance immunosuppressive therapy, allograft survival, recipient survival, malignancy development time after transplantation, serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR) and presence of proteinuria and hematuria. Using these data, we retrospectively analyzed the incidence and types of malignancies in KTRs.*

Results. *During the follow-up period, 22 cancer cases have been developed. The median age of the patient was 60 years (IQR 45-64.3) and patients were mostly male (77.3%). The median follow-up period was 111.5 months (IQR 76.3-128.3). The median duration of dialysis was 54 months (IQR 11.5-78). The etiology of primary kidney disease in most KTRs recipients was unknown. The percentage of patients with mismatch 3 and above 3 was 86.3%. While the majority of patients received anti-thymocyte globulin (86.4%) as induction therapy, maintenance therapy was mostly tacrolimus + mycophenolate mofetil + prednisolone (86.4%). The median time from transplantation to the initial malignancy was 17.5 months (IQR 5-61.3). The most common initial malignancy was skin cancer (22.7%), followed by renal cell carcinoma originating from the native kidney (18.2%).*

Conclusion. *Renal transplantation is the most favorable renal replacement therapy. Malignancies are now among the important causes of death in KTRs and these patients have a higher risk of developing cancer than the general population. Therefore, screening for cancer at certain intervals, especially in long-term and elderly recipients after transplantation, will positively affect the survival of the patient and functional renal graft.*

Key words: renal transplantation, renal transplant recipients, malignancy, risk, mortality.

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

© Meşe M., Parmaksiz E., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ergün Parmaksiz: dregrnprmkisz@hotmail.com

Article history:

Received April 08, 2021

Received in revised form

May 27, 2021

Accepted June 03, 2021



© Меше М., Пармаксиз Е., 2021

УДК: 616.61-089.843:616.61-006

Мерал Меше, Ергюн Пармаксиз

Злоякісні новоутворення у реципієнтів трансплантованої нирки: ретроспективне одноцентрове описове дослідження

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

Резюме. Ризик розвитку злоякісного новоутворення у реципієнтів трансплантованої нирки (РТН) є у 2-3 рази вищим, ніж у загальній популяції, що обумовлено постійним застосуванням імуносупресивних засобів та є частою причиною смерті в цій популяції. Це дослідження має на меті визначити загальні клінічні риси РТН зі злоякісними новоутвореннями, що дозволить заощадити час, правильно визначаючи точки фокусування під час спостереження за пацієнтами.

Методи. Ретроспективно було проаналізовано медичну документацію 403 пацієнтів, яким була проведена трансплантація нирки в період з 2005 по 2020 роки. Точками інтересу були вік, стать, первинне захворювання, застосування циклофосфаміду перед трансплантацією, тривалість діалізу, кількість невідповідності антигену лейкоцитів людини, час трансплантації, попереднє відторгнення, наявність супутніх вірусних інфекцій, супутні захворювання, використана індукційна терапія, підтримуюча імуносупресивна терапія, виживання алотрансплантата, виживання реципієнта, час розвитку злоякісного новоутворення після трансплантації, сироватковий креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і наявність протеїнурії та гематурії. Використовуючи ці дані, ми ретроспективно проаналізували частоту та типи злоякісних новоутворень у КТР.

Результати. За період спостереження було виявлено 22 випадки злоякісного новоутворення. Середній вік пацієнтів становив 60 років (IQR 45-64,3), пацієнти переважно були чоловіками (77,3%). Середній період спостереження становив 111,5 місяців (IQR 76,3-128,3). Середня тривалість діалізу склала 54 місяці (IQR 11,5-78). Етіологія первинного захворювання нирок у більшості реципієнтів КТР була невідома. У той час як більшість пацієнтів отримували антитимоцитарний глобулін (86,4 %) як індукційну терапію, підтримуюча терапія була переважно такролімус + мікофенолат мофетил + преднізолон (86,4 %). Середній час від трансплантації до утворення злоякісної пухлини становив 17,5 місяців (IQR 5-61,3). Найпоширенішими злоякісними новоутвореннями були рак шкіри (22,7%) та нирково-клітинна карцинома, що походить від нативної нирки (18,2%).

Висновок. Злоякісні новоутворення на сьогодні є однією з важливих причин смерті у РТН. Онкологічний скринінг через певні проміжки часу, особливо у довгострокових реципієнтів та реципієнтів літнього віку позитивно вплине на виживання пацієнта та функціонування ниркового трансплантата.

Ключові слова: трансплантація нирки, реципієнт, злоякісні новоутворення, ризик, смертність.

Introduction. Kidney transplantation is a modality of kidney replacement therapy with the longest survival and the best quality of life in patients with end-stage renal disease (ESRD). Worldwide, the number of organ transplantation has increased from 19,864 in the year 2000 to 102,664 in 2017, and kidney and liver transplantation account for about 90% of total transplantations [1, 2]. As a result, an increased risk of a wide variety of cancers associated with solid organ transplantation has been observed. The most comprehensive data comes from a cohort study that analyzed the prevalence of malignancy in more than 175,000 solid organ transplant recipients between 1987 and 2008. The most common organs transplanted in-

cluded the kidney, liver, heart, and lung (in 58, 22, 10, and 4 percent of cases, respectively) [3]. With the advancement of transplantation surgical techniques and the development of potent immunosuppressive agents such as calcineurin inhibitors (CNIs) for maintenance therapy after transplantation, the life expectancy of patients was prolonged and the percentage of long-term functioning kidney grafts increased. However, kidney transplant recipients have suffered from significant complications, particularly cardiovascular disease and cancer [4].

The cumulative incidence of solid organ cancers after kidney transplantation increases 4-5% after the first 5 years, 10% after 10 years, and more than 25% after 20 years [5, 6, 7]. Compared with the general population the European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) registry showed that the standardized mortality ratio (SMR) for cancer was 1.7 (95% CI 1.6-1.8) among 44,540 transplant recipients. In addition, in the ERA-EDTA cohort, transplant recipients aged 20-29 years had the lowest rate of cancer mortality at 0.5 deaths per

Ergün Parmaksız
drergnprmksz@hotmail.com

1,000 patient-years, which increased progressively to 25.6 deaths per 1,000 patient-years in recipients aged >80 [8].

Analysis of all cancers found that the average age at diagnosis was 40 years and the average delay was approximately three to five years after transplantation [9-11]. Kaposi sarcoma is 300-fold among kidney transplant recipients, non-melanoma skin cancers 2-40 fold, lip cancer 10 fold compared to the general population. It has been reported that cancers with viral oncogenesis as a proposed pathogenic mechanism such as post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) are 4-16 times more common [3, 5, 6, 12-14]. Incidence, mortality and risk factors for posttransplant malignancy (PTM), show significant ethnic and geographical differences. Non-melanoma skin cancer (NMSC) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) are the most common PTMs in the United States and Europe [3, 6, 13, 15]. In contrast, stomach and kidney cancers are commonly reported PTMs in Asian countries [16-18]. In a retrospective cohort study by Jeong S et al. comprehensive information on PTMs in East Asia was provided using a national population-based database. A total of 9915 kidney recipients between 2003 and 2016 were included. During this period, 598 cases (6.0%) of de novo PTMs occurred. The most common PTM was thyroid cancer (14.2%), followed by colorectal (11.2%), kidney (10.7%), and stomach cancers (8.9%). The standardized incidence ratio for all-site cancer was 3.9. The risks of Kaposi sarcoma and kidney cancer were more than 10 times those of the general population (13.5%), NHL (12.4%), stomach cancer (9.0%), and colorectal cancer (7.9%). In this study, while advanced age and graft dysfunction were correlated with the risk of development of PTM the geographical difference in the frequency percentage of the cancer type was also noted [19]. In a nested case-control study of 12,805 KTRs, Van de Wetering et al reported that 56% of all deaths in patients with a functioning renal graft were due to malignancy [20].

The reasons for the higher rate of cancer mortality in kidney transplantation compared to the general population may be due to differences in tumor biology due to immunosuppression, accompanying comorbid diseases, and the time of clinical onset [7, 21]. Secondary malignancies that develop in transplant recipients have been attributed to several factors including sun exposure, concurrent viral infection, pre-transplant dialysis, notably the extent and duration of immunosuppressive therapy. At least four viruses may be cocarcinogenic in transplanted patients, including Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 8 (HHV-8), human papillomavirus (HPV), and the Merkel cell polyomavirus (MCV). In rare cases, malignancy has been transplanted from the donor but can cause metastatic cancer in the immunocompromised transplant recipient. The risk of inadvertently transplanting malignant cells appears to depend on the type and extent of the donor's cancer [22].

Consequently, it has not been clearly proven that a particular immunosuppressive regimen increases or decreases risk. In fact, cancer risk is more related to the dose and duration of the medication regimen. In addition to the immunosuppressive drugs used, other risk factors we should pay attention to such as age, history of smoking, underlying kidney disease and history of prior cancers [15, 23, 24, 25]. De novo malignancies in transplant recipients have an aggressive course and higher mortality rate compared to the general population. Although treatment and follow-up strategies are largely based on general population data, the more accurate approach is to personalize each recipient according to current risk factors [26]. Therefore, periodic cancer screening and prophylactic measures are essential in the transplant patient to prevent and detect malignancies. The American Transplantation Association Clinical Practice Guidelines Committee has published recommended guidelines for cancer screening in kidney transplant patients [27]. The approach to PTM begins with general preventive measures. First, excessive immunosuppression or repeated exposure to antilymphocyte drugs should be avoided and careful screening of the patient and donor should be done prior to transplantation to help detect malignancy.

If malignancy is detected, immunosuppressive therapy may need to be reduced, changed, or even discontinued. Here the priority is the life of the patient, the graft can be sacrificed. For patients with pre-existing tumors, the recommendations that determine the probability of recurrence according to the tumor type are followed and alternative treatment approaches are determined with the approval of the oncologist. This group of patients should be followed more closely. However, any changes in immunosuppressive regimens should be prepared for the risk of allograft rejection or impaired renal function. Although there are rules accepted in the general population, the risk of cancer in this group of patients should always be evaluated with a personalized approach, taking into account the concurrent comorbidities [13, 15, 23-25].

Subjects and Methods. The files of 403 patients who underwent kidney transplantation between 2005 and 2020 in our hospital were reviewed retrospectively. After exclusion of the patients with graft removal (n=4) and who died (n=9) in this period, the study population was comprised of 390 KTRs. The following data at admission and follow-up including clinical and laboratory findings were obtained from medical records. The clinical findings at admission were age, gender, primary disease, use of cyclophosphamide before transplant, duration of dialysis, number of human leukocyte antigen mismatch, transplantation time, previous rejection, the existence of associated viral infections, comorbid diseases, maintenance of immunosuppressive therapy, used induction therapy, allograft survival, recipient survival, malignancy development time after transplantation, serum creatinine, GFR, presence of proteinuria and hematuria. Using these data, we retrospectively

analyzed the incidence and types of malignancies in KTRs. Induction therapy consisted of basiliximab (chimeric monoclonal antibody against interleukin 2), anti-thymocyte globulin (ATG) and methylprednisolone based on individual immunologic risk. Maintenance treatment comprised CNIs (cyclosporine A (CYC) or tacrolimus (TAC) or inhibitors of mammalian target of sirolimus (sirolimus or everolimus), mycophenolate mofetil (MMF), and prednisolone (DC). If the patient has a past history of BK virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus, hepatitis B and hepatitis C infection, they are included in the relevant viral infection group. Over 2 erythrocytes in the urine were accepted as hematuria and 1 (+) above as proteinuria.

However, although not all tests have been performed for each patient due to personal conditions, the general approach was monitoring patients by performing a clinical examination, esophagogastroduodenoscopy, abdominal ultrasonography and fecal occult blood test at least once a year. For female patients, we recommended Papanicolaou smear test, mammography and breast ultrasonography yearly and tumor markers and computed tomography (CT) yearly for patients over 50-years-old. All patients with chronic hepatitis B or C received antiviral therapy and achieved sustained acceptable viral response before renal transplantation. AFP and liver sonography are checked every 3 months for this group. In the follow-up period, observation of microscopic or gross hematuria is verified with cystoscopy. Testing for serum PSA level for male KTRs are arranged. Patients with pretransplant native kidney cysts were checked by annual ultrasonography after renal transplantation.

Continuous variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQRs). Categorical variables are summarized as frequency and percentage.

Results. During the follow-up period, 22 cancer cases have been developed (Table 1).

As presented in Table 1, the median age of patients was 60 years (IQR 45-64.3) and patients were mostly male (77.3%). The median follow-up period was 111.5 months (IQR 76.3-128.3). The median duration of dialysis was 54 months (IQR 11.5-78). The etiology of primary kidney disease in most KTRs was unknown. A total of 15 KTRs (68.2%) underwent renal replacement therapy from living donors. Panel reactive antibody (PRA) was over 30% in 4 patients before transplantation. Cyclophosphamide was administered to a single patient prior to the transplant. One patient had been operated on with the diagnosis of renal cell carcinoma (RCC) 5 years before the transplant. The percentage of patients with mismatch 3 and above 3 was 86.3%. Only 4 patients had a history of viral infection. The acute rejection period was present in 18.2%. While the majority of patients received ATG (86.4%) as induction therapy, maintenance therapy was mostly TAC + MMF + DC regimen (86.4%). The median serum creatinine of patients was 1.44 (IQR 1.1-2.3) and median eGFR was 48.5 (IQR 31.5-69.3). The percentage of co-morbid

diseases in patients was 13.6% for diabetes, 77.3% for hypertension and 22.7% for coronary heart disease, respectively. In the follow-up, 59.1% of the patients had proteinuria and none of them had hematuria.

The median time from transplantation to the initial malignancy was 17.5 months (IQR 5-61.3).

RCC was detected in native kidneys in 4 patients. Basal cell carcinoma (BCC) was detected in 2 patients and squamous cell carcinoma (SCC) was detected in 1 patient, while both BCC and SCC were detected in 2 patients at consecutive times. Two patients diagnosed with lymphoma did not have a history of viral infection. Laryngeal cancer was detected in one patient and medulloblastoma in another patient. Both patients with prostate cancer were over 75 years old. One patient had endometrial cancer, 2 had thyroid papillary cancer, 2 had gastric cancer and 2 had lung cancer. A total of four patients died after the diagnosis of cancer. Among these patients, the patient diagnosed with BCC died of pancreatitis 30 months later. Another patient committed suicide about a month after being diagnosed with lymphoma. Another patient who had nephrectomy with the diagnosis of RCC 5 years ago and received oncology approval before transplantation died 10 months after transplantation, probably due to lung metastasis of RCC. The last patient diagnosed with gastric cancer eight years after kidney transplantation, died of multiple organ failure due to diffuse metastasis 3 months after diagnosis.

Discussion. Malignancies are the second most common cause of mortality and morbidity in recipients after kidney transplantation. Also, kidney transplant recipients are twice as likely to develop cancer and die as the general population. Therefore, both donors and recipients should be screened for possible malignancy during the transplant preparation process. Potential recipients with previous cancer history should wait 2-5 years before transplantation, depending on the type and course of cancer [4]. Despite the remarkable burden of cancer, donors or recipients do not have a detailed screening and guide for cancer. Unfortunately, treatment protocols applied to the general population are valid for cancers detected after transplantation. When modifying the immunosuppressive regimen in PTM, the risk of allograft rejection or deterioration should also be taken into account and the treatment should be arranged to maintain the balance of both conditions [28].

Interestingly, a large cohort study showed that a history of previous malignancy does not have an additive effect on cancer-specific and all-cause mortality in KTRs who develop cancer [29]. A recent study reported that RCC is associated with a variety of etiologies, including demographic features, dialysis duration, medical indications for transplantation and kidney failure function [30]. Studies have determined that age and gender are risk factors for cancer in transplant recipients. Among recipients at the transplant age 55, the 5-year absolute cancer risk is at least three times higher than the group <35 years of age [31].

Table 1

The patients' demographic and clinic characteristics:

	Sex	Age	Etiology	HD time (months)	Tx time (months)	Donor	Mismatch	Induction therapy	Maintenance therapy	GFR	Malignancy time	Cancer type	Survival
Patient 1	M	68	PKB	3	96	LD	6	ATG	TAC+MMF+DC	19	60	BCC	EX
Patient 2	M	64	Unknown	72	61	CD	5	ATG	TAC+MMF+DC	19	26	SCC	AL
Patient 3	M	65	Unknown	60	79	CD	6	ATG	TAC+MMF+DC	36	19	BCC	AL
Patient 4	M	62	HT	7	86	LD	5	ATG	TAC+MMF+DC	30	16	SCC	AL
Patient 5	M	37	I.N	6	123	LD	3	ATG	TAC+MMF+DC	32	20	Lymphoma	EX
Patient 6	M	38	Unknown	36	120	LD	4	ATG	CYC+MMF+DC	19	60	Medulloblastoma	AL
Patient 7	F	62	Unknown	3	108	LD	6	ATG	TAC+MMF+DC	44	3	Laryngeal cancer	AL
Patient 8	M	76	Unknown	60	152	LD	3	ATG	TAC+MMF+DC	52	120	Prostat Ca	AL
Patient 9	M	48	Unknown	28	117	CD	2	ATG	TAC+MMF+DC	9	3	Small Cell ca	AL
Patient 10	M	46	Unknown	60	162	LD	3	ATG	mTOR +MMF+DC	74	108	RCC(nativ)	AL
Patient 11	M	45	Soliter Kidney	30	10	LD	3	Basiliximab	TAC+MMF+DC	93	10	Small Cell ca	EX
Patient 12	M	77	Unknown	144	144	CD	3	ATG	TAC+MMF+DC	69	15	Prostat Ca	AL
Patient 13	M	45	Unknown	preemptive	68	LD	4	ATG	TAC+MMF+DC	87	49	Endometr um Ca	AL
Patient 14	F	65	Unknown	129	40	LD	6	ATG	TAC+MMF+DC	45	6	Thyriod Papiller Ca	AL
Patient 15	F	58	Piyelonephritis	60	132	LD	5	ATG	TAC+MMF+DC	65	36	RCC(nativ)	AL
Patient 16	M	49	cGN	144	125	LD	3	Basiliximab	TAC+MMF+DC	43	10	RCC(nativ)	AL
Patient 17	M	29	Unknown	13	132	LD	3	Basiliximab	TAC+MMF+DC	70	5	Thyriod Papiller Ca	AL
Patient 18	F	34	Unknown	60	54	CD	2	ATG	TAC+MMF+DC	58	5	RCC(nativ)	AL
Patient 19	M	59	Unknown	106	115	CD	4	ATG	TAC+MMF+DC	59	5	BCC	AL
Patient 20	M	61	Unknown	48	96	CD	0	ATG	TAC+MMF+DC	38	3	GASTRIC CANCER	EX
Patient 21	F	62	PKD	96	91	LD	6	ATG	CYC+MMF+DC	58	65	Lymphoma	AL
Patient 22	M	62	Unknown	42	127	LD	4	ATG	TAC+MMF+DC	77	84	GASTRIC CANCER	AL

Abbreviation: M, male; F, female; PKD, polycystic kidney disease; IN, interstitial nephritis; HD, hemodialysis; GN, crescentic glomerulonephritis; HT, hypertension; LD, living donor; CD, cadaveric donor; ATG, anti-thymocyte globulin; DC, dactacortil; MMF, mycophenolate mofetil; TAC, tacrolimus; CYC, cyclosporin; GFR, glomerular filtration rate; BCC, basal cell carcinoma; SCC, squam z cell carcinoma; RCC, renal cell carcinoma; EX, exitus; AL, alive.

However, there is a higher relative risk of cancer in younger transplant recipients due to low cancer incidence at a young age in the general population. Therefore, compared to the general population, the relative risk of cancer in young transplant recipients under 30 years of age was 10 times higher, whereas in recipients over 55 years of age this risk was only two to three times higher [25, 31, 32]. In addition, male transplant recipients have a 20-30% higher cancer risk than women overall [24, 33]. Similarly, in our study, the median age of the patient was 60 years and patients were mostly male (77.3%).

There is a dose-dependent relationship between CNIs and secondary malignancies. Limited evidence from animal experiments suggests that CYC can promote cancer progression through the production of transforming growth factor-beta (TGF-beta). In vitro, CYC induces invasive behavior of non-transformed cells with dramatic morphological changes; Additionally, administration of CYC supports tumor growth in immunodeficient animals [34, 35]. Data from one series suggest that the use of TAC increases the risk of malignancy following kidney transplantation [36]. TAC, like CYC appears to increase TGF-beta levels, which is clearly associated with tumor growth [37]. In addition, in prospective comparisons of CYC and TAC in kidney or liver transplantation, there was no difference between the two districts in cancer development after 3 or 5 years of follow-up. A direct cause-and-effect relationship between CNIs and cancer development is still a matter of debate [38, 39]. Also, the use of azathioprine has been associated with the development of neoplastic post-transplantation, particularly with an increased risk of cutaneous cancers [22]. Compared with other immunosuppressive medications, sirolimus has direct antitumor effects and reduces the risk of malignancy [40, 41, 42, 43, 44]. Several retrospective studies and case reports have described a variety of clinical outcomes following the transformation of mTOR inhibitor-based immunosuppression following a cancer diagnosis [45, 46]. In a study involving 15 kidney recipients, it was observed that the lesions regressed by replacing CYC with sirolimus after cancer diagnosis [47].

In another cohort study of 20 KTRs with post-transplant cancer, CNIs, azathioprine, or MMF were discontinued after sirolimus initiation and after a mean follow-up of 14 months, complete regression was observed in 4 patients with Kaposi's sarcoma and 2 patients with PTLN. On the other hand, it was found that the disease progressed in patients with advanced or extensive cancer. Allograft function was preserved in all patients except one with T-cell lymphoma [45]. The best data were derived from a systematic review and meta-analysis of randomized trials comparing immunosuppressive regimens with and without sirolimus in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. Compared to controls, sirolimus provided a 40 percent reduction in overall risk and a 56 percent reduction in non-melanoma skin cancer risk. In contrast, analysis

of de novo sirolimus trials revealed no difference in malignancy risk between sirolimus and controls; however, sirolimus was associated with an increased risk of cardiovascular and infection-related mortality in this meta-analysis [48]. MMF impairs lymphocyte function by blocking purine biosynthesis through inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase. Thus, by inhibiting this enzyme, which increases dramatically in some malignancies, it may create some antiproliferative effect and may actually be associated with a decreased risk [22, 49-51]. In two large registry studies [Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) and Collaborative Transplant Study CTS], differences in cancer rates could not be demonstrated in mycophenolate-containing regimens when compared with mycophenolate-free regimens. In the MMF group, there was a trend toward a lower risk of malignancy in both registries [50]. However, complete cessation of CNIs therapy in patients who develop post-transplant cancer may affect both patient and graft survival. There are also studies showing that it will have a harmful effect. A multicenter, retrospective cohort study of 104 KTRs with PTLN demonstrated that discontinuation of CNI therapy was the most important risk factor for graft loss and patient death [52, 53]. Antibody therapy against T lymphocytes (such as OKT3 or antilymphocyte serum) predisposes to PTLN, particularly caused by EBV [30]. While the majority of patients received ATG (86,4 %) as induction therapy, our recipients' maintenance therapy was mostly TAC + MMF + DC regimen (86.4 %). Once PTM was detected, CNI treatment was converted to mTOR therapy in all of them.

Recipients with at least two donor-recipient HLA-DR mismatches have 24% higher rates of an increased risk of large B cell lymphoma (DLBCL) than those with nonHLA-DR mismatches. Certain recipient HLA alleles have been associated with altered post-transplant cancer risk [54]. The percentage of patients with mismatch 3 and above 3 was 86,3% and the acute rejection period was present in 18.2 % in our study.

Also, the long period of time the recipient spends on dialysis has been reported to increase the risk of possible cancer after transplantation [4, 31, 55]. In our study, the median duration of dialysis was 54 months.

It has been reported that cancer development is 50% higher in recipients transplanted from cadavers compared to recipients transplanted from living donors, especially kidney, urinary tract and gynecological cancers [56]. In our study, mostly cancer was observed in recipients transplanted from a living donor (68.2%). The reason for this may be more frequent kidney transplants from living donors in Turkey.

Cancer prevalence increases over time after kidney transplantation and compared to the same age and gender, the cancer frequency in this group is at least twice as high. Unfortunately, as there are no comprehensive guidelines for this particular patient group, treatment and follow-up guidelines are followed according to the

general population. Because cancer is a cause of substantial morbidity and mortality in kidney transplant recipients, the guidelines should be personalized for each patient in this population. Evaluation and management of cancer that develops after kidney transplantation is a complicated process that requires attention and care. The most important detail is that the dose of maintenance treatment is arranged in a way that prevents rejection and does not aggravate cancer. In addition, interactions of chemotherapeutics with immunosuppressive therapy, possible side effects, the physical and psychosocial adaptation of the recipient to the process should also be taken into account. The most important thing is the patient's survival during this period. The healthy functioning of the graft should be of secondary importance.

Conclusions. Studies on recipients who develop cancer after kidney transplantation shed light on patients within this group who deserve more careful

screening. In our study, we concluded that patients who have been on dialysis for a long time, who have more than 3 incompatibilities, who take ATG as induction therapy and who receive CNI for maintenance therapy should be screened more frequently for cancer. Thus, with a standard and personalized approach to screenings in identified risk groups. We anticipate that cancers detected in the early period will be treated in a shorter and more effective time, patient and graft survival will increase in the long term, and the patient's financial burden will be reduced.

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

Authors Contributions.

Meral Meşe: Writing the manuscript, data collection and clinical data analysis;

Ergün Parmaksiz: Writing the manuscript, data collection and research management.

References:

1. Global Observatory on Donation and Transplantation. World Health Organization Collaborating Center on Donation and Transplantation. Available at: <http://www.transplant-observatory.org/>. Last accessed 16 Dec 2018.
2. Hart A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant.2018; 18(Suppl 1) :18–113. doi: 10.1111/ajt.14557.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA.2011;306:1891. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
4. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. Nat Rev Nephrol. 2018;14(8):508-520. doi: 10.1038/s41581-018-0022-6. PMID: 29802400.
5. Krynitz B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 — a Swedish population-based study. Int. J. Cancer. 2013; 132: 1429-1438. doi: 10.1002/ijc.27765. Epub 2012 Aug 28.
6. Tessari G, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. Am. J. Transplant.2013;13:214–221. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04294.x. Epub 2012 Oct 11.
7. Shiels MS, et al. Cancer stage at diagnosis in HIV- infected people and transplant recipients. Cancer. 2015;121: 2063–2071. doi: 10.1002/ncr.29324. Epub 2015 Mar 4.
8. Vogelzang JL, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA- EDTA registry. Nephrol. Dial. Transplant. 2015;30: 1028–1037. doi: 10.1093/ndt/gfv007. Epub 2015 Jan 29.
9. Saeian K, Franco J, Komorowski RA, Adams MB. Hepatocellular carcinoma after renal transplantation in the absence of cirrhosis or viral hepatitis: a case series. Liver Transpl Surg. 1999; 5:46-49. doi: 10.1002/lt.500050106.
10. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, et al. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. Lancet.1995;346:796. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91618-0.
11. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. Transplantation. 2003; 76:1448-51. doi: 10.1097/01.TP.0000083897.44391.E8.
12. Cheung CY, et al. Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. Am. J. Transplant. 2012;12:3039–3046. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04209.x. Epub 2012 Aug 6.
13. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK Registry audit. Am. J. Transplant. 2010;10:1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
14. Piselli P, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. Eur. J. Cancer.2013;49:336–344. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.013. Epub 2012 Oct 10.
15. Adami J, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. Br. J. Cancer. 2003;89:1221–1227. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601219>.
16. Li WH, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based

- study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2012;27:833–839. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr277>.
17. *Hwang JK, Moon IS, Kim JI*. Malignancies after kidney transplantation: a 40-year single-center experience in Korea. *Transpl. Int.* 2011;24:716–721. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01270.x>.
 18. *Hoshida Y, et al*. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int. J. Cancer.* 1997;71: 517–520. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970516)71:4<517::aid-ijc3>3.0.co;2-x.
 19. *Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, Song W, Rim JH, Kim HJ*. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep.* 2020;10(1):21398. doi: 10.1038/s41598-020-78283-5.
 20. *VandeWetering J, Roodnat JJ, Hemke AC, Hoitsma AJ, Weimar W*. Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: anest case-control study. *Transplantation.* 2010;90:1542–1546. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ff1458.
 21. *Miao Y, et al*. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 2009;87:1347–1359. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a238f6.
 22. *Buell JF, Gross TG, Woodle ES*. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005; 80:S254. doi: 10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba.
 23. *Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al*. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006; 296: 2823–2831. doi: 10.1001/jama.296.23.2823.
 24. *Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, et al*. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004; 4: 905–913 doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x.
 25. *Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, et al*. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:941–948. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01736.x. Epub 2007 Feb 28.
 26. *Doycheva I, Amer S, Watt KD*. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *MedClinNorthAm.* 2016May;100(3):551-67. doi: 10.1016/j.m. cna.2016.01.006. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27095645.
 27. *Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al*. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 Suppl 15:S1-86. PMID: 11044969. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044969/>.
 28. *Cheung CY, Tang SCW*. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jun 1;34(6):914-920. doi:10.1093/ndt/gfy262. PMID: 30260424.
 29. *Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P, et al*. Cancer-specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation.* 2015; 99: 2586–2592 doi: 10.1097/TP.0000000000000760.
 30. *Karami S, Yanik EL, Moore LE, et al*. Risk of renal cell carcinoma among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant.* 2016;16:3479–3489. doi: 10.1111/ajt.13862. Epub 2016 Jun 23.
 31. *Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR*. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am. J. Transplant.* 2007;7:2140–2151. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x. Epub 2007 Jul 19.
 32. *Stewart JH, et al*. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:3225–3231. doi: 10.1093/ndt/gfp331. Epub 2009 Jul 8.
 33. *Navarro MD, et al*. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 2008;40:2936–2940. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.025.
 34. *Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al*. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999; 397:530. doi: 10.1038/17401.
 35. *Tremblay F, Fernandes M, Habbab F, et al*. Malignancy after renal transplantation: incidence and role of type of immunosuppression. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:785-788. doi: 10.1007/BF02574501.
 36. *Imao T, Ichimaru N, Takahara S, et al*. Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients. *Cancer.* 2007;109:2109-15. doi: 10.1002/cncr.22636.
 37. *Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al*. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation.* 2003;76:597-602. doi: 10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B.
 38. *Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al*. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1997; 63: 977–983. doi: 10.1097/00007890-199704150-00013.
 39. *Wiesner RH*. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the US FK506 Study Group. *Transplantation.* 1998; 66: 493-499. doi: 10.1097/00007890-199808270-00014.
 40. *Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK*. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation.* 2004; 77:1777-82. doi: 10.1097/01.tp.0000120181.89206.54.

41. *Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al.* Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:581-89. doi: 10.1681/ASN.2005090993.
42. *Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV.* Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation.* 2004;77:760-2. doi: 10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b.
43. *Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N.* Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg.*2004;30:628-33. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x.
44. *Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, et al.* Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation.*2005;80:749-58. doi: 10.1097/01.tp.0000173770.42403.f7.
45. *Boratynska M, Wa, torek E, Smolska D, et al.* Anticancer effect of sirolimus in renal allograft recipients with de novo malignancies. *Transplant Proc.*2007;39:2736-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.08.078.
46. *Cheung CY, Ma MKM, Chak WL, et al.* Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. *Oncotarget.*2017;8:44833-41. doi: 10.18632/oncotarget.14908.
47. *Stallone G, Schena A, Infante B, et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.*2005;352:1317-23. doi: 10.1056/NEJMoa042831.
48. *Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al.* Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014; 349: g6679. doi: 10.1136/bmj.g6679.
49. *Engl T, Makarević J, Relja B, et al.* Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy. *BMC Cancer.*2005;5:4. doi: 10.1186/1471-2407-5-4.
50. *Robson R, Cecka JM, Opelz G, et al.* Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant.*2005;5:2954-60. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01125.x.
51. *O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO.* Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.*2006; 25:1186-91. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.010. Epub 2006 Sep 18.
52. *Rabot N, Buchler M, Foucher Y, et al.* CNi withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Transpl Int.*2014;27:956-965. doi: 10.1111/tri.12375. Epub 2014 Aug 20.
53. *Serre JE, Michonneau D, Bachy E, et al.* Maintaining calcineurin inhibition after the diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder improves renal graft survival. *Kidney Int.*2014;85:182-190. doi: 10.1038/ki.2013.253. Epub 2013 Jun 26.
54. *Hussain SK, et al.* HLA and risk of diffuse large B cell lymphoma after solid organ transplantation. *Transplantation.*2016;100:2453-2460. doi: 10.1097/TP.0000000000001025.
55. *Wong G, et al.* Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.*2013;95:114-121. doi: 10.1097/TP.0b013e31827743b4.
56. *Ma MK, et al.* The risk of cancer in recipients of living- donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation.*2014;98:1286-93. doi: 10.1097/TP.0000000000000375.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

A. Antonenko¹, K. Antonenko^{1,2}, L. Vakulenko², Z. Dubovenko¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07

Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Citation:

Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z. Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):53-59. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07.

Abstract. Patients with chronic kidney disease (CKD) have significantly poorer functional outcomes and greater mortality after suffering a stroke. The present study aimed to identify the prognostic factors of an unfavorable outcome of the ischemic stroke in patients with CKD.

Methods and subjects. The current study was designed retrospectively and performed with data of patients who were hospitalized due to ischemic stroke to the neurological department. A complex clinical and neuroimaging investigation was carried out in 65 patients (30 men and 35 women) aged 53 to 81 years (mean age – (67.7 ± 5.9) years) with acute stroke and CKD. Patients underwent all the necessary ancillary investigations according to guidelines. According to the clinical outcome on the 21-st day by the modified Rankin scale (mRS) all patients were divided into two groups: 1-st – favorable stroke outcome (mRS=0-3) – 34 (52.3%), 2-nd – unfavorable stroke outcome – (mRS=4-6) – 31 (47.7%).

Results. During comparing the basic characteristics of both groups, it was revealed that patients with unfavorable functional outcomes were almost twice as likely to have diabetes mellitus (51.6% vs. 26.5%, $p < 0.037$) and atrial fibrillation (41.9% vs. 17.6%, $p < 0.032$). In age- and sex-adjusted multifactor logistic regression it was found that ischemic stroke unfavorable outcome is associated with diabetes mellitus (OR – 2.5, CI: 1.6-8.3; $p = 0.014$), atrial fibrillation – 2.7, CI: 0.7-9.6; $p = 0.043$), dialysis therapy (OR – 3.4, CI: 2.3-8.1; $p = 0.007$), GFR < 42 ml/min/1.73 m² (OR – 2.7, CI: 2.1-7.8; $p = 0.003$).

Conclusions. Determining prognostic factors of unfavorable course of the ischemic stroke in patients with CKD allows to optimize the management of such patients in the acute period of ischemic stroke and improve the prognosis.

Key words: chronic kidney disease, ischemic stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension, atrial fibrillation, glomerular filtration rate.

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

© Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z, 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Antonina Antonenko:
antoninaantonenko2@gmail.com

Article history:

Received July 09, 2021

Received in revised form

October 19, 2021

Accepted October 21, 2021



© Антоненко А. В., Антоненко К. В., Вакуленко Л. О., Дубовенко З. О., 2021

УДК 616.831-005.4-036.8-037:616.61-036.12

А.В. Антоненко¹, К.В. Антоненко^{1,2}, Л.О. Вакуленко², З.О. Дубовенко¹

Прогнозування несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих на хронічну хворобу нирок

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

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»

Резюме. Пацієнти з ішемічним інсультом та хронічною хворобою нирок (ХХН) характеризуються гіршими функціональними наслідками та вищим рівнем смертності. Метою нашого дослідження було виявлення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Матеріали та методи. Нами було проведено ретроспективне дослідження хворих з ішемічним інсультом, госпіталізованих до неврологічного відділення. В комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження включено 65 пацієнтів (30 чоловіків та 35 жінок), віком від 53 до 81 року (середній вік – $(67,7 \pm 5,9)$ років) з гострим ішемічним інсультом та ХХН. Виконано всі необхідні інструментальні та лабораторні дослідження відповідно до галузевих стандартів. Відповідно до функціонального виходу за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) на 21-й день спостереження всі хворі з ішемічним інсультом були розподілені на дві групи: 1-ша група – зі сприятливим наслідком інсульту (0-3 бали за мШР) і 2-га група – із несприятливим наслідком (4-6 балів за мШР).

Результати. При порівнянні між собою базових характеристик обох груп було виявлено, що у хворих з несприятливими клінічними наслідками майже вдвічі частіше реєструвалися такі фактори ризику, як цукровий діабет (51,6% проти 26,5%, $p < 0,037$) та фібриляція передсердь (41,9% проти 17,6%, $p < 0,032$). При проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом (ВШ – 2,5, ДІ: 1,6–8,3; $p = 0,014$), фібриляцією передсердь (ВШ – 2,7, ДІ: 0,7–9,6; $p = 0,043$), діалізною терапією (ВШ – 3,4, ДІ: 2,3–8,1; $p = 0,007$), рівнем швидкості клубочкової фільтрації < 42 мл/хв/1,73 м² (ВШ – 2,7, ДІ: 2,1–7,8; $p = 0,003$).

Висновки. Визначення параметрів, які впливають на несприятливий функціональний наслідок ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок дозволяє оптимізувати ведення таких пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту та покращити прогноз.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ішемічний інсульт, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Ризик розвитку інсульту у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) більш ніж в 5 разів перевищує даний ризик у загальній популяції [1-4]. В одному із метаналізів [5], який включав загалом 83 дослідження і 30 392 пацієнтів з інсультом, було показано, що ризик інсульту збільшується на 7% у разі зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на кожні 10 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок, які отримують замісну ниркову терапію, ризик розвитку інсульту в чотири-десять разів вищий, ніж в загальній популяції, а впродовж першого року на діалізі – збільшується в сім разів [6-8].

У порівнянні із загальною популяцією, у хворих з ХХН спостерігається не лише збільшення частоти інсультів, а також й рівня смертності від них [9-11]. Захворювання нирок асоціюється із вираженішим неврологічним дефіцитом, пов'язаним

з розвитком інсульту та гіршим функціональним відновленням [12, 13].

Враховуючи гірші функціональні наслідки інсульту на фоні ХХН, серед актуальних питань в проблемі ішемічних інсультів важливе місце посідають питання прогнозу. У публікаціях останніх років представлені дані щодо факторів ризику ураження великих та малих судин головного мозку [14, 15], однак дані, щодо оцінки факторів несприятливого перебігу ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН в літературі відсутні чи не чітко окреслені.

Мета роботи було виявлення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у пацієнтів з хронічною хворобою нирок.

Матеріали та методи. На базі неврологічного відділення КНП «Олександрівської клінічної лікарні м. Києва» та Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №3 проведено комплексне клініко-неврологічне і нейровізуалізаційне обстеження 65 хворих з ішемічним інсультом (30 чоловіків та 35 жінок) віком від 53 до 81 років (середній вік $67,7 \pm 5,9$ роки). Пацієнтів включали в дослідження, якщо на момент госпіталізації у них було діагностовано ішемічний інсульт і ХХН.

Антоненко Антоніна Володимирівна
antoninaantonenko2@gmail.com

Діагноз ішемічного інсульту встановлювався на основі скарг, даних анамнезу та неврологічного обстеження, результатів комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії головного мозку. Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу, оцінки неврологічного статусу. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на час госпіталізації за шкалою NIHSS (National Institute of Health stroke scale).

Функціональний вихід інсульту визначали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) на 21-день від початку розвитку інсульту, де кількість балів «0–3» розцінювали як сприятливий наслідок ішемічного інсульту, а «4–6» балів – несприятливий.

Усім пацієнтам проводили моніторинг артеріального тиску, призначили кардіологічне обстеження з використанням електрокардіограми, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження очного дна окулістом та стандартні лабораторні тести (рівень глюкози крові, сечовини, креатиніну, гематокриту, альбуміну, електролітів, холестерину, показників коагуляційних властивостей крові, загальний аналіз сечі).

Діагноз ХХН встановлювався на основі наявності ознак ураження нирок (альбумінурія >30 мг/добу або співвідношення альбумін/креатинін сечі >3мг/ммоль або 30 мг/г; появу змін осаду в сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, жирові тіла); електролітні зміни; наявність структурних порушень, виявлених при інструментальному обстеженні нирок) та/або зниження ШКФ <60 мл/хв. Лікування проводилося згідно стандартних протоколів.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм SPSS 26,0. Оцінка характеру та нормальності розподілу показників проводилася за критерієм Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі ознаки результати описані у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення ($M \pm SD$). При розподілі ознаки, які відрізняються від нор-

мального розподілу, результати представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (25%-75%). Порівняння частотних характеристик показників проводилось з використанням методів порівняння пропорцій, оцінки суттєвості різниці за критерієм Хі-квадрат. Для порівняння середніх значень за умов нормального розподілу в двох групах застосовували t-тест з двосторонньою оцінкою. При співставленні ознак, розподіл яких відрізняється від нормального, використовували критерій Манна-Уїтні. Для визначення прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН використовували одноваріантний логістичний регресійний аналіз. Для корекції показників щодо віку та статі проведено мультифакторний регресійний аналіз. Оцінка всіх параметрів аналізу проводилася з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче 95% ($p < 0,05$).

Результати. Артеріальна гіпертензія була діагностована у 61 (93,8%) хворих, цукровий діабет – у 25 (38,5%), фібриляція передсердь – у 19 (29,2%), інсульт в анамнезі – у 3 (4,6%) пацієнтів. Для об'єктивної оцінки прогнозування несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН ми врахували локалізацію інсультного вогнища: інсульт у каротидному басейні було діагностовано у 50 (76,9%) пацієнтів, інсульт у вертебрально-базиллярному басейні – у 15 (23,1%) хворого.

При детальному аналізі анамнезу виявлено, що 6 (9,2%) пацієнтів перебувають на діалізі, 33 (50,8%) пацієнтів палять. На 21-й день було оцінено функціональний вихід пацієнтів за мШР, і, відповідно, всі хворі були розподілені нами на дві групи: 1-ша група – пацієнти із сприятливим наслідком ішемічного інсульту (0-3 бали мШР) і 2-га група – пацієнти із несприятливим наслідком (4-6 балів за мШР). В обох групах детально були проаналізовані демографічні чинники, фактори ризику розвитку ішемічного інсульту та басейн локалізації інсультного вогнища (Табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ХХН залежно від функціонального виходу ішемічного інсульту за демографічними чинниками, факторами ризику та локалізацією інсультного вогнища

Фактори	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
Вік, роки	64,4±5,1	71,3±4,5	0,735
Стать: жіноча, кількість пацієнтів (%)	19 (55,9%)	16 (51,6%)	0,730
Фактори ризику, кількість пацієнтів (%):			
Артеріальна гіпертензія	32 (94,1%)	29 (93,5%)	0,123
Цукровий діабет	9 (26,5%)	16 (51,6%)*	0,037
Фібриляція передсердь	6 (17,6%)	13 (41,9%)*	0,032
Інсульт в анамнезі	1 (2,9%)	2 (6,5%)	0,50
Паління	13 (38,2%)	20 (64,5%)*	0,034

Продовження таблиці 1			
Фактори	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
Гіперхолестеринемія	16 (47,1%)	20 (64,5%)	0,127
Діалізна терапія	0	6 (19,4%)*	0,007
Локалізація інсультного вогнища:			
каротидний басейн	23 (67,6%)	27 (87,1%)	0,103
вертебрально-базиллярний басейн	11 (32,4%)	4 (12,9%)	0,07

При порівнянні між собою базових характеристик обох груп було виявлено, що у хворих з несприятливими клінічними наслідками майже вдвічі частіше реєструвалися такі фактори ризику, як цукровий діабет та фібриляція передсердь. Пацієнти з несприятливим наслідком інсульту більше палять та перебувають на діалізній терапії. Статистично достовірних відмінностей між віком, статтю, наявністю інсульту в анамнезі, артеріальної гіпертензії, локалізацією інсульту та порушенням ліпідного профілю виявлено не було.

Показник ШКФ був статистично достовірно нижчим в групі пацієнтів з несприятливим наслідком інсульту ($37,7 \pm 7,6$ мл/хв/1,73м² проти $47,4 \pm 5,3$ мл/хв/1,73м²; $p=0,001$) (Рис. 1).

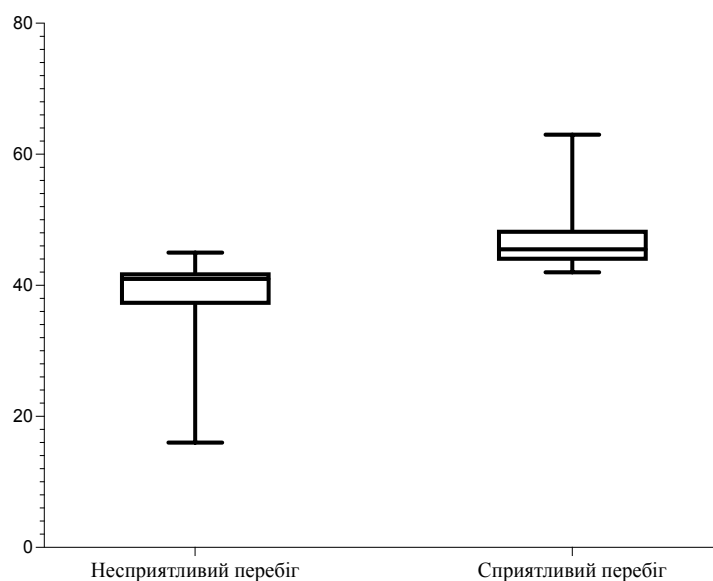


Рис. 1. Показники швидкості клубочкової фільтрації для груп із сприятливим та несприятливим функціональним виходом ішемічного інсульту

Під час оцінки тяжкості неврологічної симптоматики на момент госпіталізації статистично значиму різницю між групами було виявлено для 8-12 балів за шкалою NIHSS (52,9% в групі хворих

з несприятливим функціональним виходом проти 25,8% в групі хворих зі сприятливим наслідком інсульту, $p=0,045$) (Табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів з ХХН залежно від функціонального виходу ішемічного інсульту за вихідним неврологічним дефіцитом

Кількість балів за шкалою NIHSS на момент госпіталізації:	Група 1 (сприятливий функціональний вихід, n=34)	Група 2 (несприятливий функціональний вихід, n=31)	p
1 – 7 балів	14 (45,2%)	9 (26,5%)	0,189
8 – 12 балів	8 (25,8%)	18 (52,9%)*	0,045
13 – 20 балів	6 (17,6%)	6 (19,4%)	0,859
21 – 27 балів	1 (2,9%)	3 (9,6%)	0,132

Наступним етапом нашого дослідження було визначення порогового рівня ШКФ для розвитку несприятливого наслідку ішемічного інсульту, застосовуючи ROC-аналіз. Як продемонстровано на

Рис. 2, рівень ШКФ нижче 42 мл/хв/1,73м² є предиктором несприятливого функціонального ішемічного інсульту. Чутливість даного критерія 94,1%, специфічність 80,6%.

При проведенні одноваріантного логістичного регресійного аналізу статистично вірогідний розвиток несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту може бути обумовлений наступними чинниками: цукровий діабет, фібриляція передсердь, паління, діалізна терапія, оцінка неврологічного статусу 8-12 балів за шкалою NIHSS, ШКФ <42 мл/хв/1,73м². Однак, при проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом (ВШ – 2,5, ДІ: 1,6-8,3; p=0,014), фібриляцією передсердь (ВШ – 2,7, ДІ: 0,7-9,6; p=0,043), діалізною терапією (ВШ – 3,4, ДІ: 2,3-8,1; p=0,007), ШКФ <42 мл/хв/1,73м² (ВШ – 2,7, ДІ: 2,1-7,8; p=0,003) (Табл. 3).

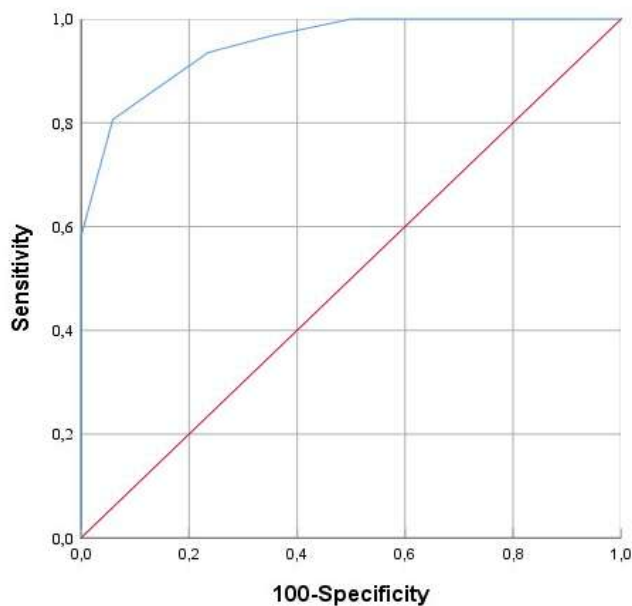


Рис. 2. ROC-крива оцінки порогового значення рівня ШКФ для прогностичної оцінки несприятливого наслідку ішемічного інсульту.

Таблиця 3

Взаємозв'язок між декількома факторами та розвитком несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту

Фактори	Одноваріантний регресійний аналіз			Мультифакторний регресійний аналіз		
	ВШ	ДІ	p	ВШ	ДІ	p
Цукровий діабет	2,7	(1,4-9,4)	0,021	2,5	(1,6-8,3)	0,014
Фібриляція передсердь	3,3	(1,1-10,5)	0,032	2,7	(0,7-9,6)	0,043
Паління	2,4	(1,1-8,1)	0,033	2,1	(1,1-2,8)	0,100
Діалізна терапія	4,2	(2,3-8,1)	0,007	3,4	(2,3-8,1)	0,007
Оцінка 8–12 балів за шкалою NIHSS	2,7	(1,2-5,8)	0,045	2,3	(1,3-3,6)	0,056
ШКФ <42 мл/хв/1,73м ²	4,1	(1,7-7,3)	p=0,001	2,7	(2,1-7,8)	0,003

Обговорення. ХХН є незалежним ризик-фактором для розвитку серцево-судинної патології та інсульту. Патолофізіологічні механізми, що призводять до підвищеного ризику розвитку інсульту у пацієнтів з ХХН є не до кінця визначеними, проте зміни, відповідно до літературних даних, можуть бути пов'язані з уремією, оксидативним стресом, збільшенням рівня протромбіну, посиленням атерогенезу, порушеною церебральною авторегуляцією, порушенням фосфорно-кальцієвого обміну та інших метаболічних процесів, тощо [11, 15-17]. Спільними факторами розвитку є традиційні фактори ризику, такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь та гіперхолестеринемія [16, 18-20].

В нашому дослідженні ми проаналізували найвагоміші предиктори прогнозу несприятливого функціонального наслідку ішемічного інсульту у хворих з ХХН. При проведенні одноваріантного логістичного регресійного аналізу виявлено, що на несприятливий функціональний вихід ішемічного

інсульту можуть впливати цукровий діабет, фібриляція передсердь, паління, діалізна терапія, оцінка неврологічного статусу 8-12 балів за шкалою NIHSS на момент госпіталізації, ШКФ <42 мл/хв/1,73 м². Втім, при проведенні мультифакторного регресійного аналізу, скоректованого на вік та стать, було виявлено, що несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту асоційований з цукровим діабетом, фібриляцією передсердь, діалізною терапією, та рівнем ШКФ <42 мл/хв/1,73 м².

Цукровий діабет та фібриляція передсердь вдвічі частіше реструвалися серед хворих з несприятливим функціональним виходом. В дослідженні, проведеному Chung-Yu L. та співавторами, було проаналізовано вплив цукрового діабету на ризик розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН, де було показано, що цукровий діабет значно підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту та є фактором ризику несприятливого наслідку інсульту [20], що співпадає з нашими отриманими

результатами. Причому є дані, які демонструють, що відносний ризик розвитку інсульту у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ХХН зростає зі зниженням рівня ШКФ [21].

Наявність фібриляції передсердь підвищує ризик розвитку інсульту у хворих з ХХН в 4,4 рази [22]. Добре відомо, що кардіоеMBOLІчний інсульт асоціюється з гіршими результатами лікування, зокрема вищим ризиком смерті або інвалідності, у порівнянні з іншими підтипами ішемічних інсультів [23]. Крім того, для кардіоеMBOLІчних інсультів властивий вищий ризик геморагічної трансформації та повторних судинних подій у порівнянні з іншими підтипами ішемічного інсульту [24, 25].

Щодо артеріальної гіпертензії, то існує певний взаємозв'язок між ХХН та цим судинним фактором ризику. Пошкодження нирок може призвести до підвищення артеріального тиску та як наслідок призвести до гіпертензії і, в подальшому, гіпертензія може призвести до пошкодження нирок. Артеріальна гіпертензія за результатами різних досліджень наявна у 67-92% пацієнтів з ХХН [26]. В нашому дослідженні розповсюдженість артеріальної гіпертензії склала 93,8%.

Всі пацієнти, які мали несприятливі наслідки інсульту отримували діалізу терапію, Результати когортного дослідження з аналізом функціональних наслідків ішемічного інсульту у похилих пацієнтів з тяжкою та термінальною стадією ХХН свідчать про те, що такі хворі характеризуються високим рівнем летальності [10].

Ще одним фактором, який продемонстрував асоціацію з несприятливим функціональним наслідком ішемічного інсульту була ШКФ <42 мл/хв/1,73 м². З літературних джерел відомо, що зниження ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м² асоційова-

но з вищим ризиком геморагічної трансформації (ВР – 2,90; 95%ДІ: 1,26-6,68; p=0,012) [27].

Отримані дані, окрім високої достовірності, володіють суттєвою новизною та створюють реальні передумови для подальшого їх застосування в клінічній практиці.

Запропонована прогностична модель є вагомим фактором покращення тактики ведення хворих в гострому періоді ішемічного інсульту з хронічною хворобою нирок. Вивчення прогностичної значущості різних показників дозволить об'єктивізувати важкість стану пацієнтів, зосередити увагу на факторах, що визначають прогноз, краще спланувати лікувально-реабілітаційні заходи ведення пацієнта, що призведе до покращення їх якості життя.

Обмеження дослідження: дане дослідження було ретроспективним аналізом пацієнтів, не було враховано оцінку патогенетичного підтипу інсульту, оцінка наслідків інсульту не була проаналізована відповідно до стадії ХХН.

Висновки. Визначення параметрів, які впливають на несприятливий функціональний вихід ішемічного інсульту у пацієнтів з ХХН, а саме: діалізна терапія, наявність цукрового діабету, фібриляції передсердь та рівня ШКФ менше 42 мл/хв/1,73 м² дозволить оптимізувати ведення таких пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту та покращити прогноз.

Заява про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

А. Антоненко, К. Антоненко: концепція і дизайн дослідження, написання тексту;

Л. Вакулєнко, З. Дубовєнко: збір, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних.

Література (References):

1. *Dad T, Weiner DE.* Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nephrol.* 2015;35(4):311-22. doi: 10.1016/j.seminephrol.2015.06.003.
2. *De La Mata NL, Alfaro-Ramirez M, Kelly PJ, Masson P, Salman R Al-S, Webster AC.* Absolute risk and risk factors for stroke mortality in patients with end-stage kidney disease (ESKD): population-based cohort study using data linkage. *BMJOpen* 2019;9:e026263. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026263.
3. *Kelly DM, Rothwell PM.* Prevention and treatment of stroke in patients with chronic kidney disease: an overview of evidence and current guidelines. *Kidney Int.* 2020;97(2):266-278. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.024.
4. *Wu HH, Chang TY, Liu CH, Lin JR, Liou CW, Lee JD, et al.* Impact of chronic kidney disease severity on causes of death after first-ever stroke: A population-based study using nationwide data linkage. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241891. doi: 10.1371/journal.pone.0241891.
5. *Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC.* Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1162-9. doi: 10.1093/ndt/gfv009.
6. *Toyoda K, Ninomiya T.* Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):823-33. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70026-2.
7. *Arnold J, Sims D, Ferro CJ.* Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):29-38. doi: 10.1093/ckj/sfv136.
8. *Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA.* Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(7):1166-73. doi: 10.1681/ASN.2012080841.

9. Tollitt J, Odudu A, Flanagan E, Chinnadurai R, Smith C, Kalra PA. Impact of prior stroke on major clinical outcome in chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):432. doi: 10.1186/s12882-019-1614-5.
10. Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, Gilbertson DT, Liu J, Kasner SE. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(6):784-793. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.021.
11. Wyld M, Webster AC. Chronic Kidney Disease is a Risk Factor for Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(9):105730. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105730.
12. AboAlSamh DK, Abulaban AA, Khatri IA, Al-Khathaami AM. Renal dysfunction as a predictor of acute stroke outcomes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017;22(4):320-4. doi.org/10.17712/nsj.2017.4.20170185.
13. Tung IM, Barlas RS, Vart P, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Sawanyawisuth K, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in acute stroke. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(5):1241-1246. doi: 10.1007/s13760-020-01416-0.
14. Guler S, Nakus E, Utku U. Risk factors for ischemic stroke and stroke subtypes in patients with chronic kidney disease. *Clin Neuroscience*. 2019;72(11-12):389-396. doi: 10.18071/isz.72.0389.
15. Vasylenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J*. 2020;92(5):70-77. doi.org/10.15407/ubj92.05.070.
16. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*. 2021;52(7):e328-e346. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029680.
17. Stepanova N. Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front Pharmacol*. 2021;12:692429. doi:10.3389/fphar.2021.692429.
18. Antonenko K, Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Becattini C, Marcheselli S, et al. Sex-related differences in risk factors, type of treatment received and outcomes in patients with atrial fibrillation and acute stroke: Results from the RAF-study (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation). *Eur Stroke J*. 2017;2(1):46-53. doi: 10.1177/2396987316679577.
19. Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O et al. The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2019;26(3):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.
20. Chung-Yu L, Dong-yi Ch, Chun-Tai M, I-Chang H et al. Cardiovascular risk of sitagliptin in ischemic stroke patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Medicine*. 2018;97(52):e13844. Doi 10.1097/MD.0000000000013844.
21. Sun X, He J, Ji XL, Zhao YM, Lou HY, Song XX, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cross-sectional Study in Hangzhou, China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(1):57-63. doi: 10.4103/0366-6999.196564.
22. Mace-Brickman T, Eddeen AB, Carrero JJ, Mark PB, Molnar AO, Lam NN et al. The Risk of Stroke and Stroke Type in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119892372. doi: 10.1177/2054358119892372.
23. Henninger N, Goddeau RP, Karmarkar A. et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke*. 2016; 47:1486–1492. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865.
24. England TJ, Bath PM, Sare GM, Geeganage C, Moulin T, O'Neill D, et al.; TAIST Investigators. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial. *Stroke*. 2010; 41:2834–2839. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.573063.
25. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48:e343–e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152.
26. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):441-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
27. Lee JG, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, Woo HY, Hwang HW. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):53-9. doi: 10.1159/000345087.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

Gulsah Sasak¹, Banu Isbilen Basok², Semih Basci³, Abdulkadir Kocanoglu³, Ali Bakan⁴, Ferruh Kemal Isman⁵

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.08

Can body shape index indicate obesity-associated inflammation and cardiovascular diseases in stage 3-4 chronic kidney disease patients?

¹Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Nephrology, Istanbul, Turkey

²Tepecik Educational and Research Hospital, Department of Biochemistry, Izmir, Turkey

³Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁴Kanuni Sultan Suleyman Education and Research Hospital, Department of Nephrology, Istanbul, Turkey

⁵Goztepe Prof Dr Suleyman Yalcin City Hospital, Department of Biochemistry, Istanbul, Turkey

Citation:

Sasak G, Basok BI, Basci S, Kocanoglu A, Bakan A, Isman FK. Can body shape index indicate obesity-associated inflammation and cardiovascular diseases in stage 3-4 chronic kidney disease patients? Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):60-66. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.08.

Article history:

Received July 21, 2021

Received in revised form

August 23, 2021

Accepted August 25, 2021

Abstract. *The incidence and prevalence of obesity are increasing rapidly throughout the world. Various methods have been developed to evaluate obesity. A body shape index (aBSI) is based on waist circumference adjusted for height and weight. High BSI values have been found to be associated with early mortality. It is known that obesity is associated with inflammation and cardiovascular diseases. In this study, we examined the relationship between aBSI, inflammatory markers such as C-reactive protein and interleukin-6 and cardiovascular disease in patients with stage 3-4 chronic kidney disease.*

Methods. *One hundred twenty patients were enrolled in this cross-sectional observational study. The mean aBSI value was 0.0870. Patients were divided into 2 groups according to the mean value of aBSI as there is no currently defined cut-off value for BSI. Those with aBSI ≤ 0.087 were allocated to group I, and those with aBSI > 0.0870 to group II.*

Results. *Patients in group II had more cardiovascular disease than in group I. In partial Spearman correlation analysis, the presence of cardiovascular disease was correlated with aBSI ($r = 0.36$, $p = 0.0001$). aBSI higher than 0.0986 predicted cardiovascular disease in our cohort: the area under the curve (CI 95%) for aBSI was 0.715 (0.602-0.829).*

Conclusions. *The relationship between aBSI and inflammation could not be shown. But we found that high aBSI is associated with increased cardiovascular disease. Further studies are needed to recommend the routine clinical use of aBSI as a cardiovascular disease marker.*

Keywords: *chronic kidney disease, inflammation, cardiovascular disease, obesity, body shape index.*

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

© Sasak G., Basok B. I., Basci S., Kocanoglu A., Bakan A., Isman F. K., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Gulsah Sasak: gulsahsasak@gmail.com



© Сасак Г., Басок Б. Ю., Баші С., Кочаноглу А., Бакан А., Исман Ф. К., 2021

УДК 616.61-036.12:616-056.52

Гульса Сасак¹, Бану Ісбілен Басок², Семіх Баші³, Абдулкадір Кочаноглу³,
Алі Бакан⁴, Феррух Кемаль Исман⁵

Чи може індекс форми тіла вказувати на запалення, асоційоване з ожирінням і серцево-судинні захворювання у пацієнтів з хронічною хворобою нирок III-IV стадій?

¹Міська лікарня професора Гозтепе д-ра Сулеймана Ялчина, відділення нефрології, Стамбул, Туреччина

²Навчально-дослідницька лікарня Тепечик, кафедра біохімії, Ізмір, Туреччина

³Міська лікарня професора Гозтепе д-ра Сулеймана Ялчина, відділення внутрішньої медицини, Стамбул, Туреччина

⁴Освітня та науково-дослідна лікарня імені Кануні Султана Сулеймана, відділення нефрології, Стамбул, Туреччина

⁵Міська лікарня професора Гозтепе д-ра Сулеймана Ялчина, кафедра біохімії, Стамбул, Туреччина

Резюме. Захворюваність і поширеність ожиріння швидко зростають в усьому світі. Для оцінки ожиріння розроблено різні методи. Індекс форми тіла (aBSI) базується на окружності талії з урахуванням зросту та ваги. Було продемонстровано, що високі значення BSI пов'язані з ранньою смертністю. Відомо, що ожиріння пов'язане із запаленнями та серцево-судинними захворюваннями. У цьому дослідженні ми вивчали зв'язок між aBSI, маркерами запалення, такими як С-реактивний білок та інтерлейкін-6, і серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів із хронічною хворобою нирок III-IV стадії.

Методи. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 120 пацієнтів. Середнє значення aBSI становило 0,087. Пацієнти були розділені на 2 групи відповідно до середнього значення aBSI, оскільки на даний момент не визначено порогове значення BSI. Група I включала пацієнтів з aBSI ≤ 0,087, до групи II увійшли хворі з aBSI > 0,087.

Результати. Пацієнти групи II мали більше серцево-судинних захворювань, ніж у групі I. Наявність серцево-судинних захворювань корелювала з aBSI ($r = 0,36$; $p = 0,0001$). Значення aBSI вище за 0,0986 прогнозувало розвиток серцево-судинних захворювань: площа під ROC-кривою (CI 95%) склала 0,715 (0,602-0,829).

Висновки. Високі значення aBSI асоційовано зі збільшенням серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок III-IV стадії. Необхідні подальші дослідження, щоб рекомендувати рутинне клінічне використання aBSI як маркера серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, запалення, серцево-судинні захворювання, ожиріння, індекс форми тіла.

Introduction. The incidence and prevalence of obesity are increasing rapidly throughout the world. Obesity is associated with an increase in the frequency of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD) [1]. CVD is the main cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Obesity also plays an important role in the development and progression of CKD. However, the underlying mechanism is not fully understood [2-4]. Inflammatory cytokines (adipokines), which are released by visceral fat tissue in particular play a role in the pathogenesis of CKD and CVD. These adipokines

cause a persistent, low-grade inflammation [5]. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) can accurately assess body fat composition. These methods are expensive and their use in the routine clinical setting is difficult. Different methods are used to evaluate obesity (e.g body mass index (BMI) such as waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist to hip ratio (WHR), waist to height ratio (WHtR)). BMI cannot differentiate fat tissue (FM) from muscle and peripheral fat tissue from visceral fat tissue [6, 7]. Krakauer et al suggested a method for determining central obesity which is called 'A Body Shape Index (aBSI)' [8]. Recent studies showed that aBSI is associated with DM, metabolic syndrome (metS), and HT [9, 10, 11]. aBSI has also been found to be related to a higher mortality rate compared to other anthropometric measures [8, 12]. High aBSI values have been found to be associated with early mortality in the US population [8]. Sato et al. [13] assessed the relationship between aBSI and all-cause mortality, they found that

Ndu Ikenna Kingsley
Ikennandu@gmail.com

aBSI increased the mortality in men with CKD (HR 1.16, 95% CI 1.01 to 1.34).

The present study aimed to examine aBSI and its association with inflammatory markers and CVD presence in stages 3-4 CKD patients.

Materials and Methods. This cross-sectional observational study was approved by the hospital ethics committee (2013/0106). Patients with CKD but not on dialysis who were admitted to our nephrology clinic were included in the study. Those who had infections within the six months prior or active infections during the study, malignancy, rheumatic disease, age < 18 years, and those who refused to participate in the study, were not included. After written consent was obtained, age, sex, CKD etiology, co-morbidities and medications for all patients were recorded.

Biochemical measurements. Blood samples. For routine hemogram and biochemical evaluations, blood was taken after at least 8 hours of fasting. Venous blood samples were collected into a plain blood tube to obtain serum samples for measuring CRP and IL-6. After blood collection, samples were centrifuged at 2000x g for 10 minutes and the serum was stored at -80°C until further analyses.

Analytical methods. All the samples were measured together to avoid inter-assay variation. For all commercial kits, manufacturers' protocols were followed.

A commercial ELISA kit was used for serum C-reactive protein (CRP) determination (catalog no. EC1001-1; Assaypro LLC, MO, USA). The assay's limit of detection was 0.25 ng/mL. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation (CVs) for CRP were 5.0% and 7.1%, respectively.

Serum interleukin (IL)-6 was measured with the IL-6-EASIA ELISA kit (catalog no. KAP1261; DiaSource Immunoassays S.A., Belgium). The lowest level of detection was 2 pg/mL. The intra-assay CVs at 147 and 623 pg/mL mean concentrations for IL-6 were 4.2% and 4.3%, respectively. The inter-assay CVs of the test were 4.4% and 5.4% at the mean concentrations were 114 and 270 pg/mL, respectively.

aBSI was calculated using the formula:

$$\text{aBSI: Waist circumference (BMI}^{2/3}\text{XHeight}^{1/2})$$

Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the CKD-EPI formula. CKD was defined as GFR <60 ml/min/1.73 m² for more than 3 months according to KD GO guidelines [14]. The presence of CVD was evaluated by the file, self-report and assessment of the patient's file.

Statistical Analysis. Statistical analyses were performed with the SPSS software ver. 15.0 (SSPS, Chicago, IL, USA). The type of the distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Distributions of aBSI, CRP and IL-6 were not normal. The median value was calculated for aBSI. The rank conversion was made for CRP and logarithmic conversion for IL-6 to make these variables distributed normally.

Comparisons of the groups were assessed with the Student's t test for continuous variables and with the χ^2

test for categorical variables. Multivariate linear regression analysis was used to determine the effect of aBSI on IL-6, CRP and CVD (after adjustment for age, sex, eGFR and the presence of diabetes mellitus and hypertension). Roc curve analysis was used to determine the sensitivity and specificity of aBSI measurements in detecting CVD. A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

Results. A total of 120 patients with stage 3-4 CKD were enrolled in this study. The mean age of the patients was 59.6 ±11.8 years and GFR of 27, 1±9,6 ml/min/1.73 m², and the female to male ratio was 54/66. The etiology of CKD was hypertension (HT) (n = 48, 40%), diabetes (DM) (n = 37, 30.8%), glomerulonephritis (n =12, 10%), polycystic kidney disease (n = 4, 3.3%) and other causes (n = 19, 15.8%). The demographic and laboratory characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1

Laboratory and clinical characteristics of the enrolled patients

	Patients (n =120)
Sex (M/F)*	54/66
Age (years)	59.6±11.8
CKD etiology	
DM (n, %)	37 (30.8%)
HT (n, %)	48 (40%)
Glomerulonephritis (n, %)	11(9.2%)
Other causes	24 (20%)
KAD (n, %)	28 (23.3%)
DM (n, %)	35 (29.2%)
HT (n, %)	101(84.2%)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	27.1±9.6
Creatinine (mg/dl)	2.3±0.6
Glucose (mg/dl)	107.8±35.5
Waist(centimeter)	102.9±13.1
Waist-hip ratio	0.96±0.08
Waist-height ratio	0.63±0.08
Body mass index (kilogram/meter ²)	28.6±5.8
Body shape index ^α	0.087 (0.061-0.113)
CVD** (number, %)	28 (23.3%)
Rank CRP [°] (nanogram/mililiter)	97.75±45.8
Log IL-6 [‡] (picogram/mililiter)	1.32±0.76
Neutrophil count (milimeter ³)	4823±1538
Albumin(gram/liter)	3.9±0.4

Abbreviations: *M/F: Male/Female, **CVD: cardiovascular disease, [°]CRP: C reactive protein, [‡] IL-6: Interleukin 6, MPV: Mean platelet volume.

The median aBSI value was 0.087. Patients were divided into two groups according to this median value as there is no currently defined cut-off value for BSI. Those with aBSI <0.087 were the group I, and those

with aBSI ≥ 0.087 were group II. Patients in group II had more CVD than those in group I (p = 0.029). The results are shown in Table 2.

Table 2

Comparison of clinical and laboratory data of CKD patients according to median aBSI value

	Group 1 (n = 66) aBSI < 0.087	Group 2 (n = 54) aBSI ≥ 0.087	P-value
Sex(M/F) [‡]	36/30	18/36	0,200
Age [‡] (years)	58.8±10.9	60.5±12.9	0.135
Presence of hypertension (n, %) *	20 (30.3)	15 (27.7)	0.762
Presence of diabetes mellitus (n, %) *	55 (83.3)	46 (85.1)	0.782
Presence of CVD [∞] (n, %) *	10 (15.1 %)	18 (33.3%)	0.029
Waist (centimeter)	101.7± 14.3	104.5±11.5	0.248
Waist-hip ratio	0.93±0.08	1.00±0.008	0.000
Waist-height ratio	0.62±0.09	0.64±0.08	0.497
BMI (kilogram/meter ²)	30.6±5.9	26.1±4.77	0.000
Rank CRP ^{**} (nanogram/mililiter)	91.39±46.4	105.5±44.3	0.094
Log IL-6 (picogram/mililiter)	1.21±0.78	1.4±0.74	0.094
Neutrophil count (mililiter ³)	4752±1473	4910±1623	0.57
Albumin (gram/ liter)	4.01±0.37	3.9±0.43	0.696
Proteinuria (gram/day)	1.7±2.2	1.98±2.4	0.590

Abbreviations: [‡] M/F: Male/Female, *n: number, ** CRP: C reactive protein, [∞]CVD: Cardiovascular disease. p < 0.05 is statistically significant.

Table 3 shows the results of partial Spearman correlation coefficients aBSI with inflammatory markers and presence of CVD after adjustment for age and sex. CVD was correlated with aBSI (r = 0.36, p = 0.0001).

CRP (β: 0.284, 95% Confidence interval: -2433.19-5754.83, p = 0.423). However, the relationship with aBSI and CVD was still present (β: 0.323, 95% Confidence interval: 9.377-23.883, p = 0.000) after adjustment (Table 4).

Table 3

Partial correlation analysis between aBSI* and inflammatory markers and presence of CVD[∞] after adjustment for age and sex

	aBSI*	
	r	p-value
CRP**	0.11	0.235
IL-6 [‡]	0.06	0.502
Albumin	0.00	0.971
CVD [∞]	0.36	0.000

Abbreviations: *aBSI: A body shape index, **CRP: C reactive protein, [‡]IL-6: Interleukin 6, [∞]CVD: cardiovascular disease. p < 0.05 is statistically significant.

The multivariate regression analysis assessing the effect of aBSI on IL-6 and CRP after adjustment for age, gender, eGFR, the presence of DM and HT, showed that aBSI had no effect on log IL-6 (β: 0.162, 95% Confidence interval: -56.231-88.092 p = 0.92) or rank

Table 4

Multivariate regression analysis to identify factor aBSI effect on IL-6, CRP and CVD after adjusted for sex, age, eGFR, and DM and HT

	aBSI		
	Beta	p-value	(95% Confidence interval)
IL-6	0.162	0.663	-56.231-88.092
CRP	0.284	0.423	-2433.19-5754.83
CVD	0.323	0.000	9.377-23.883

Abbreviations: IL-6: Interleukin 6, aBSI: A body shape index, CRP: C-reactive protein, CVD: Cardiovascular disease

ROC-curve analysis showed that aBSI higher than 0.098 can predict CVD development in CKD patients. The area under the curve was 0.715 (0.602-0.829) (p<0.001) (Fig. 1).

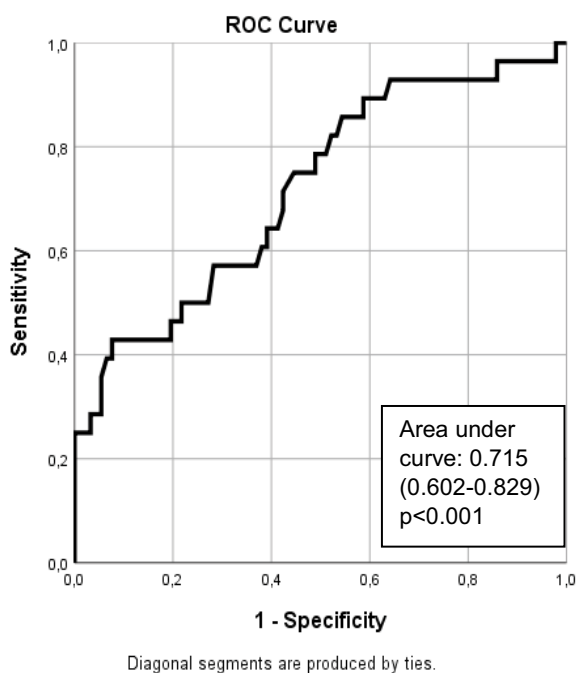


Fig. 1. ROC curve for aBSI in estimating CVD in stage 3-4 CKD patients.

Abbreviations: *aBSI: A body shape index **CVD: cardiovascular disease.

Discussion. There was no significant correlation between aBSI and inflammatory parameters such as IL-6, CRP in our study. The multivariate regression analysis assessing the effect of aBSI on IL-6 and CRP after adjustment for age, gender, eGFR, the presence of DM and HT, showed that aBSI had no effect on log IL-6 or rank CRP. The relationship between aBSI and CVD was still present after adjustment. aBSI demonstrated a predictive power for CVD based on the ROC curve.

Adipose tissue can be divided into two parts: visceral and subcutaneous adipose tissue. Visceral adipose tissue (VAT) produces markers such as adipokines, causing inflammation and this is associated with increased cardiovascular risk.

Obesity can be defined by different anthropometric measures. There has been a debate about which measure of obesity predicts CVD better [15]. BMI is not a specific indicator of visceral fat deposition. WC has been suggested as an indicator of central adiposity due to its relevance with fat distribution [16]. WC is strongly associated with metabolic diseases [17]. However, WC does not take height into account and thus may underestimate visceral fat in a short population. WHtR is developed to correct this limitation by dividing WC by height. Zhang et al. [18] found that WHtR can predict MetS better than the other anthropometric measures.

Krakauer et al. [8] developed aBSI and suggested that aBSI is related to VAT and associated with mortality risk than BMI and WC. In the NHANES (1999-2004) population, aBSI showed a better association

with mortality compared with BMI and WC [8]. Af-sar et al. [19] found no correlation between mortality and aBSI in dialysis patients. Zhao et al. [20] found that aBSI was better than BMI in predicting DM. But Fujita et al. [21] showed that aBSI was not a better predictor of DM, HT, or dyslipidemia than BMI or WC in Japanese adults. Li et al. [22] also found that aBSI is not suitable for determining the prevalence of MetS and IR.

Biolo et al. [23] showed that, aBSI was correlated positively with CRP ($R = 0.30$; $P < 0.05$) especially in males. We did not show any relationship between aBSI and inflammation. It can be related to our small sample size. As we know women and men have different fat distributions, visceral fat tissue is metabolically more active. If we could analyze them separately we could reach different results. But we could not divide our patients according to sex because of our small sample size. But we found that high aBSI is associated with increased CVD in CKD patients. To our knowledge, this is the first study investigating a relationship between aBSI and CVD in patients with CKD. Although some of the researchers showed a relationship between aBSI and CVD in their population study, some others could not. Anchuelo et al. [24] found that aBSI was directly and linearly related to high CVD risk in the Spanish Caucasian population. Contrary Maessen et al. [25] reported that aBSI was not a suitable index to identify either CVD or CVD risk factors in Dutch adults. There is still ongoing debate regarding the usefulness of aBSI in routine clinical practice.

Limitations. There are some limitations in this study. Our sample size was relatively small. We could not compare aBSI with more reliable methods such as magnetic resonance imaging and CT for evaluation.

Conclusions. In conclusion, it is clear that obesity plays a major role in many of the causes of preventable deaths worldwide. Therefore, prevention and treatment of obesity are very important. Accurate, reliable, and cost-effective methods are needed to diagnose obesity, especially central obesity. In our study, the use of aBSI for the diagnosis of obesity was found to be significant, especially in terms of CVD in CKD patients. To recommend the routine clinical use of aBSI as a CVD marker in pre-dialysis CKD patients, further studies are needed to determine aBSI value as a risk factor for cardiovascular mortality.

Conflict of interest. The authors declare no competing interest.

Authors' Contributions

Gulsah Sasak: The work conception, data collection, data analysis and interpretation, drafting and critical revision of the manuscript, final approval of the version to be published;

Banu Isbilen Basok: The work design, data collection, critical revision of the manuscript, final approval of the version to be published;

Semih Basci: The work conception, data collection, analysis and interpretation, drafting and critical revision of the manuscript, final approval of the version to be published;

Abdulkadir Kocanoglu: Data analysis and interpretation, drafting the article, final approval of the version to be published

Ali Bakan: Data collection, analysis and interpretation, final approval of the version to be published;

Ferruh Kemal Isman: The work conception, critical revision and final approval of the manuscript.

References:

1. *Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al.* Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008Jul;52(1):49-57. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.002. Epub 2008 Jun 2.
2. *Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G.* A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1224-35. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.013. Epub 2017 Feb 7.
3. *Ferris M, Hogan S.L, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al.* Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;2(6):1207-14. doi: 10.2215/CJN.00540107. Epub 2007 Oct 17.
4. *Madero M, Katz R, Murphy R, Newman A, Patel K, Ix J, et al.* Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017Jun7;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716. Epub 2017 May 18.
5. *Chen S, Liu H, Liu X, Li Y, Li M, Liang Y, Shao X, Holthöfer H, Zou H.* Central obesity, C-reactive protein and chronic kidney disease: a community-based cross-sectional study in southern China. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):392-401. doi: 10.1159/000355718. Epub 2013 Oct 4.
6. *Sørensen TIA, Frederiksen P, Heitmann BL.* Levels and changes in body mass index decomposed into fat and fat-free mass index: relation to long-term all-cause mortality in the general population. *Int J Obes.* 2020 Oct;44(10):2092-2100. doi: 10.1038/s41366-020-0613-8. Epub 2020 Jun 9.
7. *Ruhl CE, Everhart JE.* Trunk fat is associated with increased serum levels of alanine aminotransferase in the United States. *Gastroenterology.* 2010 Apr;138(4):1346-56. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.053. Epub 2010 Jan 11.
8. *Krakauer NY, Krakauer JC.* A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One.* 2012;7(7):e39504. doi: 10.1371/journal.pone.0039504. Epub 2012 Jul 18.
9. *He S, Chen X.* Could the new body shape index predict the new onset of diabetes mellitus in the Chinese population? *PLoS One.* 2013;8(1):e50573. doi: 10.1371/journal.pone.0050573. Epub 2013 Jan 30.
10. *Matsha TE, Hassan MS, Hon GM, Soita DJ, Kengne AP, Erasmus RT.* Derivation and validation of a waist circumference optimal cut-off for diagnosing metabolic syndrome in a South African mixed ancestry population. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2954-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.150. Epub 2013 May 11.
11. *Duncan MJ, Mota J, Vale S, Santos MP, Ribeiro JC.* Associations between body mass index, waist circumference and body shape index with resting blood pressure in Portuguese adolescents. *Ann Hum Biol.* 2013 Mar;40(2):163-7. doi: 10.3109/03014460.2012.752861. Epub 2013 Jan 18.
12. *Krakauer NY, Krakauer JC.* Dynamic association of mortality hazard with body shape. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e88793. doi: 10.1371/journal.pone.0088793.
13. *Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, et al.* Body shape index: Sex-specific differences in predictive power for all-cause mortality in the Japanese population. *PLoS One.* 2017 May 16;12(5):e0177779. doi: 10.1371/journal.pone.0177779.
14. *Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
15. *Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M.* Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008 Jul;61(7):646-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.012. Epub 2008 Mar 21.
16. *Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL.* Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol.* 2014 Jun;43(3):655-65. doi: 10.1093/ije/dyu058. Epub 2014 Apr 1.
17. *Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB.* Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 2005 Mar;81(3):555-63. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555.

18. Zhang J, Zhu W, Qiu L, Huang L, Fang L. Sex- and Age-Specific Optimal Anthropometric Indices as Screening Tools for Metabolic Syndrome in Chinese Adults. *Int J Endocrinol*. 2018 Sep 17;2018: 1067603. doi: 10.1155/2018/1067603.
19. Afsar B, Elsurer R, Kirkpantur A. Body shape index and mortality in hemodialysis patients. *Nutrition*. 2013 Oct;29(10):1214-8. doi: 10.1016/j.nut.2013.03.012. Epub 2013 Jul 4.
20. Zhao Q, Zhang K, Li Y, Zhen Q, Shi J, Yu Y, Tao Y, Cheng Y, Liu Y. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: a cross-sectional study. *Diabet Med*. 2018 Nov;35(11):1580-1587. doi: 10.1111/dme.13787. Epub 2018 Aug 20.
21. Fujita M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Hata A. Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6): e0128972. doi: 10.1371/journal.pone.0128972.
22. Li G, Wu HK, Wu XW, Cao Z, Tu YC, Ma Y, Li BN, Peng QY, Cheng J, Wu B, Zhou Z. The feasibility of two anthropometric indices to identify metabolic syndrome, insulin resistance and inflammatory factors in obese and overweight adults. *Nutrition*. 2019 Jan;57:194-201. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.004. Epub 2018 May 25.
23. Biolo G, Di Girolamo FG, Breglia A, Chiuc M, Baglio V, Vinci P, et al. Inverse relationship between “a body shape index” (ABSI) and fat-free mass in women and men: Insights into mechanisms of sarcopenic obesity. *Clin Nutr*. 2015 Apr;34(2):323-7. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.015. Epub 2014 Apr 13.
24. Corbatón-Anchuelo A, Krakauer JC, Serrano-García I, Krakauer NY, Martínez-Larrad MT, Serrano-Ríos M. A Body Shape Index (ABSI) and Hip Index (HI) Adjust Waist and Hip Circumferences for Body Mass Index, But Only ABSI Predicts High Cardiovascular Risk in the Spanish Caucasian Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021 Aug;19(6):352-357. doi: 10.1089/met.2020.0129. Epub 2021 Mar 11.
25. Maessen MF, Eijsvogels TM, Verheggen RJ, Hopman MT, Verbeek AL, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One*. 2014 Sep 17;9(9):e107212. doi: 10.1371/journal.pone.0107212.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

I. Shifris¹, L. Korol¹, E. Krasiuk², S. Dudar³

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09

Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

³Shupik National Healthcare University of Ukraine, Department of Orthopedics and Traumatology №2, Kyiv, Ukraine

Citation:

Shifris I, Korol L, Krasiuk E, Dudar S. Activation of oxidative stress, comorbidity and survival of end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):67-77. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.09.

Article history:

Received August 08, 2021

Received in revised form
August 19, 2021

Accepted August 21, 2021

Abstract. The aim of the study was to analyze the characteristics of serum concentrations of oxidative stress (OS) markers depending on the quantitative assessment of comorbidity and taking into account the most informative indicators of OS, to prospectively assess changes in comorbid status, death rates and individual comorbid conditions in patients with end-stage renal disease (ESRD) treated with hemodialysis (HD).

Methods. The cohort prospective open-label study included 156 patients with ESRD, treated with HD. The study was conducted in two stages. In the first – the structure and quantitative assessment of comorbid diseases, determination of serum concentrations of oxidative stress (OS) markers and their analysis depending on the comorbid status were studied. On the second – taking into account the defined threshold values (Cut-off) of the most informative markers of the OS, an assessment of changes in comorbid status, frequency of comorbid conditions and fatal events done. A modified polymorbidity index (MPI) was calculated to assess comorbid status. The concentration of OS serum markers was determined by spectrophotometric method. Statistical analysis was performed by using “MedCalc”, version 19.3 (Ostend, Belgium).

Results. Serum concentrations of all prooxidant markers were significantly higher and antioxidant markers were significantly lower in the HD patients with high comorbid status compared to those of patients with low comorbidity ($p < 0.0001$). Correlation analysis between MIP and the studied OS markers showed that the largest correlation ($\rho = 0.874$) was established with the serum concentration of malondialdehyde (MDAs). During the observation period in the group of patients with a concentration of MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/ml}$ found a significant, compared with the group with a biomarker content $\leq 668.72 \mu\text{mol/ml}$, an increase in the proportion of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (by 81.84 % vs 28.48 %; $p < 0.0001$), cardiovascular diseases (CVD) (by 56.0 % vs 36.4 %; $p = 0.019$) and cerebrovascular (CEVD) diseases (by 73.33 % vs 30.42 %; $p < 0.0001$). The proportion of patients with fractures in the group of patients with MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/l}$ increased fourfold ($p = 0.0140$). The increase in MIP is 34.11 % vs 17.1 % ($p < 0.0001$), five-year cumulative survival – 45.3 % vs 63.3 % ($p = 0.0312$; HR – 2, 1527, 95% CI: 1, 2458 – 3, 7199), five-year CV survival – 61, 6 % vs 80.8 % ($p = 0.0094$; HR – 2.7955, 95% CI: 1.3664 – 5.7191) in groups with MDAs > 668.72 and $\leq 668.72 \mu\text{mol/ml}$, respectively.

Conclusions. In patients with ESRD, treated with HD, serum concentrations of MDAs $> 668.72 \mu\text{mol/l}$ is a biochemical determinant of a significant increase, in the medium term, the number of comorbid conditions, deaths, fatal CV and CEVD events, the proportion of patients with COPD, fractures, CVD and CEVD, reduction of cumulative and CV survival.

Keywords: hemodialysis, renal replacement therapy, comorbidity, oxidative stress, malondialdehyde, survival.

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

© I. Shifris, L. Korol, E. Krasiuk, S. Dudar, 2021. All rights reserved.

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



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Красюк Е. К., Дудар С. Л., 2021

УДК 616.61-085.38-073.27:577.152.1]-036.8

І.М. Шіфріс¹, Л.В. Король¹, Е.К. Красюк², С.Л. Дудар³

Активация оксидативного стрессу, коморбідність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються гемодіалізом

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

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

³Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика,
Кафедра ортопедії і травматології №2, м. Київ, Україна

Резюме. Метою роботи було проаналізувати особливості сироваткових концентрацій маркерів оксидативного стресу (ОС) залежно від кількісної оцінки коморбідності та, з урахуванням найбільш інформативних показників ОС, проспективно оцінити зміни коморбідного статусу, частоти випадків смерті та окремих коморбідних станів, у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД.

Методи. До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 156 пацієнтів з ХХН VД ст., які лікувались ГД. Дослідження проведено в два етапи. На першому – вивчена структура та кількісна оцінка коморбідних захворювань, визначені сироваткові концентрації маркерів оксидативного стресу (ОС) та проведено їх аналіз залежно від коморбідного статусу. На другому – з урахуванням визначених порогових значень (Cut-off) найбільш інформативних маркерів ОС проведена оцінка змін коморбідного статусу, частоти коморбідних станів та фатальних подій. Для оцінки коморбідного статусу обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МІП). Концентрацію сироваткових маркерів ОС визначали спектрофотометричним методом. Статистичний аналіз проведено з використанням програми «MedCalc», версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням (Ostend, Belgium).

Результати. Сироваткові концентрації всіх прооксидантних маркерів є достовірно вищими, а антиоксидантних – достовірно нижчими у ГД пацієнтів з високим коморбідним статусом порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з низькою коморбідністю ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз між МІП та досліджуваними маркерами ОС засвідчив, що найбільший за силою, зв'язок ($\rho = 0,874$) встановлений з сироватковою концентрацією малонового діальдегіду (МДАс). Протягом періоду спостереження в групі хворих з концентрацією МДАс $> 668,72$ мкмоль/мл констатовано достовірно, в порівнянні з групою зі вмістом біомаркеру $\leq 668,72$ мкмоль/мл, збільшення питомої ваги пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) на $81,84\%$ vs $28,48\%$; $p < 0,0001$ серцево-судинними (ССЗ) на $56,0\%$ vs $36,4\%$; $p = 0,019$ та церебро-васкулярними (ЦВЗ) захворюваннями (на $73,33\%$ vs $30,42\%$; $p < 0,0001$). Частка хворих з переломами в групі хворих з МДАс $> 668,72$ мкмоль/л збільшилась в чотири рази ($p = 0,0140$). Приріст МІП становить $34,11\%$ vs $17,1\%$ ($p < 0,0001$), п'ятирічна кумулятивна виживаність – $45,3$ vs $63,3\%$ ($p = 0,0312$; HR – $2,1527$, 95% ДІ: $1,2458$ – $3,7199$), п'ятирічна СС виживаність – $61,6\%$ vs $80,8\%$ ($p = 0,009$; HR – $2,7955$, 95% ДІ: $1,3664$ – $5,7191$) в групах з МДА $> 668,72$ та $\leq 668,72$ мкмоль/мл, відповідно.

Висновки. У хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД, сироваткові концентрації МДА $> 668,72$ мкмоль/л є біохімічною детермінантою достовірного збільшення, в середньостроковій перспективі, кількості коморбідних станів, випадків смерті, фатальних СС та ЦВЗ подій, питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, переломами, ЦВЗ та ССЗ, зниження кумулятивної та СС виживаності.

Ключові слова: гемодіаліз, нирково-замісна терапія, коморбідність, виживаність, оксидативний стрес, малоновий діальдегід

Вступ. На сьогодні є загальновідомим, що увага медичної спільноти прикута до проблеми коморбідності / поліморбідності, її зв'язку з перебігом основного захворювання, індивідуальним прогнозом та виживаністю пацієнтів. Актуальність

проблеми зумовлена багатьма чинниками, провідними з яких визнані екологічні негаразди, глобальне «постаріння» населення світу, стрімке зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння, збільшення частки осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ), тощо [1, 2].

Хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН), питома вага яких щорічно зростає в усьому світі, є медичною популяцією з високим коморбідним навантаженням [3-5]. Проте найбільш вразливими, як до розвитку коморбідних захворювань, так і до їх впливів на прогноз, є хворі на ХХН V ст., які лікуються діалізними методами нирково-замісної терапії (НЗТ) [6-9].

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@gmail.com

Дані епідеміологічних досліджень констатують, що найбільш поширеними коморбідними станами у хворих на ХХН V Д ст. є серцево-судинні (ССЗ) та церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ), бактеріальні інфекції, захворювання периферичних судин (ЗПС). Їх частота збільшується по мірі прогресування ХХН, досягає свого максимуму при лікуванні діалітичними методами НЗТ, та в разі перевищує аналогічні показники загальної популяції [9-12]. Зокрема, частка пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) на момент ініціації ГД в країнах Європи становила 25%, серцевої недостатності (СН) – 22,3%. Результати дослідження EURODOPPS демонструють, що частота ІХС та СН у великій когорті хворих, які лікувались ГД понад 3 місяці в країнах Європи, становила 36,6% та 20,5 %, відповідно [11, 13]. В цілому, через 2,2 роки після ініціації ГД, ті чи інші ССЗ були вперше зареєстровані в понад 10% хворих на ХХН V Д стадії. Окремої уваги вищезазначене набуває з огляду на вірогідне збільшення частоти госпіталізації та регоспіталізації хворих діалітичної популяції з приводу коморбідних захворювань [14-16].

Результати наявних досліджень демонструють що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих діалітичної популяції асоціюється з несприятливим клінічним перебігом ХХН V Д ст. та підвищенням ризику смерті на 20-60% [9, 10, 17]. До цього слід додати відсутність рекомендацій щодо ведення хворих на ХХН V Д ст. в умовах поліморбідності [18, 19].

Останніми роками широко досліджуються фактори, що впливають на розвиток та частоту окремих коморбідних станів, важкість їх перебігу у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД. В цьому контексті продовжується дискусія щодо ролі оксидативного стресу (ОС). Механізм ОС у пацієнтів із ХХН V Д ст. складний, багатофакторний та до кінця не з'ясований. Здебільшого це результат дисбалансу між оксидантно-антиоксидантними процесами, що викликає прооксидантний стан. Безпосередньою причиною підвищення прооксидантної активності у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД є довготривалий вплив уремічних сполук, контакт крові з мембраною діалізатора та діалізуючим розчином, гепарин-індукована активація компліменту, тривалість лікування ГД, внутрішньовенна терапія залізом та зниження активності системи антиоксидантного захисту. Надлишкові концентрації активних форм кисню (АФК) викликають пошкодження клітин за рахунок взаємодії з біомолекулами (білками, ліпідами та нуклеїновими кислотами), токсично впливають на функцію та структуру тканин організму, та, таким чином, пов'язані з розвитком різних захворювань [20-22].

Варто зазначити, що на сьогоднішній день роль ОС в патогенезі найбільш частих коморбідних станів – ССЗ у пацієнтів із ХХН добре відома. Проте, результати наявних досліджень, щодо зв'язку

дисбалансу оксидантно-антиоксидантних процесів з не фатальними ССЗ у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД, є досить обмеженими та суперечливими. Ряд досліджень демонструють, що прооксидантний стан є вагомим нетрадиційним фактором ризику розвитку ССЗ. Водночас інші автори констатують лише сильну прогностичну цінність маркерів ОС щодо загальної виживаності ГД пацієнтів і фатальних серцево-судинних подій [21-24].

Чисельні наукові дані демонструють, що маркери ОС є достовірно вищими у хворих на ХХН V Д ст., ніж у умовно-здорових осіб. Проте, наголосу потребує той факт, що більшість досліджень, присвячених проблемі ОС в діалітичній популяції хворих, обмежуються лише аналізом концентрацій маркерів оксидантно-антиоксидантних процесів, їх порівнянню залежно від діалітичної модальності НЗТ. Невелика кількість наявних досліджень присвячена вивченню зв'язку ОС з ССЗ, з перебігом анемії та / або виживаності пацієнтів [5, 20-25].

Наразі, в доступних джерелах інформації, на сьогодні відсутні результати комплексних досліджень щодо аналізу частоти та структури коморбідних станів, показника поліморбідності, смертності та виживаності хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД з урахуванням інтенсивності оксидативних процесів.

Мета роботи: проаналізувати особливості сироваткових концентрацій маркерів ОС залежно від кількісної оцінки коморбідності та, з урахуванням найбільш інформативних показників ОС, проспективно оцінити зміни коморбідного статусу, частоти випадків смерті та окремих коморбідних станів, у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ГД.

Матеріали та методи: До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 156 пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікувались ГД протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Включення пацієнтів в дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, згода на участь в дослідженні, лікування ГД не менше 90 днів, наявність постійного судинного доступу – АВФ, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, $eKt/V < 1,2$ за ГД сесію, госпіталізація з будь-якої причини та / або ознаки інфекції на протязі місяця, що передувало включенню в дослідження, поточне та попереднє застосування антибактеріальних лікарських засобів препаратів (1 місяць),

лихоманка, коморбідні захворювання у фазі заго-стрення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

З загального числа хворих жінок та чоловіків було 45 (28,85%) та 111 (71,15), відповідно, середній вік пацієнтів становив $48,14 \pm 14,04$ років. За типом ураження нирок переважали хворі на не-діабетичні гломерулярні – 93 (59,62%) особи, на діабетичні та негломерулярні – 35 (22,43%) та 28 (17,95%) пацієнтів, відповідно. Середня тривалість лікування ГД на момент включення в дослідження становила $25,9 \pm 10,41$ місяців. Режим ГД 3 рази на тиждень по 4 години.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі проведено рутинне клініко-лабораторне обстеження хворих та визначено вміст у сироватці крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), проведено їх аналіз залежно від коморбідного статусу. На підставі карти амбулаторного хворого, внесені дані щодо наявних, на момент включення в дослідження, коморбідних станів, зареєстрованих на підставі клінічного спостереження, моніторингу лабораторних та інструментальних досліджень, консультативних висновків суміжних фахівців, наявних виписок з історій хвороб та інших даних, тощо. Для визначення коморбідного статусу обчислювався раніше запропонований модифікований індекс поліморбідності (МП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини [7].

На другому етапі, з урахуванням визначених на початку дослідження концентрацій найбільш значимих маркерів ОС, проведено проспективне вивчення динаміки частоти найбільш поширеної коморбідної патології, значення МП, питомої ваги померлих. Первинною кінцевою точкою була смерть від будь-якої причини, сурогатними – нові випадки коморбідної патології. Середня тривалість проспективного спостереження становила $30,2 \pm 9,5$ місяців. Спостереження за пацієнтами здійснювалось до моменту закінчення дослідження (але не менш ніж 36 місяців), настання первинної кінцевої точки, втрати зв'язку з пацієнтом.

Гематологічні показники крові визначали за допомогою «ABX Micros-60» (Франція), біохімічні – автоматичного аналізатора «Flexog junior» (Нідерланди). Забір крові для досліджень проводився до початку ГД сесії з ліктьової вени вранці натще (після 8-годинного голодування). Зразки крові для визначення оксидантних та антиоксидантних показників в сироватці центрифугували впродовж 15 хвилин при 3000 об/хв. В сироватці крові хворих на ХХН спектрофотометричним методом, з використанням спектрофотометра CV1100, визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) модифікованим методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; концен-

трацію церулоплазміну з використанням реакції окиснення пара-феніледіамін дигідрохлориду (ЦП); вміст функціонального трансферину (ТР) за реакцією з залізо амоній цитратом; загальний вміст сульфгідрильних груп (СГ). На основі отриманих даних розраховували антиоксидантну ємність (АОЄ) крові та індекс ОС (ІОС) [26].

Дослідження показників ОС виконувались у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ 223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019р та №ПТ-355/20 від 14.09.2020 чинний до 13.09.2022р). В роботі були використані наступні хімічні реагенти: трис (гідроксиметил) амінометан, малональдегід біс (діетилацеталь), 1,4-фенілендіамін дигідрохлорид, ЦП людини ліофілізований, фторид натрію, цитрат амонію заліза, калію йодид, що отримували від Sigma-Aldrich (США); трихлороцтова кислота, тіобарбітурова кислота та ацетат натрію (отримані від Merck, Німеччина); трансферин отримували від BioChemica (Fluka). Інші реактиви поставлені «Хімлаборреактив» (Україна). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок та модальністю НЗТ (табл. 1).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», Ostend, Belgium (версія 19.3 індивідуальна ліцензія з постійним оновленням) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу дані надані як середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25; Q75] – у разі розподілу, що відрізняється від нормального. Показники якісних ознак наведено у вигляді абсолютних і відносних частот. Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці критерієм Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерієм Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), критерій χ^2 . Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемара. Усі тести були двосторонніми, для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. З метою визначення критичних рівнів найбільш значимих маркерів ОС виконувався ROC-аналіз з визначенням площі ROC-кривої та оцінкою чутливості та специфічності. Для вимірювання зв'язку між змінними використовувалася коефіцієнт кореляції Пірсона (за умов нормального розподілу) та коефіцієнт кореляції Спірмена (за умов розподілу показників, відмінного від нормального).

Результати. Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих на початку дослідження надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна клініко-лабораторна характеристика досліджуваних пацієнтів (n = 156)

Клінічні характеристики		Лабораторні дані (M ±SD або Me [Q25; Q75])	
Показник	Значення	Показник	Значення
ІМТ (кг/м ² , M ± SD)	24,39±4,26	Гемоглобін (г/л)	89,15±14,23
СД на початку лікування ГД: ЦВК, n (%)	66 (42,31)	Альбумін (г/л)	35,34±4,22
ЗФН (мл/хв/1,73 м ² , M ± SD)	4,55±1,52	Паратгормон (пг/мл)	564,8 [288; 1166]
СГО (бали, M ± SD)	6,10±2,17	Фосфор (ммоль/л)	2,34 ± 0,52
Коморбідний статус, МІП (n /%)		Калій (ммоль/л)	5,85±0,57
Низький (1-2 бали)	15 / 9,61	Кальцій заг. (ммоль/л)	2,25±0,21
Середній (3-4 бали)	98 / 62,8	Феритин (пг/мл)	442 [111; 809,6]
Високий (≥5 балів)	43 / 27,56	СРП (мг/л)	6,05 ± 1,3
M ± SD	3,76 ± 1,21	КНТ (%)	24,9 ± 9,6

Примітки: СД – судинний доступ; ЦВК – центральний венозний катетер; ІМТ – індекс маси тіла; ЗФН – залишкова функція нирок; МІП – модифікований індекс поліморбідності; СРП – С – реактивний протеїн; КНТ – коефіцієнт насичення трансферину.

Дослідження сироваткових концентрацій статусу дозволило встановити достовірні відмінності, як про-, так антиоксидантних параметрів оксидантний баланс залежно від коморбідного (табл. 2).

Таблиця 2

Показники процесів оксидатії та антиоксидантного захисту в сироватці крові ГД хворих залежно від кількісної характеристики коморбідності

Показник	Коморбідний статус			P1	P2	P3
	МІП 1 – 2 бали (n = 15)	МІП 3 – 4 бали (n = 98)	МІП ≥5 балів (n = 43)			
	Концентрація маркерів (M ±SD або Me [Q25; Q75])					
МДА (мкмоль/л)	266 [211; 291]	576,9 [489; 668,7]	834,9 [714,6; 971]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ЦП (г/л)	0,232±0,06	0,203±0,06	0,181±0,04	0,0841	0,0005	0,0296
ТР (г/л)	4,2 [3,8; 4,7]	1,8 [1,1; 3,0]	1,7 [1,2; 2,8]	<0,0001	<0,0001	0,2847
SH-групи (ммоль/л)	2,09±0,43	1,77±0,64	1,38±0,21	0,0642	<0,0001	0,0002
АОЕ (ум.од)	0,91±0,11	0,74±0,26	0,62±0,19	0,0142	<0,0001	0,0073
ІОС (ум.од)	2,58±0,74	6,15±0,91	9,36±1,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примітки: P1= різниця показників між групами зі значення МІП: 1 – 2 бали проти 3 – 4 бали; P2= різниця показників зі значення МІП: 1 – 2 бали проти ≥5 балів; P3= різниця показників зі значення МІП: 3 – 4 бали проти ≥5 балів

За результатами порівняльного аналізу виявлено достовірне підвищення сироваткової концентрації прооксидантних маркерів у ГД пацієнтів із середнім та високим значенням МІП в порівнянні з низьким (p<0,0001). Концентрації МДА у сироватці крові ГД хворих з високим та середнім коморбідним статусом у 2,2 та 3,1 рази, відповідно, пере-

вищувала аналогічний показник групи пацієнтів з низьким коморбідним статусом, величина ІОС – в 2,4 та в 3,6 рази, відповідно. Концентрації всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів достовірно знижувалися зі збільшенням коморбідного статусу. Зокрема, встановлено зниження сироваткової концентрації ЦП на 22 %, ТР на 59,5 %, SH-груп

на 34% у ГД пацієнтів з наявністю 5-ти та більше коморбідних станів в порівнянні з пацієнтами з наявністю 1 – 2 супутніх захворювань, відповідно. Зниження АОЄ становило 18,7% та 31,9% у ГД пацієнтів з середніми та високими коморбідним статусом в порівнянні з низьким.

За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність позитивного зв'язку між кількісною оцінкою коморбідності та сироватковими концентраціями прооксидантних (МДА та ІОС) та оберненого – з антиоксидантними маркерами (табл. 3).

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу між значенням МІП та концентрацією маркерів процесів оксидатії та антиоксидантного захисту в сироватці крові хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД

Корелюючі ознаки		Показники кореляції	
		r або rho =	p=
МІП (бали)	МДА С (мкмоль/л)	0,874	<0,0001
	ЦПС (г/л)	-0,2193	0,0076
	ТРС (г/л)	-0,329	0,0045
	SH-групи С (ммоль/л)	-0,2589	0,0293
	АОЄ С (ум.од.)	-0,5793	<0,0001
	ІОС С (ум.од.)	0,4747	<0,0001

Як наочно демонструють дані таблиці, найбільшим за силою, був зв'язок МІП з концентрацією в сироватці крові ГД хворих найпотужнішого прооксидантного маркера – МДА.

Виявлений сильний позитивний зв'язок між кількісною оцінкою коморбідності та сироватковим вмістом МДА став підґрунтям для визначення можливого прогностичного потенціалу зазначеного біомаркера ОС в формуванні коморбідності у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД. На під-

ставі ROC-аналізу визначенні порогові значення досліджуваного біомаркера що характеризує високий коморбідний статус ГД хворих (рис. 1).

Згідно з отриманими результатами, найкращі операційні характеристики має сироваткова концентрація МДА > 668,72 мкмоль/мл (AUC= 0,827; 95% ДІ: 0,756 – 0,884; чутливість = 82,93%; 95% ДІ: 67,9 – 92,8; специфічність = 80,19 %; 95% ДІ: 71,3 – 87,3; p <0,0001).

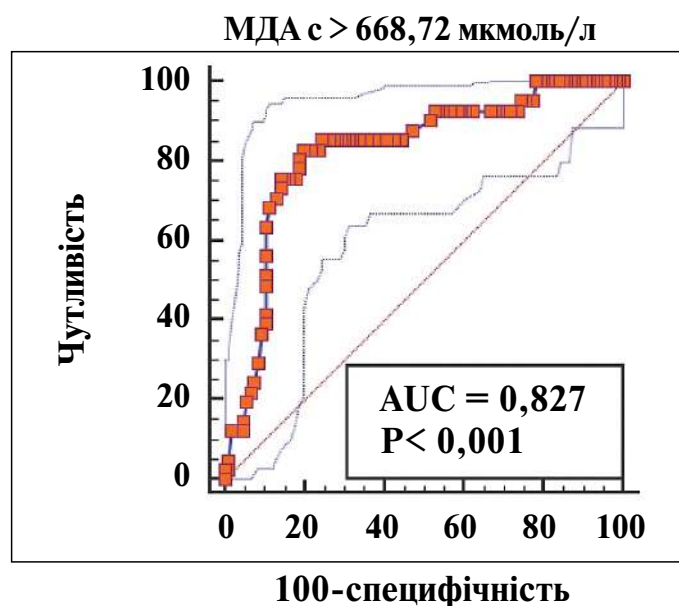


Рис. 1. ROC-крива дослідження оптимального порогового значення концентрації МДА у сироватці крові для прогностичної оцінки високої коморбідності у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД.

Для подальшого аналізу хворі були розподілені на дві групи з урахуванням вищенаведених критичних рівнів МДА сироватки крові (МДАс). Концентрація МДАс що перевищувала визначені порогові

значення, тобто була вищою за 668,72 мкмоль /л, виявлена в 54 ГД пацієнтів. Результати аналізу показників коморбідності та випадків смерті залежно від концентрацій МДАс ГД хворих надані в таблиці 4.

Таблиця 4

Оцінка та динаміка клінічних показників ГД-пацієнтів залежно від сироваткової концентрації МДА

Показник	ГД-пацієнти на початку дослідження		р	ГД-пацієнти при завершенні спостереження		р
	МДА сироватки (мкмоль /л)			МДА сироватки (мкмоль /л)		
	≤ 668,72 (n=102)	> 668,72 (n=54)		≤ 668,72 (n=102)	> 668,72 (n=54)	
Коморбідні стани (n/%)						
Анемія	86/84,31	52/96,30	0,0262	89/87,25	54/100,00	0,0063
АГ	84/82,36	50/92,59	0,0817	89/87,25	52/96,30	0,0690
ВГПТ	63/61,76	43/79,63	0,0233	71/69,61	49/90,74	0,0030
ССЗ	33/32,35	25/46,30	0,0873	45/44,12	39/72,22	0,0008
Хвороби ШКТ	28/27,45	17/31,48	0,5983	36/35,29	24/44,44	0,2653
ХОЗЛ	14/13,73	11/20,37	0,2837	18/17,64	20/37,04	0,0074
ЗПС	19/18,63	12/22,22	0,5941	25/24,51	20/37,04	0,1014
ЦВЗ	23/22,55	14/27,78	0,4705	30/29,41	26/48,15	0,0207
Переломи кісток	4/3,92	2/3,70	0,9460	6/5,88	8/14,81	0,0642
Бак. інфекції				25/24,51	21/38,89	0,0618
МІП (M ± SD)	3,98±0,98	4,31±1,21	0,0675	4,66±1,04	5,78±0,96	<0,0001
Випадки смерті протягом терміну спостереження (n/%)						
ССЗ				15/14,71	17/31,48	0,0139
Інфекції				8/7,84	6/11,11	0,4979
ЦВЗ				3/2,94	6/11,11	0,0379
Інші				5/4,09	2/3,71	0,9081
Загальна кількість				31/30,39	31/57,41	0,0011

Примітка: АГ – артеріальна гіпертензія; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ШКТ- шлунково-кишковий тракт; ЗПС – захворювання периферичних судин; ЦВЗ – церебро-васкулярні захворювання; ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз.

Вцілому слід зазначити, що не залежно від концентрації МДАс, протягом терміну спостереження, констатовано достовірне збільшення частоти всіх, окрім анемії та АГ, коморбідних станів. Аналіз в динаміці демонструє, що збільшення, в порівнянні з показником на початку дослідження, частоти коморбідних станів є більш інтенсивним при перевищенні порогових значень сироваткової концентрації зазначеного прооксидантного маркера. Проте, статистично значущі відмінності констатовані лише для ССЗ, ЦВЗ та ХОЗЛ та переломів кісток. Зокрема, приріст питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, протягом періоду, що підлягав вивченню, є більш ніж втричі інтенсивнішим в групі пацієнтів з кон-

центрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л в порівнянні з групою хворих з вмістом зазначеного біомаркера ≤ 668,72 мкмоль/л, та становить, відповідно, 81,8% vs 28,5% (p < 0,0001). Приріст частки пацієнтів із ССЗ та ЦВЗ був в півтора-два рази інтенсивнішим в групі пацієнтів з концентрацією МДАс понад 668,72 мкмоль/л, ніж в групі порівняння, та становив 56,0% vs 36,4% (p= 0,0191) та 73,33 % vs 30,42% (p< 0,0001), відповідно. Частка хворих з переломами кісток в групі хворих з МДАс > 668,72 мкмоль/л збільшилась в чотири рази (p= 0,0140).

Попри відсутність вірогідної різниці між середньою кількісною оцінкою коморбідності на початку дослідження, аналіз динаміки змін величини

МІП, протягом періоду спостереження, дозволяє стверджувати про достовірно вище навантаження супутніх захворювань на момент завершення спостереження в групі хворих з сироватковою концентрацією МДА > 668,72 мкмоль/л. Приріст МІП в групі пацієнтів із сироватковою концентрацією МДА > 668,72 мкмоль/л є вдвічі інтенсивнішим ніж в групі пацієнтів з сироватковим вмістом зазначеного прооксидантного маркера ≤ 668,72 мкмоль/л, та становить 34,11% vs 17,1%, відповідно ($p=0,0166$).

З загального числа ГД пацієнтів, які були включені в поточне дослідження, протягом проспективного спостереження, померло 62 (39,75%) особи. В групі хворих з концентрацією МДАс більш ніж 668,72 мкмоль/л питома вага померлих була майже вдвічі вищою, ніж в групі порівняння. В структурі причин смерті переважали ССЗ, які зумовили 51,6% фатальних випадків. Частка хворих, які померли від ССЗ є більш ніж вдвічі вищою серед хворих з МДАс > 668,72 мкмоль/л, ніж з концентрацією ≤ 668,72 мкмоль/л. Аналогічні дані отримані і при аналізі фатальних випадків внаслідок ЦВЗ: частка ГД-пацієнтів, які померли від зазначених коморбідних станів, є майже в чотири рази вищою в групі хворих з концентрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л.

Подальший аналіз дозволив встановити, що ГД хворі з концентрацією МДАс > 668,72 мкмоль/л мають в 2,6 рази більше шансів розвитку ССЗ ($p=0,0272$), в 3,9 рази – ЦВЗ ($p=0,0079$), в 6,2 рази – переломів ($p=0,0282$), в 6,6 рази – ХОЗЛ ($p=0,0282$), в 3,1 рази – настання фатальних випадків ($p=0,0013$), в 2,7 рази – фатальних СС подій ($p=0,0155$) у порівнянні з хворими з концентрацією МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л (рис 2).

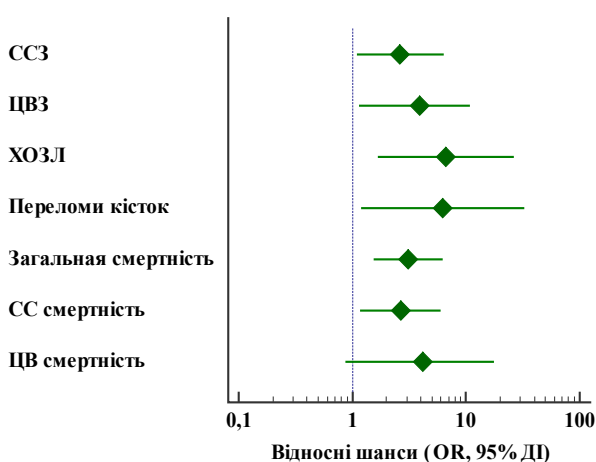


Рис. 2. Шанси розвитку коморбідної патології та фатальних подій у ГД-хворих при сироватковій концентрації МДАс > 668,72 мкмоль/л vs ≤ 668,72 мкмоль/л.

Аналіз кумулятивної тривалості життя залежно від концентрації досліджуваного прооксидантного біомаркера надано на рис. 3.

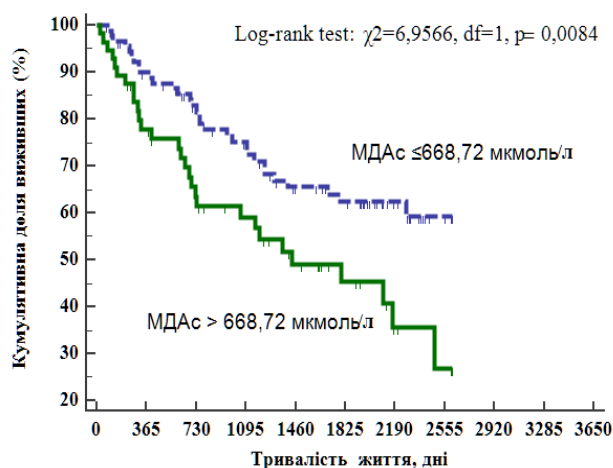


Рис. 3. Вживаність хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від сироваткової концентрації МДА.

Три- та п'ятирічна кумулятивна виживаність ГД хворих становила 76,3% vs 59,1% ($p=0,0257$) та 63,3% vs 45,3% ($p=0,0312$) при сироваткових концентраціях МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л та > 668,72 мкмоль/л, відповідно.

Коефіцієнт ризику (HR) смерті в групі ГД хворих з вмістом зазначеного прооксидантного маркера > 668,72 мкмоль/л є в понад 2 рази вищим (HR – 2,1527, 95% ДІ: 1,2458 – 3,7199), ніж у пацієнтів з МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л.

Аналіз виживаності, пов'язаної з СС фатальними подіями дозволив встановити, що три- та п'ятирічна кумулятивна СС виживаність ГД-пацієнтів є достовірно вищою у пацієнтів з концентрацією прооксидантного маркера меншою за визначені порогові значення та становить 87,2% vs 67,5% ($p=0,0033$) та 80,8% vs 61,6% ($p=0,0094$) при сироватковому вмісті МДАс ≤ 668,72 мкмоль/л та > 668,72 мкмоль/л, відповідно (рис. 4).

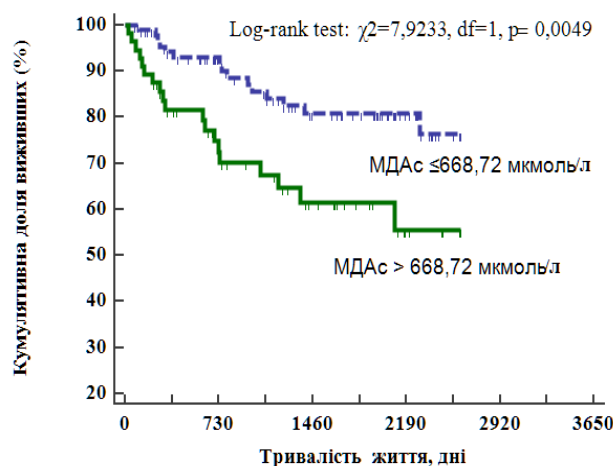


Рис. 4. СС виживаність хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від сироваткової концентрації МДА.

Коефіцієнт ризику настання фатальних СС подій в групі ГД хворих з сироватковою концентрацією МДА $>668,72$ мкмоль/л є майже в 3 рази вищим (HR – 2,7955, 95% ДІ: 1,3664 – 5,7191), ніж у пацієнтів із визначеними показниками, що $\leq 668,72$ мкмоль/л.

Обговорення. Незважаючи на значні досягнення останніх трьох десятиріч в області діалітичних технологій, висока захворюваність та смертність хворих на ХХН V Д стадії, досі залишається однією з найактуальніших проблем сучасної нефрологічної клініки [5, 7, 8, 14, 15]. Серед провідних чинників, що погіршують прогноз хворих на ХХН V Д стадії, на сьогодні розглядається висока частота коморбідних захворювань. Саме останнє спонукає наукову медичну спільноту до вивчення факторів ризику виникнення коморбідних станів, що дозволить знизити їх частоту та, відповідно, покращити прогноз перебігу основного захворювання [7, 18, 27].

Дослідження останніх років констатують, що в патогенезі багатьох захворювань важлива роль належить ОС. Результати чисельних досліджень продемонстрували, що дисбаланс між оксидантно-антиоксидантними процесами посилюється по мірі прогресування ХХН та досягає свого максимуму при лікуванні діалітичними методами НЗТ [5, 21, 25, 28]. В своєму дослідженні Colombo et al. підтвердили існування зв'язку між уремичним станом та інтенсивністю прооксидантних процесів у пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікуються ГД [28]. Серед факторів, асоційованих зі збільшенням частоти найбільш поширених та негативно пов'язаних з прогнозом в зазначеній популяції хворих – ССЗ та ризику смерті хворих на ХХН добре висвітлена роль ОС, а саме підвищеної продукції прооксидантів на тлі зниження активності майже всіх ланок антиоксидантного захисту [20, 22, 23, 25, 29].

За результатами дослідження Rusu CC, et al. підтверджено, що ССЗ є основною причиною захворюваності та смертності ГД пацієнтів [22]. Науковці продемонстрували, що прооксидантний маркер МДА має сильну прогностичну цінність щодо виживаності ГД пацієнтів при довгостроковому спостереженні. Його сироваткові концентрації корелюють зі смертністю від ССЗ, але не є предиктором не фатальних СС подій. Отримані нами в ході поточного дослідження дані, деякою мірою, підтверджують дані Rusu CC, et al. [22]. Зокрема, СС фатальні події обумовили майже 52% всіх випадків смерті, питома вага померлих від зазначених коморбідних станів є більш ніж вдвічі вищою (31,5% проти 14,7%), а п'ятирічна СС виживаність є на 30% нижчою у ГД пацієнтів з МДАс $> 668,72$ мкмоль/л, ніж з концентрацією $\leq 668,72$ мкмоль/л. Окрім того, п'ятирічна кумулятивна виживаність є на 40% нижчою у хворих з концентрацією МДАс, що перевищує ідентифіковане порогове значення. Проте, слід зазначити, що на відміну від до-

слідників з Румунії, за результатами, отриманими нами в ході дослідження, сироваткові концентрації МДА мають і сильну прогностичну цінність щодо частоти не фатальних коморбідних ССЗ: питома вага ГД хворих з вперше виявленими тими чи іншими ССЗ, за час що підлягав аналізу, становить 11,76% та 25,92% ($p = 0,0244$; OR – 2,6250, 95% ДІ: 1,1149 – 6,1804; $p = 0,0272$) при МДАс $\leq 668,72$ та $> 668,72$ мкмоль/л, відповідно.

Не зважаючи на актуальність дослідження ОС, як потенційного фактора ризику коморбідних захворювань в діалітичній популяції хворих, більшість наявних публікацій висвітлюють лише теоретичні та експериментальні аспекти проблеми ОС, аналіз концентрацій біомаркерів залежно від модальності НЗТ, зв'язок з ССЗ, перебігом анемії, виживаністю хворих [5, 20-24]. Наприклад, Suvakov S, et al. [23] визначили нову панель біомаркерів, до складу якою входить і МДА, та яка може використовуватися для прогнозування виживаності пацієнтів з ХХН V Д стадії. Bay s B et al. підтвердили, що ОС є одним з основних факторів ризику СС смертності, а внутрішньовенна феротерапія завдяки своїм прооксидантним властивостям, ймовірно, сприяє посиленню дисбалансу процесів оксидації та антиоксидантного захисту [29].

За результатами проведеного нами дослідження встановлено, що сироваткові концентрації прооксидантних маркерів у сироватці крові ГД пацієнтів з високим (МІП ≥ 5 балів) та середнім (МІП 3-4 бали) коморбідним статусом є достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у хворих з низьким (МІП 1-2 бали), концентрації всіх досліджуваних антиоксидантних маркерів достовірно знижуються зі збільшенням коморбідного статусу. За результатами кореляційного аналізу, проведеного між МІП та концентрацією маркерів ОС в сироватці крові ГД хворих, найбільшим за силою зв'язок встановлено з МДАс. Cut-off ініціальної концентрації МДАс, отриманий за допомогою ROC-аналізу, становить $> 668,72$ мкмоль/л. Порівняльний аналіз в групах ГД хворих, стратифікованих за визначеним пороговим значенням концентрації цього маркеру, дозволив виявити, що концентрація МДАс $> 668,72$ порівняно з $\leq 668,72$ мкмоль/л асоціюється з достовірним збільшенням, протягу терміну проспективного спостереження ($30,2 \pm 9,5$ місяці), загальної та СС смертності, частоти ХОЗЛ та ЦВЗ, питомої ваги пацієнтів з ССЗ, більш ніж вдвічі інтенсивнішим приростом МІП. Проте, слід зазначити, що у доступних наукових джерелах не існує проспективних комплексних клінічних досліджень щодо оцінки особливостей змін коморбідного статусу, частоти коморбідної патології, смертності та виживаності ГД хворих залежно від концентрації інформативних маркерів ОС, що унеможливорює безпосереднє співставлення результатів, отриманих в ході поточного аналізу з результатами робіт інших дослідників.

Обмеження. Проведене дослідження має певні обмеження. Найбільш значимим з яких, є те, що це дослідження проведено як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на ГД популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого центру. Водночас, за результатами середньострокового проспективного дослідження, проведеного на достатньому клінічному матеріалі, вперше визначені клінічні аспекти активації оксидативних процесів в ГД популяції хворих. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим в якому проведений комплексний аналіз коморбідного статусу, динаміки питомої ваги коморбідних станів, смертності та виживаності хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД залежно від інтенсивності оксидативних процесів.

Висновки. Встановлено, що сироваткові концентрації прооксидативних маркерів (МДА та ІОС) є достовірно вищими, а маркери АОЗ (ТР, SH-групами, АОЄ) достовірно нижчими у ГД пацієнтів з високим коморбідним статусом порівняно з аналогічними показниками пацієнтів з низькою коморбідністю. Найбільшим за силою, серед досліджуваних маркерів ОС, є зв'язок МІП з концентрацією в сироватці крові МДА у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД. Сироваткові концентрації МДА > 668,72 мкмоль/л є біохімічною детермінантою достовірного збільшення, в середньостроковій перспективі, кількості коморбідних станів, частоти випадків смерті, фатальних СС та ЦВЗ подій, питомої ваги пацієнтів з ХОЗЛ, ЦВЗ та ССЗ, зни-

ження кумулятивної виживаності та виживаності, пов'язаної з СС фатальними подіями.

Шанси de novo ССЗ, ЦВЗ, ХОЗЛ, переломів, фатальних подій та випадків смерті від ССЗ достовірно збільшуються у ГД пацієнтів з сироватковою концентрацією МДА понад 668,72 мкмоль/л у порівнянні з хворими з показником $\leq 668,72$ мкмоль/л

Рутинна оцінка МДА в сироватці крові ГД пацієнтів дозволить своєчасно проводити стратифікацію пацієнтів за рівнем ризику, застосовувати лікувальні стратегії, спрямовані на зниження інтенсивності ОС, та, відповідно, зниження коморбідного навантаження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

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

Король Л.В.: корекція дизайну дослідження, визначення біохімічних показників та їх аналіз, обчислення розрахункових показників, редагування статті.

Красюк Е.К.: відбір та курація хворих, збір біологічного матеріалу.

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

Література (References):

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. *Moratalla-Navarro F, Moreno V, Lopez-Simarro F, Aguado A.* MorbiNet Study: Hypothyroidism Comorbidity Networks in the Adult General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1179-e1190. doi: 10.1210/clinem/dgaa927.
3. *Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 J;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
4. *MacRae C, Mercer S, Guthrie B, Henderson D.* Comorbidity in chronic kidney disease: a large cross-sectional study of prevalence in Scottish primary care. *British Journal of General Practice*. 2021; 71 (704): e243-e249. doi: 10.3399/bjgp20X714125.
5. *Vasylchenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J*.2020;92(5):70-77. doi.org/10.15407/ubj92.05.070.
6. *McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM.* Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):127-135. doi: 10.1681/ASN.2018050531.
7. *Shifris I.M.* Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage VD st.: a cohort study. *Problems of endocrine pathology*. 2020;2:95-103, doi: 10.21856/j-pep.2020.2.12.
8. *Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al.* Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
9. *Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM.* Progression in comorbidity before hemodialysis

- initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(4):1005-12. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
10. *Chaa J, Hanb D.* Health-Related Quality of Life Based on Comorbidities Among Patients with End-Stage Renal Disease. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(4):194-200. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.4.08.
 11. *Ceretta M, Noordzij M, Luxardo R et al.* Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe—data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(10):1794–1804. doi: 10.1093/ndt/gfx355.
 12. *Sarnak M, Amann K, Bangalore S et al.* Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
 13. *Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al.* Guideline attainment and morbidity/mortality rates in a large cohort of European haemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(12): 2105–2110. doi: 10.1093/ndt/gfz049.
 14. *Bansal N.* Evolution of Cardiovascular Disease During the Transition to End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology.* 2017;37(2):120-131. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.002.
 15. *Harel Z, Wald R, McArthur E, Chertow, G., Harel, S., Gruneir, A., et al.* Rehospitalizations and Emergency Department Visits after Hospital Discharge in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(12):3141–3150. doi: 10.1681/ASN.2014060614.
 16. *Erickson KF, Winkelmayer WC, Chertow GM, Bhattacharya J.* Physician visits and 30-day hospital readmissions in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(9):2079–2087. doi: 10.1681/ASN.2013080879.
 17. *Prez Fernandez M, Mart nez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodriguez Puyol DM, et al.* Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *Am J Nephrol.* 2019;49(2):103-110. doi: 10.1159/000496061.
 18. *Kovesdy C.* Clinical trials in end-stage renal disease—priorities and challenges. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(7):1084-1089. doi: 10.1093/ndt/gfz088.
 19. *Dawes M.* Co-morbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease. *Family Practice.* 2010;27(1):1–2. doi: 10.1093/fampra/cmp106.
 20. *Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR.* Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019;32:58–71. doi: 10.1111/sdi.12745.
 21. *Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, et al.* Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):183-193. doi: 10.23876/j.krcp.20.163
 22. *Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Vladutiu D, Caprioara MG.* Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients. *Clujul Med.* 2016;89(2):250-6. doi: 10.15386/cjmed-537.
 23. *Suvakov S, Jerotic D, Damjanovic T, Milic N, Pekmezovic T, et al.* Markers of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction Predict Haemodialysis Patients Survival. *Am J Nephrol.* 2019; 50:115-125. doi: 10.1159/000501300.
 24. *Xu H, Watanabe M, Qureshi AR, Heimbarger O, Br nny P, Anderstam B, Eriksson M, Stenvinkel P, Lindholm B.* Oxidative DNA damage and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2015;35(2):206-15. doi: 10.3747/pdi.2013.00259.
 25. *Nuhu F, Bhandari S.* Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11(4):103. doi:10.3390/ph11040103.
 26. *Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ, Колесник МО.* Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок : Методичні рекомендації. Київ, 2013. — 30 с.
 27. *Jones R.* Chronic Disease and Comorbidity. *British Journal of General Practice* 2010; 60 (575): 399. doi: 10.3399/bjgp10X502056.
 28. *Colombo G, Reggiani F, Astori E, Altomare A, Finazzi S, Garavaglia ML, Angelini C, Milzani A, Badalamenti S, Dalle-Donne I.* Advanced oxidation protein products in nondiabetic end stage renal disease patients on maintenance haemodialysis. *Free Radic Res.* 2019;53(11-12):1114-1124. doi: 10.1080/10715762.2019.1690651.
 29. *Bay s B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R.* Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis--role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(4):984-90. doi: 10.1093/ndt/gfi294.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

R. Manjunath, M. Bennikal, S.K. Dasar, S.T. Patil

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.10

Clinical profile, management and outcomes of class IV emphysematous pyelonephritis in a tertiary care center: A retrospective descriptive study

SDM College of Medical Sciences and Hospital, Shri Dharmasthala Manjunatheshwara University, Dharwad, Karnataka, India.

Citation:

Manjunath R, Bennikal M, Dasar SK, Patil ST. Clinical profile, management and outcomes of class IV emphysematous pyelonephritis in a tertiary care center: A retrospective descriptive study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):78-85. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.10

Abstract. Class IV Emphysematous pyelonephritis (EPN) is a life-threatening infection of the kidney, and there is sparse data on immediate and long-term outcomes of medical management. The study aimed to review the clinical presentation, diagnosis, immediate and long-term outcomes of medical management, and outcome of patients presenting with class IV EPN

Methods. This retrospective study was conducted in a tertiary care center in Dharwad, India. The study included class IV EPN patients admitted to the hospital between Jan 2012 to Dec 2019. The factors studied were demographics, comorbidities, radiological investigations, clinical presentation, urine, blood and pus culture, and sensitivity and treatment history. Immediate and long-term outcomes of medical management were determined. Descriptive analysis of the data was conducted. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation and discrete variables in terms of number (%).

Results. Twenty-one patients with class IV EPN, with a mean age of 55.7 ± 13.5 years, were analyzed. The majority were males (M: F 15:6). The patients were followed up for 32.70 ± 21.12 months. Fever, flank or abdominal pain, and acute kidney injury were observed in all 21 patients, while nausea and/or vomiting and dysuria were seen in 16 (76.2%) patients. *E. Coli* was the most common pathogen found. Double J stenting was done in 20 (95.2%) patients; Ultrasonography guided aspiration 8(38.1%) and percutaneous drainage in 5 (23.8%) patients. One (4.8%) patient died during the first episode and 3(19%) others due to recurrent infection and end-stage renal disease.

Conclusions. Class IV Emphysematous pyelonephritis can be managed successfully by minimally invasive modalities. However, long-term morbidity and mortality risks are still negative.

Key-words: emphysematous pyelonephritis, kidney, *Escherichia coli*, double J stent, acute kidney injury.

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

© R. Manjunath, M. Bennikal, S.K. Dasar, S.T. Patil, 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Sanjay Timmanagouda Patil:
nephrology@sdmmcollege.org

Article history:

Received September 11, 2021

Received in revised form

October 02, 2021

Accepted October 12, 2021



© Манджунат Р., Беннікал М., Дасар С. К., Патил С. Т., 2021

УДК 616.61-002.3-07-08

Р. Манджунат, М. Беннікал, С.К. Дасар, С.Т. Патил

Клінічний профіль, лікування та наслідки емфізематозного пієлонефриту IV класу в центрі третинної допомоги: ретроспективне описове дослідження

Коледж медичних наук та госпіталь SDM, Університет Шрі Дхармастхала Манджунатешвара, Дхарвад, Індія

Резюме. Емфізематозний пієлонефрит IV класу (ЕПН) є небезпечною для життя інфекцією нирок. Метою дослідження було проаналізувати клінічну картину, діагностику, короткострокові та віддалені результати лікування та наслідки пацієнтів із IV класом ЕПН.

Методи. Це ретроспективне дослідження було проведено в центрі третинної допомоги в Дхарваді, Індія. Дослідження включало пацієнтів з ЕПН IV класу, які були госпіталізовані з січня 2012 року по грудень 2019 року. Досліджуваними факторами були демографічні показники, супутні захворювання, дані комп'ютерної томографії, клінічна картина, культуральне дослідження сечі та крові, а також чутливість до антибіотиків і наслідки лікування. Визначено безпосередні та віддалені результати медичного менеджменту.

Результати. До дослідження залучено медичну документацію 21 пацієнта з ЕПН IV класу, середнього віку $55,7 \pm 13,5$ років. Більшість становили чоловіки (М: Ж 15:6). Хворі спостерігалися протягом $32,70 \pm 21,12$ міс. Лихоманка, біль у костовертебральному куті та гостре ураження нирок спостерігалися в усіх пацієнтів, а нудота/блювання та дизурія – у 16 (76,2%) пацієнтів. Найбільш поширеним збудником була кишкова паличка. Стентування виконано 20 (95,2%) хворим; у 5 (23,8%) пацієнтів аспірація під контролем ультразвукового дослідження та черезшкірне дренивання; 1 (4,8%) пацієнт помер під час першого епізоду та 3 (19%) хворих через рецидивну інфекцію та термінальну стадію ниркової недостатності.

Висновки. Емфізематозний пієлонефрит IV класу можна успішно лікувати за допомогою малоінвазивних методів. Однак довгострокові ризики захворюваності та смертності залишаються прогнозонегативними.

Ключові слова: емфізематозний пієлонефрит, нирка, кишкова паличка, стентування, гостре ураження нирок.

Introduction. Emphysematous pyelonephritis (EPN), first defined by Kelly and MacCallum in 1898, is a rare but life-threatening, acute suppurative infection of the kidney. It is characterized by gas production within the renal parenchyma, collecting system, or perinephric tissue [1]. EPN is an uncommon condition where many studies have reported a wide range of clinical profiles and causative organisms. There are no specific symptoms or signs to diagnose EPN [2]. *E. Coli* and *Klebsiella* spp. are the most common causative organisms, but the exact pathogenesis is poorly understood [3].

Nephrectomy was the standard treatment used in the 1990s [2]. A meta-analysis suggested conservative treatment to be a significant risk factor for mortality in patients with EPN, where the mortality was reported to be 11–42% [4]. However, with the improvement of computed tomography (CT) based diagnosis and ad-

vances in multi-disciplinary intensive care, the treatment of EPN has changed over the years to more conservative approaches, such as antibiotics and percutaneous drainage techniques [2, 5].

Class IV is a severe variant among the various classes of EPN and has traditionally been treated with nephrectomy in the past. There are few reports of class IV EPN treated with renal preservation strategy by medical management alone without nephrectomy. However, the long-term outcome of medical management is not known. Hence, **this study aimed** to review the clinical features and presentation, causative organisms, diagnosis, management, and immediate and long-term outcome of patients presenting with class IV EPN.

Subjects and Methods. This retrospective study was conducted at SDM College of Medical Sciences and Hospital, a tertiary care center in Dharwad, India. The electronic medical records of all EPN patients admitted to the hospital between Jan 2012 - Dec 2019 were reviewed. All adults (>18years of age) diagnosed with class IV EPN at our hospital were included in the study. Ethical clearance was obtained from the institutional review board (with number SDMCDSIEC No2021/Medical/Nephrology/S/01), and the personal patient details were de-identified to protect patient privacy. The study followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

Sanjay Timmanagouda Patil
nephrology@sdmmedicalcollege.org

Diagnosis of EPN was based on the initial ultrasound evidence of gas in the renal parenchyma, confirmed by a CT scan of the abdomen in all patients. We included only class IV EPN cases based on CT findings described by Huang and Tseng [6]. The bilateral EPN or EPN in a solitary kidney was also defined as class IV EPN. Broad-spectrum antibiotics were used initially and later on modified as per microbiological culture reports. Standard treatment protocols for fluid resuscitation and insulin therapy, as deemed essential, were used.

The factors studied were patient-related factors, such as demography, comorbidities, clinical presentation, and treatment history; radiological investigations, including the side of involvement, ultrasound (US) and CT findings, treatment-related factors, like duration of hospital stay, management of patients, need of ventilation support; urine, blood, and pus culture and sensitivity and other relevant investigations.

The outcomes studied were severity of the disease, renal replacement therapy requirement, immediate recovery or mortality, recurrence of urinary tract infection during follow-up, and eGFR during follow-up. The

severity of acute kidney injury was graded as per AKIN classification, and chronic kidney disease (CKD) was based on the KDIGO classification [7].

Descriptive analysis of the data was conducted. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation and discrete variables in terms of number (%).

Results. Demographic and clinical data. A total of 21 cases of class IV EPN were included in the study. The mean age of patients was 55.71 ± 13.53 years, where most participants were males 15 (71.4%). Diabetes was the most common comorbidity (57.1%) present. Seven (33.3%) patients had urinary tract infections in the past, and eight (38.1%) patients had a history of renal stone disease.

The mean duration of symptoms before diagnosis was 6 ± 2.31 days with a range of 3–10 days. The prominent clinical manifestations included fever 21 (100%), flank/ abdominal pain 21 (100%), nausea/vomiting 16 (76.2%), dysuria 16 (76.2%), shock 7 (33.3%), hematuria 7 (33.3%) and encephalopathy 5 (23.8%). All the patients had acute kidney injury (AKI) (Table 1).

Table 1

Demographic characteristics and clinical profile of emphysematous patients (n=21)

Variables	Frequency	Percent
Age (Mean \pmSD)	55.71 \pm 13.53	
Body Mass Index (Mean \pmSD)	23.92 \pm 5.03	
Sex		
Male	15	71.4
Female	6	28.6
Tobacco consumption	7	33.3
Existing comorbidities		
Diabetes	12	57.1
Hypertension	7	33.3
Chronic kidney disease	11	52.4
Ischemic heart disease	3	14.3
Past history of Renal stone disease	8	38.1
Past Urinary tract infection	7	33.3
Clinical features		
Fever/Febrile	21	100.0
Flank/Abdominal pain	21	100.0
Nausea/vomiting	16	76.2
Dysuria	16	76.2
Gross hematuria	7	33.3
Pneumaturia	3	14.3
Shock	7	33.3
Encephalopathy	5	23.8
Diabetic ketoacidosis	2	9.5
Acute kidney injury	21	100.0

Microbiologic data. The urine culture and sensitivity showed *E. coli* 6 (28.6%) and *Pseudomonas* 3 (14.3%) to be the most commonly occurring microorganisms. Polymicrobial infection was also observed in 3

patients. *E. coli* 5 (23.8%) and *Klebsiella* 4 (19.0%) were the most common organisms identified on blood culture. The culture of pus from the wound or percutaneous drainage was positive in 8 patients (Table 2).

Table 2

Causative organisms from blood, urine and wound/pus (n=21)

Variable	Frequency	Percent
Urine culture		
Negative	6	28.6
<i>E. coli</i>	6	28.6
<i>Enterobacter</i>	2	9.5
<i>Pseudomonas</i>	3	14.3
<i>Klebsiella</i>	1	4.8
<i>E. coli</i> and <i>Pseudomonas</i>	1	4.8
<i>E. coli</i> and <i>Proteus</i>	1	4.8
<i>E. coli</i> and <i>Enterococcus</i>	1	4.8
Blood culture		
Negative	11	52.4
<i>E. coli</i>	5	23.8
<i>Pseudomonas</i>	1	4.8
<i>Klebsiella</i>	4	19.0
Culture of pus collected during aspiration or PCD or PCN		
Negative	3	14.3
<i>E. coli</i>	2	9.5
<i>Enterobacter</i>	1	4.8
<i>Proteus</i>	2	9.5
<i>Klebsiella</i>	2	9.5
<i>E. coli</i> and <i>Enterococcus</i>	1	4.8

Radiological data. Computer Tomography (CT) scan of abdomen and pelvis showed bilateral EPN in 17 (81.0%) patients and solitary kidney EPN in other patients. Hydroureteronephrosis was observed in

11 patients, kidney stone in 7 patients, and prostate hypertrophy in 2 patients. EPN was associated with emphysematous cystitis in 2 (9.5%) of 21 patients (Table 3).

Table 3

Diagnosis of EPN (n=21)

Variables	Frequency	Percent
CT features		
Bilateral	17	81.0
Right solitary functioning kidney with absent left kidney	1	4.8
Horse shoe kidney	1	4.8
Left solitary functioning kidney with contracted right kidney	1	4.8
Right solitary functioning kidney with contracted left kidney	1	4.8
Hydroureteronephrosis (HDUN)		
Left	3	14.3
Right	2	9.5
Bilateral	5	23.8
Right solitary functioning kidney	1	4.8

<i>Continuation of Table 3</i>		
Variables	Frequency	Percent
Stone		
Staghorn	3	14.3
Pelvic Ureteric Junction Obstruction (PUJO)	1	4.8
Ureteric	2	9.5
Left	1	4.8
Non-stone obstruction (Prostate)	2	9.5
Emphysematous Cystitis	2	9.5

Diabetic Retinopathy changes were observed in dilated fundus examination in 11/12 diabetic patients. The changes observed were mild in two, moderate in five, severe in three, and proliferative retinopathy in one patient. Cardiac echocardiography was normal in 16 (76.2%) patients. Ischemic heart disease (IHD) with low ejection Fraction (30%-35%) was observed in 2 (9.5%) and 3 (14.3%).

Treatment. All patients were treated conservatively and 20 (95.2%) of them were treated with Double-J stent, 8 (38.1%) patients with ultrasonography-guided aspiration, and 5 (23.8%) with percutaneous nephrostomy (PCN). At the same time, only three (14.3%) patients required mechanical ventilation, 11 (52.4%) patients required hemodialysis support (Table 4).

Table 4

Management of EPN patients (n=21)

Variable	Frequency	Percent
Double-J stent	20	95.2
Ultrasonography guided aspiration	8	38.1
Percutaneous nephrostomy (PCN)	5	23.8
Percutaneous tube drain (PCD)	1	4.8
Necrosed Papilla retrieved during intervention	7	33.3
Inotrope support required	5	23.8
Requirement of Dialysis	11	52.4
Mechanical ventilation support needed	3	14.3

Study Outcomes. The mean days of hospitalization of patients were 10.9 ± 3.99 days. The immediate outcome was assessed at the time of discharge from the hospital. There was one death during the hospitalization period. Ten patients recovered completely. Out of eleven patients with dialysis-dependent AKI, 8 (38.1%) patients were dialysis independent at the time of discharge, 2 (9.5%) were still dialysis-dependent. Out of twenty-one patients, 20 were discharged under stable conditions.

The patients were followed up to 32.70 ± 21.12 months (mean \pm SD). The long-term outcome was assessed at the time of the last follow-up. 3 (14.3%) patients died, 4 (19%) patients developed end-stage renal disease, and 13 (61.9%) patients were alive.

GFR was assessed at the last follow-up date. Only 3 (14.3%) patients had a normal renal function. Furthermore, all other patients developed CKD (Table 5).

Table 5

Short-term and long-term outcomes in the EPN patients

Variable	Frequency	Percent
Immediate outcome (n=21)		
Death	1	4.8
Complete recovery from infection	10	47.6
Discharged Dialysis independent	8	38.1
Discharged Dialysis dependent	2	9.5

<i>Continuation of Table 5</i>		
Variable	Frequency	Percent
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) at last follow up (n=20)		
Normal renal function	3	14.3
CKD1	2	9.5
CKD2	5	23.8
CKD3	4	19.0
CKD4	2	9.5
CKD5D	4	19.0
Long term outcome (n=20)		
Alive	13	61.9
End-Stage Renal Disease	4	19.0
Death	3	14.3
Recurrence of UTI during follow-up (n=20)	7	33.3

Discussion. Emphysematous pyelonephritis (EPN) is a rare, severe necrotizing disease of the renal parenchyma with a significant associated risk of mortality and morbidity [8]. Patients with EPN require multi-disciplinary care because of its life-threatening nature. Out of all the classes of EPN, class IV is a severe variant. Hence, the study sought to review the clinical presentation, causative organisms, diagnosis, management, and outcome of patients presenting with class IV EPN.

The mean age of the patients in our study was 55.71 ± 13.53 ranging from 25-74 years. EPN usually presents in the fourth and fifth decades of life or even later, which is evident in our study as well [9-11]. In the present study, males were more affected than females (M: F= 2.5:1). Most of the series have reported female preponderance [9, 12]. Some studies have reported that EPN was as much as six times more common in females when compared to males [13-17]. This contradictory finding could be due to the small sample size and only class IV disease studied.

The factors that predispose the development of EPN are known to be a combination of high tissue glucose concentrations, impaired tissue perfusion, and the presence of gas-producing organisms [18, 19]. In the present study, diabetes was the most common comorbidity 12 (57.1%) present. Seven (33.3%) patients had urinary tract infections in the past, and 8 (38.1%) patients had a history of renal stone disease. Diabetes mellitus and renal obstruction have been implicated with EPN [2, 10]. The high tissue glucose level is known to act as a substrate for the micro-organisms to produce hydrogen and carbon dioxide by fermentation. Glucose is the most favorable substrate for gas-producing organisms; thus, EPN is more prevalent in patients with diabetes. However, in non-diabetic patients, urinary albumin is thought to substitute for glucose [18]. Moreover, non-diabetic patients with EPN were found to have a higher incidence of urinary obstruction and also showed varying degrees of immunologic impairment [20].

Additionally, the microvascular changes were observed in fundus examination in 11 patients and cardiac dysfunction in five patients. These changes suggest that the patients had microvascular changes predisposing them to tissue ischemia, which could have predisposed them to develop EPN. Hydronephrosis was observed in 11(52.38%) patients, kidney stone in 7 patients, non-stone prostate obstruction in 2 patients, and EC in 19(90.5%) patients. Previous studies have suggested that impaired tissue perfusion in patients with diabetes and may be aggravated by the presence of urinary tract obstruction [13, 21, 22]. The unrelieved urinary tract obstruction may increase pelvicalyceal pressure and compromise renal circulation [13]. It is possible that urinary tract obstruction and decreased renal vascular supply due to diabetes might have contributed to the development of EPN in our patients.

Another possible predisposing factor could have been the presence of acute kidney injury. All the patients in our study had AKI. AKI was one of the predisposing factors proposed by Huang and Tseng to contribute to a poor outcome of EPN. Patients with AKI are known to have a mixed etiology with sepsis, ischemia, and nephrotoxicity. The potential causes of AKI are a focal mismatch between oxygen and nutrient delivery (because of impaired microcirculation) to the nephrons and increased energy demands (due to cellular stress) [23].

Analysis of causative agent revealed that *E. coli* was the most common isolated pathogen in our study, which was in agreement with previous studies [2, 9, 14, 16]. *Klebsiella* and *Pseudomonas* were other common pathogens causing EPN, albeit to a lesser extent than *E. coli*. This finding was also reported in many previous studies [12, 13, 19]. Therefore, initial antimicrobial therapy should target gram-negative bacteria as they are the most common causative organisms [9]. However, the antibiotic of choice should be based on a local antibiogram.

The ideal treatment modality for EPN remains controversial [9, 15]. While historically, nephrectomy was the conventional treatment of choice [25], the focus has now shifted toward a more conservative approach. DJ stenting, USG guided aspiration, and PCN was the most common management method used in our study. Das et al have reported their experience with urinary drainage in the form of DJ stenting or PCN in fifteen patients; all of them recovered with conservative treatment. Karthikeyan, V. S., et al. in their study reported PCD or DJ stenting as the preferred initial treatment [5, 26]. Several case reports show better outcomes by conservative management [2, 27]. DJ stenting or PCN in EPN patients presenting with hydronephrosis or any other obstructions. Many studies have suggested that any indication of a ureteric obstruction must be managed by percutaneous nephrostomy or a ureteric stent unless nephrectomy is indicated [20, 28].

In the present study, the immediate survival rate in our study was 95.2%, which was quite remarkable compared to other studies. After the mean follow-up period of 32.70±21.12 months, the long-term outcome showed the survival rate to be 80.95%. Misgar, R. A., et al. had a survival rate of 88.5% [29]. The survival rate in the study by Fatima, R., et al. was 86.3% and 95% of patients in the study by Irfaan, A. M., et al. survived the illness [10, 24]. A recent meta-analysis by Aboumarzouk, O. M., et al. showed that the mortality rate was approximately 18% [19]. However, the patients in these studies presented with less extensive disease (CT grading) and less follow-up period, thereby accounting for good clinical outcomes in these studies. Even though all Class IV EPN were managed by conservative treatment, the patients in our study had good outcomes both in the short and long term.

Limitations. A retrospective single-center study with a small number of patients is the limitation of the study. However, it would be challenging to include many patients prospectively because EPN is a rare entity. Moreover, our patients also had prolonged follow-up (32.70±21.12) compared to other case series, and long-term renal and patient outcomes are delineated.

A multi-centric prospective study with many patients would further elaborate morbidity and mortality during the long-term follow-up.

Conclusions. Emphysematous pyelonephritis is a life-threatening condition and must be suspected in diabetic patients with fever, flank pain, and urosepsis. The diagnosis of EPN can most clearly be made with a CT scan. EPN can be successfully managed with a minimally invasive approach. The antibiotic therapy based on microbial culture and drainage procedure is sufficient for managing class IVEPN cases. At present, the role of nephrectomy in the management of EPN is minimal. Among the drainage procedure, DJ stenting in our study showed a good outcome. Ultrasound-guided aspiration and PCN were also done in selected cases. Multi-centric prospective studies with a larger sample size are required to substantiate the study findings further.

Conflicts of Interest: All authors report no conflicts of Interest

Contribution

Manjunath R, Patil ST: Contributed to study design, preparation of the manuscript, and final revision;

Manjunath R, Bennikal M, Patil ST: Retrieval of data, and wrote parts of the paper;

Manjunath R, Patil ST: Data analysis and interpretation;

Dasar SK, Patil ST: A critical review of the manuscript and intellectual contribution.

All the authors participated in preparing the final draft of the manuscript, revised the manuscript and critically evaluated the contents. All authors have read and approved the content of the manuscript and confirmed the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgments. We Acknowledge the department of Urology, SDM College Of Medical Sciences And Hospital, SDM University, Karnataka, India for their involvement in the clinical care of the patients.

Availability of data and material. The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Financial support: none.

References:

1. Kelly HA, MacCallum WG. Pneumaturia. JAMA. 1898;XXXI(8):375–81. doi:10.1001/jama.1898.92450080001001.
2. Eswarappa M, Suryadevara S, John MM, Kumar M, Reddy SB, Suhail M. Emphysematous Pyelonephritis case series from south India. Kidney Int Rep. 2018;3(4):950-55. doi: 10.1016/j.ekir.2017.12.003.
3. Butler J, Bhatt RT, Amante G. Emphysematous pyelonephritis - Is surgery necessary? New Horizons in Clinical Case Reports. 2017;2:30. http://dx.doi.org/10.1016/j.nhccr.2017.10.024.
4. Falagas ME, Alexiou VG, Giannopoulou KP, Siempos II. Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a meta-analysis. J Urol. 2007 Sep;178(3 Pt 1):880-5; quiz 1129. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.017.
5. Karthikeyan VS, Manohar CM, Mallya A, Keshavamurthy R, Kamath AJ. Clinical profile and successful outcomes of conservative and minimally invasive treatment of emphysematous pyelonephritis. Cent European J Urol. 2018;71(2):228-33. doi: 10.5173/ceju.2018.1639.

6. *Huang JJ, Tseng CC.* Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):797-805. doi: 10.1001/archinte.160.6.797.
7. *Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
8. *Deoraj S, Zakhariou F, Nasim A, Missouris C.* Emphysematous pyelonephritis: outcomes of conservative management and literature review. *BMJ Case Rep.* 2018 Sep 12;2018:bcr2018225931. doi: 10.1136/bcr-2018-225931.
9. *Lin WR, Chen M, Hsu JM, Wang CH.* Emphysematous pyelonephritis: patient characteristics and management approach. *Urol Int.* 2014;93(1):29-33. doi: 10.1159/000353798.
10. *Irfaan AM, Shaikh NA, Jamshaid A, Qureshi AH.* Emphysematous Pyelonephritis: A single center review. *Pak J Med Sci.* 2020 Jan;36(1):S83-S86. doi: 10.12669/pjms.36.ICON-Suppl.1728.
11. *Alaparathi P, Rao SN, Shenoy MP.* Emphysematous pyelonephritis – A case series from a single centre in Southern India. *J Clin Nephrol.* 2018; 2: 020-024. doi: 10.29328/journal.jcn.1001014.
12. *Lu YC, Chiang BJ, Pong YH, Chen CH, Pu YS, Hsueh PR, et al.* Emphysematous pyelonephritis: clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Urol.* 2014 Mar;21(3):277-82. doi: 10.1111/iju.12244.
13. *Abdul-Halim H, Kehinde EO, Abdeen S, Lashin I, Al-Hunayan AA, Al-Awadi KA.* Severe emphysematous pyelonephritis in diabetic patients: diagnosis and aspects of surgical management. *Urol Int.* 2005;75(2):123-8. doi: 10.1159/000087165.
14. *Tang HJ, Li CM, Yen MY, Chen YS, Wann SR, Lin HH, et al.* Clinical characteristics of emphysematous pyelonephritis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2001 Jun;34(2):125-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456358/>.
15. *Somani BK, Nabi G, Thorpe P, Hussey J, Cook J, N'Dow J.* ABACUS Research Group. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *J Urol.* 2008 May;179(5):1844-9. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.019.
16. *Khaira A, Gupta A, Rana DS, Gupta A, Bhalla A, Khullar D.* Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcomes of 19 patients of emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol.* 2009 Dec;41(4):959-66. doi: 10.1007/s11255-009-9552-y.
17. *Olvera-Posada D, Armengod-Fischer G, Vázquez-Lavista LG, Maldonado-Ávila M, Rosas-Nava E, Manzanilla-García H, et al.* Emphysematous pyelonephritis: multicenter clinical and therapeutic experience in Mexico. *Urology.* 2014 Jun;83(6):1280-4. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.010.
18. *Kuzgunbay B, Turunc T, Tokmak N, Turunc T, Dirim A, Aygun C, et al.* Tailored treatment approach for emphysematous pyelonephritis. *Urol Int.* 2011;86(4):444-7. doi: 10.1159/000323604.
19. *Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Coulthard R, Kynaston H, Chlosta P, et al.* Emphysematous pyelonephritis: Time for a management plan with an evidence-based approach. *Arab J Urol.* 2014 Jun;12(2):106-15. doi: 10.1016/j.aju.2013.09.005.
20. *Pontin AR, Barnes RD.* Current management of emphysematous pyelonephritis. *Nat Rev Urol.* 2009 May;6(5):272-9. doi: 10.1038/nrurol.2009.51.
21. *Huang JJ, Chen KW, Ruaan MK.* Mixed acid fermentation of glucose as a mechanism of emphysematous urinary tract infection. *J Urol.* 1991 Jul;146(1):148-51. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37736-4.
22. *Shokeir AA, El-Azab M, Mohsen T, El-Diasty T.* Emphysematous pyelonephritis: a 15-year experience with 20 cases. *Urology.* 1997 Mar;49(3):343-6. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00501-8.
23. *Makris K, Spanou L.* Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016 May;37(2):85-98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198510/>.
24. *Fatima R, Jha R, Muthukrishnan J, Gude D, Nath V, Shekhar S, et al.* Emphysematous pyelonephritis: A single center study. *Indian J Nephrol.* 2013 Mar;23(2):119-24. doi: 10.4103/0971-4065.109418.
25. *Michaeli J, Mogle P, Perlberg S, Heiman S, Caine M.* Emphysematous pyelonephritis. *J Urol.* 1984 Feb;131(2):203-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50309-2.
26. *Das D, Pal DK.* Double J stenting: A rewarding option in the management of emphysematous pyelonephritis. *Urol Ann.* 2016 Jul-Sep;8(3):261-4. doi: 10.4103/0974-7796.184881.
27. *Kapoor R, Muruganandham K, Gulia AK, Singla M, Agrawal S, Mandhani A, Ansari MS, Srivastava A.* Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int.* 2010 Apr;105(7):986-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08930.x.
28. *Jain A, Manikandan R, Dorairajan LN, Sreenivasan SK, Bokka S.* Emphysematous pyelonephritis: Does a standard management algorithm and a prognostic scoring model optimize patient outcomes? *Urol Ann.* 2019 Oct-Dec;11(4):414-420. doi: 10.4103/UA.UA_17_19.
29. *Misgar RA, Mubarik I, Wani AI, Bashir MI, Ramzan M, Laway BA.* Emphysematous pyelonephritis: A 10-year experience with 26 cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug;20(4):475-80. doi: 10.4103/2230-8210.183475.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

V. Medved, L. Bulik

10.31450/ukrjnd.4(72).2021.11

Pregnancy and delivery in women treated with renal replacement therapy: A literature review

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine»

Citation:

Medved V., Bulik L. Pregnancy and delivery in women treated with renal replacement therapy: A literature review. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):86-90. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.11.

Article history:

Received September 30, 2021

Received in revised form

October 12, 2021

Accepted October 15, 2021

Abstract. *The problem of pregnancy and delivery in women with end-stage kidney disease is becoming increasingly important, and the number of such women who are pregnant, receiving kidney replacement therapy, is growing every year. Improvements in dialysis therapy have led to improved obstetric and perinatal outcomes, but the risk of various obstetric and perinatal complications remains extremely high. In this review, we analyzed recently published data on management and outcomes of pregnancy in women with end-stage kidney disease receiving dialysis.*

Keywords: *pregnancy, chronic kidney diseases, hemodialysis, peritoneal dialysis.*

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

© V. Medved, L. Bulik, 2021. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Volodymyr Medved: vladimirmedved@ukr.net



© Медведь В. І., Булик Л. М., 2021

УДК 618.315:616.61-036.12-085-075.8

Медведь В.І., Булик Л.М.

Вагітність і пологи у жінок, які лікуються нирковою замісною терапією: огляд літератури

«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Резюме. Проблема вагітності і пологів у жінок з термінальною стадією хронічної хвороби нирок стає все актуальнішою, а кількість таких жінок, які лікуються нирковою замісною терапією та виношують вагітність зростає з кожним роком. Удосконалення діалітичної терапії привело до покращення акушерських та перинатальних наслідків у таких пацієнток, проте ризик приєднання різноманітних акушерських та перинатальних ускладнень лишається вкрай високим. У представленому огляді літератури ми проаналізували нещодавно опубліковані дані щодо ведення вагітності та результатів лікування жінок, які лікуються діалітичною нирковою замісною терапією.

Ключові слова: вагітність, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз.

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) характеризується значним погіршенням усіх ниркових функцій та різким зниженням ШКФ < 15 мл/хв, що вимагає проведення ниркової замісної терапії (НЗТ). У загальній популяції розповсюдженість ХХН коливається від 8,7 до 18,4%, а серед жінок репродуктивного віку складає не менше 3% [1]. В Україні кількість жінок, які лікуються НЗТ станом на 2019 рік, склала 3901, в тому числі 1084 жінки віком від 18 до 44 років [2]. Саме тому покращення наслідків вагітності у жінок з ХХН являє собою важливу медичну і соціальну проблему.

Уремія викликає низку змін в репродуктивній системі, які призводять до зниження фертильності. Так, порушення регуляції осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, що супроводжується гіперпролактинемією, зниженням концентрації ЛГ за відсутності його пікового сплеску та зниженням рівня естрадіолу значно ускладнює настання вагітності навіть за наявності регулярних менструацій [3, 4]. Крім того, депресія (негативне сприйняття власного тіла через наявність катетерів та нориць) та необхідність постійного медикаментозного супроводу призводять до зниження лібідо [5]. Незважаючи на це, останніми роками спостерігається неухильне зростання частоти вагітностей у пацієнток, які лікуються НЗТ, що пов'язано з удосконаленням програм гемодіалізу, апаратів “штучна нирка” та терапії супроводу. Так, даний показник в Європі в 1970-ті роки складав менше 1%, в США -1,4% в 1990-1992 рр. і 2,4% в 1992-1995рр., в Японії -3,4% в 1996р., в Саудівській Аравії на початку 2000 рр. – 5-7,9% [6,

8, 9]. При цьому зараз, за даними канадських лікарів, частка вагітних, які перебувають на нічному гемодіалізі, зросла до 15,9%. Також досягнуто помітного прогресу у виходжуванні глибоко недоношених дітей та дітей з низькою масою тіла, висока частота народження яких характерна для пацієнток з термінальною стадією ХХН. Так, якщо частка живонароджених дітей у діалітичних пацієнток в 1980 р. складала менше 23%, то вже у 2010 р. вона зросла в понад 3,5 рази, сягнувши 81-87% [6].

На сьогодні в клінічних настановах Європейської нефрологічної, діалітичної та трансплантологічної асоціації (ERA-EDTA) чи в національних протоколах немає спеціальних рекомендацій щодо ведення вагітних жінок, які отримують лікування НЗТ. Тому кожен випадок вагітності на НЗТ потребує особливої уваги з метою набуття досвіду збереження життя матері та успішного виношування вагітності.

Дані Австралійського та Новозеландського реєстру діалізу і трансплантації (ANZDATA) підтверджують поступове зростання кількості вагітних, які лікуються НЗТ. Так, до 1976 року в реєстрі не було зареєстрованих вагітностей, з 1986 по 1995 роки показники зросли до 0,67 вагітностей на 1000 людських років та досягнули 3,3 вагітностей на 1000 пацієнто-років в період з 1996 по 2008 роки [7]. За період 2001-2013рр. зареєстровано 77 випадків вагітності у 73 жінок, 53 з яких настали в процесі терапії діалізом, а 24 – до початку лікування. Відсоток живонародженості склав 73% при середньому терміні гестації 33,8 тижні. У жінок, які досягли терміну 20 тижнів гестації, коефіцієнт народжуваності склав 82%. Жінки, у яких вагітність настала до початку лікування діалізом, мали значно вищий рівень живонародженості (91% проти 63%, $p=0,03$). В цілому, терміну гестації >34 тиж. досягли більше 40% жінок, <28 тижнів – 11,4%, 28-денне виживання немовлят становило 98%, а середня вага немовляти

Володимир Ісаакович Медведь

vladimirmedved@ukr.net

при народженні склала 1750 г. Примітно, що жінки з ХНН, яким розпочали довготривалий діаліз після зачаття, мали кращий результат за живонародженістю у порівнянні з жінками, які лікувались НЗТ на момент зачаття [8].

Згідно з публікаціями за останні роки, частота вагітностей у жінок на НЗТ в США зросла зі 184 випадків у 1985-1996рр. до 616 випадків в період 2000-2016рр. При цьому частота успішного завершення вагітності становила 19-30% до 1990 року, 52% до 2000 року та >80% після 2000 року. При порівнянні даних реєстру 22 вагітних в Торонто (2000-2013 рр.) і 70 вагітних з американського реєстру, оцінили кількість дітей, народжених живими, термін гестації та масу плода при народженні. Коефіцієнт народжуваності в канадській когорті (86,4%) був значно вищим, ніж в американській (61,4%, $p=0,03$). Серед хворих зі встановленим діагнозом термінальної ХНН медіана тривалості вагітності у пацієнток, які лікувались НЗТ, в клініці Торонто склала 36 тижнів порівняно із 27 тижнями у американській когорті. Відзначається чітка кореляція з інтенсивністю діалізу і результатами вагітності: живонародженість склала 48% у жінок, які отримували діалізну терапію менше 20 год/тиждень і 85% у жінок, які лікувались більше 36 год/тиждень. Крім того, у останніх спостерігався довший термін гестації та більша вага немовлят при народженні [9, 10].

В Тунісі проведено ретроспективне дослідження 25 спонтанних вагітностей у 19 пацієнток, які лікувались НЗТ в різних центрах гемодіалізу на півдні країни впродовж 34 років. Середній вік пацієнток склав 35,6 років (від 23 до 44 років), середній стаж на гемодіалізі 4,22 роки. Щотижневий обсяг діалізу складав ≥ 16 годин на тиждень в 7 випадках і ≥ 20 годин в 4 випадках. Успішне завершення вагітності (виживання немовляти понад 28 діб) оцінили в 56%. Середній гестаційний вік складав 34 тижні, а середня вага новонародженого була 1970 г (1500 г-2300 г). Аналітичне дослідження виявило пряму кореляцію між збільшенням кількості годин діалізу на тиждень та успішною вагітністю ($R=0,59$, $p=0,002$). Серед материнських ускладнень найчастіше траплялась артеріальна гіпертензія (35%), серед акушерських ускладнень було 2 випадки кровотечі в пологах, притому стенозів чи інфекцій фістул не спостерігалось. Серед ускладнень у плода найчастішою була недоношеність (60%), затримка росту плода була виявлена у 52% випадків. Отже, при адекватному веденні вагітності, зокрема збільшенні кількості сеансів діалізу, ускладнення з боку матері і плода можливо мінімізувати, а співвідношення ризику і користі зміниться в бік надання жінці, яка отримує ЗНТ, можливості стати матір'ю [11].

Опубліковані роботи свідчать, що щоденний режим гемодіалізу покращує перебіг вагітності. Ретроспективний аналіз 52 вагітностей у пацієнток, які перебували на діалізі в період з 1998 по

2008 рр. в госпіталі Сан-Паулу (Бразилія) проведений Luders С. зі співавт. [12] продемонстрував їх наслідки, кореляцію з преєклампсією, настанням вагітності до чи після початку діалізу, кратністю діалізу, багатоводдям, анемією та рівнем сечовини. Крім того, були побудовані моделі логістичної регресії для оцінки несприятливого закінчення вагітності (перинатальна смерть чи ранні передчасні пологи) і оцінки маси тіла новонародженого. Загалом 87% вагітностей завершилися успішними пологами з середнім терміном гестації $32,7 \pm 3,1$ тижні. Преєклампсія погіршувала прогноз у порівнянні з вагітностями без неї (60 і 90% відповідно, $p=0,02$), асоціювалась з ранніми передчасними пологами (77,8 і 3,3% відповідно, $p<0,001$) та низькою масою плода при народженні ($p < 0,001$). Несприятливі наслідки для плода спостерігались частіше у вагітних з преєклампсією ($p < 0,001$) та багатоводдям ($p = 0,03$), низьким рівнем гематокриту в ІІІ триместрі вагітності і високим рівнем сечовини ($p = 0,03$). Аналогічні результати корелювали з масою плода при народженні [12].

В Чилі в період 2001-2016рр. було описано 13 випадків вагітності, 3 з яких настали в процесі терапії діалізом, а 10 – до початку НЗТ. При цьому тривалість вагітності становила в середньому 29-34 тижні, а смертність немовлят склала 18%. Найчастіше перебіг вагітності ускладнювався важкою артеріальною гіпертензією (54%), важкою анемією (46%), багатоводдям (31%), затримкою росту плода важкого ступеня (23%), холестазом (23%) та епізодами важкої гіпотензії, пов'язаними з сеансами гемодіалізу (15%). У 100% випадків розродження відбулось шляхом операції кесаревого розтину, в 70% випадків – в екстреному порядку. Вага немовлят була в середньому 1880 г [1040–2040] г, оцінка з а шкалою Апгар 8–9 балів. Середня неонатальна госпіталізація склала 4 дні. Отже, вагітність під час лікування діалізом більше не є винятком, а збільшення тривалості діалізу з 23 тижня вагітності до 24 год/тиждень дозволяє істотно покращити наслідки для матері і плода [13].

Вагітність у хворих з ХНН, які отримують лікування перитонеальним діалізом (ПД), настає рідше, ніж у хворих, які лікуються гемодіалізом. Так, в США зафіксовано вагітність у 1,1% жінок репродуктивного віку, які лікувались ПД проти 2,4% пацієнток на гемодіалізі [17]. Дані з реєстру ANZDATA також свідчать про нижчу кількість випадків зачаття у жінок на ПД порівняно з гемодіалізом (1,06 проти 2,54 вагітності на 1000пацієнток-років) [7]. Причини цього лишаються незрозумілими, адже пацієнтки на ПД мають кращу залишкову функцію нирок, ніж хворі на гемодіалізі. Згідно з однією з теорій, гіпертонічний розчин декстрози та наповнена рідиною очеревина перешкоджають транзиту яйцеклітини до матки [18]. Дані про результати вагітності у жінок на ПД малочисельні. Описано ряд специфічних для ПД ускладнень,

включаючи інфікування місця виходу катетера, міграція катетеру, багатоводдя та перитоніт [19]. Повідомлялось про відшарування плаценти та травми матки перитонеальним катетером, а також передчасні пологи і мертвородження в зв'язку із розвитком ПД-асоційованого перитоніту [20].

Таким чином, попри обнадійливі результати виношування вагітності серед пацієнок, які лікуються гемодіалізом, зберігається підвищений ризик акушерських ускладнень та несприятливих перинатальних наслідків. Для даної групи пацієнок характерні висока частота передчасних пологів (70-100%), синдром затримки росту плода чи народження дітей з низькою масою тіла (100%), пре-еклампсії (19-50%), гіпертензія (67-80%), багатоводдя (40-71%), респіраторний дистрес-синдром (14-80%) [14, 15].

Міждисциплінарне спостереження зі своєчасним збільшенням тривалості діалітичної терапії, досягненням адекватного діалізу, профілактикою передчасних пологів, ретельним контролем артеріального тиску та електролітів, адекватним фетальним моніторингом дозволяє сподіватись на сприятливі акушерські та перинатальні наслідки у даній когорти пацієнок.

Через відсутність достатньої кількості спостережень, тактика ведення вагітності у пацієнок на НЗТ базується на емпіричному досвіді лікаря [16]. В нашій країні ця проблема поєднується ще з одним важливим нюансом: як правило, перинатальний центр і відділення гемодіалізу знаходяться на різних територіях. Це створює додаткові організаційні проблеми, підвищуючи вірогідність невчасного оперативного розродження у випадку екстрених показань, діагностованих протягом фетального моніторингу під час чи одразу після процедури гемодіалізу.

Отже, створення міжнародної реєстрації вагітностей у пацієнок, які отримують лікування гемодіалізом, допоможе скоригувати режими діалітичного лікування та підтримуючої позадіалітичної терапії і спрогнозувати ускладнення вагітності, що в перспективі дозволить покращити наслідки вагітності у жінок, які лікуються НЗТ.

Література (References):

1. Prokopenko E.I., Nikol'skaja I.G., Rybakova O.B., Novikova S.V., Uprjamova E.Ju. Uspeshnaja beremennost' u pacientki na programmnom gemodialize, ozhidajushhej transplantacii pochki. Al'manah klinicheskoy mediciny.2017;45(7):599-604. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-599-604. [In Russian].
2. Kolesnyk MO, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2020:179 s. [In Ukrainian].
3. Mantouvalos H, Metallinos C, Makrygiannakis A, Gouskos A. Sex hormones in women on hemodialysis. Int J Gynecol Obstet.1984; 22: 367–370. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(84\)90068-7](https://doi.org/10.1016/0020-7292(84)90068-7).
4. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowski S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J, Puka J, Switalski M, Wardyn K, Grochowski J, Ostrowski K. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis – a multicentre study. Nephrol Dial Transplant.2004;19:2074–2077. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh279>.
5. Strippoli GF. Collaborative Depression and Sexual Dysfunction (CDS) in Hemodialysis Working Group, Vecchio M, Palmer S, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 974–981. doi: 10.2215/CJN.12601211.
6. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuba Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. Kidney Int. 2009;75(11):1217–1222. doi: 10.1038/ki.2009.48.
7. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. Nephrology. 2013; 18:276-284. doi: 10.1111/nep.12044.
8. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. Clin J Am Soc Nephrol.2014; 9(1): 141-149. doi: 10.2215/CJN.03560413.
9. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, Tennankore K, Keunen J, Hui D, Chan CT. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and US cohort comparison. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 25(5): 1103- 1109. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
10. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008;3.(2):392–396. doi: 10.2215/CJN.04110907.
11. Hanen Chaker, Slim Masmoudi, Salma Toumi, Najla Dammak, Jamil Hachicha, Khawla Kammoun, Soumaya Yaich, Mohamed Ben Hmida. La grossesse en hémodialyse chronique: à propos de 25 cas survenus dans le Sud Tunisien. Pan Afr Med J. 2020;36:195. doi:10.11604/pamj.2020.36.195.20514.
12. Luders C, Castro MC, Titan SM, De Castro I, Elias RM, Abensur H, Romão JE. Jr. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. Am J Kidney Dis. 2010;56(1):77-85. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.018.

13. *Úrsula Fiedler Z, Eugenia Sanhueza V, Luis Toro C.* Embarazo en hemodiálisis crónica: experiencia de un hospital universitario. *Rev. méd. Chile.* 2019;147:709-717. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000600709>.
14. *Asamiya Y, Otsubo S, Matsuba Y, et al.* The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int.* 2009; 75(11):1217-1222. doi: 10.1038/ki.2009.48.
15. *Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al.* Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 62-71. doi: 10.2215/CJN.05660809.
16. *Harrington K, Fayyad A, Thakur V, et al.* The value of uterine artery Doppler in the prediction of utero-placental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23(1):50-55. doi: 10.1002/uog.932.
17. *Okundaye I, Abrinko P, Hou S.* Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:766-773. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70044-7.
18. *Hou S.* Pregnancy in women treated with dialysis: lessons from a large series over 20 years. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:5-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.002.
19. *Bennett-Jones DN, Aber GM, Baker K.* Successful pregnancy in a patient treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:583-585. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2507983/>.
20. *Gadallah MF, Ahmad B, Karubian F, Campese VM.* Pregnancy in patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kid Dis.* 1992;20:407-410. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70308-6.

У скорботі.....



Кундін Валерій Юрійович

(13.04.1959–7.09.2021)

7 вересня 2021 року раптово обірвалося життя нашого колеги, завідувача відділенням радіонуклідної діагностики ДУ «Інститут серця МОЗ України», доктора медичних наук Кундіна Валерія Юрійовича – чуйної людини, лікаря, науковця, організатора...

Валерій Юрійович народився у м. Сасово, Рязанської області, але ще у дитинстві переїхав до Києва, де закінчив школу. Після армії вирішив присвятити своє життя служінню людям і в 1988 році закінчив Київський медичний інститут за спеціальністю «лікувальна справа». Далі професійне життя Валерія Юрійовича було нерозривно пов'язано з радіонуклідною діагностикою – він був одним з тих, хто започатковував та впроваджував сцинтиграфічні методи дослідження в Україні, в першу чергу - сечостатевої та серцево-судинної систем. На шляху від лікаря-радіолога лабораторії радіоізотопної діагностики Інституту нейрохірургії до завідувача відділення радіонуклідної діагностики (в 408 Окружному військовому шпиталі м. Києва, потім – в Київському міському центрі радіонуклідної діагностики при кафедрі радіології НМУ та Київській міській клінічній лікарні №14, а з 2008 - в ДУ «Інститут серця МОЗ України»), Кундін В. Ю. свідомо обрав і науково-педагогічну діяльність, займаючи різні посади на кафедрі радіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. За його ініціативи та співтворства видано учбові посібники для студентів медичних університетів («Вибрані лекції з радіонуклідної діагностики» і «Радіологія: променева діагностика та променева терапія»), добірка методичних рекомендацій з променевої діагностики, запатентовано сцинтиграфічні методи діагностики різних станів та хвороб, надруковано більше ніж 200 наукових праць...

Саме Валерію Юрійовичу завдячують своїм створенням та плідною роботою спочатку Київ-

ський міський центр радіонуклідної діагностики, а потім, з 2008 року - відділення радіонуклідної діагностики ДУ «Інститут серця МОЗ України». Тисячі пацієнтів пройшли через ці структури за роки їх існування – мінімально інвазивно встановлено чи уточнено діагноз, аргументовано прийняття клінічного рішення та узгоджена тактика ведення, ко-регована програма лікування...

Наукове становлення Валерія Юрійовича тісно переплелось із нефрологією та дитячою нефрологією – її проблемам були присвячені дисертації (кандидатська, 1999 рік: «Ультразвукова і радіонуклідна діагностика порушень функціонального стану серцево-судинної системи і нирок на етапах лікування гломерулонефриту у дітей»; докторська, 2011 рік: «Комплексна радіонуклідна оцінка гемодинамічних, функціональних і структурних порушень сечової системи у дітей при різних нефропатіях»).

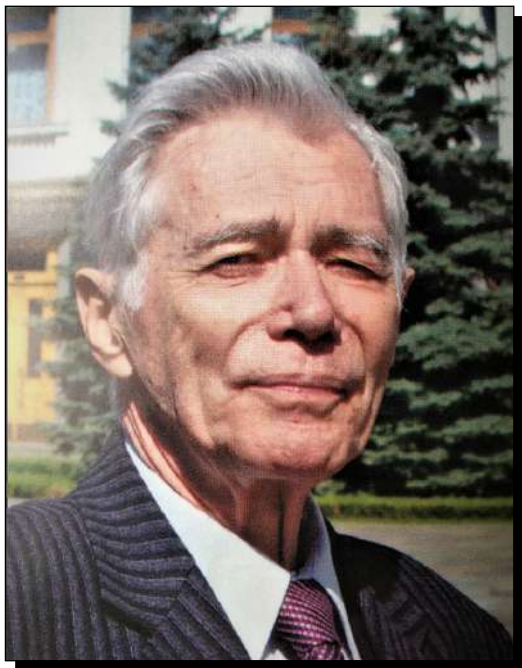
Голова Київського міського товариства фахівців з ядерної медицини, член Президії Українського товариства фахівців з ядерної медицини, член редакційної ради журналу «Кардіохірургія та ін-тервенційна кардіологія», член Асоціації фахівців з ядерної медицини та Національного ниркового фонду України...

Важка втрата для радіологічної та нефрологічної спільноти України. У нашій пам'яті Валерій Юрійович Кундін назавжди залишиться добрим другом, доброзичливим колегою, надійним порадником, професіоналом своєї справи.

Щірі співчуття рідним та близьким...

З повагою до спадку, у скорботі... Спочивай у покої.

У скорботі...



19 жовтня 2021 року пішов з життя найстарший нефролог нашої країни доктор медичних наук, професор Любомир Антонович Пиріг, Академік Національної академії медичних наук України, професор кафедри нефрології і нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л.Шупика, Почесний Президент української асоціації нефрологів, почесний Президент СФУЛТ, народний депутат Верховної ради України першого скликання.

Л.А. Пиріг народився у м. Рогатині на Івано-Франківщині у сім'ї хліборобів, однак ще з юних літ вирішив стати лікарем. Після закінчення з відзнакою Львівського медичного університету працював лікарем у санаторіях м. Моршин, де вперше проявились його здібності до наукової діяльності. У 1958-1961 рр навчався в аспірантурі кафедри терапії Київського інституту удосконалення лікарів, а потім відділу клінічної фармакології Українського інституту клінічної медицини ім. М.Д.Стражеска. У 1962 році захистив кандидатську дисертацію «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном». У 1962-1972 рр працював асистентом, доцентом кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О.Богомольця. Саме тоді, під керівництвом професора А.П. Пелешука співробітниками кафедри і зокрема Л.А.Пирогом були започатковані наукові розробки у галузі клінічної нефрології з точки зору міждисциплінарного підходу до вивчення проблем внутрішніх хвороб. Саме тоді був створений Київський НДІ урології і нефрології (Інститут урології і нефрології АМН України), роботу відділу терапевтичної нефрології у якому очолював Любомир Антонович у 1973-2002 рр, а у 1976-1990 рр поєднував керівництво роботою відділу з роботою заступника директора з наукової роботи цього ж інституту.

У 1978 році Л.А. Пиріг захистив докторську дисертацію «Еволюція острого і хронического гломеруло-

нефрита», у 1988 році отримав вчене звання професора, у 1991 році обраний членом-кореспондентом НАН України, а у 1993 році академіком АМН України.

У творчому доробку Любомира Антоновича понад 550 наукових праць, в т.ч. 18 монографій, посібників, довідників, численні медико-популярні і медико-публіцистичні статті.

Любомира Антоновича з гордістю можуть назвати своїм науковим керівником і учителем 3 доктори медичних наук і 21 кандидат медичних наук. Для всіх, кому доля надала можливість працювати поряд з ним чи під його керівництвом, Любомир Антонович є прикладом для наслідування у досягненні професійного росту, як справжній патріот України, людина з громадянською позицією, людина, до якої можна звернутися за допомогою.

Шановний Учитель вчив слідувати правилу три П: Патріотизм, Професіоналізм та Порядність. Жив так і сам.

Колектив очолюваний Л.А. Пирогом, став осередком передової наукової думки в Україні у галузі нефрології, прикладом справжнього професіоналізму у вирішенні проблем лікування пацієнтів нефрологічного профілю, центром який об'єднав нефрологічну спільноту, започаткувавши у 1982 році діяльність Української асоціації нефрологів (нині Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки).

У 1995 році на базі відділу терапевтичної нефрології була створена кафедра нефрології (нині нефрології і нирково-замісної терапії) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, роботу якої Любомир Антонович очолював з 1995 по 2010 рік.

Трудова і громадська діяльність відмічена низкою державних нагород, серед яких орден «Знак пошани» (1986), почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (1992) Лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки (2009) та інші.

Вельмишановний Любомир Антонович Пиріг був мудрою та доброю людиною широкого світогляду, енциклопедичних знань, публіцист і педагог, який не залишався байдужим до чужого горя, якого любили і поважали колеги, учні, пацієнти, численні друзі і близькі, до якого звертались за порадою і допомогою.

Любомир Антонович залишив нам у спадок сотні статей у наукових медичних виданнях, посібники, монографії, медико-публіцистичні твори, чудові спогади про зустрічі, професійні дискусії і просто тепле людське спілкування, а також надзвичайну віддану любов до рідної країни, до української мови та Рогатинщини.

Ми розділяємо невимовний сум і тугу з його близькими, рідними, колегами, друзями. Незбагненна втрата!

У серцях вдячних учнів, лікарів і просто гарних друзів Любомир Антоновичи залишаться назавжди істинним патріотом, блискучим організатором, надійним другом, мудрим колегою, сповнений життям і наснагою, мрійником, романтиком та реалістом!

Світлий добрий спомин про Любомира Антоновича Пиріга назавжди залишиться в серцях тих, хто його знав, любив і поважав.

Вічна Вам пам'ять, Любомир Антонович!

Шановні колеги!

Повідомляємо, що з 1 лютого 2022 року в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» почнеться цикл спеціалізації з нефрології відповідно до ліцензії МОН (Наказ МОН № 159-л від 06.09.2021).

Програма охоплює весь обсяг необхідних теоретичних знань, умінь і практичних навичок, необхідних для підготовки лікаря-спеціаліста з нефрології та складається з 10 освітніх модулів:

1. Нормативно-правові засади організації спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
2. Клінічна та морфологічна класифікація хвороб сечової системи.
3. Діагностика та лікування хвороб сечової системи.
 - 3.1 Гломерулярні ураження нирок;
 - 3.2 Вторинні гломерулярні ураження нирок та системний амілоїдоз;
 - 3.3 Тубуло-інтерстиційний нефрит та інфекції сечової системи;
 - 3.4 Гостре пошкодження нирок;
 - 3.5 Хронічна хвороба нирок.
4. Гемодіаліз.
5. Перитонеальний діаліз.
6. Трансплантаційна нефрологія.
7. Онконейрологія. Паліативна нефрологія.
8. Інтервенційна нефрологія.
9. Дитяча нефрологія
10. Додаткові програми.

Тривалість навчання 6 міс. Навчання буде проводитись очно і дистанційно (on-line) за набору групи не менше 5 слухачів.

Заходи з оцінювання результатів навчання передбачають вхідний, поточний і підсумковий контроль результатів.

Вартість навчання 18500 грн. Оплата може здійснюватись за кошти юридичних чи фізичних осіб.

Одержувач: Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Назва банку: УДКСУ в Оболонському районі в м. Києві

МФО: 820172

Розрахунковий рахунок одержувача в банку: UA328201720313241001201012063

Код ЄДРПОУ: 26168139

Реєстрація участі у циклі спеціалізації триває до 25 січня 2022 року.

В інституті також з 11 квітня 2022 року планується проведення циклів тематичного удосконалення для лікарів, які у своїй повсякденній діяльності надають спеціалізовану медичну допомогу хворим нефрологічного профілю.

Цикли ТУ будуть проводитись як індивідуально, так і за набору для конкретного ТУ не менше 5 слухачів.

- «Гемодіаліз» – тривалість 1 міс. ; вартість – 3500 грн;
- «Перитонеальний діаліз» – тривалість 1 міс.; вартість – 3500 грн;
- «Онконейрологія» – тривалість 2 тижні; вартість – 2100 грн.
- «Трансплантаційна нефрологія» – тривалість 1 міс., вартість – 3700 грн.
- «Інтенсивна нефрологія» – тривалість 2 тижні, вартість – 1900 грн.
- «Дитяча нефрологія» – тривалість 2 тижні, вартість – 1900 грн.

Умови зарахування на навчання:

1. Заява на ім'я директора ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клопотання від установи) про намір навчатись (направлення на навчання) з зазначенням циклу і гарантуванням оплати.
2. Копія диплому про повну вищу медичну освіту.
3. Копія посвідчення про закінчення інтернатури за спеціальністю «внутрішні хвороби», «загальна практика, сімейна медицина».
4. Довідка з місця роботи.
5. Квитанція про оплату .
6. Інформація для особистого спілкування на період навчання (телефон, адреса електронної пошти)

Контактна особа з організаційних питань навчання

Величко Марина Борисівна – тел. +38 044 2259386,
nauca@inephrology.kiev.ua

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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