



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

2 (78) '2023

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

КОМЕНТАР РЕДАКТОРА / EDITOR'S COMMENTARY

ОНКОНЕФРОЛОГІЯ: ЧАС НАСТАВ

М. Колесник (Україна) 3

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

MICROSCOPIC POLYANGIITIS HIDING BEHIND THE MASK OF COVID-19: A CASE SERIES AND MINIREVIEW

T.I. Yarmola, O.O. Gutsalenko, I.P. Katerenchuk, L.A. Tkachenko, U.A. Kostrikova,
V.V. Talash (Ukraine) 5

SUCCESSFUL DISCONTINUATION AFTER 7 YEARS OF HEMODIALYSIS FOLLOWING TOPRAK'S KIDNEY CARE: A CASE REPORT

Omer Toprak, Emel Aslan Bozyel, Didar Elif Akgun (Turkey) 22

СИМУЛЬТАННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СЕРЦЯ ТА НИРКИ: НАШ ПЕРШИЙ ДОСВІД

Б.М. Тодуров, Г.І. Ковтун, С.М. Чайковська, А.О. Шпачук,
О.Ю. Поліщук, С.М. Судакевич (Україна) 38

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

IS THE RISK FOR COVID-19 OUTCOMES THE SAME FOR ALL PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE? A RETROSPECTIVE STUDY

Ergün Parmaksız, Elif Torun Parmaksız (Turkey) 44

PSYCHOSOCIAL OUTCOME FOLLOWING KIDNEY DONATION: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Meral Mese, Nurhan Seyahi, Tugba Cebioglu, SerapYadigar (Turkey) 54

PRE-EXISTING SERUM INDOXYL SULFATE AND COVID-19 OUTCOMES IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

N. Stepanova, V. Driianska, L. Korol, L. Snisar, S. Savchenko (Ukraine) 61

LUPUS NEPHRITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS, SEROLOGICAL ASSOCIATIONS, PATTERN OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MARKERS

O. Iaremenko, D. Koliadenko, K. Iaremenko, I. Matiyashchuk (Ukraine) 69

ХАРАКТЕРИСТИКИ Т- І В-ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць, В.Є. Дрянська, Т.В. Порошина, О.В. Ромашенко,
Н.А. Калініна, О.В. Трохимович, А.Г. Корнацька, О.П. Рябенко, О.О. Молчанова (Україна) 81

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

НЕЙРОГЕННІ РОЗЛАДИ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ДІТЕЙ: ВИКЛИКИ ВОЄННОГО ЧАСУ

Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська, М. В. Федін (Україна) 91

ОНКОНЕФРОЛОГІЯ: РАК НИРКИ

М. Колесник (Україна) 100

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

ПОВІДОМЛЕННЯ 107

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 108



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

№ 2 (78) 2023

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

Редакційна колегія:

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

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

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

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

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

Індексація журналу:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 4 від 24.05.2023 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@gmail.com

Здано в набір 12.06.2023. **Підписано до друку** 26.06.2023
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 10,2. Замовлення № 260623

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

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

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2023



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

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

ISSN 2304-0238

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (78) 2023

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Nadiia Demikhova

Lilia Martyniuk

Victoria Driyanska

Svitlana Fomina

Iryna Dudar

Andriy Sahalevych

Liliia Zub

Eduard Stakhovsky

Lesya Korol

R.T. Krediet

Volodymyr Lisovyi

F.P. Schena

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

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

The Journal is included in the category "A" of the list of scientific professional editions of Ukraine

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated April 07, 2022, №320).

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

Journal indexing:

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

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

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (Protocol № 4 dated May 24, 2023).

Edition 500 copies

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

Put in a set June 12, 2023. **Signed to print** June 26, 2023.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 10,2. Order № 260623

Print Ltd “Poligraf plus”

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

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

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

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2023



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.01

Onconephrology: The time has come

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

Citation:

Kolesnyk M. Onconephrology: The time has come. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):3-4. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.01.

Why did this time come and how this direction (subspecialty) onconephrology formed?

The effect of actual renal cancer (RC) or malignant lesions of extrarenal localization on the condition of the kidney is realized in different ways. Renal cancer can occur in a healthy kidney or a patient with CKD of any stage, moreover, the higher the stage, the higher the risk of renal cell carcinoma (RCC) [1]. It can cause kidney damage due to the formation of almost the entire spectrum of glomerulopathies or A-amyloidosis [2]. 25-30% of patients with RCC before surgery have CKD of various stages [3].

In addition, almost any extrarenal localization of a malignant process can directly or indirectly cause damage to healthy kidneys or worsen the course of pre-existing CKD, and an increase in its stage limits the options for choosing a treatment option [4].

Antitumor therapy, as it has significant nephrotoxic potential, can be another source of various glomerulopathies, acute tubulointerstitial nephritis, acute kidney injury, and increased rate of progression of CKD [5].

In general, it became clear that RC and malignant processes of extrarenal localization can cause a wide range of negative kidney consequences; under both scenarios, treatment results, quality, and life expectancy of cancer patients deteriorate significantly.

The issue of starting or stopping the use of dialysis renal replacement therapy methods, kidney transplantation in patients who have survived cancer, and the risks of developing cancer in patients after kidney transplantation and its treatment is difficult to resolve.

This is far from the complete list of reasons that encouraged the American Society of Nephrology to hold the first onconephrology forum in 2011, including the first demonstration of the need for the formation of a new component of nephrology, onconephrology.

In 2014, the International Community on Cancer and Kidneys (C-KIN) was established, and in 2015, the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) was founded. In 2017, C-KIN launched the Journal of Onconephrology (JON).

In 2019, for the first time in Ukraine, at the national oncology conference, the report "Onconephrology: the time has come" was published, which caused a lively discussion.

Since that time, at all nephrology events of the Ukrainian National Academy of Sciences and the National Academy of Medical Sciences, the onconephrology topics were discussed.

In 2022, the "Onconephrology" module was included in the specialization program in nephrology, which is carried out at the State "Institute of Nephrology of NAMA of Ukraine" (order of the Ministry of Education and Culture No. 159-d of 06.09.2021).

Therefore, solving the majority of the components of the problem of the combination of oncopathology and kidney damage requires either the participation of a multidisciplinary team (oncologist, nephrologist, intensivist, urologist, hematologist, etc.), or a specialist who possesses the listed knowledge and skills in the necessary volumes, i.e. onconephrologist.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest

© M. Kolesnyk, 2023. All rights reserved.

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

Article history:

Received May 22, 2023

Received in revised form
May 25, 2023

Accepted May 25, 2023



© Колесник М. О., 2023

УДК: 616.61-006

М. Колесник

Онконефрологія: час настав

ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

Чому цей час настав і як сформувався напрямок (субспеціальність) «онконефрологія»?

Вплив власне раку нирки (РН) або злоякісних уражень позаниркової локалізації на стан нирки реалізується по-різному. РН може виникнути у здоровій нирці або ж у хворого на ХХН будь-якої стадії, більше того, чим більша стадія, тим вища вигогідність, виникнення нирково-клітинного раку (НКР) [1]. Він здатен викликати ураження нирок через формування майже всього спектру гломерулопатій або А-амілоїдозу [2]. 25-30% хворих на НКР перед оперативним втручанням мають ХХН різних стадій [3].

Окрім цього, практично будь-яка позаниркова локалізація злоякісного процесу прямо або опосередковано може викликати ураження здорових нирок або ж погіршувати перебіг передіснуючої ХХН, а збільшення її стадії обмежує можливості вибору варіанту лікування [4].

Іншим джерелом виникнення гострого тубуло-інтерстиціального нефриту, гострого пошкодження нирок, збільшення швидкості прогресування ХХН може бути протипухлинна терапія, оскільки вона має значний нефротоксичний потенціал [5].

Загалом, стало зрозумілим, що РН та злоякісні процеси позаниркової локалізації можуть викликати широкий спектр негативних наслідків; за обидвох сценаріїв суттєво погіршуються результати лікування, якість і тривалість життя онкохворих.

Складними для вирішення є питання початку або припинення застосування методів діалітичної ниркової замісної терапії, трансплантації нирки у

хворих, які пережили рак і ризики розвитку раку у пацієнтів після трансплантації та його лікування.

Це далеко неповний перелік причин, які спонукали Американське товариство нефрологів у 2011 році провести перший онконефрологічний форум, і т.ч. вперше продемонструвавши необхідність формування нової складової нефрології, - онконефрології.

У 2014 році була створена Міжнародна спілнота з питань раку та нирок (С-KIN), а у 2015 була заснована Європейська організація з питань дослідження та лікування раку (EORTC). У 2017 році С-KIN розпочала видання Journal of Onconephrology (JON).

У 2019 році, вперше в Україні, на національній конференції з онкоурології, була оприлюднена доповідь «Онконефрологія: час настав», - яка викликала жваве обговорення.

У подальшому на усіх нефрологічних заходах УАН і ФТН розглядалися питання онконефрології.

У 2022 році у програму спеціалізації з нефрології, яка здійснюється у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (наказ МОН № 159-л від 06.09.2021), був включений модуль «Онконефрологія».

Отже, вирішення більшості складових проблем поєднання онкопатології та ураження нирок потребує або участі мультиспеціалітарної команди (онколога, нефролога, інтенсivistа, уролога, гематолога і т.д.), або ж фахівця, який у необхідних об'ємах володіє переліченими знаннями та вміннями, тобто онконефролога.

Література (References):

1. *Russo P.* End stage and chronic kidney disease: associations with renal cancer. *Front Oncol.* 2012;2:28. doi: 10.3389/fonc.2012.00028.
2. *Henriksen KJ, Chang A.* The Importance of Nephropathology in Kidney Cancer. *Semin Nephrol.* 2020;40(1):69-75. doi: 10.1016/j.seminephrol.2019.12.008.
3. *Lane BR, Campbell SC, Demirjian S, Fergany AF.* Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol.* 2013;189(5):1649-55. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.121.
4. *Małyszko J, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko M, Małyszko J.* Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? *Oncotarget.* 2017 May 23;8(39):66601-66619. doi: 10.18632/oncotarget.18094.
5. *Saly DL, Eswarappa MS, Street SE, Deshpande P.* Renal Cell Cancer and Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(5):460-468.e1. doi: 10.1053/j.ackd.2021.10.008.

Mykola Kolesnyk
director@inephrology.kiev.ua



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

Tetyana I. Yarmola, Olga O. Gutsalenko, Ivan P. Katerenchuk,
Lidiya A. Tkachenko, Yulia A. Kostrikova, Viktoriia V. Talash

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.02

Microscopic polyangiitis hiding behind the mask of COVID-19: A case series and minireview

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Citation:

Yarmola T, Gutsalenko O, Katerenchuk I, Tkachenko L, Kostrikova Yu, Talash V. Microscopic polyangiitis hiding behind the mask of COVID-19: A case series and minireview. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):5-21. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.02.

Summary. *Microscopic polyangiitis (MPA) is one of the three clinical phenotypes of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Although MPA is considered a rare form of ANCA-associated vasculitis (AAV), clinical evidence shows that it is fairly common among nephrologists, as it manifests as a systemic, weak-immune vasculitis affecting glomerular capillaries, resulting in necrotizing glomerulonephritis (GN) diagnosed in nearly 100% of MPA patients. The issue of AAV in general, and MPA specifically, has gained significant importance in the context of the ongoing SARS-CoV-2 coronavirus pandemic, as both conditions share common anatomical sites of infection and inflammation. This study presents three new cases of MPA in post-COVID-19 patients. The analysis and presentation encompassed demographic data, patient history regarding comorbidities, details of follow-up care, chronology with COVID-19, and laboratory findings at the time of MPA diagnosis. A comparative analysis of the chronological progression of MPA in the documented clinical cases reveals the polymorphic nature of early-stage clinical manifestations, as well as diverse patterns of disease progression in the advanced stage. Additionally, we provide a brief literature review on diagnostic challenges, pathogenetic mechanisms underlying the relationship between SARS-CoV-2 and AAV, and peculiarities of clinical presentations in early and advanced stages of MPA.*

Key words: *microscopic polyangiitis, COVID-19, rapidly progressive glomerulonephritis, clinical picture*

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

© T.I. Yarmola, O.O. Gutsalenko, I.P. Katerenchuk, L.A. Tkachenko,
Yu.A. Kostrikova, V.V. Talash, 2023. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Tetyana Yarmola: tyarmola@gmail.com

Article history:

Received January 31, 2023

Received in revised form

February 18, 2023

Accepted February 21, 2023



© Ярмола Т. І., Гуцаленко О. О., Катеренчук І. П., Ткаченко Л. О., Кострікова Ю. А., Талаш В. В., 2023.

УДК: 616.611-002:[616.98:578.834] -07-08

Т.І. Ярмола, О.О. Гуцаленко, І. П. Катеренчук, Л. О. Ткаченко, Ю. А. Кострікова, В. В. Талаш

Мікроскопічний поліангіїт, що ховається за маскою COVID-19: серія випадків та мініогляд

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна.,

Резюме. Мікроскопічний поліангіїт (МПА) – один із трьох клінічних фенотипів васкулітів, пов'язаних з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА). Хоч МПА є рідкісним АНЦА-асоційованим васкулітом (ААВ), реальна клінічна практика доводить, що захворювання досить поширене явище в нефрологічній практиці, оскільки є системним слабоімунним васкулітом клубочкових капілярів, що призводить до некритичного гломерулонефриту (ГН), який діагностують майже у 100% пацієнтів з МПА. Особливо актуального значення проблема ААВ взагалі і МПА зокрема набуває у період нової коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 через спільні анатомічні території інфекції та запалення. У цьому дослідженні повідомляється про три нових випадки МПА у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Аналіз та презентація охоплювали демографічні дані, анамнез пацієнтів щодо супутніх захворювань, хронологію з COVID-19, лабораторні результати під час діагностики МПА та деталі подальшого лікування. Порівняльний аналіз хронологічного перебігу МПА в задокументованих клінічних випадках виявляє поліморфність ранніх клінічних проявів, а також різноманітні закономірності прогресування захворювання в розгорнутій стадії. Крім того, ми надаємо короткий огляд літератури щодо діагностичних проблем та патогенетичних механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 і ААВ, а також особливостей клінічних проявів на ранніх і пізніх стадіях МПА.

Ключові слова: мікроскопічний поліангіїт, COVID-19, швидкопрогресуючий гломерулонефрит, клінічна картина.

Introduction. Microscopic polyangiitis (MPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA, in the past Wegener's granulomatosis), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, in the past Churg-Strauss syndrome) are united in the group of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and termed the Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis (AAVs). This classification was first formulated in the revised nomenclature of vasculitis by the Chapel Hill International Consensus Conference (CHCC) in 2012. [1, 2]. AAVs are a systemic inflammatory autoimmune disease that predominantly affects small vessels and, to a lesser extent, medium-caliber vessels and has a variety of clinical manifestations depending on the affected organs [3]. CHCC 2012 [2] defines AAV as myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA) or proteinase 3-ANCA (PR3-ANCA)-associated necrotizing vasculitis with little or no immune deposits, predominantly involving small vessels. AAVs have high morbidity and mortality [4] and are one of the most difficult types of vasculitis to treat.

Renal dysfunction is a common and often severe complication of AAVs and the most important predictor of mortality [5]. It is diagnosed in approximately 70% of patients with GPA and almost 100% of patients

with MPA [6-8], often leading to end-stage renal failure (RF) and increased mortality [7, 8].

In 1994, the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) coined the term microscopic polyangiitis to mean weakly immune (ie, little or no immune deposits) necrotizing vasculitis affecting small vessels with or without the involvement of medium-sized arteries [9]. MPA is characterized by the rapid progression of glomerulonephritis (GN) and pulmonary capillaritis with the absence of immune complex deposition on immunofluorescence [10]. According to the 2012 CHCC classification revision, MPA was described as a mild immune vasculitis of small vessels (ie, capillaries, venules, or arterioles) in the absence of granulomas or eosinophilia associated with myeloperoxidase (MPO-ANCA) [1].

During the last three years, the special attention of the global medical community is related to the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is caused by the novel coronavirus infection SARS-CoV-2. Due to the peculiarities of biological properties, this type of virus has a multi-organ tropism of damage. Thus, the disease COVID-19 is a multisystem inflammatory disorder that can lead to endothelial damage, increased risk of thromboembolism, cytokine storm, and autoimmune phenomena [3].

Recently, the scientific literature has been increasing in the number of reports on the potential connection between SARS-CoV-2 infection and AAVs because: first, lung lesions in COVID-19 can mimic the changes observed in patients with AAVs [3, 11-13]; secondly, two diseases can occur together; third,

Ярмола Тетяна Іванівна
tyarmola@gmail.com

COVID-19 can cause AAV [11, 12]. Diagnosis of new-onset ANCA vasculitis can be challenging in patients with COVID-19, as some symptoms and clinical manifestations of both diseases are common [12].

The rarity of AAVs in general and MPA in particular, which are little known to a wide range of practicing doctors, the increase in the number of new cases during the COVID-19 pandemic, systemic manifestations, a huge number of clinical masks, the difficulty of early diagnosis and management of these patients, determine the practical relevance of this problem in real-life clinical practice.

The objective of this study was to examine the characteristics of the clinical progression of early and advanced stages of MPA in patients who previously experienced COVID-19. Additionally, we aimed to assess the changes in laboratory and instrumental indicators among patients with rapid progression of renal failure. To achieve this, we have presented three clinical cases for analysis.

The study applied the new 2022 ACR/EULAR classification criteria for three clinical phenotypes of AAVs: for patients with MPA, GPA, and EGPA [14-16]. It is generally accepted that classification and diagnostic criteria are used to conclude the presence of a certain category of disease in a specific patient [2].

The diagnosis of MPA was substantiated according to the 2022 ACR/EULAR MPA classification criteria, which are now validated for use in clinical trials. These criteria consist of one clinical, three laboratory, one histological, and one radiological criterion, respectively. It should be noted that in the new criteria, the highest score was assigned to MPO-ANCA (or perinuclear ANCA, pANCA). The sum of points is evaluated by 6 points if there are any. A total score ≥ 5 allows the classification of MPA [14].

The 2022 ACR/EULAR classification criteria for different clinical and immunological forms of AAVs were applied to all 3 patients treated at the Nephrology and Dialysis Center of «Poltava Regional Clinical Hospital (PRCH) named after M. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council». Taking into account the requirements for their use, other syndrome-like diseases that can mimic MPA were primarily excluded: systemic diseases of connective tissue, paraneoplastic nephropathy, multiple myeloma, a number of infectious diseases, other AAVs or other systemic vasculitis, side effects of drugs, etc. [14-16]. For this purpose, all patients underwent a comprehensive examination.

All patients had positive antibodies to myeloperoxidase (anti-MPO), which were, respectively, 166,36 – 81,45 – 160,29 Units/ml (normal < 20 Units/ml). Non-specific markers of inflammation, including leukocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate, elevated CRP, and normocytic anemia are indicative but not diagnostic of MPA disease.

The study of such parameters as the level of serum ferritin and blood transferrin (or the total iron-binding capacity of the blood serum (TIBC)) and their assess-

ment made it possible to carry out differential diagnoses of anemias. In particular, the norm or increase in the level of ferritin (norm: 12-150 $\mu\text{g/l}$ or ng/ml for women and, accordingly, 15-150 ng/ml for men) and the norm or decrease in the level of serum transferrin (or TIBC, norm – 1.7- 4.7 mg/l or 30.6-84.6 $\mu\text{mol/l}$, respectively) are important differential diagnostic signs of anemia in a chronic patient when compared with iron deficiency anemia.

Presentation of clinical cases.

Case 1.

Woman O., born in 1974, on June 3, 2022, was hospitalized in the nephrology and dialysis center of the PRCH named after N. Sklifosovsky with complaints of shortness of breath with minor physical exertion, edema on the face, lower legs (more in the morning), blood pressure increase to 200/100 mm Hg., unpleasant taste in the mouth, weight loss of 5-6 kg over the last six months, periodic increase in temperature up to 37,0-37,5°C, general weakness. She denies a history of kidney and lung diseases, however, during the last 4-5 months, she notes an increase in blood pressure.

She considers herself sick for about six months, when one month after the mild form (according to the patient) of the disease of COVID-19, shortness of breath appeared during slight physical exertion, and pains in the heart region began to bother her periodically, after 1.5 – 2 months. BP increased to 200/100 mm Hg. She was treated on an outpatient basis by a family doctor and a cardiologist at her place of residence. In connection with constantly increasing shortness of breath and discomfort in the area of the heart, she was consulted by a cardiac surgeon – no cardiac pathology was detected, and a comprehensive examination was recommended. During this, on 05/27/22, the biochemical blood analysis revealed an increase in serum creatinine level to 976 $\mu\text{mol/l}$, urea – 30.7 mmol/l ; in the general blood test – leukocytosis ($12.2 \cdot 10^9/\text{l}$), ESR – 53 mm/h . Abdominal ultrasound revealed signs of nephritis and left-sided hydrothorax. In connection with this, the patient was hospitalized at the Nephrology and Dialysis Center of PRCH for further examination and treatment.

Among the pathological changes during an objective examination: the patient's condition is severe due to uremic intoxication. Swelling of the feet and lower legs. During the physical examination, the dullness of the percussion sound on the left and the absence of breathing in this area against the background of hard breathing over the entire surface of the lungs. Displacement of the left border of cardiac dullness by 1 cm outwards from the left midclavicular line.

Dynamics of laboratory indicators during 17 days of examination and treatment: general blood test – anemia ($\text{Hb}=61-86-92-102$ g/l), acceleration of ESR (45–54–45–46 mm/h); biochemical blood analysis – the tendency to hypoproteinemia (59–61.9–56.2–61.1 g/l), hypoalbuminemia (34.7–32.2–33.8 g/l), signs of hyperazotemia – creatinine (1153.0–1200–1263.0–957.1 $\mu\text{mol/l}$), urea (40.5–44.4–40.2–36.2 mmol/l), hyperuricemia

(uric acid: 567.3–499.7–411.8 $\mu\text{mol/l}$), hypercholesterolemia (total cholesterol: 7.2–8.13–9.18 mmol/l), hypocalcemia ($\text{Ca}=1.03\text{--}1.18$ mmol/l), elevated ferritin level (194.6 ng/ml for the norm of 12–150 ng/ml for women), the normal level of serum transferrin – 2.02 g/l (the norm is 1.7–4.7 mg/l). Blood glucose – 6,2 mmol/l , triglycerides – 3.63, HDL – 0.91, LDL – 5.62 mmol/l . Glomerular filtration rate (GFR) according to the SKD-EPI formula: 3 ml/min/1.73m^2 .

General analysis of urine before establishing the diagnosis and starting treatment without significant dynamics: specific gravity 1005–1010, protein – 8.5–1.16–1.16 g/l , occasional glucosuria, constant erythrocyturia, moderate leukocyturia – from 3–4 to 18–20 in the field of vision, epithelium – few, cylinders (hyaline 0–3, granular – 3–4 in the field of vision). Urine analysis according to Nechiporenko: marked erythrocyturia. Urinalysis according to Zimnitskyi: specific gravity – 1007–1010, nocturia. Daily proteinuria: diuresis 1.0 l/day , protein – 1.78 g/day .

The R \ddot{o} -gram of the chest organs and to confirm the MSCT of the chest organs, ECG and echocardiographic examination (EchoKS), ultrasound of the abdominal cavity, kidneys, and thyroid gland, FEGDS were made. Negative markers of chronic hepatitis (HBV, HCV), and HIV infection. A rapid test for COVID-19 was negative. A sternal puncture was performed – no data on hematopoietic pathology, including multiple myeloma, were found. The patient was examined by related specialists: a rheumatologist, cardiologist, hematologist, neuropathologist, gynecologist, and gastroenterologist. All conclusions are included in the clinical diagnosis.

Considering the first detected rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) with end-stage renal failure, progressive anemia, and signs of systemic damage; absence of chronic diseases in the anamnesis, the ineffectiveness of the therapy, the patient was examined for the presence of systemic diseases and systemic vasculitis. Immunological blood tests from June 8, 2022: Myeloperoxidase (MPO), Ig G antibodies (IFA method, ELISA) – 166,36 Units/ml (normal < 20 Units/ml); Proteinase 3 (PR3), Ig G antibodies (IFA method, ELISA) – < 2 Units/ml (negative result, norm < 20 Units/ml); Double-stranded DNA (ds DNA), Ig G antibodies (fluoroenzymatic method, ELIA) – < 0,5 IU/ml (negative result, norm < 10,0 IU/ml); Antinuclear antibodies (ANA, IFT method) – 1:100 (normal < 1:100); ANA. SmDP-S, Ig G antibodies (fluoroenzymatic method, ELIA) – < 0,7 U/ml (negative result, norm < 7,0 U/ml). Thus, the results of the study can be interpreted as verified systemic ANCA (MPO +) vasculitis.

A clinical diagnosis was established: Systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis: microscopic polyangiitis (MPO+), subacute with kidney damage (CKD V (GFR according to the SKD-EPI formula 3 ml/min/1.73m^2), prolonged by peritoneal dialysis from 06/09/2022: rapidly progressive glomerulonephritis, urinary syndrome, arterial hypertension II stage, 3rd degree, very high risk); lungs (pneumonitis, PI 0 st.); of

the heart (secondary cardiomyopathy, HF I, FC II with preserved LVEF (EF – 61%, EchoCS from 05.25.22). Anemia of a chronic patient, severe. Congestive gastroduodenopathy. Small nodular leiomyoma of the uterus.

In connection with the patient's refusal of programmed hemodialysis, the patient started peritoneal dialysis sessions. Intensive detoxification, membrane-stabilizing, anti-anemic, hypotensive, and pathogenetic immunosuppressive therapy was carried out (methylprednisolone 24 mg/day and endoxan (cyclophosphamide) 500 mg intravenously once every 2 weeks in 200 ml of 0.9% solution of sodium chloride No. 4, mesna solution during endoxan infusion and 4 hours and 8 hours after infusion. The patient with significant improvement was discharged for outpatient treatment with peritoneal dialysis in combination with conservative therapy under the supervision of an interprofessional team of specialists (family doctor, nephrologist, rheumatologist). The results of the control examination showed an improvement in blood parameters against the background of the therapy. Control immunological examination from 06.10.2022: MPO, Ig G antibodies (IFA, ELISA) – 17.72 Units/ml (negative result, norm < 20 Units/ml);

Case 2.

Woman K., born in 1966, on May 24, 2022, was admitted to the Nephrology and Dialysis Center of PSCH with complaints of aching pain in the lumbar region on both sides, swelling of the legs, pain in the muscles of the lower legs, general weakness, shortness of breath when walking less than 100 meters, temperature rise to 38–39°C, weight loss up to 10 kg over the last 5 months, severe general weakness.

From the anamnesis: she denies kidney disease, but for more than 10 years she has noted an increase in blood pressure, in connection with which she took liprazide at 10 mg/day . According to the data of the outpatient card during preventive examinations in 2020–2021, urine tests are normal, and creatinine and urea values are within the reference values. Since December 2021, she has noted a gradual deterioration of her well-being, when, during her COVID-associated pneumonia (method of verification of COVID-19 – PCR), she developed shortness of breath during physical exertion, muscle pain, weakness, and began to lose weight. The condition critically worsened at the end of March 2022, when a debilitating subfebrile temperature joined, and weakness increased (during the blood serum creatinine examination – 64 $\mu\text{mol/l}$). In April 2022, she was treated in the therapeutic department of the Central Hospital, where for the first time an increase in creatinine up to 149 $\mu\text{mol/l}$ (28.04.2022) was detected, and in the general analysis of urine for the first time, proteinuria was detected – 0.8 g/l , erythrocyturia (40–50 in the field of vision). Antibacterial therapy had no effect. In connection with a severe headache, high blood pressure, muscle pain, and pronounced cerebral symptoms, she was treated in the neurological department of the Central Hospital, where the creatinine level was already

366 $\mu\text{mol/l}$. In the last week, a fever of up to 38–39°C was observed. For further examination and treatment, the patient was referred to a nephrologist for consultation and hospitalized at the Nephrology and Dialysis Center of PRCH. During her stay in the hospital, on 06/07/2022 and 06/08/2022, the patient had a cough with streaks of blood (episodes of hemoptysis).

Evaluating the objective condition of the patient as of medium severity, it should be noted that three days after the start of treatment, a hemorrhagic rash appeared on the lower legs (palpable purpura). Swelling of the feet and lower legs. During the physical examination: percussion over the lungs there is a clear lung sound, during auscultation – breathing is hard, and there are no wheezes. The limits of relative cardiac dullness are shifted to the right by 1 cm from the right edge of the sternum in the 4th intercostal space, and the left by 1.5 cm outward from the left midclavicular line in the 5th intercostal space. Cardiac activity is normal, tones are rhythmic, weakened, systolic murmur at the apex and Botkin's point, the emphasis of the II tones on the aorta. Liver: with percussion, the lower edge is 1 cm below the edge of the costal arch. The spleen is enlarged, and the lower pole is palpable. The tapping symptom is weakly positive on both sides. Urination is not disturbed. Daily diuresis was 1.5 l.

The dynamics of changes in blood parameters during a month of hospitalization: in the general blood test – anemia (Hb= 57–78–77–74 g/l), leukocytosis (11.7–15.68–14.09–8.83 ($\times 10^9/\text{l}$)), moderate thrombocytopenia (100.0–185.0–218.0–191.0 ($\times 10^9/\text{l}$)), ESR acceleration (70–67–36–16 mm/h). In the biochemical blood analysis – total protein 63.1–65.1–65.3–60.7 g/l, hypoalbuminemia (30.0–35.6–34.7 g/l), hyperazotemia: creatinine (461.3–641.6–408.0–245.0 $\mu\text{mol/l}$), urea (26.7–35.2–33.1–21.1 mmol/l); hyperuricemia (uric acid 656.3–843.6–587.3–548.8 $\mu\text{mol/l}$), hypocalcemia (Ca=1.21–1.25 mmol/l): hypomagnesemia (Mg=0,6 mmol/l); total cholesterol (3.8–4.26–4.88–6.06 mmol/l), hyperfibrinogenemia (4.5 g/l). CRP from 96 to 192 mg/ml (normal up to 10,0 mg/l). Blood glucose – 4.5 mmol/l, glycated hemoglobin – 5.3%. Blood culture for sterility (25.05.22): no aerobic bacterial flora was detected. Procalcitonin (26.05.22): 1.154 ng/ml (normal – less than 0,05 ng/ml). GFR according to the SKD-EPI formula: 9 ml/min/1.73m².

General analysis of urine – specific gravity 1007–1020, protein – 0.18–1.05 g/l, erythrocytes – from 2–4 in the field of vision up to 1/2 field of vision, leukocytes – from 2–3 in the field of vision up to 1/4 in field of vision, epithelium – few, cylinders – 0. Urine analysis according to Nechiporenko: leukocytes – 2500, erythrocytes – 3500, cylinders – 0. Urinalysis according to Zimnitskyi: specific gravity – 1007 – 1010, nocturia. Daily proteinuria: diuresis – 1.0 l/day, protein – 1.47 g/day.

The patient was examined for markers of chronic hepatitis (HBV, HCV), HIV infection – the indicators were negative.

On May 26, 2022, an immunological blood test was performed to exclude syndrome-like diseases (mimic disease): blood test for MPO, Ig G antibodies (IFA, ELISA method) – 81.45 Units/ml (norm < 20 Units/ml); PR3, Ig G antibodies (IFA method, ELISA) – < 3 U/ml (negative result, norm < 20 U/ml), ANA, double-helical DNA (dsDNA), IgG antibodies: 1.2 IU/ml (negative result, norm < 10,0 IU/ml); antinuclear antibodies (ANA, IFT method): 1:100 (normal < 1:100). Therefore, the results of the study can be interpreted as verified systemic ANCA (MPO +) vasculitis.

On the ECG: diffuse violation of the repolarization of the left ventricular myocardium.

Ultrasound of abdominal organs demonstrated a moderate increase in echogenicity of kidney parenchyma. Enlargement of the spleen. On May 27, 2022, a sternal puncture was performed. Data for hematopoiesis pathology, including multiple myeloma, were not found. An intestinal examination was conducted and inflammatory and malignant diseases were excluded.

On the X-ray of the chest organs (May 30, 2022) in the front projection (compared to the image dated March 16, 2022), liquid thickening and deformation of the pattern remained in the lower-medial sections of the right lung. Darkening of the lower parts of the lungs on the left. Pronounced deformation (scoliosis) of the spine. Cor – expanded in the transverse dimension.

On May 31, 2022, a clinical conference was held with the involvement of related specialists (rheumatologist, hematologist, pulmonologist, neurologist, gastroenterologist, and oncologist): taking into account the rapid increase in uremic intoxication due to rapidly progressing nephritis, signs of acute kidney injury (AKI), the patient was prescribed acute hemodialysis treatment with 01.06.2022

On the control X-ray from 06.06.22. (compared to the X-ray from 05/30/22) – negative dynamics on the right – subtotal heterogeneous lesion of the lung tissue with infiltrative changes against the background of an increased and thickened lung pattern. On the left, the area of thickening and deformation of the lung pattern in the lower medial sections, the sinuses are free. Cor – expanded in the transverse dimension. Scoliosis of the spine. Conclusion: it is necessary to differentiate polysegmental pneumonia and lung damage due to the underlying disease. MSCT of the chest organs (06.06.22): CT signs of infiltrative changes in both lungs, more on the right, probably on the background of the underlying disease; degenerative-dystrophic changes of the thoracic spine.

Analysis of sputum (06.08.22): red, mucous, pathological impurities – blood, erythrocytes – in the entire field of vision, leukocytes 0–2 in the field of vision, macrophages – rarely, MBT was not detected.

Clinical diagnosis. Systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis: microscopic polyangiitis (MPO+), subacute with kidney damage (CKDV (GFR according to the SKD-EPI formula 9 ml/min./1,73m²): rapidly progressive glomerulonephritis, urinary syndrome. The

acute kidney damage of the 3rd degree, restoration of diuresis (acute hemodialysis sessions from 06/1/2022 to 06/20/2022. Arterial hypertension of the 2nd degree, 2nd stage, the risk is very high); lung damage (pneumonitis, hemoptysis, respiratory failure of the 2nd stage); musculoskeletal system (polyarthritits, myalgia); peripheral nervous system (polyneuropathy); skin (purpura); Gastrointestinal tract (erosive gastritis, GERD with erosive esophagitis, stage C.) Anemia of mixed genesis, severe degree. Secondary thrombocytopenia of a mild degree. Secondary encephalopolyneuropathy with tetraparesis with an emphasis in the legs, myopathic syndrome, persistent severe senestopathic syndrome.

The patient received pathogenetic therapy: glucocorticosteroids (medrol 48 mg in the morning and 16 mg in the afternoon after meals), endoxan (cyclophosphamide) 500 mg intravenously once every 2 weeks in 200 ml of 0.9% solution of sodium chloride No. 4, mesna solution under the time of endoxan infusion and 4 hours and 8 hours after infusion, detoxification, hypotensive, hemostatic, antianemic, anticoagulant therapy, antisecretory agents, cytoprotectors, prokinetics, calcium and vitamin D3 preparations.

During inpatient treatment, 8 sessions of acute hemodialysis were performed, and the general condition of the patient significantly improved (creatinine level decreased to 245.0 $\mu\text{mol/l}$, and urea to 21.1 mmol/l, diuresis was fully restored), which made it possible to stop dialysis sessions. At the end of the inpatient treatment, positive dynamics of the main blood parameters were noted. The patient is currently undergoing pathogenetic therapy.

Case 3.

Patient H., born in 1975, from 10/31/2022 to 11/24/2022 was undergoing further examination and treatment at the Nephrology and Dialysis Center of PSCH. During hospitalization, he complained of headaches, hand tremors, and general weakness. From the anamnesis: he denies kidney disease. For some time he worked at an enterprise with harmful production conditions (a shoe factory). According to the patient, he considers himself sick since the beginning of June 2022, when the temperature rose to 39,3-39,5°C, and first noticed the red color of urine and the appearance of coughing up blood during coughing. During the examination, COVID-19 was diagnosed (verification method – PCR).

After 2 weeks, his health worsened: shortness of breath, and severe weakness appeared, and after another week – dizziness, a decrease in the amount of urine, because of which he consulted a family doctor. During the examination, anemia was detected, in connection with which anti-anemic therapy was prescribed. There were no positive dynamics from the treatment. During the examination on June 21, 2022, an increase in the level of creatinine to 270 $\mu\text{mol/l}$ and urea to 9.25 mmol/l was detected for the first time. Control of renal indicators on July 25, 2022: creatinine – 334 $\mu\text{mol/l}$, urea – 41 mmol/l, and in the general analysis of urine,

proteinuria within the range of 1.0 g/l was detected. On July 26, 2022, a chest X-ray showed bilateral interstitial pneumonitis. 07/27/2022 – consulted by an endocrinologist, diagnosed: idiopathic hypothyroidism, first detected, stage of decompensation. Autoimmune thyroiditis. Prescribed L-thyroxine, Erbisol. During ultrasound of the abdominal organs and kidneys, the kidneys are lumpy, the parenchyma is preserved, and there are kidney cysts. He notes a constant increase in blood pressure. On August 1, 2022, he was consulted by a hematologist and a nephrologist. Diagnosis: anemia of a chronic disease of mild degree. The nephrologist's preliminary diagnosis is CKD IV: pyelonephritis, kidney cysts, arterial hypertension, secondary anemia, and hypercholesterolemia. 26.08.2022 p. in the biochemical blood analysis: creatinine – 524 $\mu\text{mol/l}$, urea – 20.7 mmol/l, CRP – 18.1 mg/l (normal up to 10.0 mg/l), seromucoids – 6.9 Units (normal 0, 12-0.2 Units), D-dimer – 1.23 $\mu\text{g/ml}$ (normal up to 0.5 $\mu\text{g/ml}$). On the same day, he was consulted by a pulmonologist. Diagnosis: COPD, group A, pulmonary insufficiency, stage I, arterial hypertension, CKD. He received treatment on an outpatient basis, but without progress, so he was sent to inpatient treatment, where he stayed for two weeks at the beginning of September. A diagnosis was made: systemic inflammatory response syndrome (post-inflammatory). CKD IV: glomerulopathy, urinary syndrome. Arterial hypertension II stage, 2 degree, and high risk. Autoimmune thyroiditis, idiopathic hypothyroidism, first detected, stage of decompensation; Anemia of chronic disease. Bilateral pneumonitis PI 0. From 30.09.2022 to 07.10.2022, he was receiving inpatient treatment in the city of Kremenchuk (creatinine – 503 – 376 $\mu\text{mol/l}$). During the treatment, the patient was prescribed Medrol 16 mg per day. In connection with a stable serious condition, the patient was sent for consultation to a nephrologist of the PSCH, who referred him to the hospital for further examination and treatment.

Objectively: the general condition is severe. A hemorrhagic rash that has changed in color on the skin of the body. Percussion over the lungs has a clear lung sound, during auscultation, breathing is hard, especially in the lower parts, and there are no wheezes. Pulse 84 bpm. rhythmic, satisfying properties. Blood pressure 140/90 mm Hg. Art. Edges of relative cardiac dullness: right – 1.5 cm from the right edge of the sternum in the 4th intercostal space, the left is shifted 0.5 cm outward from the midclavicular line in the 5th intercostal space. Cardiac activity is normal, tones are muffled, systolic murmur at the apex and Botkin's point, the emphasis of the second tone on the aorta. The abdomen is soft and painless on palpation. The liver protrudes 2 cm from under the edge of the costal arch. The spleen is not palpable. Tapping symptom is negative on both sides. There are no swellings. Daily diuresis is about 2.1 liters.

Dynamics of changes in blood parameters during 25 days of hospital stay: in the general blood test – anemia (Hb=116–117–112–128 g/l), transient leukocyto-

sis (7.8–6.1–15.6–16.4 $\times 10^9/l$), increased ESR (12–34–30–27 mm/h); in the biochemical blood analysis: total protein 62.0 g/l, hypoalbuminemia (37.0 g/l), hyperazotemia: creatinine (430.3–359.9–363.2–411.1–360.7–486, 1 $\mu\text{mol/l}$), urea (23.0–16.4–10.1–29.8–31.4–31.9 mmol/l); hyperuricemia (uric acid 484.0–390.1 $\mu\text{mol/l}$), hypocalcemia ($\text{Ca}=1.16\text{--}1.23$ mmol/l), elevated ferritin level (177.2 ng/ml for the normal range of 15–150 ng/ml for men), reduced level of serum transferrin – 1.64 g/l (normally 1.7–4.7 mg/l).

GFR according to the SKD-EPI formula: 13 ml/min./1.73m².

General analysis of urine – specific gravity 1022, protein – 0.48 g/l, scanty urine sediment, insignificant number of bacteria. Urine analysis according to Nechiporenko: leukocytes – 5750, erythrocytes – 11250, cylinders – 90 in 1 ml. Daily proteinuria: diuresis – 2.2 – 2.5 l/day, protein – 1.66 – 3.52 g/day.

The patient was examined for markers of chronic hepatitis (HBV, HCV), HIV infection – the results were negative.

On November 9, 2022, an immunological blood test was performed to exclude syndrome-like diseases: blood test for MPO, IgG antibodies: 160.29 Units/ml (normal < 20 Units/ml, the result is positive). PR3, Ig G antibodies (IFA method, ELISA) – < 2 Units/ml (negative result, norm < 20 Units/ml). Goodpasture's syndrome was ruled out in our patient by a negative test for antibodies to the glomerular basement membrane: anti-GBM glomerular basement membrane antibody – 0.3 U/ml (<7.00 – negative). Thus, the results of the study can be interpreted as verified systemic ANCA (MPO +) vasculitis.

Rö-gram and MSCT of the thoracic organs, ECG and echocardiography, ultrasound of the abdominal cavity, kidneys, and thyroid gland, FEGDS were made. The patient was examined by related specialists: a rheumatologist, cardiologist, pulmonologist, gastroenterologist, neurologist, urologist, ENT (the findings were included in the clinical diagnosis).

Clinical diagnosis. Systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis: microscopic polyangiitis (MPO+), acute with kidney damage (CKD V (GFR according to the SKD-EPI formula 13 ml/min./1.73m²): rapidly progressive glomerulonephritis, urinary syndrome. Arterial hypertension II stage, degree 1, high risk), lung (pneumonitis, PI 0, history of hemoptysis); heart (secondary cardiomyopathy, CHF I, FC II). Anemia of a chronic patient, mild. Chronic gastroduodenitis, stage of moderate exacerbation. Chronic pancreatitis, stage of remission. Chronic cholecystitis, stage of remission. Non-alcoholic steatohepatitis. Right kidney cyst. Chronic prostatitis, stage of remission.

Pathogenetic therapy was started: pulse therapy with Sol-Medrol 500 mg was performed for three days, from 11/19/2022 – Medrol tablets 60 mg per day. R-n Endoxan 500 mg intravenously No. 1 (November 18, 2022). The patient was discharged from the department due to the high incidence of viral diseases, including

Covid-19, in the center of nephrology and dialysis. He was hospitalized for the 2nd course of pulse therapy with endoxan on December 1, 2022, which was never completed.

Upon re-hospitalization, he complained of pronounced general weakness, shortness of breath when walking less than 100 m, an increase in blood pressure to 200/100 mm Hg, severe swelling of the legs, and an increase in body temperature to 38.0°C. According to the patient, during his stay at home, the temperature rose, shortness of breath, and swelling gradually increased, which the patient associated with ARVI.

Objectively: the general condition is difficult. The skin and visible mucous membranes are pale. Swelling of feet, legs, thighs, and face. On auscultation, there are small bubbling rales in the lungs on the left in the lower parts. Limits of relative cardiac dullness: right 1.5 cm from the right edge of the sternum in the IV intercostal space, left 1.5 cm outward from the midclavicular line in the V intercostal space. Cardiac activity is normal, tones are weakened. Blood pressure 180/90 mm Hg, pulse 84 bpm. rhythmic, satisfactory properties. The abdomen during palpation is soft, painless, and enlarged due to ascites. Liver: the lower edge protrudes from under the costal arch, painful on palpation. The spleen is not palpable. Tapping symptom is negative on both sides. Diuresis is less than 500 ml.

The dynamics of changes in blood parameters during the 7-day stay in the hospital: in the general blood test – anemia ($\text{Hb}=102\text{--}65\text{--}84\text{--}100$ g/l), leukocytosis with the transition to leukopenia (23.9–9.5–8.1–3.3 ($\times 10^9/l$)), moderate thrombocytopenia with the transition to severe (86.0–58.0–44.0–9.0 ($\times 10^9/l$)), acceleration of ESR (43–45–30–25 mm/hour); in the biochemical blood analysis – total protein 53.6–47.2–48.9 g/l, hypoalbuminemia (27.0–24.0–25.7 g/l), hyperazotemia (creatinine 708.5–687.0 (after acute hemodialysis 654.7)–791.5–724.1–661.1–727.1 $\mu\text{mol/l}$, urea 68.8–52.5–49.8–52.5–57.4–31.9 mmol/l); hyperuricemia (uric acid 690.4–656.8–632.9 $\mu\text{mol/l}$), hypocalcemia ($\text{Ca}=1.10\text{--}1.23$ mmol/l), hyperkalemia ($\text{K}=7.1$ mmol/l), and hyponatremia ($\text{Na}=132.2\text{--}127.0$ mmol/l). Blood glucose – 26.0–18.5 mmol/l. Procalcitonin (PCT) – 100.0 ng/ml (the norm is less than 0.05 ng/ml). Blood was taken three times for culture.

MSCT of the chest and abdominal organs (December 6, 2022): CT signs of right-sided pneumohydrothorax. Focal-infiltrative changes in the lungs are determined bilaterally, mainly in S4, and S5 of the right lung, the area of consolidation with destructive changes. Local limited fluid accumulation on the front sheet of the renal fascia.

On 02.12.2022, a consultation was held with the participation of related specialists and, taking into account the patient's serious condition, increasing uremic intoxication, anemia, edematous syndrome, the ineffectiveness of conservative therapy, the patient was shown the placement of 2-luminal catheters and acute

dialysis sessions. Reduction of GCS dose by 4 mg daily. Insulin therapy is prescribed for newly diagnosed type II diabetes.

In connection with the loss of consciousness on 07.12.2022, an on-duty neurologist was urgently called to the patient. At the time of the patient's examination, an acute violation of cerebral blood circulation cannot be ruled out. At 8:35 a.m., the patient's condition worsened sharply: blood pressure 40/0 mmHg, thready pulse on the carotid arteries. Resuscitation measures and medical therapy were immediately started. A resuscitation team was urgently called, which continued resuscitation measures, but without the desired effect. At 9.35 biological death was confirmed.

Final diagnosis. Systemic vasculitis, ANCA-associated vasculitis: microscopic polyangiitis (MPO+), acute with kidney damage (CKDV (GFR according to the SKD-EPI formula 7 ml/min./1.73m²): rapidly progressive glomerulonephritis, nephrotic syndrome complicated by acute kidney damage III, acute dialysis sessions (from 2.12.2022), arterial hypertension II stage, degree 1, high risk); lungs (pneumonia, hemoptysis in history); Gastrointestinal tract (abdominal ischemic syndrome). Secondary anemia is moderately pronounced and severe thrombocytopenia. Type 2 diabetes mellitus, newly diagnosed. Chronic pancreatitis, stage of exacerbation. Chronic gastroduodenitis, stage of exacerbation. Acute violation of cerebral blood circulation, cerebral edema. Bilateral polysegmental congestive pneumonia with S4-S5 destruction of the right lung, severe course, clinical group III, complicated by bilateral hydrothorax of a small volume and bilateral pneumothorax of a small volume, respiratory insufficiency II-III. Sepsis. Paraneuritis, right kidney abscess. Multiple organ failure syndrome. Condition after resuscitation measures.

At the autopsy microscopically, thickening is found in individual glomeruli glomerular basement membrane with total glomerulitis (Fig. 1).

A significant number of glomeruli with proliferative changes in the vascular pedicle with its thickening and the formation of segmental sclerosis in the form of nodular structures (Fig. 2).

However, most glomeruli are collapsed due to extracapillary proliferation in the form of crescents with the formation of fibrocellular and fibrous structures (Fig. 3).

Epithelium of renal tubules with dystrophic changes, focally desquamated. Protein masses with single leukocytes are noted in the lumen of the renal tubules. Lymphohistiocytic infiltration with a small number of neutrophils is noted in the kidney interstitium.

The results of the generalized analysis of the features of the clinical course of MPA after COVID-19 in the 3 presented clinical cases are presented in Table 1.

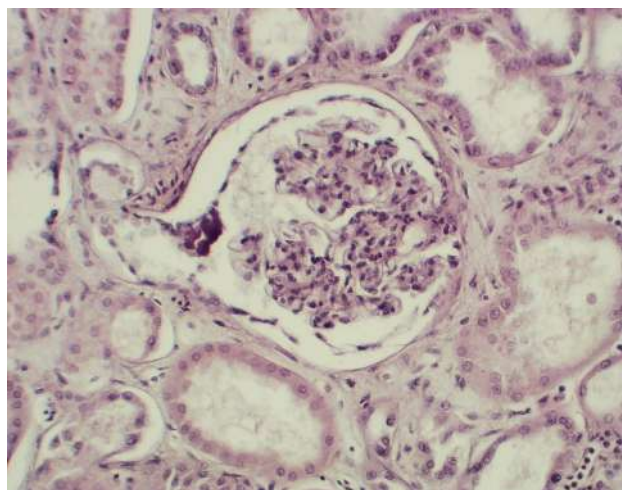


Fig. 1. Microscopic examination of the kidney of the deceased G.: thickening of the basal membrane of the glomerulus with total glomerulitis. Hematoxylin and eosin stain, x100.

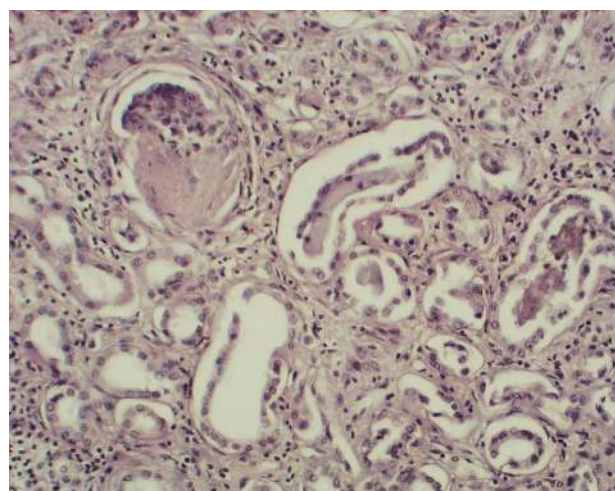


Fig. 2. Microscopic examination of the kidney tissue of the deceased G.: proliferative changes in the vascular pedicle of the glomeruli with the formation of segmental sclerosis. Hematoxylin and eosin stain, x100.

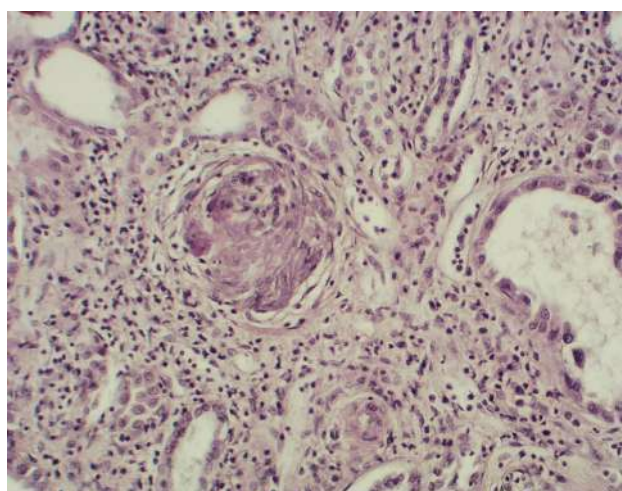


Fig. 3. Microscopic examination of the kidney tissue of the deceased G.: extracapillary proliferation in the form of crescents with the formation of fibrocellular and fibrous structures. Hematoxylin and eosin stain, x100.

Table 1

Brief description of demographic indicators and analysis of clinical and laboratory data in 3 patients with newly diagnosed MPA after suffering from COVID-19

Signs	Case 1	Case 2	Case 3
Age, years	47	56	46
Sex	female	female	male
Course	Subacute	Subacute	Acute
Associated diseases	-	Arterial hypertension over 10 years	AIT, hypothyroidism.
Peculiarities of history	Outpatient treatment at a family doctor and cardiologist	Inpatient treatment in therapeutic and neurological departments	Outpatient treatment without dynamics, twice inpatient treatment
Complaints: symptoms (syndromes) that led to hospitalization	Cardiac syndrome, shortness of breath, edema on the face, legs, blood pressure increase to 200/100 mm Hg., weight loss low fever	muscle syndrome, pain in the lumbar region, swelling of the legs, shortness of breath, febrile to (up to 38.0-39.0°C), weight loss up to 10 kg, neurological symptoms	Headache, hand tremors, general weakness.
Renal history	Denies	Denies	Denies
Temperature	Subfebrile	Moderately febrile	Normal
Blood pressure	High	High	Increased
Weight loss during the period of illness	5-6 kg	10 kg	Absent
Kidney damage	RPGN	RPGN, AKI	RPGN, AKI
Lung damage	The lung pattern is smoothed and deformed due to the mixed component	CT scan shows signs of infiltrative changes in both lungs, more on the right	Bilateral interstitial pneumonitis, after 3 months CT scan shows signs of "ground glass" areas in both lungs
Changes in the pulmonary system	+	+	+++
Hemoptysis	-	+	++
Skin lesions	-	Purpura	Purpura
Gastrointestinal lesions	-	GERD, erosive esophagitis, stage C, erosive gastritis	-
Hepatosplenomegaly	-	+	Hepatomegaly
Anemia / Hb level (g/l): pre-hospital stage – during hospitalization	- 61-102	- 57-78	anemia 116-128
Leukocytes (x10 ⁹ /l)	7,5 – 11,28	11,7 – 15,7	7,8 – 16,4
Eosinophilia (%)	1	5	0-2
Lymphocytes (%)	10-15	7-28	9-42
ESR (mm/h)	45	70	12
Serum albumin (g/l)	34,7	30,0	37,0

Continuation of Table 1

Signs	Case 1	Case 2	Case 3
sCr level (μmol/l): first discovered	936,0	149,0	270,0
hospitalization	1153,0	461,3	430,3
peak level	1263,0	641,6	791,5
at the time of discharge from the hospital	957,1	245,0	486,1
Urea (μmol/l):	40,5	26,7	23,0
Daily proteinuria (g/day)	1,78	1,47- 0,148	1,66 – 3,52
General analysis of urine: proteinuria (g/l)	8,5 – 9,6	1,05 – 0,83	0,48
Erythrocyturia according to Nechyporenko-	on 1/3 of the field of view 20,000 in 1 ml	on 1/2 field of vision 3,500 in 1 ml	not changed 2-3, changed 3-5, 11, 250 in 1 ml
Serological research, Ig G MPO	anti-MPO-ANCA	anti-MPO-ANCA	anti-MPO-ANCA
Titers of antibodies to MPO (U/ml), norm < 20	166,36	81,45	160,29
Titers of antibodies to PR3 (U/ml), norm < 20	< 2	< 3	< 2
Timeline with Covid-19:			
Date of Covid-19	November – December 2021.	December 2021. covid- pneumonia	June 2022.
Course	mild	severe	severe
The appearance of signs of kidney damage during Covid-19	–	–	Change in the color of urine (red), decrease in its quantity
The first signs/symptoms of worsening health after suffering from Covid-19	After 1 month, the appearance of shortness of breath, cardialgia; in 2 months – blood pressure increase to 200/100 mm Hg.	Gradual worsening at once (myalgia, shortness of breath, weight loss), and significant – after 3 months: low fever, increased shortness of breath, weakness, weight loss	After 2 weeks, shortness of breath, pronounced weakness, and after 3 weeks: dizziness, oliguria, anemia without positive dynamics after treatment
Hyperazotemia was detected for the first time	After 6 months	After 4 months	In 2 weeks
Hospitalization to the center of nephrology and dialysis	After 6 months	After 5 months	After 4 months
Time between Covid-19 and MPA	6 months	5-6 6 months	Simultaneously
Renal replacement therapy	Peritoneal dialysis	Acute hemodialysis	Acute hemodialysis
Result	Improvement	Improvement	Death

Abbreviations: AIT – autoimmune thyroiditis, sCr – blood serum creatinine; RPGN – rapidly progressive glomerulonephritis, AKI – acute kidney damage, anti-MPO-ANCA = anti-myeloperoxidase-ANCA.

Discussion. Publications of recent years indicate an increase in the incidence and prevalence of AAVs both worldwide and in individual European countries [4, 8, 17, 18]. This fact is confirmed by the actual clinical practice of the Nephrology and Dialysis Center of PRCH [19].

The problem of AAVs and MPAs is especially relevant during the period of the new SARS-CoV-2 coronavirus infection, as the COVID-19 pandemic continues to change the world [20, 21]. Despite the hope that the COVID-19 pandemic will end in 2022, we are currently witnessing the continuation of the spread of COVID-19 in the world, as evidenced by the rapid increase in the number of infections in December 2022 in China (tens of millions daily and 248 million in the first 20 days December, which is almost 18% of the country's population) [20] and Japan. According to data as of December 30, 2022, the number of deaths from COVID-19 in China has increased to 9,000 per day [21].

According to Allen N and others [22], SARS-CoV-2 infection causes an increase in the level of circulating cytokines and hyperactivation of immune cells, which is called a cytokine storm and leads to a dysregulation of the immune response not only to the pathogen itself but also contributes to cellular and vascular injuries and multiorgan dysfunction. Cytokine-induced endothelial inflammation and vascular pathology of COVID-19 are well described in postmortem biopsies and several case reports of micro/macro thrombotic events in small, medium, and large vessels and vasculitis in multiple organs [22, 23].

During the COVID-19 pandemic, the diagnosis and treatment of AAV have been discussed differently. AAV can mimic COVID-19 in terms of lung involvement, COVID-19 can co-occur with AAV, and COVID-19 can cause AAV-like symptoms [12]. The development of AAV after the transfer of COVID-19 is reported in many clinical reports [3, 11-13, 24-29]. The diagnosis of new ANCA-associated vasculitis can be difficult in the context of severe infection with COVID-19 due to common anatomical areas of infection and inflammation [30].

Because MPA and COVID-19 can affect the lungs and kidneys, it can pose a diagnostic challenge and lead to a delay in diagnosis, potentially worsening patient and kidney outcomes. It is especially important to identify patients who may have developed MPA after COVID-19, which may be masked by a new coronavirus infection.

Today, there is more and more evidence that SARS-CoV-2 is another virus that can lead to disruption of the regulation of the immune system and provoke the appearance or exacerbate already existing autoimmune diseases in children and adults [24-26, 31-35], especially in genetically predisposed individuals [12, 32, 35]. Moreover, numerous new autoimmune diseases in adults have been described in the literature as post-infectious complication of COVID-19 infection [25]. That is why the diagnosis of new cases of the

development of AAVs in a patient with COVID-19 is a problem [12].

As Madanchi and others point out, as of late 2021, more evidence suggests a possible link between COVID-19 and AAV, although causality cannot be proven, it is plausible [13]. As the global spread of COVID-19 continues, there are increasing numbers of new reports of a potential association between infection with COVID-19 and AAVs and the development of vasculitis in patients with COVID-19 infection [3, 12, 13, 24-29]. A systematic review of the literature and own research by Bryant and others [20] and many other foreign scientists indicate that SARS-CoV-2 infection may be another viral trigger for the development of AAVs in children and adults [12, 28, 32, 33] literature search from December 2019.

According to the results of a review of the scientific literature in the PubMed database for the period from the beginning of the COVID-19 pandemic to March 2022, Seyda Ozcan et al. found that 17 reports of 20 cases of AAVs (including their case) were published, which were associated with the disease of COVID-19 [29]. The authors reviewed the available literature and reported that the presence of COVID-19 and AAVs in the same patient may be coincidental, but the presence of similar previous cases may indicate their association. Based on the results of the analysis, the authors determined that in 12 cases, COVID-19 and AAVs were concurrent, and in the remaining eight cases, a duration of 25 days to 6 months was reported [29]. The authors conclude that COVID-19 may trigger cases of vasculitis, especially in patients with predisposing factors.

Thu Aung Z, et al did a similar electronic search in databases MEDLINE, EMBASE, CINAHL and EMCARE for the period from April 2020 to February 2022. Among the 24 cases they found in the literature, 11 patients had AAV diagnosed one to six months after COVID-19, 1 case several weeks later, while 12 cases had both COVID-19 and AAV diagnosed during the same hospitalization. [3].

Liu and co-authors in their publication also draw attention to the existing connection between COVID-19 and autoimmune diseases [34]. The authors report that COVID-19 is similar to autoimmune diseases in terms of clinical manifestations, immune responses, and pathogenic mechanisms. Persistent immune responses are involved in the pathogenesis of both diseases, and autoantibodies as a marker of autoimmune diseases can also be detected in patients with COVID-19.

One of the proposed mechanisms for the development of autoantibodies, including ANCA, in the context of a COVID-19 infection, is the presence of a large infiltration of neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in places of immune thrombosis and tissue necrosis, which can contribute to the violation of tissue tolerance with the formation of antibodies [30].

Kronbichler et al. in their review article summarize the similarities in the pathogenesis of COVID-19 and

AAVs, as NETs are induced in both diseases [27]. It has been established that SARS-CoV-2 infection can contribute to the increased formation of NETs, which can cause damage and dysfunction of endothelial cells and further enhance apoptotic cell death [36]. Moreover, high levels of NETs have been found in SARS-CoV-2 infection with severe organ damage and high mortality [37], similar to ANCA-associated vasculitis, in which complement activation and endothelial dysfunction are induced by NETs [38].

Recently was published the article «SARS-CoV-2 Infection: A Forerunner or Precursor in Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Kidney Injury» [3]. The authors note that COVID-19 and AAVs are multisystem diseases. A causal relationship is believed to exist between the two conditions, and this is supported by clinical case reports [12, 22, 25, 27, 29, 35, 39]. Moreover, the symptoms of COVID-19 can mimic those of vasculitis, especially if the respiratory system is affected. That is why early diagnosis and timely treatment of ANCA vasculitis is extremely important, as it reduces the risk of serious organ damage [3].

However, it should be emphasized that only a small number of publications refer to cases of MPA in patients with a new coronavirus infection [22, 39, 40]. Our own clinical experience [19], which demonstrates an increase in the number of patients with MPA, especially after infection with COVID-19, is no exception, which is what we want to share in this publication.

In 2009, the European League Against Rheumatism (EULAR) published guidelines for the treatment of primary systemic vasculitis of small and medium vessels, which included the treatment of AAVs. In 2016, an international interdisciplinary working group of experts published updated recommendations for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis with an emphasis on AAVs [41]. This update was made jointly with the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the European Vasculitis Society (EUVAS). The recommendations have gathered modern scientific achievements in the study of AAVs and are based on data from randomized clinical trials, systematic interdisciplinary literature reviews and the opinion of 21 experts from 12 countries in Europe and the USA. The AAVs Specialist Working Group was multidisciplinary and consisted of 21 members representing EULAR and ERA-EDTA: six nephrologists, six rheumatologists, two internists, a pulmonologist, an ophthalmologist, an otorhinolaryngologist, an immunologist, a pathologist, a nurse and one patient with experience and/or clinical knowledge in the field of systemic vasculitis.

AAVs are a highly variable group of diseases that are unpredictable and potentially life-threatening. Relapse is common for AAVs, which can return years after achieving remission, even in previously unaffected organ systems. In addition, AAVs negatively affect the quality of life even in patients who are considered to

be in clinical remission. Long-term follow-up and rapid access to specialized services are essential for all patients with AAVs. At all stages, patients need the involvement of specialists in the field of ANCA-vasculitis: not only a rheumatologist but also doctors of other specialties [41].

Therefore MPA is a rare ANCA-associated necrotizing vasculitis that predominantly affects pulmonary and renal capillaries [42], but small vessels and other organs may also be involved. [7, 10, 42-45]. MPA is characterized by inflammation of small blood vessels, the absence of granulomas on histopathology, and the presence of circulating ANCA [7, 42]. The ANCA test for MPA gives a positive result in 80% of cases. Among these, perinuclear ANCA (p-ANCA) associated with myeloperoxidase (MPO-ANCA) are present in 60%, while cytoplasmic ANCA (c-ANCA), associated with proteinase-3 ANCA (PR3-ANCA), present in 40%. However, a small number of patients are ANCA-negative [7], creating a diagnostic challenge and potential delay in treatment [8]. Atypical ANCAs that are not directed against PR3 or MPO can be found in inflammatory bowel disease, autoimmune disease, and malignancy [5].

During the COVID-19 pandemic, the early diagnosis of MPA remains as challenging for physicians of various specialties as it was before it. This is primarily due to the damage to many organs, the diversity of the clinical picture and variants of the course of the disease, and the blurring and atypicality of clinical manifestations, especially in the debut of the disease, which requires the exclusion of diseases that can mimic MPA [14]. Moreover, the clinical features of MPA cause a diagnostic dilemma due to their non-specific and varied clinical manifestations [42].

MPA is often manifested by a prolonged prodromal phase of typical constitutional symptoms such as fever, general weakness, malaise, anorexia, weight loss, or a complex of uncharacteristic musculoskeletal complaints with myalgias and myositis, arthralgias and arthritis for weeks or months without the involvement of specific organs with further development of RPGN [10, 45]. We observed all these typical initial symptoms in various variations of the combination in the three clinical cases presented by us.

Other initial manifestations of MPA include voiding abnormalities, cough with or without hemoptysis, skin lesions (palpable purpura, reticular lividus, urticaria, etc.), mononeuritis multiplex, seizures, other nonspecific neurological complaints, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, pain in the chest, pain in the eyes, sinusitis and pain in the testicles [7, 8, 10, 44]. Otolaryngological manifestations are less frequent in patients with MPA [10]. Possible cardiovascular manifestations include hypertension, signs of heart failure, myocardial infarction, and pericarditis [7].

Some patients may have an acute onset of fulminant disease with overt hemoptysis, hematuria, or even renal failure, [7], which occurred in the third clinical case.

Individuals may have an insidious onset of systemic symptoms such as fever, malaise, or weight loss, but more often the onset is acute in patients complaining of arthralgia and flu-like symptoms [7], which are thought to be the most common at the onset of MPA [22].

Therefore, attention is drawn to the polymorphism of non-specific clinical manifestations at the onset of the disease, which in the given clinical cases, except shortness of breath, practically did not recur and were represented by a diverse combination of them. If in the first case, the initial manifestation of MPA was a cardiac syndrome, which led to the patient's primary visit and long-term treatment to a cardiologist with a consultation with a cardiac surgeon, then in the 2nd case, in the early stages of the development of MPA, typical general symptoms prevailed (myalgias, shortness of breath, noticeable weight loss, malaise).

The course of MPA in the 2nd patient was characterized by a relatively slow onset with gradual deterioration of well-being and inevitable multisystem damage involving the kidneys, lungs, musculoskeletal system, skin, gastrointestinal tract, peripheral and central nervous system, i.e. polymorphism of the clinical picture and long-term high activity of the pathological process.

In the third patient, the first manifestations of MPA were fever, macrohematuria, and hemoptysis, and the generalization of the pathological process with the development of hyperazotemia, anemia, and hypercholesterolemia occurred less than three weeks after COVID-19, which corresponded to the acute course of the disease and is consistent with literature data [7]. In particular, Mendes et al believe that the onset of rheumatic diseases, especially small-vessel vasculitis and arthritis, usually occurs days to weeks after antigenic challenge and in patients with mild COVID-19 [32]. Interestingly, Morris and co-authors note that with the increasing number of people infected with SARS-CoV-2 and having only mild or no symptoms, unfortunately, an even larger cohort of critically ill patients is expected in the future [28]. Therefore, the polymorphism of non-specific clinical signs and multisystem clinical manifestations are characteristic features of the debut of MPA, which may differ from patient to patient, confuse the doctor and direct the diagnostic search in the wrong direction.

Real clinical practice proves that MPA is quite a common phenomenon in the practice of nephrologists [19] because MPA is a systemic weak-immune vasculitis of glomerular capillaries, which leads to necrotizing glomerulonephritis [10]. Renal manifestations are the most common, and 80% to 100% of individuals have some form of glomerulonephritis at onset or as the disease progresses. The most frequent and aggressive manifestation is the «low-immune» form of RPGN, which is manifested by the loss of kidney function (rapid decrease in GFR to $\geq 50\%$) within a few days or weeks [22] up to 3 months [6, 8]. Clinical manifestations can be diverse: from asymptomatic microscopic hematuria, subnephrotic proteinuria (usually less than 3 g),

hypertension, increased creatinine, or overt renal failure [7, 8, 10]. It should be noted that MPA can be limited only to kidney damage without the involvement of other organs [10]. However, a biopsy is strongly recommended and provides the «gold standard» of diagnostic results, especially in the case of equivocal serology or an unusual clinical picture [8].

Rapidly progressing renal failure due to RPGN was the only common sign of MPA manifestation for all three presented patients. In two patients, RPGN was complicated by severe renal dysfunction, which led to the use of acute dialysis sessions in the treatment.

In all patients in the advanced stage of the disease, a bright clinical picture of RPGN was observed with a severe general condition, extremely high activity of the pathological process (as evidenced by an increase in non-specific inflammatory markers), a steady increase in the level of urea and creatinine, increasing renal dysfunction with the development of terminal uremia within several weeks (in particular, in the presented 3rd case) or months.

Renal involvement in MPA is of particular importance because it is associated with a poor prognosis and increased mortality, as demonstrated by the 3rd clinical case. It should be noted that, according to literature data, the prognosis for MPA was worse in patients with pulmonary-renal syndrome [10].

Lung damage in MPA occurs less often and is observed in 25-55% of cases [7]. The most common pulmonary manifestation is diffuse alveolar hemorrhage, which rarely occurs as an initial symptom in MPA [45], but some patients may have chronic interstitial fibrosis leading to respiratory failure. [43, 44]. Patients with lung involvement have shortness of breath, cough, pleuritic chest pain, and hemoptysis due to alveolar hemorrhage, which can sometimes be the first symptom of the disease [7, 10]. Moreover, as noted by Lababidi et al., hemoptysis is sometimes absent due to the ability of the alveoli to absorb significant amounts of blood before it spreads to the large airways [42]. Capillaritis with fibrinoid necrosis is a typical pathological feature in MPO-ANCA patients with lung involvement [12, 43].

Therefore, a comparative analysis of the chronological sequence of the course of MPA in the presented clinical cases demonstrates both the polymorphism of clinical manifestations in the early stage of the disease and different variants of its course in the advanced stage of MPA. If in the 1st case, a limited severity of clinical manifestations was observed on the part of other organs, then in the 2nd and 3rd cases – multisystem damage with polymorphism of clinical manifestations.

Among the presented cases, in one patient, COVID-19 and MPA were simultaneous, while in the other two patients, the duration was up to 6 months, which is consistent with literature data [3, 29].

It is well known that rapid diagnosis is essential to initiate therapy, which can both save lives and preserve

organs. This can be difficult due to the variability of clinical symptoms at the onset of MPA. As a rule, remission is achieved with the help of a combination of glucocorticoids and cyclophosphamide [7], which was obtained in the first two cases.

Studies by many scientists indicate acute kidney injury during COVID-19 [12, 35], which was a very common phenomenon and was confirmed by the results of pathomorphological studies of kidneys in patients who died of severe COVID-19 [46].

The results of the pathomorphological examination in the 3rd case demonstrated the presence in the kidneys of glomeruli collapsed due to extracapillary proliferation in the form of crescents with the formation of fibrocellular and fibrous structures. Dystrophic changes in the epithelium of renal tubules, its focal desquamation. Protein masses with surrounding leukocytes in the lumen of renal tubules. Lymphohistiocytic infiltrates with a small number of neutrophils in the renal interstitium, which is consistent with literature data [13, 22].

To understand the knowledge and perceptions of doctors about ANCA-associated vasculitis, a team of specialists from Great Britain, India, Kazakhstan and Ukraine from 8 leading scientific centers of the world developed an online questionnaire with 28 questions based on relevant global practice guidelines, recommendations on AAVs and conducted an online survey during the COVID-19 pandemic [47]. An assessment of the knowledge and perceptions of doctors about AAVs is presented in a report published on November 21, 2022, where respondents from 21 countries of the world indicated the need to strengthen medical education, which can increase the awareness and knowledge of practicing doctors about ANCA-vasculitis.

Since MPA and COVID-19 are interdisciplinary problems, patients with MPA, as well as patients with chronic kidney disease with post-covid syndrome [48], are subject to constant monitoring by an interdisciplinary team of doctors to prevent the development of complications or irreversible changes in the affected organs, ensure long-term remission, which will allow to extend life expectancy and improve its quality.

Conclusions. COVID-19 disease and ANCA-associated vasculitis are multisystem diseases that share both pathogenetic mechanisms of development and clinical manifestations, and there is a causal relationship between them. MPA and COVID-19 can affect the lungs and kidneys, which can lead to a delay in diagnosis. Features of the debut of MPA are the polymorphism of non-specific clinical manifestations and multiorgan lesions, which can differ from patient to patient, mislead the doctor and direct the diagnostic search in the wrong way, while during the manifestation of MPA, kidney damage by the type of GN, quite often RPGN and acute damage is characteristic kidney. In order to prevent the development of complications or irreversible changes in the affected organs, patients with MPA must be monitored by a multidisciplinary team of doctors. In today's conditions, there is a need to increase the awareness and knowledge of practicing doctors on AAV and MPA issues, as evidenced by the results of an online survey during the COVID-19 pandemic among doctors in 21 countries of the world.

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

The authors' contributions.

Yarmola T.I.: data collection and analysis, writing of the clinical case presentation section, preparation of the manuscript for publication, and final editing;

Gutsalenko O.O.: work concept and design, analysis of literary sources, article writing, preparation of the manuscript for publication, and literary editing;

Katerenchuk I.P.: analysis of literary sources, preparation of the manuscript for publication, and final editing;

Tkachenko L.A.: the idea of the work, analysis of literary sources, consultation examinations of the presented patients, assistance in verifying the diagnosis and their further management;

Kostrikova Yu.A.: analysis of literary sources, literary editing and preparation of the manuscript for publication, language editing, and final approval of the article;

Talash V.V.: analysis of literary sources, consultation examinations of the presented patients.

References:

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 Jan; 65(1):1–11. doi:10.1002/art.37715.
2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct;17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
3. Thu Aung Z, Oluyombo R, Karim M, Wong Sun Wai J, Ugni S. SARS-CoV-2 Infection: A Forerunner or Precursor in Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Kidney Injury. *Cureus*. 2022 Sep 2;14(9):e28705. doi: 10.7759/cureus.28705.
4. Bataille PM, Durel CA, Chauveau D, Panes A, Thervet ES, Terrier B. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *J Autoimmun*. 2022 Dec;133:102910. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102910.

5. *Geetha D, Jefferson JA*. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
6. *Sinico RA, Di Toma L, Radice A*. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):477-82. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.006.
7. *Hashmi MF, Jain V, Tiwari V*. Microscopic Polyangiitis. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531484/#_NBK531484_pubdet. (Last accessed: 16.04.2023).
8. *Molnr A, Studinger P, Led N*. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 3;9:884188. doi: 10.3389/fmed.2022.884188.
9. *Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al*. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187-92. doi: 10.1002/art.1780370206.
10. *Dousdampanis P, Assimakopoulos SF, Trigka K*. Microscopic Polyangiitis: from Pathogenesis to Treatment. *Urol Nephrol Open Access J*. 2017 Aug 17;5(2):00167. doi: 10.15406/unoaj.2017.05.00167.
11. *Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, et al*. A Transient Increase in the Serum ANCAs in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Signal of Subclinical Vasculitis or an Epiphenomenon with No Clinical Manifestations? A Pilot Study. *Viruses*. 2021 Aug 29;13(9):1718. doi: 10.3390/v13091718.
12. *Izci Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N*. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021 Aug;41(8):1523-1529. doi: 10.1007/s00296-021-04914-3.
13. *Madanchi N, Stingo FE, Patrick KC, Muthusamy S, Gupta N, Imran Fatani Y, et al*. Possible Association Between COVID-19 Infection and De Novo Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Cureus*. 2021 Dec 10;13(12):e20331. doi: 10.7759/cureus.20331.
14. *Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al*. DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):400-406. doi: 10.1002/art.41983.
15. *Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al*. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
16. *Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al*. DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):386-392. doi: 10.1002/art.41982.
17. *Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A*. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022 May 4;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
18. *Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W*. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2316-2324. doi: 10.1093/rheumatology/kez597.
19. *Katerenchuk IP, Tkachenko LA, Yarmola TI, Talash VV*. Microscopic polyangiitis – a view of the problem through the lens of a nephrologist. *Wiad Lek*. [Internet]. 2021;74(4):1024-1031. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156024/>. (Last accessed: 16.04.2023).
20. Reuters Health Information. Medscape [Internet]. China Estimates COVID Surge Is Infecting 37 Million People a Day. Reporting by Akriti Sharma in Bengaluru. Editing by Jane Merriman. Reuters staff. December 27, 2022. [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/986080?src=wnl_edit_tpal&uac=424012FN&impID=5041686&faf=1. (Last accessed: 16.04.2023).
21. Reuters Health Information. Medscape [Internet]. China COVID Deaths Accelerate to 9000 a Day: UK Research Firm Airfinity. Reporting by Ryan Woo and Joe Cash; Editing by Emelia Sithole-Matarise. Reuters staff. December 30, 2022. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/986304>. (Last accessed: 16.04.2023).
22. *Allena N, Patel J, Nader G, Patel M, Medvedovsky B*. A Rare Case of SARS-CoV-2-Induced Microscopic Polyangiitis. *Cureus*. 2021 May 26;13(5):e15259. doi: 10.7759/cureus.15259.
23. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

24. *Giles T, Roy SP, Chandrasoma D, et al.* Life-threatening gastrointestinal haemorrhage requiring surgical resection caused by SARS-CoV-2 induced ANCA associated vasculitis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022 Sep;98:107491. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107491.
25. *Reiff DD, Meyer CG, Marlin B, et al.* New onset ANCA-associated vasculitis in an adolescent during an acute COVID-19 infection: a case report. *BMC Pediatr.* 2021 Aug 5;21(1):333. doi: 10.1186/s12887-021-02812-y.
26. *Bryant MC, Spencer LT, Yalcindag A.* A case of ANCA-associated vasculitis in a 16-year-old female following SARS-COV-2 infection and a systematic review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Aug 13;20(1):65. doi: 10.1186/s12969-022-00727-1.
27. *Kronbichler A, Geetha D, Smith RM, et al.* The COVID-19 pandemic and ANCA-associated vasculitis – reports from the EUVAS meeting and EUVAS education forum. *Autoimmun Rev.* 2021 Dec;20(12):102986. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102986.
28. *Morris D, Patel K, Rahimi O, et al.* ANCA vasculitis: A manifestation of Post-Covid-19 Syndrome. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101549. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101549.
29. *Seyda Ozcan, Ozge Sonmez, Cebrail Karaca, et al.* ANCA-associated vasculitis flare might be provoked by COVID-19 infection: a case report and a review of the literature. *Clinical Kidney Journal.* 2022 Nov; 15(11): 1987–1995. doi:10.1093/ckj/sfac186.
30. *Giryas S, Bragazzi NL, Bridgewood C, De Marco G, McGonagle D.* COVID-19 Vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II Pneumocytes and Pulmonary Endothelial Cells. *Semin Immunopathol.* 2022 May;44(3):375-390. doi: 10.1007/s00281-022-00928-6.
31. *Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G.* New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells.* 2021 Dec 20;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592.
32. *Mendes JL, Venade G, Manuel P, Costa Matos L, Nascimento E.* Virus and Autoimmunity: Can SARS-CoV-2 Trigger Large Vessel Vasculitis? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022 Aug 9;9(8):003486. doi: 10.12890/2022_003486.
33. *Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al.* SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.* 2021 May;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953.
34. *Liu Y, Sawalha AH, Lu Q.* COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
35. *Kataria S, Rogers S, Sadia H, Ali T, Qureshi HM, Bano S, et al.* Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Renal Vasculitis After COVID-19 Infection: A Case Report. *Cureus.* 2022 Jun 20;14(6): e26111. doi:10.7759/cureus.26111.
36. *Ackermann M, Anders HJ, Bilyy R, Bowlin GL, Daniel C, De Lorenzo R, et al.* Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. *Cell Death Differ.* 2021 Nov;28(11):3125-3139. doi: 10.1038/s41418-021-00805-z.
37. *Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020 Jun 1;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
38. *Kronbichler A, Lee KH, Denicolo S, Choi D, Lee H, Ahn D, et al.* Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(19):7319. doi:10.3390/ijms21197319.
39. *Lee LE, Jeong W, Park YB, Jeong SJ, Lee SW.* Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positivity in Patients Infected with SARS-CoV-2. *J Clin Med.* 2022 Jul 17;11(14):4152. doi: 10.3390/jcm11144152.
40. *Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, Kaname S.* MPO-ANCA-positive Microscopic Polyangiitis Following COVID-19 Infection. *Intern Med.* 2022 Feb 15;61(4):567-570. doi: 10.2169/internalmedicine.8615-21.
41. *Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
42. *Lababidi MH, Odigwe C, Okolo C, Elhassan A, Iroegbu N.* Microscopic polyangiitis causing diffuse alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015 Oct;28(4):469-71. doi: 10.1080/08998280.2015.11929311.
43. *Kallenberg CG.* The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:90-3. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.023.
44. *Karras A.* Microscopic Polyangiitis: New Insights into Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Aug;39(4):459-464. doi: 10.1055/s-0038-1673387.

45. Patel R, Amrutiya V, Baghal M, Shah M, Lo A. Life-Threatening Diffuse Alveolar Hemorrhage as an Initial Presentation of Microscopic Polyangiitis: COVID-19 as a Likely Culprit. *Cureus*. 2021 Apr 10;13(4):e14403. doi: 10.7759/cureus.14403.
46. Sovgiryа SN, Filenko BN, Roiko NV, Starchenko II, Pyatibratov AY, Kislіi VF. Morfo-patofiziologicheskie aspekty izmeneniya pochek pri COVID-19. *Azerbaijan Medical Journal*. 2022;1:125–130. doi: 10.34921/amj.2022.1.020. [In Russian].
47. Auanassova A, Yessirkepov M, Zimba O, Gasparyan AY, Joshi M, Agarwal V, et al. Physicians' perceptions about antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an online survey report in the time of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol*. 2023 Mar;42(3):831-837. doi: 10.1007/s10067-022-06452-0.
48. Kolesnyk M, Stepanova N. Post-COVID syndrome in dialysis patients and kidney transplant recipients. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;1(73):90-98. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.10.



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

Omer Toprak¹, Emel Aslan Bozyel², Didar Elif Akgun³

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.03

Successful discontinuation after 7 years of hemodialysis following Toprak's kidney care: A case report

¹Department of Nephrology, Balikesir University School of Medicine, Balikesir, Turkey

²Department of Internal Medicine, Balikesir University School of Medicine, Balikesir, Turkey

³Department of Cardiology, Balikesir University School of Medicine, Balikesir, Turkey

Citation:

Toprak O, Bozyel EA, Akgun DE. Successful discontinuation after 7 years of hemodialysis following Toprak's kidney care: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):22-37. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.03.

Abstract. *Patients with end-stage kidney disease, who require hemodialysis for more than three months, have little chance of terminating dialysis. The purpose of this case report is to show the effects of patient kidney care and nutrition on the termination of dialysis and patient follow-up. We present a 74-year-old end-stage kidney disease patient who underwent hemodialysis 3 times a week for 7 years. After the patient underwent a special kidney care and nutrition program called Toprak's Kidney Care, hemodialysis was terminated by gradually reducing the dialysis sessions over 2.5 months. During the 62-month follow-up after discontinuing dialysis, the patient required no kidney replacement therapy. The glomerular filtration rates were stable at 8-10 mL/min/1.73 m². During the follow-up period, the patient was not hospitalized and no major adverse cardiac events occurred. To date, the patient remains in good health.*

Toprak's Kidney Care and nutritional support may be considered during the termination of HD in ESKD patients. The discontinuation of HD in ESKD patients who have adequate urine output may be considered, even after 7 years of HD. Consensus and clinical guidelines regarding the termination of chronic HD in ESKD patients are needed.

Key words: dialysis, end-stage kidney disease, patient care, nutrition assessment.

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

© Omer Toprak, Emel Aslan Bozyel, Didar Elif Akgun, 2023. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Omer Toprak: omertoprak@balikesir.edu.tr

Article history:

Received March 25, 2023

Received in revised form

April 08, 2023

Accepted April 10, 2023



© Топрак О., Бозйель Е. А., Акгун Д. Е., 2023.

УДК 616.61-085.38-073.27

Омер Топрак¹, Емель Аслан Бозйель², Дідар Еліф Акгун³

Успішне припинення лікування після 7 років гемодіалізу в результаті догляду за нирками за програмою Топрака: клінічний випадок

¹Кафедра нефрології, медичний факультет університету Балікесір, Балікесір, Туреччина

²Кафедра внутрішньої медицини, медичний факультет університету Балікесір, Балікесір, Туреччина

³Кафедра кардіології, медичний факультет університету Балікесір, Балікесір, Туреччина

Резюме. У пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), які лікуються методом гемодіалізу протягом більш ніж три місяці, мало шансів припинити діаліз. Метою цього клінічного випадку є продемонструвати вплив догляду за нирками пацієнта та харчування на можливість припинення діалізу та спостереження за пацієнтом. Ми представляємо 74-річного пацієнта з ХХН VД, який лікувався методом гемодіалізу 3 рази на тиждень протягом 7 років. Після того, як пацієнт пройшов спеціальну програму догляду за нирками та харчування, названу доглядом за нирками Топрака, гемодіаліз було припинено шляхом поступового зменшення сеансів діалізу протягом 2,5 місяців. Протягом 62-місячного спостереження після припинення гемодіалізу швидкість клубочкової фільтрації стабілізувалась на рівні 8-10 мл/хв/1,73 м², пацієнт не був госпіталізований, і не відбулося жодної небажаної серцевої події. На сьогоднішній день пацієнт залишається у задовільному стані.

Догляд за програмою Топрак та харчова підтримка можуть бути розглянуті у разі необхідності припинення лікування методом гемодіалізу у пацієнтів з адекватним діурезом, навіть через 7 років діалізої терапії. Потрібні консенсус і клінічні рекомендації щодо можливості припинення лікування гемодіалізом у пацієнтів з ХХН VД.

Ключові слова: гемодіаліз, хронічна хвороба нирок, догляд за пацієнтом, оцінка харчування.

Introduction. Patients with acute kidney injury (AKI) initiating dialysis have significantly higher rates of kidney function recovery (KFR). However, KFR in chronic kidney disease (CKD) patients requiring long-term dialysis is rare [1, 2]. Normally, end-stage kidney disease (ESKD) patients who start hemodialysis (HD) continue dialysis treatment indefinitely, unless kidney transplantation is performed. Withdrawal from dialysis treatment in ESKD is dangerous [3, 4]. However, kidney function recovers in up to 8% of patients with ESKD receiving long-term dialysis, allowing discontinuation of dialysis, sometimes permanently [1-3, 5-7]. KFR is defined as the complete discontinuation of dialysis after 3 months of kidney replacement therapy [5].

Approximately 840 million people are diagnosed with CKD worldwide and around 10 million people per year require kidney replacement therapy. Unfortunately, only 2.5 million of these patients have access to kidney replacement therapy [4, 8]. Thus, the education of CKD patients is important. Patients may prevent or delay health problems secondary to CKD by consuming the right food and drinks. Dietary interventions and lifestyle changes can improve kidney function [7, 9-11]. One study showed that HD could be terminated after dietary adjustment in HD patients [9].

Based on our 17 years of nephrology experience, we have created a care program for CKD patients called Toprak's Kidney Care [7, 11]. Herein, we present the case of an ESKD patient with an arteriovenous fistula who was removed from HD after 7 years by following Toprak's Kidney Care. After more than 5 years, the patient still does not require HD or kidney transplantation. Although this is only a single case, the results are promising; very long-term HD treatment may be terminated with careful and strict patient care. Furthermore, patients can maintain good health for many years after termination of HD. This is the third reported case in which a patient discontinued long-term HD due to Toprak's Kidney Care.

Brief Description of Toprak's Kidney Care

Definition and main principles: Toprak's Kidney Care is a newly defined kidney care model for CKD patients and their caregivers and consists of 37 components. The components of Toprak's Kidney Care include patient and caregiver education, lifestyle changes, well-ordered regular nutrition and exercise, rational use of medicine, fluid status regulation, residual kidney function preservation, and alternative applications such as walking barefoot, sweat therapy, spiritual support, jujube, black seed, and special probiotic use (Fig. 1).

Omer Toprak
omertoprak@balikesir.edu.tr

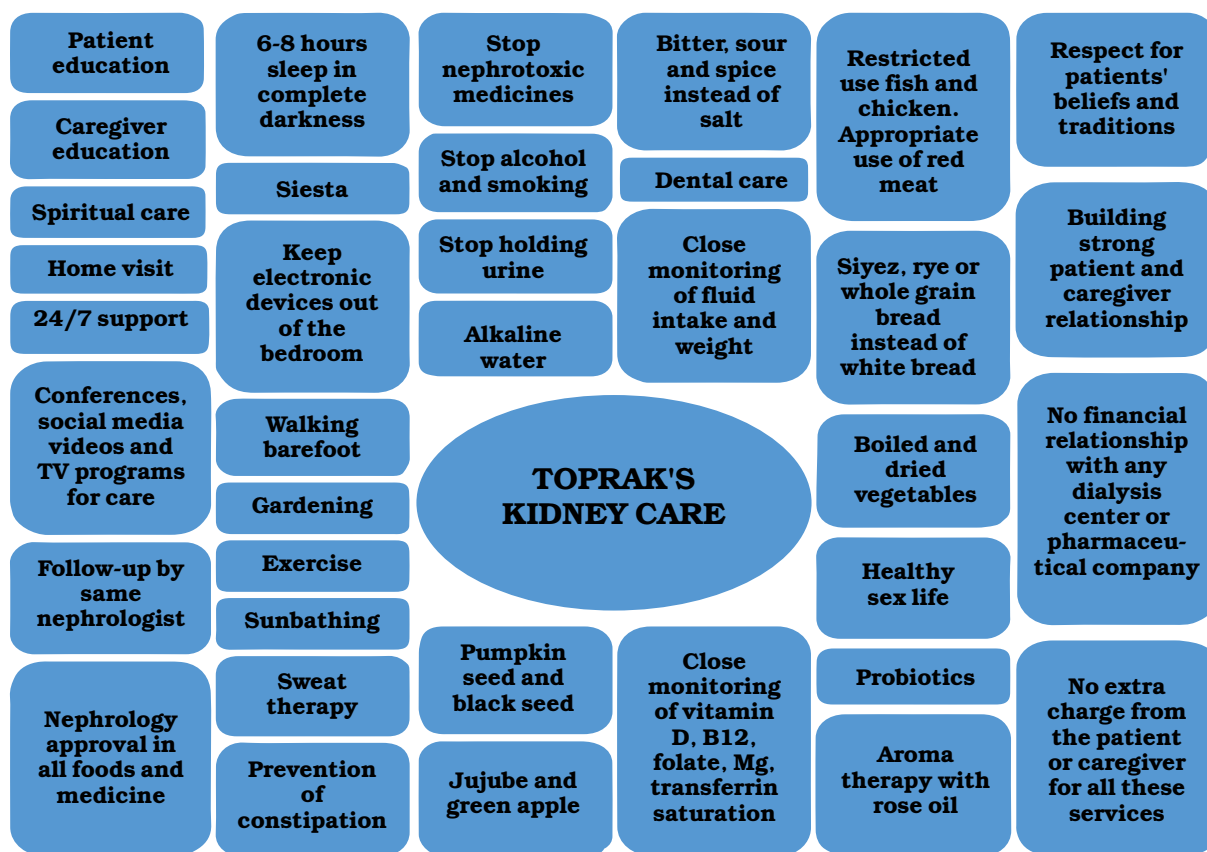


Fig. 1. Components of Toprak's Kidney Care.

We do not use any products, drugs or applications that may be harmful to CKD patients or whose content is unknown. Almost all of the components of Toprak's Kidney Care are also used in many other medical fields and diseases for many years [12-23]. Toprak's Kidney Care aims to improve the kidney functions, and social and psychological conditions of CKD patients. One of the most difficult things in the world is to change the life and of patients in a positive way. We are trying to do this with Toprak's Kidney Care.

The philosophy. Science, empathy, trust, patience, hope, faith, respect, and love constitute the philosophy of Toprak Kidney Care. The language, race, color, gender, religion, and country of the patient are not factors that affect our love for our patients. Patient participation in Toprak's Kidney Care is free. We do not have any sponsors. Under normal circumstances, a nephrologist's 24/7 patient support, arranging conferences, preparing training videos and doing home visits are things that require financial resources and funding. We bear all the expenses necessary for these transactions ourselves. Our biggest sponsor is the intense love and prayers of our patients. A sweet smile between the patient and his nephrologist, without any conflict of interest, is much more valuable to us than a whole world of gold.

The history. The idea to create Toprak's Kidney Care first emerged in 2006. The corresponding author of this paper has been following thousands of CKD patients for years as a single nephrologist and also

conducts the education of CKD patients and their caregivers. Most of these patients are stage 5 CKD patients. Working under very intense conditions for years, having patients from many countries, cultures, and different geographies and following them as a single nephrologist gave us experience in the field of nephrology, especially in CKD patient education and care. We patiently listened to thousands of questions about lifestyle and healthy eating from our patients and recorded them all. In line with the suggestions of our patients and their caregivers, we have prepared a better patient education program each time. As a result of years of effort, we combined our experience with existing nephrology guidelines and Toprak's Kidney Care emerged in 2009. Toprak's Kidney Care shows continuous development and change depending on the needs of patients and scientific developments. We started our medical publications on Toprak's Kidney Care in 2019. Currently, we have 7 different clinical studies on Toprak's Kidney Care that are ethically approved by Balikesir University Faculty of Medicine, ongoing or completed and waiting to be published. After these publications, Toprak's Kidney Care will be better understood in the field of nephrology. The topics of these studies are briefly investigating the effects of some components of Toprak's Kidney Care such as specific probiotics, ziziphus jujuba, walking barefoot, siesta, sweat therapy and spiritual care on CKD progression.

Reasons for its creation. Millions of CKD patients all over the world, especially in underdeveloped

countries, die before they can reach dialysis or kidney transplantation due to impossibilities [4, 8]. Knowing this, we dedicate all of our energies to helping people with CKD live longer and healthier without the need for dialysis or a kidney transplant or delaying this need as much as possible. We have found that in the follow-up and treatment of thousands of our patients, classical nephrology patient education and current nephrology guidelines are insufficient at some points and cannot answer the questions of the patients. Many CKD patients did not know or misunderstood exactly how they should be fed. For these reasons, we decided to create Toprak's Kidney Care, considering that a new kidney care model is needed."

Case Report

In October 2017, a 74-year-old man was admitted to our nephrology outpatient clinic from another city, hoping to recover from HD. The patient heard that if urine output was adequate, patients could be removed from HD. The patient had ESKD and underwent HD 3 days per week, 4 hours per session for 84 months in a dialysis center. The medical records revealed that the patient was diagnosed with stage 4 CKD in July 2008

and was followed up for 2 years at a university hospital nephrology division. A kidney biopsy was not performed to determine the etiology of CKD due to the small size of both kidneys. An arteriovenous fistula was placed in December 2009. HD was started in August 2010 due to pulmonary edema and a glomerular filtration rate (GFR) of 9.7 mL/min/1.73m². The patient was added to the cadaveric kidney transplant list. The patient has had prediabetes for 5 years, insomnia for 6 years, and drank two alcoholic beverages a week for almost 15 years.

After undergoing HD for 7 years, the patient applied to our kidney care program. The patient met the criteria for HD reduction or discontinuation according to Toprak's Kidney Care, as shown in Table 1. In Toprak's Kidney Care, all patients at the HD pass the selection according to Table 1 and the algorithm of Fig. 2. We do not have any pre-selection conditions or criteria. The patient's willingness and motivation to cooperate is the main reason for starting participation in the program. Also in our case, the patient and her caregiver were highly motivated to participate in Toprak's Kidney Care.

Table 1

The criteria for ESKD patient selection to attempt hemodialysis reduction or discontinuation in Toprak's Kidney Care (6 major and 30 minor criteria)

Major criteria	Minor criteria		
	Mandatory criteria	Etiology of CKD	HD related criteria
1. Urine output \geq 750 mL the day before HD	1. Unknown etiology/lack of kidney biopsy	1. Initiation to HD in the intensive care unit	1. Age \geq 50 years
2. Serum creatinine $<$ 7 mg/dL on the day of HD	2. ESKD secondary to AKI attack	2. Duration of HD $<$ 10 years	2. Improved appetite and flesh weight gain
3. Absence of class IV heart failure, pulmonary edema, uremic encephalopathy, resistant hypertension, uremic pericarditis, cardiac tamponade, or malnutrition	3. Interstitial nephritis, analgesic nephropathy, obstructive uropathy, membranous GN, hypertensive nephropathy, and diabetic nephropathy	3. Unplanned/emergent initiation of HD, initiation of HD by temporary vascular access, and vascular access failure	3. Absence of multivessel coronary artery disease
4. Absence of severe hyperkalemia (\geq 6.5 mEq/L), severe hyponatremia $<$ 120 mEq/L, and severe hyperparathyroidism (PTH $>$ 1000 pg/mL)	4. $<$ 80% of global glomerulosclerosis in kidney biopsy	4. Lack of periodical measurements of residual kidney function	4. Serum albumin $<$ 3 g/dL when starting HD and \geq 3.5 g/dL in follow-up
5. Absence of severe uremic symptoms	5. Absence of kidney amyloidosis with massive proteinuria	5. Lack of $>$ 1-year pre-dialysis nephrology care. Lack of nephrology care after initiation to HD	5. Need of hospitalization due to comorbidities at most once a year
6. Absence of history of long-term HD after kidney transplant rejection or peritoneal dialysis failure	6. Absence of crescentic GN did not responding to medical treatment	6. GFR $>$ 10 mL/min/1.73 m ² when starting HD	6. Low serum magnesium ($<$ 1.8 mg/dL) and vitamin D levels ($<$ 10 ng/mL)
	7. Long-term eculizumab treatment in HUS	7. Starting HD with one or two sessions a week	7. Blood pH $>$ 7.2

Continuation of Table 1

Major criteria	Minor criteria		
Mandatory criteria	Etiology of CKD	HD related criteria	Other criteria
	8. Renovascular diseases	8. Low interdialytic weight gain (<1 kg). Need for urination in HD	8. Blood pressure <140/90 mmHg without medications
	9. Autoimmune kidney diseases treated with immunosuppressive drug	9. Incorrect dry weight. Aggressive diuretic use and high UF volumes (> 3 liters)	9. Reduction or stopping of erythropoietin, phosphorus binders, and potassium binders
	10. Highly motivated patients and caregivers to adhere to kidney care	10. Requesting a reduction in HD time and frequency due to muscle cramp and hypotension	10. Hemoglobin > 9 g/dL

a Pruritus, malnutrition, and vomiting. UF: ultrafiltration; HUS: hemolytic uremic syndrome; HD: hemodialysis; AKI: acute kidney injury; ESKD: end-stage kidney disease; GN: glomerulonephritis; GFR, glomerular filtration rate; PTH: parathormone. To remove the patient from HD or to reduce the HD session, the patient must meet 6 major and 3 minor criteria.

The patient was evaluated according to the flow chart created for the reduction or discontinuation of HD (Fig. 2).

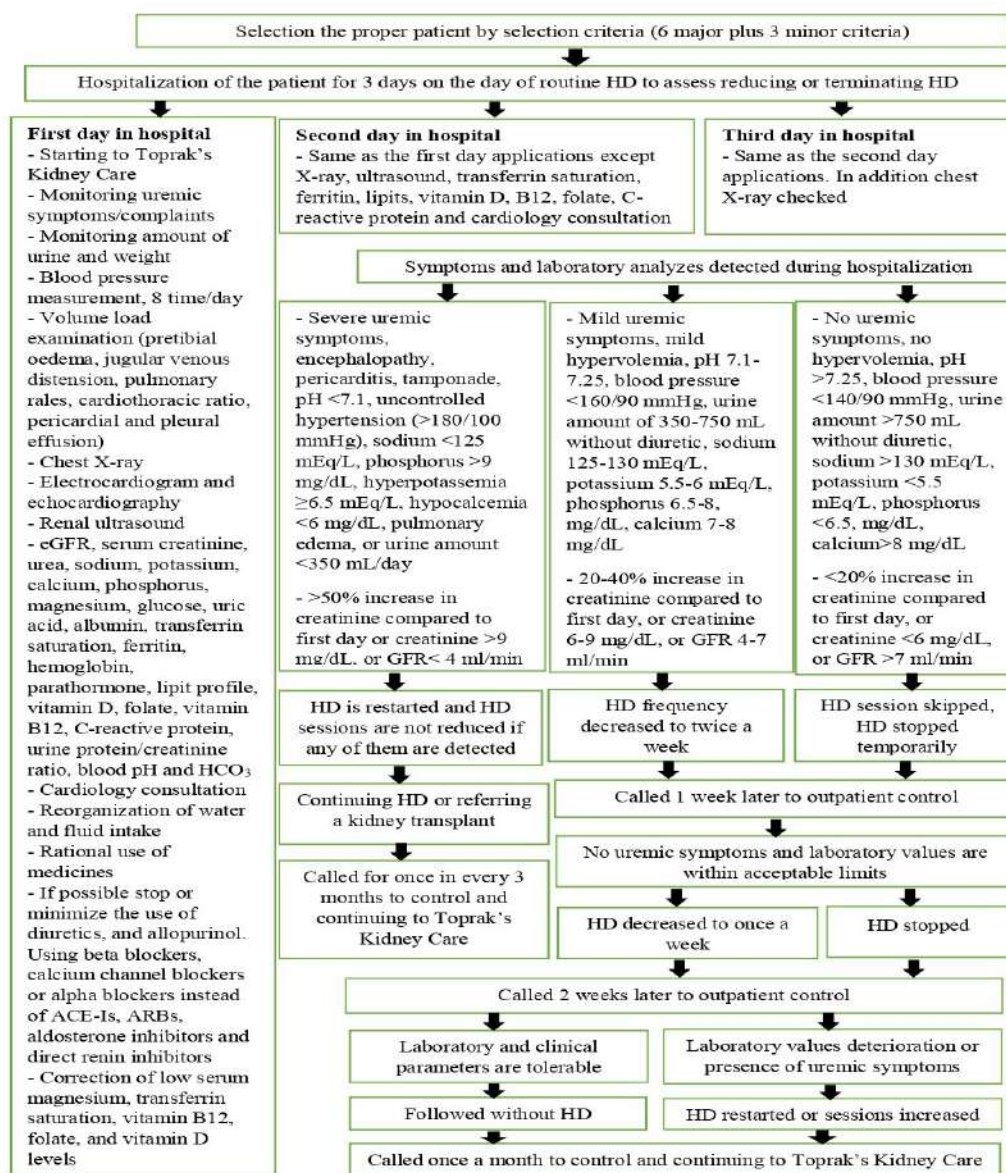


Fig. 2. Flowchart of hemodialysis reduction or hemodialysis discontinuation.

Abbreviations. HD: hemodialysis; ACE-Is: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers, GFR: glomerular filtration rate.

The patient had an arteriovenous fistula with aneurysms in the right arm (Fig. 3).



Fig. 3. An arteriovenous fistula in the right arm. Aneurysms can be seen in the arterial and vein needle entry points.

The patient was evaluated the day before the patient's routine HD. The patient was stable and had a urine output of 1500 mL/day. The kidney ultrasound showed bilateral small-sized kidneys with increased echogenicity (Table 2).

Table 2

Renal, metabolic, nutritional, and fluid load parameters of the patient

	First start to HD	Start of Kidney Care	HD decrease to 2	HD decrease to 1	HD stopped	HD free 13 months	HD free 26 months	HD free 62 months
Date	12 Aug 2010	5 Oct 2017	6 Oct 2017	17 Nov 2017	18 Dec 2017	10 Jan 2019	14 Feb 2020	21 Feb 2023
HD schedule (hours/session per week)	4/3	4/3	4/2	4/1	0/0	0/0	0/0	0/0
		The day before HD	The day of HD	The day of HD	Time without HD (62 months)			
Renal Parameters								
eGFR, mL/min/1.73m ²	9.7	18.09	13.41	9.83	10.81	10.82	9.94	8.6
Creatinine, mg/dL	5.6	3.2	4.1	5.3	4.9	4.8	5.16	5.7
Urea, mg/dl	174	51	73	116	138	160	163	145
Urine amount, mL/day	1500	1500	1500	1600	1800	1600	1500	2250
Blood pressure, mmHg	170/90	130/80	120/70	140/80	130/70	130/80	140/70	130/70
Urine P/C, mg/mg		1325		904	1132	1456	1047	1620
Blood pH	7.23	7.32		7.31	7.33	7.36	7.30	7.36
Blood HCO ₃ , mEq/L	18	22		22	24	25	23	24
Parathormone, pg/mL	362	80.2		235.1	221.6	118.2	103.6	226.0
Sodium, mEq/L	132	137	136	134	133	135	135	137
Potassium, mEq/L	5.7	4.7	4.1	4.4	4.9	4.6	4.7	4.5
Calcium, mg/dL	8.1	9.2	8.4	8.9	8.6	9.0	9.1	9.5
Phosphorus, mg/dL	7.8	2.0	2.7	3.6	4.7	4.7	4.7	4.1
Magnesium, mg/dL	2.7	1.9		2.2	2.1	2.3	2.3	2.2
Kidney Ultrasound								
Linear dimension, mm	84/86	82/78						78/80
Echogenicity, grade	2/2	3/2						2/2
Parenchyma, mm	9/9	7/7						8/8
Fluid Load Parameters								
Pretibial edema	++/++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Pleural effusion, cm	3/2	0/0		0/0	0/0	0/0		0/0
Pericardial effusion, cm		0		0	0	0		0
Cardiothoracic ratio	0.58	0.50		0.48	0.49	0.51		0.48

Continuation of Table 2

Metabolic Parameters								
BMI, kg/m ²		24.46	24.39	24.56	24.22	24.56	24.22	24.22
Weight, kg	79	70.7	70.5	71.0	70.0	71.0	70.0	70.0
Hemoglobin, mg/dL	8.9	12.6	10.9	10.6	9.8	12.0	10.8	11.6
Albumin, gr/dL	3.2	4.2		4.2	3.9	3.8		3.7
Uric acid, mg/dL	8.6	3.0		7.5	8.4	7.1	6.6	6.7
Glucose, mg/dL	121	126		104	108	109	113	114
HbA1C, %		6.2				5.4	5.5	6.1
HDL-C, mg/dL		42				49		45
LDL-C, mg/dL		85				92		131
Vitamin D, ng/mL		18					25	33.5
Standard CRP, mg/L	14	4.8		4.3	72.2	6.62	6.2	5.3

Abbreviations. HD: hemodialysis; eGFR: estimated glomerular filtration rate; calculated by CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Urine P/C: urine protein to creatinine ratio; BMI: body mass index; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CRP: C-reactive protein.

A program consisting of changes in medications, lifestyle, and nutritional habits was started (Tables 3 and 4).
 Table 3

Clinical and lifestyle parameters and eating habits of the patient

	Start of Kidney Care	Day 2	Day 12	Day 73	Month 8	Month 15	Month 28	Month 64
Frequency of HD (times in a week)	3	2	1	Time without hemodialysis (62 months)				
Educational activities								
Patient/caregiver education, total hour	0	4	8	16	42	68	126	195
Spiritual support, total number	0	1	2	4	10	17	30	68
Patient-related activities								
Nephrologist approval of all drugs	-	+	+	+	+	+	+	+
24/7 support by a nephrologist	-	+	+	+	+	+	+	+
All exams by same nephrologist	-	+	+	+	+	+	+	+
Hospitalization for any reason	1	0	0	0	0	0	0	0
Major adverse cardiac events	0	0	0	0	0	0	0	0
Medications used by patient								
Sodium bicarbonate, 1500 mg/day	-	+	+	+	+	+	+	+
Multivitamin (B,C,folate), 2x/week	-	+	+	+	+	+	+	+
Darbepoetin-alfa 30-50 mcg/week	-	-	-	+	+	-	+	+
Allopurinol, 150 mg twice/week	-	-	+	+	+	+	+	+
Acetylsalicylic acid, 100 mg/day	+	+	+	+	+	+	+	+
Calcitriol 0.25 mcg/day if necessary	+	+	+	+	+	+	+	+
Atorvastatin, 20 mg/day	-	-	-	-	-	-	-	+
Anti-hypertensives or anti-diabetics	-	-	-	-	-	-	-	-
Potassium or phosphate binders	-	-	-	-	-	-	-	-
Nephrotoxic agent, antibiotic, herbal	-	-	-	-	-	-	-	-
Depression/Anxiety								
Beck Depression Score (patient)	27			3	2	2	2	2
Beck Anxiety Score (patient)	28			5	2	2	2	2
Beck Depression Score (caregiver)	21			6	5	3	3	3
Beck Anxiety Score (caregiver)	23			9	4	3	3	3
Lifestyle changes								
Smoking	-	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol intake	+	-	-	-	-	-	-	-
Exercise, minutes/day	30	30	45	60	60	60	60	60

Continuation of Table 3

Sleeping, hours/day	5	5	6	8	8	8	8	8
Siesta, 30 minute/after lunch	-	-	+	+	+	+	+	+
Sweat therapy, 30 minutes twice/week	-	-	+	+	+	+	+	+
Sunbathing, 20 minutes/day at noon	-	-	+	+	+	+	+	+
Walking barefoot, 30 minutes/day	-	-	+	+	+	+	+	+
Cell phone in room where patient sleeps	+	+	-	-	-	-	-	-
Use of Probiotics								
Homemade yogurt, 35 g/day	+	+	+	+	+	+	+	+
Apple or jujube vinegar, 3 mL/day	-	-	+	+	+	+	+	+
Special sauerkrauta, 30 g/day	-	-	-	-	+	+	+	+
Kefir, 100 mL twice/week	-	-	+	+	+	+	+	+
Other important nutritional habits								
Daily water, mL	1000	1500	1500	1750	1750	1750	1750	1750
High salt intake, > 4g/day	+	-	-	-	-	-	-	-
Protein intake, gr/kg/day	1.2	1.2	1.0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Calorie intake, kcal/kg, day	35	35	30	30	30	30	30	30
Jujube tea, 300 cc/day	-	-	+	+	+	+	+	+
Unsalted, pumpkin seeds, 10 g/day	-	-	+	+	+	+	+	+
Boiled and poured vegetables ^b	+	+	+	+	+	+	+	+
Raw greens	+	-	-	-	-	-	-	-
Black seed oil, 2 g/every other day	-	-	+	+	+	+	+	+
Unsalted, siyez bread, 56 g/day	-	-	+	+	+	+	+	+

Abbreviations. BAI: Beck Anxiety Inventory (8-15: mild, 16-25: moderate, 26-63: severe); BDI: Beck Depression Inventory (10-18: mild, 19-29: moderate, 30-63: severe).

*a*Boiled and poured white cabbage, apple cider, vinegar, olive oil, sliced lemon, and water are used to prepare. After 1 week of fermentation, 30 g of sauerkraut was consumed every day.

*b*1 serving/day any of the following: spinach, leek, zucchini, artichoke, broccoli, cabbage, celery, or okra.

Table 4

Rationales for interventions to reduce or discontinue hemodialysis by Toprak’s Kidney Care

Interventions and applications of Toprak’s Kidney Care	Clinical practice	Rationales and standpoint
Selection of the suitable ESKD patient on HD	6 major plus 3 minor criteria listed in Table 1	0.3% to 8% of ESKD patients receiving long-term HD, stopping HD [1, 3, 5-7]
Changing the patient diet and lifestyle according to the nephrology guidelines and our experience	KDOQI Clinical Practice Guideline and Toprak’s Kidney Care are strictly applied. The corresponding author is trained in nutrition. Surveys are used to check compliance with recommendations	Dietary interventions and lifestyle changes can facilitate the termination or reduction of HD. We prepared 18 educational videos and 132 conferences for patients and caregivers. Nephrotoxic drug use or excessive salt intake was < 1% in our patients [7, 9-11, 24]
Providing 24/7 medical support to patients and caregivers by nephrologists using a mobile phone and social network	The mobile phone number of the nephrologist is given to patients. If the patient or caregiver needs support, they can connect directly to the nephrologist	Health systems have adopted eHealth to improve kidney care [25]. We could not find a publication investigating the effects of direct access to a nephrologist 24/7 on the discontinuation of HD
Hospitalization of AKI patients with CKD in the nephrology division. Follow-up visits, examinations, consultations, management of comorbidities, and treatment of patients by the same nephrologist	Substantial experience in HD discontinuation over 14 years and following > 7000 CKD patients without starting HD, even with a GFR < 3 mL/min/1.73 m ² (Unpublished information. The information of these patients can be accessed by “e-nabiz” patient data bank system of the Ministry of Health of the Republic of Turkey. Clinical studies on these patients are still ongoing).	Management of cardiovascular risk factors reduces CKD progression [4, 8]. Avoiding nephrotoxic agents and maintaining fluid balance can be more successful under nephrology supervision. We have not found any publication on the role of follow-up of CKD patients by the same nephrologist on termination or reduction of HD
Toprak’s Kidney Care is easy to apply and affordable	Toprak’s Kidney Care has been successfully applied by 98% of patients [7, 11, 24]	HD is costly [26]. Terminating or reducing HD is beneficial for both patients and the national economy

Continuation of Table 4

Interventions and applications of Toprak's Kidney Care	Clinical practice	Rationales and standpoint
Patient home visits	Home visits show us what patients need in their home environments for healthy kidneys	We have not found a publication investigating the effect of home visits to CKD patients by a nephrologist on reducing/terminating HD
No financial relationship with any patient, dialysis industry, or pharmaceutical company	Patients or caregivers do not pay any fees for this care. We freely reduce or terminate HD	We could not find a publication investigating the relationship of nephrologist affiliation with the dialysis industry and HD termination
Keeping serum magnesium levels between 2.0-3.0 mg/dL, vitamin B12 300-500 pg/mL, folate 5-10 ng/mL, vitamin D 20-30 ng/mL, and transferrin saturation $\geq 20\%$	If needed, we use oral magnesium oxide, intramuscular B12, oral folate, oral calcitriol, and intravenous ferric carboxymaltose to keep the vitamin and minerals in the normal range	Hypomagnesemia, vitamin D, B12, and folate deficiencies are risk factors for CKD progression, diabetes, and hypertension [10, 27-29]. Administering erythropoietin without correcting B12, folate, and transferrin saturation does not correct anemia. Vitamin B12 should be ≥ 300 pg/mL, folate ≥ 5 ng/mL, and transferrin saturation $\geq 20\%$.
Discontinuation of ACEIs, ARBs, aldosterone antagonists, thiazide, NSAIDs, and nephrotoxic antibiotics. Restricting the use of furosemide, allopurinol, and potassium binding agents in patients with GFR < 15 ml/min/1.73 m ² who can discontinue HD	The use of potassium lowering agents is 0.2% and only 2% are using > 300 mg/week allopurinol. We use lacidipine, lercanidipine, carvedilol, nebivolol, or doxazosin instead of RAAS antagonists in stage 5 CKD patients. Proteinuria, hypervolemia, hyperkalemia, and hyperuricemia are improved with diet and lifestyle changes	Thiazide diuretics have metabolic side effects [30]. Reduction of uric acid delays CKD progression. However, allopurinol has great side effects [31]. Potassium lowering agents may cause constipation and constipation increase uremic toxins in the bowel. The benefits of RAAS antagonists in stage 5 CKD are questionable [32]. Lercanidipine, lacidipine, carvedilol, and nebivolol are nephroprotective, cardioprotective, release NO, decrease proteinuria, and retain residual kidney function [33]
Sunbathing with siesta and maintaining serum 25(OH)D level > 20 ng/mL	Exposing the face, hands, and arms to sunlight and sleeping at the same time for 10-15 minutes, 3 times a week between 11.00 am-3.00 pm	Low vitamin D levels and poor sleep are associated with CKD progression. Siesta and sunbathing increase vitamin D, melatonin, and kidney blood flow, and improve sleep quality [18, 29, 34]
Removing all blue light-emitting devices from the bedroom and sleeping 6-8 hr/day	Avoiding computers, smartphones, and TV during sleep time and turning off all lights	Blue light from screen devices suppresses melatonin production and reduced melatonin is associated with kidney damage [34]
Walking barefoot	3 times a week for 30 minutes on ground, sand, or grass. Not recommended for pregnant or diabetic patients with open wounds	When the earth connection is restored through grounding, electrons flood throughout the body, reducing oxidative stress and improving kidney blood flow [16]. There are clinical studies showing that walking barefoot has beneficial effects in humans [35]. However, there are not enough clinical studies on the subject in CKD patients. Based on our own experience and unpublished long-term clinical follow-up results from our patients, we recommend walking barefoot in CKD patients
Sweat therapy	30 minutes/2 times/ week. Mid-tempo walk in open air/home with sauna tracksuits followed by a shower	Skin can act as a third kidney. Sweat therapy removes water, potassium, sodium, urea, and toxins. Sweating improves kidney function in patients with CKD [17]
Aromatherapy and acupressure massage for kidney points	There are kidney acupressure points in the hands and feet. Kidney reflexology points are massaged with rose oil for 5 minutes every day before sleep	Foot massage and aromatherapy may improve kidneys by reducing proteinuria and hypertension. Rose oil has the highest vibrational frequency (320 MHz) and may deliver vibration to kidneys by massage [21, 22]
Spiritual care	The corresponding author is spiritual care certified. Depression/anxiety improved $> 80\%$ in patients	CKD patients who had spiritual care were more likely to give a positive assessment of their care [19]
Prevention of constipation	Use of laxatives is $< 5\%$. We solve this problem by walking barefoot, exercise, alkaline water, spices, honey, olive oil, probiotics, reflexology, magnesium, and keeping TSH < 5 mIU/L	Constipation is an important risk factor for progression to ESKD and an indicator of gut dysbiosis. In constipation, harmful bacteria and uremic toxins increase in the intestines. If we cannot prevent constipation, we cannot reduce or stop HD [14, 23]. Constipation and decreased GFR levels are common in patients with hypothyroidism. CKD is associated with a higher prevalence of primary hypothyroidism. Higher TSH levels led to higher prevalence of CKD [36]. For these reasons, we try to keep the TSH < 5 mIU/L in CKD patients."

Continuation of Table 4

Interventions and applications of Toprak's Kidney Care	Clinical practice	Rationales and standpoint
Smoking, alcohol, and soft drinks consumption	By training, smoking ceased in 98% of patients, and alcohol and nonalcoholic beverages in 99%	Smoking, alcohol, and soft drinks are associated with progression to ESKD [37, 38]
Protein intake of 0.8-1.0 g/kg/day (60% animal-based and 40% plant-based), and energy intake of 30 kcal/kg/day. Reducing the use of chicken and banning fish. Consuming pumpkin seed and black seed oil	Beef, lamb or mutton (5 g/kg/wk), chicken (1,5 g/kg/2 week). White rice (2g/kg/wk), siyez wheat (2g/kg/wk). 3 egg whites/day, 2 egg yolks/wk. Yogurt (35 g/day), kefir (200 mL/wk), milk or ayran (150 mL/wk). Potatoes (150 g/wk), green olives (35 g/day), olive oil (30 g/day), and black seed oil (1g/day). Curd, cottage, or tongue cheese (30 g/day), cultivated/red pine mushrooms (100 g/week). Mixed unroasted almonds, walnuts, peanuts, hazelnuts, and cashews (150 g/wk), and pumpkin seeds (10 g/day). Rye, whole wheat, grain, or siyez bread (60 g/day), whole grain pasta (200 g/day)	Moderate protein restriction improves hyperkalemia, hyperphosphatemia, and delays CKD progression [10]. Recent studies question the restriction of plant-derived potassium and phosphorus. Phytate is a phosphorus found in legumes, nuts, seeds, and grains that passes through the digestive tract unabsorbed. Plant-based proteins have fewer uremic toxins and may slow CKD progression [39, 40]. Black seed oil protects the kidneys [13]. Pumpkin is a good source of vitamins, omega-3, fiber, magnesium, zinc, and iron [15]. Nuts are rich in fiber and useful against constipation. Dietary intake of poultry, fish, eggs, or dairy products may delay the progression of CKD. However, microplastics, heavy metals, and phosphorus are found in fish. We use red meat, chicken, and plant-based proteins in patients
Intermittent fasting	Fasting for 14 hours without water restriction and eating for 10 hours for patients with BM \geq 25 kg/m ² and diabetics who do not use intensive insulin	Intermittent fasting improves obesity, diabetes mellitus, and hypertension, and may decrease CKD progression. In patients with polycystic kidney disease, intermittent fasting reduces cyst growth [40]
Consuming probiotics	3 mL apple or jujube vinegar, 30 g sauerkraut with lemon and olive oil, 35 g yogurt/day, 150 mL ayran, and 200 mL kefir per week	In CKD, uremic toxins increase in the intestines and promote aerobic bacteria growth. Probiotics improve the intestines and slow the progression of CKD [14]
Consuming ziziphus jujuba and other fruits and vegetables	Jujube (dried 28 g/day or raw 20 g/day). Green apples (150 g in diabetics, 300 g/day in non-diabetics), lemon (25 g/day), watermelon (150 g/wk), and green olives (30 g/day). Boiled spinach, leek, zucchini, artichoke, broccoli, cabbage, celery, purslane, and okra (2 gr/kg/day, of them). 150 g roasted pepper, 200 g eggplant, 100 g tomato, 100 g onion, 10 g garlic, 100 g cucumber per week	When taken in moderate amounts, fruits and vegetables do not cause hyperkalemia or hyperphosphatemia and provide many vitamins, minerals, and antioxidants that CKD patients need [40]. Jujube prevents hypertension, diabetes, and hyperlipidemia and restores kidneys in CKD patients. Jujube meets a significant portion of the daily vitamin and mineral needs [12]. Anticoagulant users should not consume jujube
Consumption of bee products	1,5 g/kg/day of flower honey in non-diabetics. Banning propolis, royal jelly, and pollen	Honey protects kidneys against oxidative stress and infection in rats [42]. Propolis, royal jelly, and pollen may cause nephropathy in humans. Acute kidney injury, acute interstitial nephritis, hyperkalemia and hyponatremia have been reported after the use of these products [43]
Cooking kidney-friendly foods at home	We teach patients how to make foods at home. > 98% of patients stay away from ready-made foods and cook their meals	We could not find a publication investigating the effects of preparing and eating kidney-friendly meals at home on kidney function and HD discontinuation
Drinking alkaline water	Water consumption with pH is 7.5-8.5	Reducing acid load by alkaline water may slow GFR decline and decrease metabolic acidosis in CKD [44]
Banning white bread consumption	Patients consumed oopsie, siyez, rye, or whole grain bread, lavash, pita, or phyllo dough instead of white bread. Cessation of white bread consumption may have a role in HD discontinuation	Dieticians recommend white bread to CKD patients because of low phosphorus and potassium levels. However, white bread is high in chemicals, which are harmful to the kidneys [20]. Phosphorus and potassium levels can be controlled by proper diet
Avoiding excessive salt restriction (<2 g/day). Using bitter, spice, vinegar, and lemon instead of salt	2 g/day rock salt for patients with hypertension/proteinuria and 5 g/day for patients with salt-wasting nephropathy and hypotension. In a day, 3 mL apple/ujube vinegar, 25 g lemon, 2 g chili or isot pepper, and 4 g black pepper or 6 g sumac may be used instead of salt	Lowering salt intake reducing hypertension and proteinuria. However, excessive salt restriction may cause hyponatremia and is a risk for CKD progression [45]. Anticoagulant users should not consume cinnamon, ginger, turmeric, and cloves. Black seed and fennel should not be used in pregnancy and breastfeeding [43]

Continuation of Table 4

Interventions and applications of Toprak's Kidney Care	Clinical practice	Rationales and standpoint
Determination of the correct fluid volume and dry weight	Some HD patients appear to have very low dry weight. We reexamined the dry weights and volume status in all patients who might discontinue or reduce HD	Inaccurate measurement of ideal dry weight, unnecessary ultrafiltration, unnecessary diuretics, and fluid restriction may reduce kidney perfusion. After correcting, urine quantity can increase and the possibility of HD reduction and discontinuing increases [7, 11, 24, 46]
Obesity and malnutrition	We do not follow strict diet. In patients who have no appetite or BMI < 18,5 kg/m ² , the possibility of stopping HD is very low. Most of our patients have a BMI > 20 kg/m	Both obesity and malnutrition are associated with progression to ESKD. Malnutrition is more dangerous than obesity [47]. Restrictive eating may lead to malnutrition, inflammation, and atherosclerosis. Being slightly overweight gives much better results in CKD

Abbreviations. ESKD: end-stage kidney disease; CKD: chronic kidney disease; AKI: acute kidney injury; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; ACEI: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; BMI: body mass index; NO: nitric oxide; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; TSH: thyroid-stimulating hormone; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Allopurinol for hyperuricemia, bicarbonate for mild metabolic acidosis, multiple vitamins to support B12, B6, B1, and folic acid levels, and erythropoietin for anemia were administered. High salt and alcohol intake were terminated. The patient was drinking 750-1000 mL of water and 500 mL of other liquids a day. We allowed an intake of 1.5 liters of water and 500 mL of other liquids per day because there was no hypervolemia. The patient and the patient's caregiver attended our education conference. The patient did not undergo HD on the second day due to the clinical and laboratory findings. The patient felt much better on the second day. The urine output was adequate, the blood pressure was in the normal range, and no hypervolemia was detected. The serum creatinine levels increased from 3.1 mg/dL to 4.2 mg/dL. The electrolyte levels were in the normal range. We reduced the weekly HD to two on the second day. After 42 days, we reduced HD to once a week. After 73 days, we found no uremic symptoms such as nausea, vomiting, fatigue, weight loss, pruritus, or changes in mental status, severe acidosis, uncontrolled hypertension, hyponatremia, hyperphosphatemia, hyperkalemia, or fluid overload. Urine output was sufficient. GFR levels stabilized at an average of 8-10 ml/min/1.73 m² (Table 2). There was no indication for HD. Depression and anxiety improved. Based on these findings, HD was terminated. Thus, the 88-month HD of the patient ended.

At the time of this report, the patient has been followed for 62 months and remains HD-free. At each outpatient clinic appointment, patient compliance with our recommendations for eating, drinking, lifestyle, and medication was reviewed with a standard questionnaire. Our patient largely complied with the exact serving sizes we suggested during the follow-up period. During the 62-month follow-up, the patient was not hospitalized, and no major adverse cardiac events occurred. The patient continues to come for examination every 3 months.

Discussion. In elderly HD patients, the remaining life expectancy is approximately 3 years [4]. If the

patient described above had not applied to us, he would most likely be on HD for the remainder of his life or had an unnecessary kidney transplant. The discontinuation of HD for this patient may have been facilitated by restricting the high salt diet, reducing daily protein intake, increasing exercise, increasing fluid intake, and providing alternative treatments to the patient; these changes in diet and exercise resulted in increased kidney perfusion, decreased oxidative stress, and decreased proteinuria (see Table 4).

Our patient had HD-dependent ESKD according to medical records, laboratory analyses, and kidney ultrasound findings. The patient received pre-dialysis care for 2 years in a nephrology clinic and ESKD was diagnosed. In addition, an AV fistula was created during the pre-dialysis care and the patient was on the cadaveric kidney transplant list. According to the patient's medical record, a kidney biopsy was not performed and the cause of ESKD was unknown. We could not find a kidney biopsy. Therefore, we cannot say anything clearly about the relationship between the termination of HD and the histological type of kidney damage. Has our patient been mistakenly diagnosed with ESKD and undergone unnecessary HD for over 7 years? Such a possibility is impossible for a nephrologist. The initiation of HD was corrected for a patient with pulmonary edema and a GFR value of 9.7 mL/min/1.73 m². The IDEAL study which was published in August 2010 showed that with careful clinical management, HD may be delayed until either the GFR < 7.0 ml/min or more traditional clinical indicators for the initiation of HD are present. Our patient was started on HD in August 2010, when deferral HD was not in practice as the results of the IDEAL study were just published [48]. However, we could not determine if the initiation of the HD program was too early for the present case. Many patients with CKD develop AKI, are diagnosed with ESKD, and become HD-dependent [2, 4, 7]. If this situation is not noticed and the patient continues HD, kidney function will further decrease with HD and the patient will be sentenced to HD for

life. In our patient, daily fluid intake was restricted and fluid was removed by ultrafiltration in each HD session. Unnecessary ultrafiltration and fluid restriction in the HD period can lead to prerenal azotemia, which further disrupts kidney perfusion [5, 7]. Our patient had preserved diuresis and no hypervolemia. After increasing the patient's oral fluid intake and terminating ultrafiltration and HD, a slight increase in urine quantity was observed in our patient. A 1500 ml urine output per day is very unusual for a patient on HD for 7 years. However, although rare, residual kidney function may be preserved for years in some patients. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade, incremental HD, use of biocompatible membranes and ultrapure dialysate, blood pressure control, diuretic usage, diet, and HD modality influence the preservation of residual kidney function in HD patients [49].

We follow current guidelines in the care of CKD patients [10]. Based on our 17 years of nephrology experience, we have also added alternative therapies, resulting in the emergence of Toprak's Kidney Care (Fig. 1) [7, 11]. Nephrologists are currently not adequately informed about complementary and alternative medicine consumption by their patients. Because many products are at risk of either accumulating or causing interactions with medication. There are very few publications in the medical literature on alternative methods that can be applied to patients with ESKD or advanced CKD [50-53].

Toprak's Kidney Care is a newly defined care model for CKD patients, which may facilitate the termination of HD in some patients [7, 11, 24]. The care model includes nutritional care of the patient, and spiritual care of patients and their caregivers; depression and anxiety in both the patient and the caregiver are treated without medication. Jujube fruits may prevent kidney damage and control dyslipidemia and diabetes [12]. Therefore, jujube tea, jujube fruit, or jujube vinegar is included in Toprak's Kidney Care for CKD patients, as in the presented case. Black seed oil may improve kidney function in patients with CKD [13]. Regular consumption of probiotics may slow the progression of CKD [14]. Pumpkin seeds are a good source of vitamins and minerals needed in ESKD patients [15]. Therefore, black seed oil, probiotics, and pumpkin seeds were included in the treatment program for the present case.

Walking barefoot, which may improve kidney blood flow, is also a part of our care program [16]. Sweat treatment facilitates the excretion of potassium, sodium, urea, toxins, and excess fluids, especially in CKD patients, and was included in our treatment program [17]. Vitamin D supplementation may benefit CKD patients [10]. Vitamin D can be synthesized by the human body through the action of sunlight. Our patient had vitamin D deficiency despite taking vitamin D supplements; thus vitamin D levels were increased by sunbathing, correct nutrition, and vitamin D supplements. Shorter sleep duration and poor sleep are associated with an increased risk of CKD development

[18]. The components of our care program such as siesta, walking barefoot, sweat therapy, sunbathing, spiritual care, and probiotics, may all have positive effects on sleep quality and quality of life [14, 16-19]. Our patient's insomnia decreased after beginning therapy; his sleep duration increased from 5 to 8 hours. Few studies in the literature support these alternative therapies; thus, we cannot recommend them for all CKD patients. Our ongoing large-scale studies will clarify the benefits of alternative therapies such as the use of specific probiotics, the use of ziziphus jujuba, barefoot walking, intermittent fasting, siesta, sweat therapy, and spiritual care. The duration of exercise was increased and dietary habits changed in our patient. High salt intake was terminated and replaced with kidney-friendly spices, like bitter and lemon. Alcohol intake was also terminated. Our patient had prediabetes. White bread contains high amounts of gluten and has a high glycemic index [20]. Therefore, white bread was eliminated from the patient's diet and was replaced with siyez, rye, or whole grain bread. The high phosphorus and potassium levels were adjusted via diet changes and were in the normal range during the 62 months follow-up period (Table 2).

Under normal conditions, long-term HD in ESKD patients is only terminated by kidney transplantation [8]. However, KFR occurs in approximately 8% of patients with ESKD receiving long-term HD [1-3, 5-7]. HD duration before withdrawal from HD was less than one year in most cases and only 45% survived of patients survived for one year after HD was discontinued [1, 3, 5, 6]. In one study, the median time to KFR and HD discontinuation was 8.3 months [54]. In a Swedish study, the longest period before the cessation of HD was 5.7 years [6]. Very few cases describe discontinuation of HD secondary to KFR in ESKD patients after 7 years. Letachowicz et al. reported that 97 months was the longest period of HD before cessation of HD due to KFR [5]. Our case is one of the longest dialysis periods before withdrawal from HD reported in the literature. Although complete KFR was not detected, our patient has been living without HD for over 5 years. KFR rates are low in patients with permanent vascular access for HD of more than one year [1, 3, 5, 6]; therefore, the successful discontinuation of dialysis was unexpected in our patient, who had an arteriovenous fistula.

Very limited data is available on the cessation of HD in ESKD patients due to patient care or lifestyle changes. One study showed that a low protein diet led to the cessation of HD in three CKD patients [9]. We recently reported that a 71-year-old patient with ESKD was removed from HD due to Toprak's Kidney Care after 6 months of HD; the patient did not need HD for the following 9 years [11]. In another case, we reported that a 77-year-old man who had undergone HD 3 times weekly for 75 months, after which HD sessions were gradually decreased and terminated within 21 months while undergoing Toprak's Kidney Care. The patient went without HD for 10 months. Then, HD was started

once weekly for 46 months. Following this period, he underwent HD 3 times weekly [24]. Thus, this is the third case report demonstrating that long-term HD can be terminated using Toprak's Kidney Care. Of note, we did not terminate HD because of a progressive decrease in urea and creatinine levels or an inability to tolerate HD. However, in most of the reported KFR cases, a progressive decrease in serum urea and creatinine or an inability to tolerate HD was observed [1-3, 5, 6, 9]. Despite low GFR levels, our kidney care program was implemented and HD sessions were gradually decreased over 2.5 months before the complete discontinuation of HD. After discontinuation of HD, the GFR values were stabilized at approximately 8-10 mL/min/1.73 m², the daily amount of urine was preserved and slightly increased over time, HD was not needed, and the patient continued to lead a healthy life.

Stopping dialysis is extremely risky in ESKD patients [4, 7, 8]. If any complications develop after stopping HD or reducing the HD sessions, we could be accused of endangering the patient's life. In this case, we ended the HD by taking all these risks. Guidelines for termination or reduction in HD sessions should be formulated to reduce the risks to both patients and the medical staff. If we want to achieve successful results with Toprak Kidney Care, first of all, the nephrologist following the patient, the patient, patient caregivers, dialysis center employees, nurses and all doctors who deal with the patient's accompanying diseases should work in coordination and cooperation.

The main limitation of this study is that it is a single case report; we cannot conclude that all HD patients can discontinue HD with Toprak's Kidney Care. This is an important and rare presentation and the treatment approaches we used may not be beneficial to every patient. We cannot yet determine which component(s) of Toprak's Kidney Care facilitated the discontinuation of HD in this patient. To answer this question, randomized controlled studies with more patients are needed. The histology underlying the kidney disease in this patient was unknown. However, the lack of

ESKD etiology does not decrease the value of the case. Importantly, HD was successfully terminated in this patient with ESKD; the patient did not require HD for over 5 years after termination, even though the patient was on HD for 7 years. We should have to calculate creatinine clearance values in 24-hour urine and residual renal clearance of urea to assess residual kidney function and assess the need for ongoing HD.

Conclusions. Toprak's Kidney Care and nutritional support may be considered during the termination of HD in ESKD patients. The discontinuation of HD in ESKD patients who have adequate urine output may be considered, even after 7 years of HD. Consensus and clinical guidelines regarding the termination of chronic HD in ESKD patients are needed.

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

Data Availability. The data used to support the findings of this study are included in the article. The data supporting the findings of this study are also publicly available in the electronic health system (E-nabiz) of the patient.

Fundings. This research has no funding to report.

Ethical Approval. The study was conducted ethically following the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Consent. The patient has given their written informed consent to publish their case (including publication of images). Approval was also obtained from the patient and his caregiver for the termination of hemodialysis treatment.

Author Contributions. Data collection and writing OT, and EAB; the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data OT, EAB, and DEA; concept and critical review OT; final approval of the version to be submitted OT, EAB, and DEA. All authors have read and agreed to the submitted version of the manuscript.

References

1. Mohan S, Huff E, Wish J, Lilly M, Chen SC, McClellan WM; Fistula First Breakthrough Initiative Data Committee, 2013. Recovery of renal function among ESRD patients in the US medicare program. PLoS One. 2013;8:e83447. doi: 10.1371/journal.pone.0083447.
2. Chen Z, Lee BJ, McCulloch CE, Burrows NR, Heung M, Hsu RK. The relation between dialysis-requiring acute kidney injury and recovery from end-stage renal disease: a national study. BMC Nephrol. 2019;20:342. doi: 10.1186/s12882-019-1483-y.
3. Agraharkar M, Nair V, Patlovany M. Recovery of renal function in dialysis patients. BMC Nephrol. 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2369-4-9.
4. Seckinger J, Dschietzig W, Leimenstoll G, Rob PM, Kuhlmann MK, Pommer W, et al. Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study. Clin Kidney J. 2016;9:839-848. doi:10.1093/ckj/sfw087.
5. Letachowicz K, Madziarska K, Letachowicz W, Krajewska M, Penar J, Kusztal M. The possibility of renal function recovery in chronic hemodialysis patients should not be overlooked: Single center experience. Hemodial Int. 2016;20:12-14. doi:10.1111/hdi.12383.
6. Fehrman-Ekholm I, Bergenhag AC, Heimbürger O, Schön S. Recovery of renal function after one-year of dialysis treatment: case report and registry data. Int J Nephrol. 2010;817836. doi: 10.4061/2010/817836.

7. *Toprak O, Kirik A.* Is renal function recovery and discontinuation of long term hemodialysis possible in patients with presumed end stage kidney disease? The role of Toprak's Kidney Care. *J Urol Ren Dis.* 2020;05:1191. doi:10.29011/2575-7903.001191.
8. *Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
9. *Piccoli GB, Guzzo G, Vigotti FN, Capizzi I, Clari R, Scognamiglio S.* Tailoring dialysis and resuming low-protein diets may favor chronic dialysis discontinuation: report on three cases. *Hemodial Int.* 2014;18:590-595. doi:10.1111/hdi.12168.
10. *Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:S1-S107. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
11. *Toprak O, Bozyel EA, Alp B.* Discontinuing Hemodialysis with Patient Care and a Successful 9-Year Follow-up in a Patient Presumed to have End-Stage Kidney Disease Scheduled to Lifelong Hemodialysis: A Case Report. *Clinics and Practice.* 2021;11:131-142. doi: 10.3390/clinpract11010019.
12. *Sobhani Z, Nikoofal-Sahlabadi S, Amiri MS, Ramezani M, Emami SA, Sahebkar A.* Therapeutic Effects of Ziziphus jujuba Mill. Fruit in Traditional and Modern Medicine: A Review. *Med Chem.* 2020;16:1069-1088. doi:10.2174/1573406415666191031143553.
13. *Alam MA, Nasiruddin M, Haque SF, Khan RA.* Evaluation of safety and efficacy profile of Nigella sativa oil as an add-on therapy, in addition to alpha-keto analogue of essential amino acids in patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31:21-31. doi: 10.4103/1319-2442.279943.
14. *Nelson K, Wysocki J.* Benefits of Probiotic Consumption on Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2020;30:e35-e36. doi:10.1053/j.jrn.2019.05.001.
15. *Dotto JM, Chacha JS.* The potential of pumpkin seeds as a functional food ingredient: A review. *Scientific African.* 2020;10:575. doi:10.1016/j.sciaf.2020.e00575.
16. *Menigoz W, Latz TT, Ely RA, Kamei C, Melvin G, Sinatra D.* Integrative and lifestyle medicine strategies should include Earthing (grounding): Review of research evidence and clinical observations. *Explore (NY).* 2020;16:152-160. doi: 10.1016/j.explore.2019.10.005.
17. *Hanafusa N, Lodebo BT, Shah A, Kopple JD.* Is There a Role for Diaphoresis Therapy for Advanced Chronic Kidney Disease Patients? *J Ren Nutr.* 2017;27:295-302. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.008.
18. *Bo Y, Yeoh EK, Guo C, Zhang Z, Tam T, Chan TC, et al.* Sleep and the Risk of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:393-400. doi: 10.5664/jcs.m.7660.
19. *Pham TV, Beasley CM, Gagliardi JP, Koenig HG, Stanifer JW.* Spirituality, Coping, and Resilience Among Rural Residents Living with Chronic Kidney Disease. *J Relig Health.* 2020;59:2951-2968. doi: 10.1007/s10943-019-00892-w.
20. *Askari G, Heidari-Beni M, Broujeni MB, Ebneshahidi A, Amini M, Ghisvand R, et al.* Effect of whole wheat bread and white bread consumption on pre-diabetes patient. *Pak J Med Sci.* 2013;29 Suppl:275-279. doi:10.12669/pjms.291(Suppl).3516.
21. *Mohamadinasab S, Ravari A, Mirzaei T, Sayadi A.* The Effect of Aromatherapy with Essential Rose Oils on Blood Pressure in Hypertensive Patients. *J Med Plants.* 2019;18:202-214. doi:10.29252/jmp.4.72.202.
22. *Samarehfecri A, Dehghan M, Arab M, Ebadzadeh MR.* Effect of Foot Reflexology on Pain, Fatigue, and Quality of Sleep after Kidney Transplantation Surgery: A Parallel Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:5095071. doi: 10.1155/2020/5095071.
23. *Lu CY, Chen YC, Lu YW, Muo CH, Chang RE.* Association of Constipation with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20:304. doi: 10.1186/s12882-019-1481-0.
24. *Toprak O, Bozyel EA, Alp B, Kirik A.* Discontinuation of Hemodialysis After 8 Years in Favor of Toprak's Kidney Care in a Patient with End-Stage Kidney Disease. *Am J Case Rep.* 2021;22:e930857. doi: 10.12659/AJCR.930857.
25. *Wang Cs, Ku E.* eHealth in kidney care. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:368-370. doi: 10.1038/s41581-020-0271-z.
26. *Zhang H, Zhang C, Zhu S, Ye H, Zhang D.* Direct medical costs of end-stage kidney disease and renal replacement therapy: a cohort study in Guangzhou City, southern China. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:122. doi: 10.1186/s12913-020-4960-x.
27. *Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, et al.* Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients.* 2019;11:383. doi: 10.3390/nu11020383.

28. Azem R, Daou R, Bassil E, Anvari EM, Talierto JJ, Arrigain S, et al. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21:49. doi: 10.1186/s12882-020-1713-3.
29. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1773. doi: 10.3390/ijerph15081773.
30. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6:299-308. doi: 10.1016/j.jash.2012.07.004.
31. Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2013;47:1507-1516. doi: 10.1177/1060028013504740.
32. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Should We STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease? *Nephron.* 2016;133:147-158. doi: 10.1159/000447068.
33. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:757-764. doi: 10.2215/CJN.04330418.
34. Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ, et al. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). *Curr Pharm Des.* 2015;21:936-949. doi: 10.2174/1381612820666140929092929.
35. Oschman JL, Chevalier G, Brown R. The effects of grounding (earthing) on inflammation, the immune response, wound healing, and prevention and treatment of chronic inflammatory and autoimmune diseases. *J Inflamm Res.* 2015 ;8:83-96. doi: 10.2147/JIR.S69656.
36. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:204-213. doi: 10.4103/2230-8210.93737.
37. Lee S, Kang S, Joo YS, Lee C, Nam KH, Yun HR, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23:92-98. doi: 10.1093/ntr/ntaa071.
38. Joo YS, Koh H, Nam KH, Lee S, Kim J, Lee C, et al. Alcohol Consumption and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:293-305. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.06.014.
39. Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, Jin A, Chow KY, Yuan JM, et al. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:304-312. doi: 10.1681/ASN.2016030248.
40. Cases A, Cigarrán-Guldrís S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients.* 2019;11:1263. doi: 10.3390/nu11061263.
41. Torres JA, Kruger SL, Broderick C, Amaralkhagva T, Agrawal S, Dodam JR, et al. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab.* 2019;30:1007-1023.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2019.09.012.
42. Erejuwa OO, Aja DOJ, Uwaezuoke NI, Nwadike KI, Ezeokpo BC, Akpan JL, et al. Effects of honey supplementation on renal dysfunction and metabolic acidosis in rats with high-fat diet-induced chronic kidney disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32:1. doi: 10.1515/jbpcpp-2019-0151.
43. Nauffal M, Gabardi S. Nephrotoxicity of Natural Products. *Blood Purif.* 2016;41:123-129. doi: 10.1159/000441268.
44. Passey C. Reducing the Dietary Acid Load: How a More Alkaline Diet Benefits Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2017;27:151-160. doi: 10.1053/j.jrn.2016.11.006.
45. Nagasawa Y. Positive and Negative Aspects of Sodium Intake in Dialysis and Non-Dialysis CKD Patients. *Nutrients.* 2021;13:951. doi: 10.3390/nu13030951.
46. Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007;49:426-431. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.012.
47. Rhee CM, Ahmadi SF, Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:208-216. doi: 10.1097/MNH.0000000000000212.
48. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al.; IDEAL study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:609-619. doi: 10.1056/NEJMoa1000552.
49. Li T, Wilcox CS, Lipkowitz MS, Gordon-Cappitelli J, Dragoi S. Rationale and Strategies for Preserving Residual Kidney Function in Dialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2019;50:411-421. doi: 10.1159/000503805.
50. Nowack R, Ballé C, Birnkammer F, Koch W, Sessler R, Birck R. Complementary and alternative medications consumed by renal patients in southern Germany. *J Ren Nutr.* 2009;19:211-219. doi: 10.1053/j.jrn.2008.08.008.

51. *AlAnizy L, AlMatham K, Al Basheer A, AlFayyad I.* Complementary and Alternative Medicine Practice Among Saudi Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:11-18. doi: 10.2147/IJNRD.S240705.
52. *Osman NA, Hassanein SM, Leil MM, NasrAllah MM.* Complementary and Alternative Medicine Use Among Patients With Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients. *J Ren Nutr.* 2015;25:466-471. doi: 10.1053/j.jrn.2015.04.009.
53. *Mohammadi S, Asghari G, Emami-Naini A, Mansourian M, Badri S.* Herbal Supplement Use and Herb-drug Interactions among Patients with Kidney Disease. *J Res Pharm Pract.* 2020;9:61-67. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_20_30.
54. *Chu JK, Folkert VW.* Renal function recovery in chronic dialysis patients. *Semin Dial.* 2010;23:606-613. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00769.x.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

**B.M. Todurov, G.I. Kovtun, S.M. Chaikovska, A.O. Shpachuk,
O.Yu. Polishchuk, S.M. Sudakevych**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04

Simultaneous heart and kidney transplantation: Our first experience

State Institution «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine»
Kyiv, Ukraine

Citation:

Todurov B, Kovtun G, Chaikovska S, Shpachuk A, Polishchuk O, Sudakevych S. Simultaneous heart and kidney transplantation: Our first experience. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):38-43. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.04.

Abstract. *The gold standard treatment for end-stage heart and kidney failure is simultaneous heart and kidney transplantation. The global number of recipients on the waiting list and performed organ transplants increases annually. However, there is a lack of well-defined selection criteria for multi-organ transplants, leading to variations based on geographic region and local protocols.*

In this study, we present our initial experience with simultaneous heart and kidney transplantation in Patient P, a 51-year-old individual with severe calcification of the mitral valve and end-stage chronic kidney disease. Surgical correction was not possible, and thus the patient underwent orthotopic simultaneous heart and kidney transplantation. During the early postoperative period, the patient experienced acute renal failure in the transplanted kidney, which was managed through courses of hemodialysis.

The findings of this clinical observation represent the first experience of multi-organ transplantation in Ukraine. Our clinical observation illustrates the successful feasibility of simultaneous orthotopic heart and kidney transplantation, showcasing promising immediate and medium-term follow-up results.

Keywords: "heart-kidney" complex, simultaneous heart and kidney transplantation, multiorgan transplantation.

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

© B. Todurov, G. Kovtun, S. Chaikovska, A. Shpachuk, O. Polishchuk, S. Sudakevych, 2023.
All rights reserved

Correspondence should be addressed to Sofia Chaikovska: chaikovska.sofia@gmail.com



Article history:

Received March 02, 2023

Received in revised form

April 05, 2023

Accepted April 05, 2023

© Тодуров Б. М., Ковтун Г. І., Чайковська С. М., Шпачук А. О., Поліщук О. Ю., Судакевич С. М., 2023

УДК: 616.12-089.843+616.61-089.843

Б.М. Тодуров, Г.І. Ковтун, С.М. Чайковська, А.О. Шпачук, О.Ю. Поліщук, С.М. Судакевич

Симультанна трансплантація серця та нирки: наш перший досвід

ДУ «Інститут серця МОЗ України»

Резюме. Щороку в світі кількість реципієнтів у листі очікування та кількість виконаних органних трансплантацій зростає. Незважаючи на стрімкий ріст як ізольованих так і комбінованих трансплантацій, критерії відбору щодо виконання мультиорганних трансплантацій залишаються погано визначеними та відрізняються залежно від географічного регіону та локальних протоколів.

У цьому дослідженні ми представляємо наш перший досвід одночасної трансплантації серця та нирки у 51-річного пацієнта Р з важкою кальцифікацією мітрального клапана та кінцевою стадією хронічної хвороби нирок. Хірургічна корекція не була можливою, і тому пацієнт переніс ортотопічну одномоментну трансплантацію серця та нирки. Ранній післяопераційний період ускладнився розвитком гострої ниркової недостатності трансплантату, яка була скоригована лікуванням методом гемодіалізу.

Представлене клінічне спостереження є першим досвідом мультиорганної трансплантації в Україні. Даний випадок демонструє можливість успішного виконання симультанної ортотопічної трансплантації серця та нирок та показує обнадійливі безпосередні та середньострокові результати спостереження.

Ключові слова: комплекс «серце – нирка», симультанна трансплантація серця та нирки, мультиорганна трансплантація, гемодіаліз.

Вступ. Кількість пацієнтів, які потребують трансплантації комплексу «серце – нирка» щорічно продовжує зростати. За час перебування на листку очікування протягом перших трьох місяців смертність настає у 21% пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), які потребували гемодіалізу та у 7% пацієнтів, з ХХН, які не потребували гемодіалізу [1, 2, 3].

Симультанна трансплантація серця та нирки є «золотим стандартом» у лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю та прогресуючою хронічною хворобою нирок [4, 5, 6]. Вперше така процедура описана в 1978 році Norman та колегами залишається єдиним ефективним методом лікування пацієнтів із поєднаним критичним ураженням серця та нирок [7].

Оскільки потреба у органах перевищує реальну кількість донорів рішення розподілити два і більше органів одному реципієнту потребує обговорення мультидисциплінарною командою ризиків та переваг проведення симультанної трансплантації з подальшим ретельним відбором реципієнтів, для досягнення найкращих післяопераційних результатів [1, 2, 4, 5].

За даними бази реєстру United Network for Organ Sharing (UNOS) у Сполучених Штатах Америки (США) за 2 роки (2020-2021рр.) виконано 736 трансплантацій комплексу «серце – нирка» дорос-

лим і 13 – дітям. 1 – річна виживаність дорослих пацієнтів склала 89,4%, дітей – 75,2%.

Згідно реєстру Eurotransplant, у Європі протягом 2021-2022 рр виконано 13 симультанних трансплантацій серця та нирки.

Незважаючи на те, що щорічно число виконаних мультиорганних трансплантацій зростає, досі не існує загальноприйнятих узгоджених критеріїв щодо відбору та менеджменту такої категорії пацієнтів [2, 4, 8, 9].

За даними авторів, критеріями відбору до проведення комбінованої трансплантації серця та нирок є аналогічні критерії, які використовують для постановки пацієнтів у листок очікування на ізольовану трансплантацію серця та ізольовану трансплантацію нирок. Найпоширенішими захворюваннями з боку серця були дилатаційна кардіоміопатія (72%), ішемічна кардіоміопатія (15%) та вроджені вади серця (7%) [6, 10].

У доступних літературних джерелах ми не знайшли повідомлень про успішне виконання симультанної ортотопічної трансплантації серця та нирки у пацієнтів із кальцинуючою хворобою серця та термінальною стадією хронічної хвороби нирок.

Наш клінічний випадок унікальний тим, що розвиток хвороби був нетиповим, в порівнянні з випадками, які описані у літературі [4, 8, 10]. В даному випадку в пацієнта роками прогресувала хронічна хвороба нирок, хворий був вимушений постійно проходити лікування методом гемодіалізу. Це зумовило розвиток послідовного патогенетичного ланцюга метаболічних та електролітних порушень, що призвело до прогресування кальцинуючої хвороби серця з критичним ураженням мітрального клапана з поширенням на стінку лівого шлуночка та ураженням коронарних артерій.

Sofia Chaikovska
chaikovska.sofia@gmail.com

Наводимо власне клінічне спостереження, яке є першим випадком мультиорганної трансплантації в Україні.

Клінічний випадок. Хворий П., 51 рік госпіталізований в ургентному порядку в ДУ «Інститут серця МОЗ України» для виконання одномоментної ортотопічної трансплантації серця та нирки.

З анамнезу відомо, що у 2005 році пацієнту встановлено діагноз: хронічна хвороба нирок 5Д ступеню, хронічний гломерулонефрит. З того часу хворий проходить регулярні сеанси замісної ниркової терапії під наглядом нефролога за місцем проживання. У 2019 році незважаючи на проведення курсів замісної ниркової терапії, загальний стан пацієнта, якість життя та лабораторні показники значно погіршувалися, що потребувало зменшення міждіалізного інтервалу і проведення гемодіалізу 4-5 разів на тиждень. Пацієнта було включено у лист очікування на трансплантацію нирки.

У 2020 році, у зв'язку з прогресуванням основного захворювання пацієнт почав відмічати появу симптомів у вигляді задишки в стані спокою, болю ділянці серця та наявності набряків нижніх кінцівок. Пацієнта госпіталізовано у ДУ «Інститут серця МОЗ України» для дообстеження та вирішення подальшої тактики лікування.

За даними ехокардіографії виявлено виражений кальциноз фіброзного кільця мітрального клапану з переходом на стулки та поширенням на задню – бокову стінку лівого шлуночка (ЛШ). Задня стінка ЛШ гіпертрофована (13 мм), міжшлуночкова перетинка – 15 мм. Глобальна скоротлива функція ЛШ – збережена (Фракція викиду ЛШ – 62%). Виявлено гіпертензію в малому колі кровообігу, систолічний тиск в легеневій артерії складав 80 мм.рт.ст.

Згідно даних мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням виявлено казеозний (здебільшого анулярний з поширенням на стінку міокарда лівого шлуночка) виражений кальциноз мітрального клапану та коронарних артерій (рис. 1).

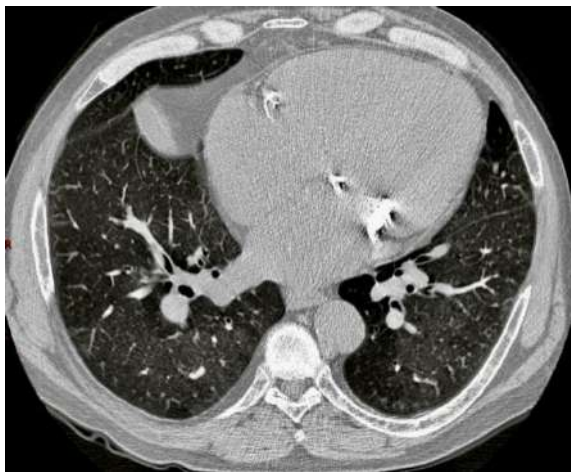


Рис. 1. Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини: визначається виражений кальциноз мітрального клапану та коронарних артерій.

За даними коронарорентрикулографії (КВГ) визначався виражений атеросклероз коронарних артерій: стовбур лівої коронарної артерії (ЛКА) – стеноз 40%, передня міжшлуночкова гілка (ЛКА) – 55% стенозу в проксимальному відділі, 30% стенозу – дистальному відділу, діагональна гілка І ЛКА – стеноз 40 % в усті, огинаюча гілка І ЛКА – стеноз 40-50%. Стовбур правої коронарної артерії (ПКА) – стеноз 40 -50%, стеноз 40% середньої третини ПКА, стеноз 30-40% – задньої міжшлуночкової та латеральної гілок ПКА.

Встановлено діагноз: Кальцинуюча хвороба серця: комбінована мітральна вада з перевагою стенозу ІІ ступеня, помірна недостатність трикуспідального клапану ІІ ступеня. ІХС. Стенозуючий коронарсклероз (за даними КВГ – багатосудинне ураження коронарних артерій). Гіпертензія в системі легеневої артерії ІІІ ст. СН ІІ Б зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ=61%), функціональний клас ІІІ за NYHA. Хронічна хвороба нирок, 5-Д стадія: хронічний гломерулонефрит (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) = 15 мл/хв/1.73/м²). Програмний діаліз з 2005 року. Вторинний гіперпаратиреоз.

Проведено консилиум у складі кардіохірургів, анестезіологів та кардіологів. У зв'язку із неможливістю виконання протезування мітрального клапану та коронарного шунтування прийнято рішення включити хворого у листок очікування на трансплантацію серця. Враховуючи потребу у мультиорганній трансплантації пацієнту надано статус невідкладності І А у системі ЄДІСТ.

Стан пацієнта прогресивно погіршувався як з боку прогресування розвитку кальцинуючої хвороби серця так і з боку збільшення кількості сеансів гемодіалізу, тому поява максимально сумісного донора (за всіма показниками) уможливила виконання трансплантації серця та нирки.

22.11.2021 – операція: ортотопічна одномоментна трансплантація серця та нирки. Коли донорські органи було доставлено в операційну під загальною анестезією хворому виконано серединну стернотомію. Розсічено перикард, поступово підключено та запущено апарат штучного кровообігу. Кардіоектомія. Імплантація донорського серця за бікавальною методикою.

Зігрівання до 37,5°C. Серцеву діяльність відновлено. Поступово зупинено та відлучено апарат штучного кровообігу. Основний етап оперативного втручання виконано в умовах поверхневої гіпотермії (32°C). Загальна тривалість штучного кровообігу становила 200 хв, час перетиснення аорти – 52 хв. Після закриття стернотомічного доступу було розпочато наступний етап.

Параренальним доступом справа виділено та мобілізовано загальну здухвинну та ниркову артерії, їх взято на тримачі. Поетапно сформовано анастомоз із нирковою та нижньою порожнистою венами за типом «кінець в бік». Поступово сфор-

мовано анастомоз між нирковою артерією та загальною здухвинною артерією. Виділено правий сечовід, його анастомозовано із власним сечоводом донорської нирки за типом «бік у бік». Контроль гемостазу. Встановлено дренажі. Рана пошарово ушита.

Загальна тривалість операцій становила – 6 год 50 хв. Після оперативного втручання пацієнта було переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Післяопераційний менеджмент проводився відповідно до загальновідомих протоколів, який включав підтримку гемодинаміки (серцевий індекс > 2,5 л/хв/м², центральний венозний тиск < 10 мм рт. ст. і тиск заклинювання легеневої артерії < 10 мм рт), контроль діурезу та ранню активізацію пацієнта.

Післяопераційний період з боку серцево – судинної системи проходив без ускладнень. Тривалість штучної вентиляції легень становила 12 год після операції. Інотропна підтримка (добутамін) проводилася в перші 14 год після операції в мінімальних дозах. Вазопресорну підтримку (норепі-

нефрин) у межах 50–150 нг/кг/хв проводили протягом перших 38 годин. Роботу донорського серця оцінювали клінічно та за даними трансторакального ехокардіографічного дослідження – функція серця хороша.

Перебіг раннього післяопераційного періоду з боку сечо-видільної системи був ускладнений розвитком гострої ниркової недостатності трансплантату. Перші 48 год після операції діурез становив менше 150 мл/добу. Незважаючи на проведені оптимальне медикаментозне лікування визначалося наростання показників сечовини та креатиніну, відсутність сечі та погіршення загального стану пацієнта. З третьої післяопераційної доби розпочато лікування методом гемодіалізу. На 5 добу проведено екскреторну урографію, де відмічалася позитивна динаміка екскреції контрастної речовини. Визначалася нормалізація лабораторних показників та щоденне збільшення кількості сечі. Проведено 4 сесії гемодіалізу протягом 1 тижня (табл. 1). Стан пацієнта залишався задовільним. На 12 добу перебування у відділенні ВРІТ пацієнта переведено для продовження лікування у стаціонарі.

Таблиця 1

Динаміка розвитку гострої ниркової недостатності трансплантату у ранньому післяопераційному періоді

	Перед операцією	1 п/о доба	3 п/о доба	6 п/о доба	10 п/о доба
Креатинін(мкмоль/л)	190	220	360	135	93
Сечовина (ммоль/л)	23,5	31	40,7	9,8	6,2
Альбумін (г/л)	32	29	22,5	34	40,5
Добовий діурез (мл)	700	100	150	1200	1500
ШКФ (СКД-ЕРІ) мл/хв/1.73 м ²	32	28	16	51	80

Імуносупресивна та противірусна терапія проводилася згідно з існуючою схемою: антитимоцитарний глобулін, метилпреднізолон, такролімус, мікофенолова кислота/мофетилумікофенолат. Корекція здійснювалася відповідно до рівня концентрації такролімусу в крові.

Ендоміокардіальні біопсії проводили щотижня протягом першого місяця та щомісячно протягом наступних 5 місяців. Ступінь гострого клітинного відторгнення та антитіло – опосередкованого відторгнення був визначено на основі результатів патогістологічного та імуногістохімічного обстеження біоптатів, отриманих під час ендоміокардіальної біопсії та класифіковано згідно International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) classification.

22 післяопераційну добу пацієнта виписано із стаціонару для проходження реабілітації під наглядом кардіолога та нефролога за місцем проживання.

Через рік спостереження відзначено відсутність скарг у пацієнта. Пацієнту проведено неінвазивні методи обстеження: навантажувальні тести із дозо-

ваним фізичним навантаженням (третім – тест), трансторакальну ехокардіографію, холтер – ЕКГ, які не виявили порушень у роботі серця. За даними лабораторних показників, УЗД нирок – функція трансплантованої нирки збережена. Проведено корекцію імуносупресивних препаратів згідно схеми. Спостереження триває.

Обговорення. Щороку в світі кількість реципієнтів у листі очікування та кількість виконаних органних трансплантацій зростає [4-6]. Згідно результатів звіту бази реєстру UNOS за 2022 р у США трансплантовано 42 800 органів (що є рекордом за останні 12 років), з них у 25 000 випадках проведено трансплантацію нирок та 4 111 – трансплантацій серцець. За даними Eurotransplant у Європі за 2022 рік виконано 7183 органних трансплантацій, з них 4201-ізольованих трансплантацій нирок, та 644 – серця. Також зростає частота виконання мультиорганних трансплантацій. Згідно даних UNOS за 2020-2021 рр трансплантовано у 736 випадках серце – нирку, у 116 – серце – легені, у 102 – серце – печінка, тд [11].

Кількість трансплантацій серця в США, зросла на 67%, з 2199 у 2000 році до 4111 у 2022 році. Зокрема, комбінована трансплантація серця і нирок зросла на 750%, з 29 у 2000 році до 401 у 2021 році. Незважаючи на стрімкий ріст як ізольованих так і комбінованих трансплантацій, критерії відбору щодо виконання мультиорганних трансплантацій залишаються погано визначеними та відрізняються залежно від географічного регіону та локальних протоколів [4, 9, 10].

За даними дослідження Krishna A. та колег, де було проаналізовано 1507 симультанних трансплантацій серця та нирок та встановлені покази до проведення комбінованої трансплантації. З боку серця критерієм відбору реципієнта було прогресування розвитку серцевої недостатності внаслідок наявності кардіоміопатії: дилатаційної(45%), ішемічної (43,3%), рестриктивної (4%), аритмогенної (3,7%), вроджені вади серця (1,7%). З боку нирок, основними показами до проведення трансплантації були наявність термінальної стадії ХХН із орієнтовною швидкістю клубочкової фільтрації < 37 мл/хв, та наявність «діалізної залежності» яку Gill та колеги запропонували використовувати як критерій комбінованої трансплантації органів [4, 9, 12].

Проте, немає описаних повідомлень про виконання комбінованої трансплантації серця та нирок у пацієнтів із кальцинуючою хворобою серця.

Через відсутність загальноприйнятих рекомендацій тривають дискусії щодо етапності виконання комбінованих трансплантацій. Низка авторів [8, 13] вважають, щоб для уникнення гемодинамічної нестабільності та її негативного впливу на етап імплантації нирки та ранній постресплантаційний період доцільним буде проведення поетапної трансплантації, маючи на увазі відстрочення імплантації донорської нирки на кілька годин. Проте, на думку Debout A і Wong G, поетапне втручання збільшує час ішемії трансплантату і асоціюється із порушенням функції нирок з розвитком первинної дисфункції графту зниженням довгострокової виживаності трансплантату, тому рекомендують проводити трансплантацію нирки одразу після закриття грудної клітки [14, 15, 16]. Ми згодні з думкою Debout A і Wong G і проводили імплантацію нирки одразу після закриття грудної клітки. Вважаємо, що такий підхід дозволяє з одного боку зменшити час ішемії графту, з іншого – зменшити тривалість оперативного втручання, що в свою чергу має сприятливо вплинути на перебіг післяопераційного періоду.

Література (References):

1. Awad MA, Czer LSC, Emerson D, Jordan S, De Robertis MA, Mirocha J, et al. Combined heart and kidney transplantation: Clinical experience in 100 consecutive patients. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010570. doi:10.1161/JAHA.118.010570.
2. Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando).* 2021 Apr;35(2):100585. doi: 10.1016/j.trre.2020.

Залишається також відкритим питання щодо причин розвитку гострої ниркової недостатності трансплантату в ранньому післяопераційному періоді. Одна з останніх публікацій з бази даних UNOS показує, що у 26% які перенесли одну етапну трансплантацію серця та нирок протягом перших 30 днів виникає гостра недостатність трансплантату, що вимагає проведення сеансів гемодіалізу [4, 6]. Автори відмічають, що велику роль у розвитку цього ускладнення відіграє масивна імуносупресивна терапія, особливо застосування інгібіторів кальційневрину, який є нефротоксичними. З іншого боку встановлено, що пацієнти, які передопераційно мали показник ШКФ менше 30 мл/хв і тривало перебували на системному гемодіалізі прогностично потребуватимуть гемодіалізу і у ранньому післяопераційному періоді [9]. У нашому спостереженні розвиток гострої ниркової недостатності трансплантату розпочався в ранньому післяопераційному періоді та піддався успішному лікуванню шляхом гемодіалізу протягом 1 тижня.

Представлене клінічне спостереження є першим досвідом мультиорганної трансплантації в Україні, яке демонструє можливість успішного виконання симультанної ортотопічної трансплантації серця та нирок та показує обнадійливі безпосередні та середньострокові результати спостереження.

Ми вважаємо, що ретельний підбір реципієнтів, селекція донорських органів, оцінка ризиків та переваг проведення комбінованої трансплантації та наявність мультидисциплінарної команди є запорукою досягнення найкращих результатів.

Дана проблема потребує детальнішого вивчення та оцінки віддалених результатів.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Усі автори схвалили остаточний варіант рукопису та надали згоду на його публікацію.

Джерела фінансування. Джерелом фінансування публікації статті є кошти її авторів.

Внесок кожного учасника.

Тодуров Б.М.: концептуалізація, збір та аналіз інформації;

Ковтун Г.І.: збір та аналіз інформації;

Чайковська С.М.: збір та аналіз інформації, написання статті;

Шпачук А.О.: пошук та опрацювання фахової літератури за темою;

Поліщук О.Ю.: пошук та опрацювання фахової літератури за темою;

Судакевич С.М.: підготовка рукопису до друку.

3. *Atik FA, Borges CC, Ulhoa MB, Chaves RB, Barzilai VS, Biondi RS, et al.* Combined Heart and Kidney Transplantation: Initial Clinical Experience. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2022;37(2):263-267. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0720.
4. *Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, Oyer PE, Reitz BA, Mallidi HR.* Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end stage heart failure. *Am J Transplant.* 2014;14:384–396. doi: 10.1111/ajt.12522.
5. *Blanche C, Kamlot A, Blanche D, Kearney B, Wong A, Czer L, Trento A.* Combined heart -kidney transplantation with single donor allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:495–500.
6. *Gallo M, Trivedi J, Schumer E, Slaughter M.* Combined heart- kidney transplant versus sequential kidney transplant in heart transplant recipients. *J Card Fail.* 2020;26(7):574-9. doi:10.1016/j.cardfail.2020.03.002.
7. *Norman J, Brook M, Cooley D, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al.* Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone- heart syndrome by a partial artificial heart for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet.* 1978;1(8074):1125-7. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90301-x.
8. *Czer L, Ruzza A, Vespignani R, Jordan S, De Robertis M, Mirocha J, et al.* Survival and allograft rejection rates after combined heart and kidney transplantation in comparison with heart transplantation alone. *Transplant Proc.* 2011;43(10):3869–76. doi:10.1016/j.transproceed.2011.08. 095.
9. *Karamlou T, Welke K, McMullan D, et al.* Combined heart- kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplant in recipients with reduced glomerular filtration rate: analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:456–461.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.017.
10. *Agarwal KA, Patel H, Agrawal N, Cardarelli F, Goyal N.* Cardiac Outcomes in Isolated Heart and Simultaneous Kidney and Heart Transplants in the United States. *Kidney Int Rep.* 2021;6(9):2348-2357. doi:10.1016/j.ekir.2021.06.032.
11. The United Network for Organ Sharing (UNOS) Report 2022. [Internet]. [cited 2023, March 02]; Available at: <https://unos.org/news/2022-organ-transplants-again-set-annual-records/>
12. *Gill J, Shah T, Hristea I, Chavalitdhamrong D, Anastasi B, Takemoto SK, et al.* Outcomes of simultaneous heart-kidney transplant in the US: a retrospective analysis using OPTN/UNOS data. *Am J Transplant.* 2009;9:844–852. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02588.x.
13. *Toinet T, Dominique I, Cholley I, Vanalderwerelt V, Goujon A, Paret F, et al.* Renal outcome after simultaneous heart and kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2019;33(7):e13615. doi:10.1111/ctr.13615.
14. *Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al.* Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(2):343–9. doi:10.1038/ki.2014.304.
15. *Bruschi G, Botta L, Colombo T, Busnach G, Pedrazzini G, Cannata A, et al.* Combined heart and kidney transplantation: Long-term analysis of renal function and major adverse events at 20 years. *Transplant Proc.* 2010;42(4): 1283–5. doi:10.1016/j.transproceed.2010.03.064.
16. *Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, et al.* The impact of total ischemic time, donor age & the pathway of donor death on graft outcomes after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(6):1152–8. doi:10.1097/TP. 0000000000001351.



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

Ergün Parmaksız¹, Elif Torun Parmaksız²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.05

Is the risk for COVID-19 outcomes the same for all patients with chronic kidney disease? A retrospective study

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

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

Citation:

Parmaksız E, Parmaksız ET. Is the risk for COVID-19 outcomes the same for all patients with chronic kidney disease? A retrospective study. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):44-53. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.05.

Abstract. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged at the end of 2019 and quickly spread worldwide. Among the various comorbidities associated with severe disease, chronic kidney disease (CKD) has been identified as one of the leading conditions. However, it is not yet clear whether all stages of CKD pose the same risk for severe COVID-19 infection. Therefore, the objective of this study was to assess the impact of different stages of CKD on the clinical characteristics, disease progression, and outcomes of COVID-19.*

Methods. *This retrospective study focused on CKD patients who were admitted with COVID-19. We analyzed various factors including demographic data, comorbidities, symptoms, physical findings, laboratory test results, length of hospital stay, and in-hospital outcomes. These factors were evaluated based on the different stages of CKD.*

Results. *A total of 284 CKD patients infected with SARS-CoV-2 were evaluated and compared to 395 COVID-19 patients with normal kidney function. Among the CKD patients, 86 were receiving dialysis. We observed significantly higher levels of C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin, as well as a significantly lower lymphocyte count, in the CKD groups compared to the control group. There were significant differences among the CKD groups in terms of biochemical markers, duration of hospital stay, rates of ICU admission, and mortality. However, we did not find significant differences between dialysis and non-dialysis CKD patients regarding the length of hospital stay, need for ICU admission, and number of deceased patients.*

Conclusions. *The presence and severity of CKD should be considered crucial factors for predicting the risk of COVID-19. Patients with late-stage CKD who are hospitalized with COVID-19 require increased awareness and close monitoring to reduce rates of ICU admission and mortality.*

Key words: *chronic kidney disease, COVID-19, risk factors.*

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

© E. Parmaksız, E. T. Parmaksız, 2023. All rights reserved

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

Article history:

Received March 10, 2023

Received in revised form
March 25, 2023

Accepted March 27, 2023



© Пармаксиз Е., Пармаксиз Е. Т., 2023

УДК 616.61-036.12:616.98:578.834]-036.21

Ергюн Пармаксиз¹, Еліф Торун Пармаксиз²

Чи однаковий ризик наслідків COVID-19 для усіх пацієнтів із хронічною хворобою нирок? Ретроспективне дослідження

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

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

Резюме. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) з явилася наприкінці 2019 року і швидко поширилася по всьому світу. Серед різних супутніх захворювань, пов'язаних з тяжким перебігом COVID-19, хронічна хвороба нирок (ХХН) була визначена як одна з провідних. Однак, вплив стадії ХХН на тяжкість COVID-19 залишається не визначеним. Метою цього дослідження було оцінити вплив різних стадій ХХН на клінічні характеристики, перебіг та наслідки COVID-19.

Методи. До цього ретроспективного дослідження залучено пацієнтів з ХХН, які були госпіталізовані з COVID-19. Ми аналізували різні фактори, включаючи демографічні дані, супутні захворювання, симптоми, фізикальні знахідки, результати лабораторних досліджень, тривалість перебування в лікарні та ефективність лікування залежно від стадії ХХН.

Результати. Всього було проаналізовано 284 пацієнта з ХХН, інфікованих SARS-CoV-2, та порівняно з 395 пацієнтами з COVID-19 з нормальною функцією нирок. Серед пацієнтів з ХХН 86 отримували діаліз. Ми спостерігали значно вищі рівні С-реактивного білка, прокальцитоніну, D-димеру та феритину, а також значно нижчу кількість лімфоцитів у групах з ХХН порівняно з контрольною групою. Крім того, спостерігались значні відмінності між групами ХХН з точки зору біохімічних маркерів, тривалості перебування в лікарні, частоти госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та смертності. Однак ми не знайшли значних відмінностей між пацієнтами з ХХН, які отримували діаліз, та тими, хто не отримував діаліз, щодо тривалості перебування в лікарні, потреби в госпіталізації в ВІТ та кількості померлих пацієнтів.

Висновки. Наявність та стадію ХХН слід розглядати як вирішальні фактори для прогнозування ризику COVID-19. Пацієнтам з термінальною ХХН, які госпіталізовані з COVID-19, потрібна підвищена увага та спостереження для зниження частоти госпіталізації до ВІТ та смертності.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, COVID-19, фактори ризику.

Introduction. A mysterious and dangerous viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged at the end of 2019 and afterward escalated to a pandemic. This disaster, namely Coronavirus disease 2019 (COVID-19), presents a broad spectrum of clinical symptoms from asymptomatic to respiratory failure and death [1]. Various organs, including the kidneys, may be involved [2]. The underlying factors leading to recovery from the infection or critical illness are being investigated. Several poor prognostic markers have been identified. Lymphopenia, elevated D-dimer, C-reactive protein (CRP), ferritin, and procalcitonin are shown to be useful in predicting the prognosis of COVID-19 [3-7].

Chronic kidney disease (CKD) is defined as a decrease in kidney function, estimated glomerular filtration rate (eGFR), or evidence of kidney damage such as increased albuminuria, abnormal urine deposits, or structural abnormalities that persist for more than three

months [8]. Staging of CKD is essential to aid clinicians in management and to predict the risk of progression and complications. Based on eGFR, CKD is grouped into 5 stages.

CKD manifests as the second most common risk factor for severe COVID-19, after advanced age [9-10]. The clinical course and the outcomes of COVID-19 in different CKD stages need to be elucidated. We evaluated the clinical characteristics, course, and outcomes of COVID-19 in patients with CKD and compared them to those without CKD. We aimed to investigate the possible risk stratification for COVID-19 in different stages of CKD.

Materials and methods. Study design. We conducted this retrospective observational study on COVID-19 patients with CKD, admitted to our hospital with the diagnosis of COVID-19 between March 2020 and February 2021. The study was approved by the Turkish Republic Ministry of Health and the local ethics committee. (Approval number: 514/195/9, 10.02.2021)

Patients. The data of the consecutive patients admitted to dedicated COVID-19 wards in our hospital between March 2020 and February 2021 were collected. SARS-CoV-2 was confirmed by a real-time RT-PCR (reverse transcriptase polymerase-chain-reaction) test. Throat-swab specimens from the oropharynx and nasopharynx were obtained from all patients at admis-

Elif Torun Parmaksız
dreiftorun@yahoo.com

sion and were put in a viral-transport medium. All the COVID-19 diagnoses were in accordance with guidelines provided by the Ministry of Health, COVID-19 Turkey National Health Commission.

The patients with the diagnosis of CKD were enrolled in the study. CKD was defined as the presence of kidney damage or decreased kidney function for ≥ 3 months, irrespective of the cause. CKD staging was applied with the accepted classification [11]. Inclusion criteria in the study group were as follows: Clinical, laboratory, and/or radiological findings consistent with COVID-19, need for hospital admission, and having been diagnosed as CKD.

For comparison with CKD cases, the data of 395 age and gender-matched COVID-19 patients with normal renal functions have been studied.

The subjects who had no confirmed SARS-coV-2 infection, COVID-19 patients who did not have inpatient admission, patients aged under 18, patients with insufficient data required for the study protocol, and patients with acute kidney injury were excluded from data collection.

Data collection. The demographic data including age and gender, and comorbidities, namely hypertension, cardiovascular disease, and chronic respiratory disease of all patients were recorded. Data collected included the most frequent symptoms (i.e., cough, fever, dyspnea, fatigue, headache, chest pain, gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, or diarrhea). The physical examination findings on initial admission were examined; these included fever, blood pressure, heart

rate, and arterial oxygen saturation. All subjects had been computerized tomography (CT) scanned on admission and radiological findings were recorded. The laboratory test results on the date of admission included complete blood count, renal and hepatic function tests, electrolytes, lactate dehydrogenase, serum albumin, D-dimer, ferritin, and CRP. The estimated glomerular filtration (eGFR) was calculated using Chronic Kidney Disease Epidemiology Cooperation (CKD-EPI) equation [12].

Length of hospital stay, need for admission to intensive care unit, the course, and outcomes during hospitalization were recorded. Treatment protocols were applied according to the COVID-19 guide of the Turkish Ministry of Health [13].

Statistical Analysis. Categorical variables were described as numbers (%). Continuous variables were analyzed parametrically by means and standard deviations, median, minimum and maximum. Differences between categorical variables were calculated using the chi-square method. Differences between continuous variables were calculated using the T-test and ANOVA test. Pearson analysis was used for correlation tests. A *P*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 17.0).

Results. We evaluated 284 CKD patients infected by SARS-coV-2 and compared them to 395 COVID-19 patients with normal renal functions. Eighty-six CKD patients were on dialysis. The flowchart of the study population is demonstrated in Figure 1.

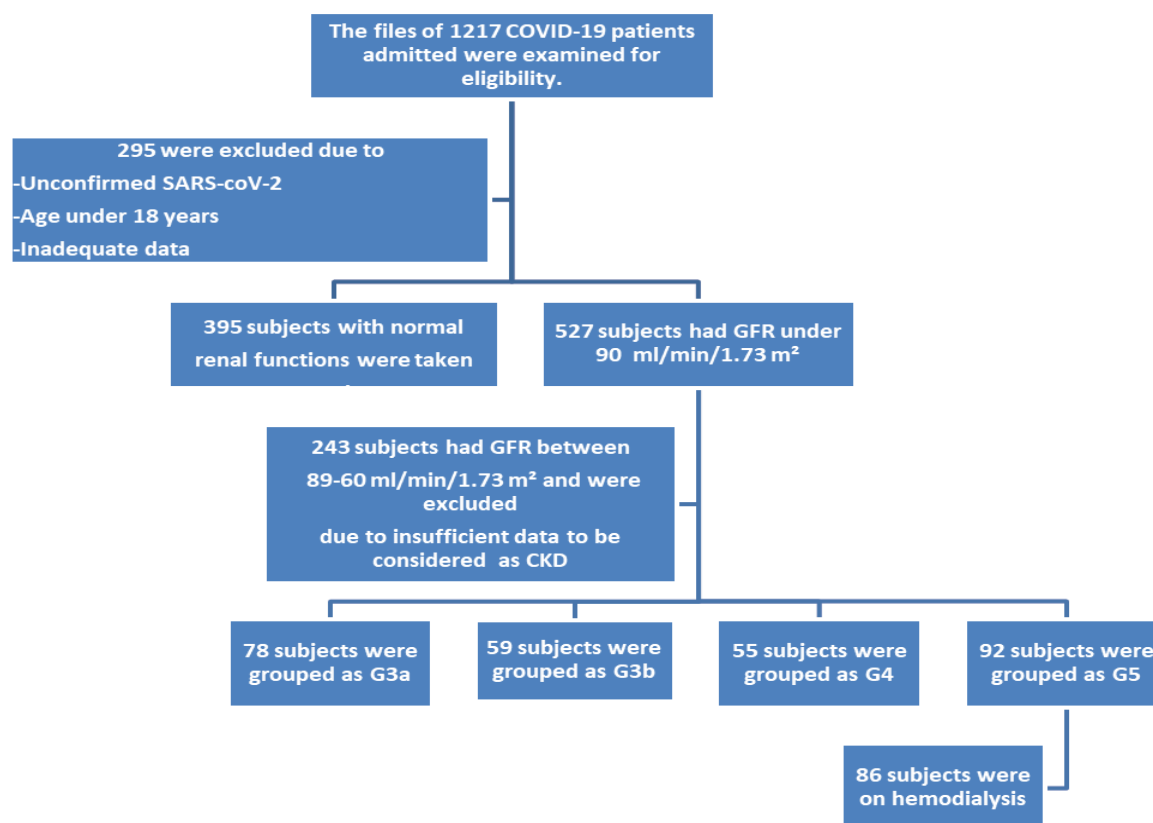


Fig. 1. The flowchart of patient selection and classification.

Table 1 shows the demographics, and comorbidities of the study population.

Table 1

The demographic characteristics of the study population

	Control group	G3a	G3b	G4	G5
Number of cases	395	78	59	55	92
Age(years) Min-Max(Median) Mean±SD	19-85 (70) 70.18±13.55	29-93 (74) 71.87±13.03	47-92 (71) 71.69±11.08	31-94 (74) 71.96±13.62	19-92 (67) 62.32±16.09
Gender(female/male)	202/193	41/37	24/35	29/26	46/46
Comorbidities	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypertension	120 (30.4)	52 (66.7)	47 (79.7)	42 (76.4)	56 (60.9)
DM	143 (36.2)	49 (62.8)	33 (55.9)	30 (54.5)	42 (45.7)
Chronic lung disease	39 (9.9)	18 (23.1)	12 (20.3)	9 (16.4)	10 (10.9)
Cardiovascular disease	46 (11.6)	30 (38.5)	30 (50.8)	16 (29.1)	31 (33.7)

Abbreviations. SD: Standard deviation, DM: Diabetes mellitus

*One-way ANOVA test

As presented in Table 1, the mean ages were 68.76 (±14.49) and 70.18(±13.55) in the study and control groups, respectively. Women accounted for 49% of the CKD population and 51% of the control group. DM was the leading comorbidity in the control group (36.2%); while hypertension was the most frequent comorbidity in CKD (69.4%). The most common presenting symptoms

were cough, fever, shortness of breath, fatigue, headache, chest pain, and gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, diarrhea). Cough was the most frequent presenting symptom in the control group, whereas CKD patients presented more commonly with shortness of breath. Nausea, vomiting, and diarrhea were most common in CKD patients in the G4 group (Fig. 2).

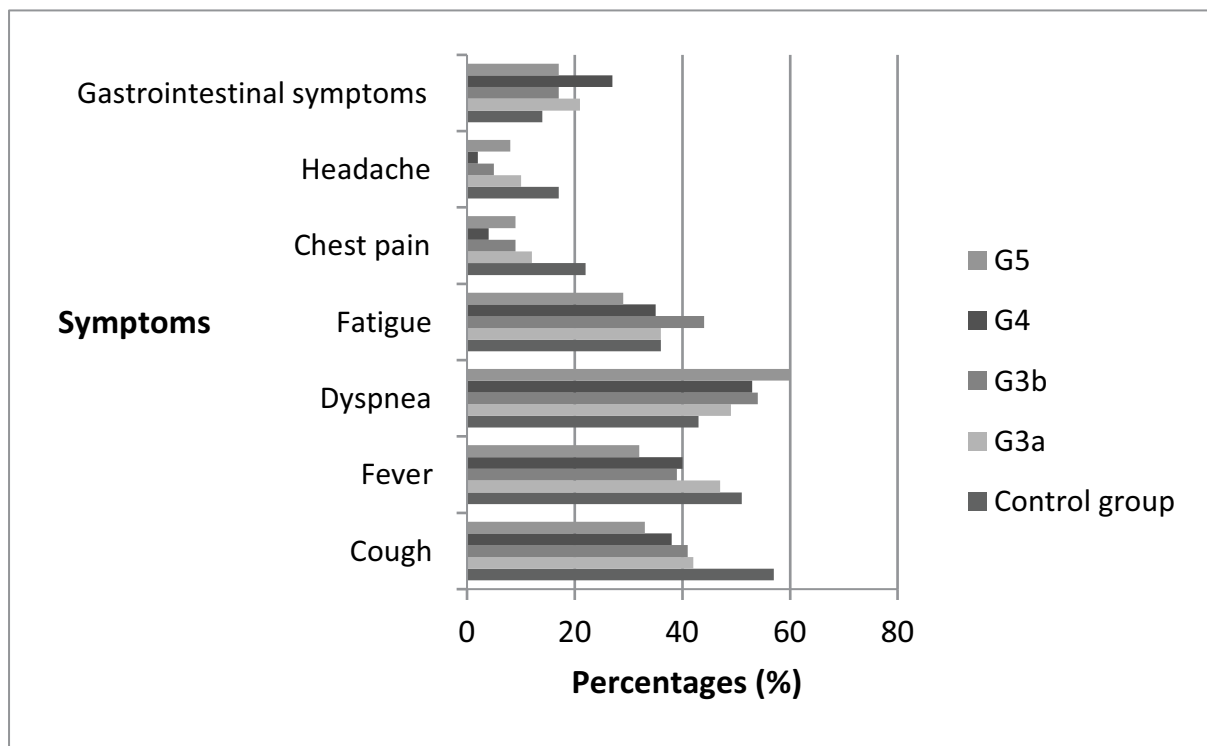


Fig. 2. The percentages of presenting symptoms in control and CKD groups.

The physical findings in different patient groups are demonstrated in Table 2.

Table 2

The physical findings in different groups

	Control group	G3a	G3b	G4	G5	P-value*
Body temperature (°C) Min-Max(Median) Mean±SD	36.0-39.7(36.8) 37.1±0.79	36.0-39.1(36.7) 36.8±0.65	36.0-39.5(36.7) 36.9±0.75	36.0-39.0(36.7) 36.8±0.57	36.0-40.0(36.7) 36.6±0.79	0.039
Systolic blood pressure (mmHg) Min-Max(Median) Mean±SD	80-120(110) 119.44±15.83	80-190(120) 119.44±15.97	90-180(110) 117.83±17.29	90-160(115) 117.41±17.82	80-190(120) 121.47±21.46	0.99
Diastolic blood pressure (mmHg) Min-Max(Median) Mean±SD	40-110(70) 72.24±8.49	50-110(70) 72.86±10.01	55-90(70) 71.33±8.34	50-95(70) 71.09±10.84	40-120(70) 73.80±12.99	0.44
Heart rate (beat/minute) Min-Max(Median) Mean±SD	57-130(85) 87.23±14.83	54-140(80) 83.64±12.95	60-140(80) 84.19±17.16	60-132(80) 82.94±13.44	50-140(84) 87.10±17.64	0.10
Arterial oxygen saturation (%) Min-Max(Median) Mean±SD	64-99(95) 93.79±4.79	38-99(94) 91.51±7.92	60-98(92) 93.79±4.79	70-98(92) 90.81±5.47	60-99(93) 90.42±7.31	<0.001

Body temperature and arterial oxygen saturation showed significant differences between the groups; the latter was found to be lowest in group G5. The results of the laboratory parameters are summarized in Table 3.

Table 3

The comparison of laboratory data

	Control group	G3a	G3b	G4	G5	P-value*
Creatinine(mg/dl) Min-Max(Median) Mean±SD	0.26-0.07(0.66) 0.67±0.14	0.87-1.80(1.19) 1.21±0.20	1.20-2.13(1.57) 1.61±0.24	1.69-5.41(2.38) 2.62±0.79	3.08-20.44(5.77) 6.47±2.92	<0.001
Urea(mg/dl) Min-Max(Median) Mean±SD	7-77(26) 27.35±9.72	29-113(53) 57.75±18.80	10-275(68) 76.63±38.41	39-282(105) 108.56±46.71	46-376(134) 143.14±61.83	
eGFR(ml/min/1.73 m ²) Median Mean±SD	106.00 107.22±11.62	51.50 51.67±4.34	38.30 38.33±4.21	22.20 22.08±4.80	9.00 8.99±3.17	<0.001
Leucocytes(/uL) Min-Max(Median) Mean±SD	900-71200(6100) 6918±4620	3100-33600(7700) 8841±5123	3400-23400(8400) 9643±4649	2600-30600(7800) 9107±4967	1100-36100(8100) 9434±5292	<0.001
Lymphoctes (/mm) Min-Max(Median) Mean±SD	200-6600(1400) 1491±817	400-2900(1100) 1197±521	200-3400(1100) 1170±628	300-4800(850) 1065±727	200-3200(1025) 1156±668	<0.001
Hemoglobin(g/dL) Min-Max(Median) Mean±SD	6.80-17.00(12.90) 12.88±1.79	7.80-14.40(11.50) 11.97±3.43	6.70-15.20(11.50) 11.42±1.76	7.50-14.90(10.45) 10.43±1.70	5.60-16.00(9.75) 9.81±2.11	<0.001
Platelets(/uL) Min-Max(Median) Mean±SD	13000-163000(210000) 226554±111219	106000-859000(210000) 234324±112825	44000-768000(212000) 239155±110000	61000-748000(192000) 214981±102572	30000-687000(196500) 205025±98878	0.347

Continuation of Table 3

	Control group	G3a	G3b	G4	G5	P-value*
ALT(U/L) Min-Max(Median) Mean±SD	2.-270(24) 32.56±28.81	2-156(17) 23.98±23.61	4-146(17) 24.77±25.47	1-208(16) 30.05±42.71	3-386(14) 23.42±43.46	0.059
AST(U/L) Min-Max(Median) Mean±SD	3-193(29) 34.69±23.21	8-207(25) 30.67±24.47	5-558(27) 39.62±72.36	7-412(26) 40.07±58.54	7-529(19) 30.37±56.38	0.427
LDH(U/L) Min-Max(Median) Mean±SD	20-2900(258) 292.86±203.68	134-651(255) 282.63±102.15	138-842(268) 307.42±142.28	70-1196(274) 311.68±197.69	138.-1587(270) 313.03±193.71	0.808
Sodium(mmol/L) Min-Max(Median) Mean±SD	21-149(136) 134.91±10.07	126-142(136) 134.94±4.01	122-153(135) 135.52±5.86	121-145(134) 133.44±5.16	119-144(135) 134.54±4.62	0.819
Potassium(mmol/L) Min-Max(Median) Mean±SD	2.46-5.85(4.10) 4.09±0.50	2.90-6.40(4.47) 4.46±0.70	2.77-5.40(4.30) 4.23±0.61	2.90-6.88(4.60) 4.65±0.79	2.90-8.20(4.70) 4.81±0.95	<0.001
Albumin(g/L) Min-Max(Median) Mean±SD	17-48(36.50) 35.64±5.81	22-48(35) 34.16±5.85	21-43(34) 33.55±5.40	19-47(33) 32.55±5.42	22-44(31.50) 32.20±5.27	<0.001
CRP(mg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	3.00-480.00(21.90) 47.35±61.33	3.00-334.00(45.90) 63.38±70.47	2.90-463.00(61.70) 90.02±84.05	3.00-281.00(63.10) 72.68±59.27	2.40-363.90(102.60) 112.42±90.82	<0.001
Procalcitonin(µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	0.02-3.32(0.07) 0.22±0.49	0.04-9.10(0.16) 0.52±1.45	0.06-8.50(0.28) 1.15±2.12	0.02-73.22(0.40) 3.26±13.03	0.11-236.00(0.88) 10.34±37.22	<0.001
D-dimer(µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	150-30000(575) 1329±2820.90	230-30000(1340) 2512.05±4356.86	190-20000(1195) 2046.78±2874.13	170-14320(1670) 3172.30±3700.23	300-26240(1900) 2912.31±3697.43	<0.001
Ferritin(µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	2.90- 10000.00(162.00) 380.26±764.67	6.20- 1500.00(205.75) 318.55±357.46	12.70- 1581.00(262.20) 461.66±482.46	19.40- 2000.00(277.40) 543.56±558.89	13.60- 2000.00(647.70) 835.26±625.21	<0.001

Abbreviations. eGFR, estimated glomerular filtration rate; ALT, Alanine transferase; AST, Aspartate transferase; LDH, Lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

*One way ANOVA test

Biochemical tests established to be associated with poor prognosis such as CRP, procalcitonin, D-dimer, and ferritin were significantly higher and lymphocyte count was significantly lower in CKD groups. Compared to the control group, the lymphocyte counts were significantly lower in G3a ($p<0.001$), G3b ($p=0.001$), G4($p<0.001$), and G5 ($p<0.001$). Compared to the control group, CRP values were significantly higher in G3b ($p=0.001$), G4($p<0.004$), and G5 ($p<0.001$). Compared to the control group, the procalcitonin values were significantly higher in G3b ($p=0.013$). D-dimer was significantly increased in G3a($p=0.029$), G4($p=0.001$), and G5 ($p<0.001$), and ferritin was significantly increased in G5 ($p<0.001$) when compared to the control group.

Correlation analysis revealed that eGFR was significantly positively correlated with lymphocyte count($r=0.21$, $p<0.001$) and significantly negatively correlated with CRP($r=-0.30$, $p<0.001$); procalcitonin($r=-0.17$, $p=0.002$); D-dimer($r=-0.19$, $p<0.001$); and ferritin ($r=-0.19$, $p<0.001$).

The duration of hospital stay was 7.03±6.64(1-52) days in the control group, 8.96±7.70(1-39) days in group G3a, 7.97±6.73(1-40) days in group G3b, 10.29±6.86(1-30) days in group G4, and 10.74±9.49(1-46) days in group G5. The difference showed a highly significant difference among groups($p<0.001$). The number of days of hospital admission was negatively correlated with eGFR values ($r=-0.20$, $p<0.001$) (Fig. 3).

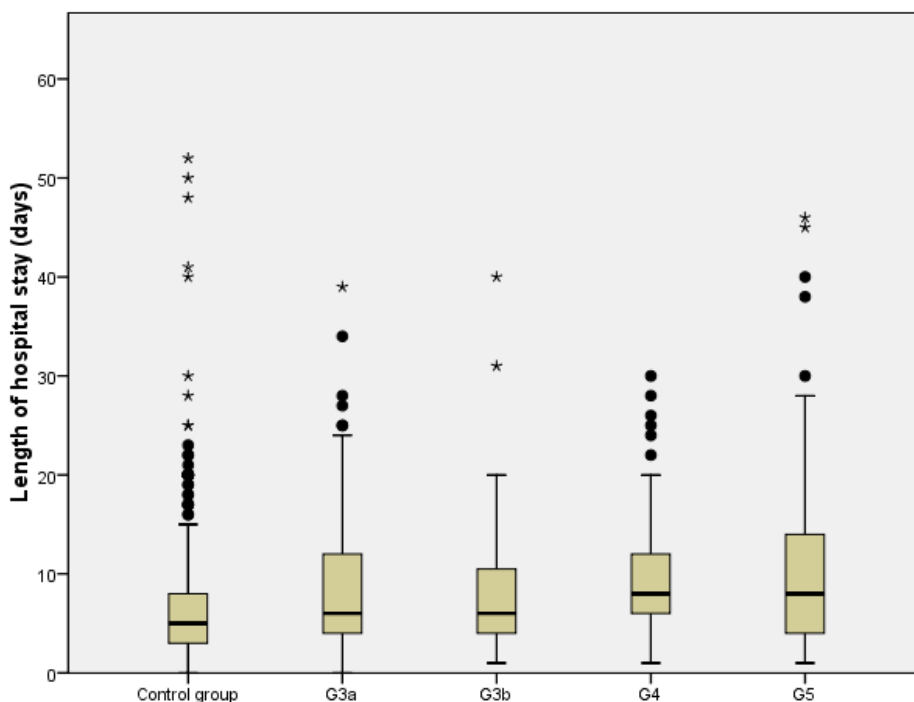
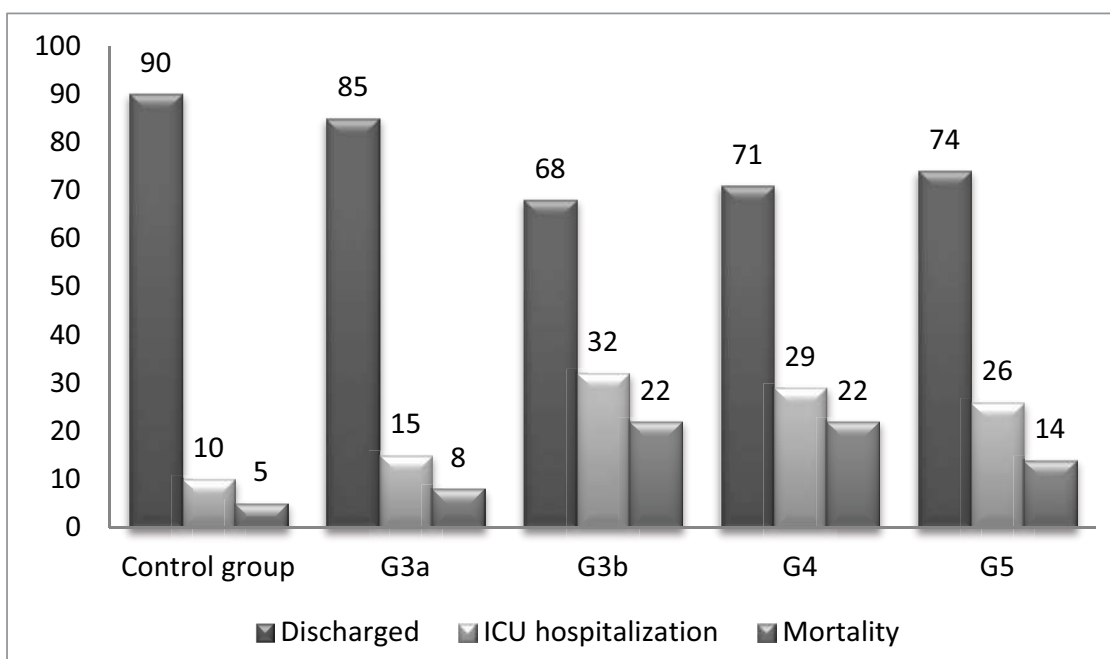


Fig. 3. The distribution of length of hospital stay in control and CKD groups.

The percentages of patients who were discharged from the hospital, who needed ICU hospitalization, and who were deceased are summarized in Figure 4.



Abbreviation. ICU: Intensive care unit.

Fig. 4. The distribution of the outcomes of the groups expressed in percentages

The rate of ICU admission and mortality was lowest in subjects with normal renal functions. The number of deaths tended to increase in patients with eGFR<45 ml/min/1.73 m².

The demographic characteristics and laboratory parameters of dialysis patients and CKD patients not receiving dialysis are compared in Table 4.

Table 4

The comparison of laboratory data in dialysis and non-dialysis groups

Dialysis	No	Yes	P-value*
Number of patients	198	86	
Female/male	100/98	40/46	
Age (years) Min-Max(Median) Mean±SD	29-93(74) 72.02±12.72	19-94(67) 61.26±15.81	<0.001
Lymphocytes (/mm ³) Min-Max(Median) Mean±SD	200-4800(1100) 1155±620	300-3200(1000) 1149±666	0.94
CRP (mg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	2.90-463.00(54.20) 75.80±74.13	2.40-363.90(102.60) 112.04±89.81	0.001
Procalcitonin (µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	0.02-236.00(0.24) 3.35±22.37	0.07-27.88(1.46) 4.91±7.08	0.68
D-dimer (µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	170-30000(1415) 2762.41±4258.03	270-10210(1960) 2441.03±2014.30	0.52
Ferritin (µg/L) Min-Max(Median) Mean±SD	6.20-2000.00(244.00) 403.75±442.69	29.00-2000.00(794.45) 925.28±623.21	<0.001

Abbreviation. CRP, C-reactive protein

*T-test

The mean number of days of hospital stay in patients undergoing dialysis, compared to other CKD patients was 9.94 ± 8.30 and 9.43 ± 7.94 days, respectively. The difference was not statistically significant ($p=0.62$). Of 86 dialysis patients, 21 (24.4%) needed ICU admission and 11 (12.8%) died. In non-dialysis CKD patients, ICU admission and mortality rates were 25.3% ($n=50$) and 16.7% ($n=33$), respectively. The differences between dialysis and non-dialysis groups were not statistically significant ($p=0.88$ for ICU admission and $p=0.40$ for mortality).

Discussion. Our analyses reveal that the degree of renal function deterioration predicts poor outcomes in COVID-19. Biochemical data proposed to be associated with poor COVID-19 outcomes, namely, lymphopenia, elevated CRP, procalcitonin, D-dimer, and ferritin levels were found to be more pronounced in patients with CKD. One novel finding in our study is that all CKD patients do not share the same risk for COVID-19 outcomes. As the stage of CKD increases, the risk of ICU admission and in-hospital mortality due to COVID-19 increases. We claim that eGFR values account for risk stratification in COVID-19.

CKD has a well-defined link with adverse outcomes in COVID-19. Especially CKD patients who have progressed to kidney failure have an increased risk of death from many causes, including cardiovascular disease (CVD) and infections [14]. The Global Burden of Disease collaboration identified that worldwide, CKD is the most prevalent risk factor for severe COVID-19. A recent meta-analysis has confirmed that CKD is as-

sociated with an increased risk of COVID-19 infection [15]. CKD is an independent risk factor for in-hospital death and poor prognosis of SARS-CoV-2 infection [16]. In the study by Yang et al, CKD that does not require renal replacement therapy (RRT) was found to be an independent risk factor for in-hospital death and poor prognosis. Compared to COVID-19 cases without CKD, those with CKD not requiring RRT showed a higher incidence of in-hospital mortality. COVID-19 patients with CKD not undergoing dialysis had higher D-dimer and neutrophil counts, and lower lymphocyte and hemoglobin values. COVID-19 patients with CKD who did not require RRT were prone to neutrophilia at the time of hospitalization and worse clinical outcomes than those without CKD [17].

In some European reports, the mortality rate in hemodialysis patients diagnosed with COVID-19 has been reported to be as high as 30-40% [18,19]. In-hospital mortality in our dialysis patients was much lower (12.8%). In previous reports, it has been stated that patients receiving dialysis treatment were more vulnerable to SARS-CoV-2, and those who were infected may exhibit worse clinical characteristics than the general COVID-19-infected population. A study found that 2% of patients undergoing dialysis had laboratory-confirmed COVID-19 tests, which is much higher than that of the general population [2]. In light of our findings, despite the negative prognostic impact of CKD on mortality, dialysis does not appear to worsen the picture.

It has been presumed that individual risk for COVID-19 patients with kidney abnormalities seems to

be higher in men with advanced age and a worse coagulation profile than those with normal kidney function [20].

The degree of renal impairment is found to be associated with a worse prognosis. In a meta-analysis conducted by Henry et al., higher mortality rates were observed in advanced stages of CKD, namely stages 3-5 [21]. In the study of Gök et al, the risk factors for mortality were determined as CKD stage 3-5, male gender, diabetes mellitus, hypertension, and malignancy. In addition, the mortality rate of patients with CKD stage 3-5 was significantly higher than that of patients with CKD stage 1-2 [22].

Williamson et al recently published that advanced CKD (stages 4 and 5), was among the conditions conveying the highest risk of death and notably higher than that conferred by all other factors. According to the analysis, dialysis and CKD represented two comorbidities associated with the highest risk of death from COVID-19 [9]. Results from the ERA-EDTA Registry further support the high mortality due to COVID-19 in dialysis patients. The 28-day mortality was 20.0% in 3285 patients receiving dialysis [23].

There are some limitations of our study. First, the follow-up period is limited to the duration of hospital

stay, therefore long-term outcomes and mortality can not be expressed. Another fact is that the early stages of CKD, namely G1 and G2 were not included in the analyses. Only hospitalized patients have been recruited in the study, in other words, a more severe patient population has been involved. This study does not reflect data from patients who received outpatient treatment.

Conclusions. Physicians should be engaged in close monitoring of CKD patients with COVID-19, for timely detection of signs of disease progression. The presence and degree of CKD should be regarded as an important factor in risk prediction for COVID-19. Late-stage CKD patients hospitalized with COVID-19 require more awareness and close follow-up to reduce ICU admission and mortality rates. We recommend that COVID-19 patients with CKD should be managed closely to prevent severe disease and death.

Conflict of interest. There is no conflict of interest to declare.

Funding source. No funding has been received.

Author contributions.

E. Parmaksız: Data collection and analysis;

E. T. Parmaksız: The study design, writing.

References

1. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e238–e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
2. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, Liu J, Dong JW, Chen WL, Wang XH, Luo D, Shi M, Miao XP, Zhang C. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31:1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Huang I, Pranata R. Lymphopenia and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
5. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10. doi:10.1002/rmv.2146.
6. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23618. doi: 10.1002/jcla.23618.
7. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* [Internet]. 2013; 3: 1–150. [cited 2021 April 08]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
9. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
10. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8: e1003–e1017. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
11. Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* (2011); 2013;3:19 –62. doi: 10.1038/kisup.2012.64.

12. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 150:604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
13. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ. Republic of Turkey, Ministry of Health. [Internet]. [cited 2021 April 08]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>.
14. *Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al.* Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.* 2014; 383:1831–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6.
15. *Brandon MH, Giuseppe L.* Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease (COVID-19) infection. *Int. Urol. Nephrol.* 2020 Jun;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9.
16. *Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, Wang F.* Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research* 2020; 2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961.
17. *Yang D, Xiao Y, Chen J, Chen Y, Luo P, Liu Q, et al.* COVID-19 and chronic renal disease: clinical characteristics and prognosis. *QJM.* 2020 Nov 1;113(11):799–805. doi: 10.1093/qjmed/hcaa258.
18. *Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, et al.* COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain. *Kidney Int.* 2020; 98:27–34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
19. *Scarpioni R, Manini A, Valsania T, De Amicis S, Albertazzi V, Melfa L, et al.* Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale “Guglielmo da Saliceto” in Piacenza. *G Ital Nefrol.* [Internet]. 2020; 37:2020-vol2. [cited 2021 April 08]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281756/>.
20. *Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
21. *Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
22. *Gok M, Cetinkaya H, Kandemir T, Karahan E, Tuncer İB, Bukrek C, Sahin G.* Chronic kidney disease predicts poor outcomes of COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(9):1891–1898. Jan 4:1–8. doi:10.1007/s11255-020-02758-7.
23. *Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al.* Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1540–1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.



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

Meral Mese¹, Nurhan Seyahi², Tugba Cebioglu³, SerapYadigar¹

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.06

Psychosocial outcome following kidney donation: A single-center experience

¹Dr. Lutfi Kirdar Kartal City Hospital, Department of Nephrology, Istanbul, Turkey

²Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

³Dr. Lutfi Kirdar Kartal City Hospital, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

Citation:

Mese M, Seyahi N, Cebioglu T, Yadigar S. Psychosocial outcome following kidney donation: A single-center experience. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78): 54-60. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.06.

Abstract. Previous studies have reported wide ranges in the prevalence of post-donation anxiety, depression, and regret in living kidney donors (LKDs), with uncertain risk factors. We performed a cross-sectional study on the psychological status of former kidney donors. We aimed to determine the psychological characteristics of kidney donors compared to healthy controls.

Methods. Various tests were applied to 92 living kidney donors and a control group with similar characteristics. Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Positive and Negative Affect Scale (PANAS) World Health Organization Quality of Life Scale Short Form (WHOQOL-BREF) forms used to collect data on the psychological status and quality of life (QL) of the donors.

Results. Donors had a higher General QL score ($p=0.020$). There were no significant differences between donors and control groups in terms of depression, anxiety, mood, Physical QL, Psychological QL and Environment QL scale. Female donors had higher trait anxiety compared to male donors ($p=0.027$). Level of State Anxiety, Positive Affect, Social Relations QL, and Environment QL was higher in females. There were no statistically significant differences between female and male donors. Positive affect scores ($\beta = -0.221$ (-0.403 – -0.040)) and Psychological QL ($\beta = -0.131$ (-0.250 -0.011)) were associated with lower depression scores, while negative affect scores associated with higher depression scores ($\beta=0.201$ (0.022 -0.381)).

Conclusions. As the psychological status of former kidney donors was no worse than controls, carefully selected donors may not be associated with the psychological burden.

Keywords: kidney transplantation, living donors, quality of life, anxiety, depression.

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

© M. Mese, N. Seyahi, T. Cebioglu, S. Yadigar, 2023. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Meral Mesem: mesemeral@gmail.com

Article history:

Received March 08, 2023,

Received in revised form
May 18, 2023

Accepted May 18, 2023



© Месе М., Сейяхі Н., Чебіоглу Т., Ядігар С., 2023

УДК: 616.61-089.843:159.9.072

Мерал Месе¹, Нурхан Сейяхі², Тугба Чебіоглу³, Серап Ядігар¹

Психосоціальні наслідки донорства нирки: досвід одного центру

¹Міська лікарня доктора Лютфі Кирдар Картал, відділення нефрології, Стамбул, Туреччина

²Стамбульський університет-Черрагпаша, медичний факультет Черрагпаша, кафедра внутрішньої медицини, Стамбул, Туреччина

³Міська лікарня доктора Лютфі Кирдар Картал, відділення психіатрії, Стамбул, Туреччина

Резюме. Попередні дослідження свідчать про широкий діапазон поширеності тривоги, депресії та розкаяння після у живих донорів нирки (ЖДН) з невизначеними факторами ризику. Ми провели обсерваційне поперечне дослідження психологічного стану колишніх донорів нирок з метою визначити їх психологічну характеристику у порівнянні зі здоровою контрольною групою.

Методи. Різні тести були застосовані до 92 живих донорів нирок та контрольної групи зі схожими характеристиками. Інвентар депресії Бека (BDI), Інвентар стану-особистісної тривоги (STAI) Шкала позитивного та негативного афекту (PANAS) Коротка форма шкали якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHOQOL-BREF) використовувалися для збору даних про психологічний стан та якість життя (ЯЖ) донорів.

Результати. У донорів був вищий загальний показник ЯЖ ($p=0.020$). Між донорами та контрольними групами не було значних відмінностей з точки зору депресії, тривоги, настрою, фізичної ЯЖ, психологічної ЯЖ та шкали ЯЖ середовища. Жінки-донори мали вищий рівень тривожності в порівнянні з чоловіками-донорами ($p=0.027$). Рівень стану тривоги, позитивного ефекту, ЯЖ соціальних відносин та ЯЖ середовища був вищим у жінок. Між жінками-донорами та чоловіками-донорами не було статистично значимих відмінностей. Позитивні показники афекту ($\beta = -0.221 (-0.403 - -0.040)$) та психологічної ЯЖ ($\beta = -0.131 (-0.250 -0.011)$) були пов'язані з нижчими показниками депресії, тоді як негативні показники афекту були пов'язані з вищими показниками депресії ($\beta=0.201 (0.022 -0.381)$).

Висновки. Оскільки психологічний стан колишніх донорів нирок не гірший, ніж у контрольних груп, уважно відібрані донори можуть не мати психологічного навантаження.

Ключові слова: пересадка нирки, живі донори, якість життя, тривога, депресія.

Introduction. Kidney transplantation is the best form of replacement therapy. Additionally, living kidney transplantation is associated with better graft survival [1, 2]. There are many international and local guidelines for the management of living donor selection [3] Even in carefully selected donors, there is a risk for adverse psychological outcomes, living kidney donation is a multi-layered and complex issue, and there are contradictory results regarding the psychological effects of living donation [4]. In some prospective studies, adverse psychosocial outcomes and increased depression and anxiety were reported after donation [5-10]. On the other hand, generally, descriptive studies found that donors show higher physical, psychological and social well-being than controls [11-13].

We hypothesize that country baseline socio-cultural factors might also be responsible for the observed discrepancies. Turkey is among the countries with the most living donor transplants per million population [14], However, psychological outcomes are not widely

studied. Recently, a study without a control group was conducted in Turkey and it was determined that living kidney donation did not have a negative effect on the life satisfaction and mood of the donors and it is a safe procedure [15].

The aim of our study is to determine the psychological state and well-being of living kidney donors, to evaluate their interactions and relationships with their subjective evaluations, and to determine the need for psychological support in the follow-up of living donors before and after transplantation, by comparing them with healthy controls. Therefore we conducted a study to examine the psychological status of living kidney donors and age- and sex-matched control group.

Material and Methods. We performed a cross-sectional study to collect data on the psychological status of former kidney donors who had transplantation operation in our hospital. Between January 2004 and August 2020, a total of 257 living donor nephrectomy was performed in our transplantation center. We collected the contact information of former donors from the recipients who were under follow-up. We made phone calls to invite former donors to participate in our study. We cannot make contact with 122 donors, 92 of the remaining 135 donors accepted to participate in our study. We also composed a control group of subjects who were willing to fill out the questionnaires. Control subjects were mainly hospital workers and their relatives.

Meral Mese
mesemeral@gmail.com

Data collection. All patients were evaluated by the psychologist using a standard form to collect data on the sociodemographic characteristics and clinical characteristics of the participants. In this form, gender, age, marital status, education, employment status, financial status, hereditary, mental, chronic disease, physical disability and treatment information, information on hereditary-chronic diseases, physical disability information of first-degree relatives, alcohol, smoking, and substance use were questioned. Chronic disease was defined as the presence of hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease.

Additionally, we used four different forms to collect data on the psychological status and quality of life of the donors.

Beck Depression Inventory (BDI). We used the validated Turkish version of the 21-item scale developed by Beck (1961) to measure the symptoms of depression in adults [16]. The 21-item scale includes different verbal expressions in the options “a”, “b”, “c” and “d”. These items get “0”, “1”, “2” and “3” points respectively. The lowest score obtained from the scale is 0, and the highest score is 63. The cut-off score is set at 17.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI). On this scale, there are 40 expressions that individuals can use in expressing their feelings [17]. The first twenty of these measures the level of anxiety about the situation, and the second twenty measures trait anxiety. We used the validated Turkish version of this form and detailed calculations related to this scale is described elsewhere [18].

A Positive and Negative Affect Scale (PANAS). PANAS is an inventory of 20 questions developed by Watson, Clark, and Tellegen that measures positive and negative moods. Watson D, Clark A L ve Tellegen A (1988) [19]. The Turkish validity and reliability study was conducted by Gençöz. Gençöz T (2000) [20]. Ten questions of the scale measure Positive Emotion (PD) and ten questions measure Negative Affect (ND) sub-dimensions.

World Health Organization Quality of Life Scale Short Form (WHOQOL-BREF). It is a scale developed by the World Health Organization (WHO). Turkish validity and reliability were assessed by Eseretal. [21]. The short form (WHOQOL- 27) consists of 26 questions and includes 4 sub-dimensions. These sub-dimensions measure the physical, psychological, social, and environmental quality of life. Each sub-dimension independently expresses the quality of life in its area. After the domain scores are calculated between 4-20, the percentage equivalents of these scores are determined and a high percentage value indicates a high quality of life [22].

Ethics. Ethics committee approval for the study was obtained from the ethical review board of Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent for the study.

Statistical Analysis. Descriptive data were presented as mean and \pm standard deviation (SD) and median and interquartile range (IQR) for the continuous variables and frequency and percentages (%) for the categorical variables. Continuous variables were evaluated for normality distribution using the Shapiro-Wilk test. Groups were compared using the independent sample t-test for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables.

Categorical variables were compared by using Chi-Square or Fisher's Exact test for proportion. Univariate and multivariate regression analyses were applied to determine the association between Beck's depression and independent factors. Factors which significantly associated with Beck's depression in univariate analysis were included in multivariate analysis. All significance tests were 2-tailed, and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. All statistical analyses were performed by SPSS software version 21 (Chicago, IL).

Results. Demographic and clinical data. The demographic and clinical characteristics of the study groups are shown in Table 1.

Table 1

Demographic and socioeconomic characteristics of the study participants

	Donors (n = 92)	Control (n = 52)	P-value
Gender			
Male, n(%)	34(37)	20(38,5)	0.860
Female, n(%)	58(63,0)	32(61.5)	
Age, years	53,4 \pm 11,6	51,8 \pm 5,9	0.291
Educational level			
illiterate	19(20.7)	2(3.8)	0.038
Primary school	59(64.1)	57(71.2)	
Secondary-high school	14(15.2)	13(25.0)	

Continuation of Table 1

	Donors (n = 92)	Control (n = 52)	P-value
Martial status			
Single	2(2.2)	4(7.7)	0.264
Married	84(91.3)	44(84.6)	
Widow	6(6.5)	4(7.7)	
Relationship with the recipient			
Spouse	38	NA	NA
Child	33	NA	NA
Parent	5	NA	NA
Sibling	11		
Other	5		

Participants' mean age was 53.4 years (range 27 to 80 years) with 58 women(63%) and 34 men(37%) Similar to the kidney donors, participants of the control group were generally female and middle-aged. Thirty-eight (41.3%) donors were spouses; 33 (35.9%) were sons or daughters, 16(17.39%) were parents or siblings and the remaining 5 (5,43%) donors were other relatives. They had low education and they were generally married. The mean duration following transplantation was 78.0 ± 41.1 months.

At the time of the psychological evaluation, twenty-eight (30.4%) of the donors had a chronic disease, while the remaining 64 (69.6%) were physically healthy. None of the participants developed major surgical complications after donor nephrectomy.

Psychological status and quality of life. A comparison of donors with controls regarding the psychological status and quality of life was shown in Table 2.

Table 2

Results of t-tests and descriptive statistics of depression, anxiety, emotions and life quality by "donors and control group"

	Donors (n = 92)	Control (n = 52)	P-value
Beck Depression	6.0 (2.0-12.8)	7.5 (2.0-14.0)	0.433
State Anxiety	43.0 (38.0-48.8)	42.0 (39.3-48.0)	0.947
Trait Anxiety	47.63 \pm 7.93	45.85 \pm 6.04	0.154
Positive Mood	34.0 (27.0-39.0)	34.5 (27.3-40.0)	0.228
Negative Mood	16.5 (13.0-24.0)	19.0 (13.3-25.8)	0.451
QL General	63.0 (50.0-75.0)	62.5 (50.0-68.1)	0.020
QL Physical	71.0 (54.0-86.0)	71.4 (57.1-82.1)	0.697
QL Psychological	69.0 (54.0-82.0)	66.6 (50.0-82.0)	0.502
QL Social Relations	71.0 (50.0-83.0)	75.0 (50.0-83.3)	0.884
QL Environment	66.0 (53.0-78.0)	64.1 (53.17-6.0)	0.840

Values are presented as mean \pm SD and median with Interquartile range(IQR).

According to psychological evaluation tools, donors had a higher General Quality of Life score compared to that of the control group ($p=0.020$). Additionally, there were no significant differences between donors and control groups in terms of depression, anxiety, mood, physical quality of life, psychological quality of life and environmental quality of life scale.

Gender effect. There is a well-documented difference between genders regarding the psychological status [23] Therefore we compared the psychological status of kidney donors following stratification by gender (Table 3).

Table 3

Results of t-tests and descriptive statistics of depression, anxiety, mood, and quality of life (QL) by donors' gender

	Male (n = 34)	Female (n = 58)	P-value
Beck Depression	7.8 (1.7-14.7)	7.0 (2.0-12.0)	0.324
State Anxiety	41.0 (37.7-47.0)	45.5 (39.5-49.0)	0.090
Trait Anxiety	45.26±7.82	49.07±7.71	0.027
Positive Mood	30.82±8.49	33.90±8.04	0.086
Negative Mood	17.0 (13.0-20.3)	16.0 (13.8-28.0)	0.383
QL General	69.0 (50.0-75.0)	63.0 (50.0-75.0)	0.532
QL Physical	73.0 (54.0-86.8)	71.0 (54.0-83.0)	0.709
QL Psychological	71.26±16.24	66.93±18.35	0.257
QL Social Relations	67.0 (48.0-83.0)	75.0 (50.0-83.0)	0.375
QL Environment	60.41±16.46	67.71±17.87	0.055

***Values are presented as mean±SD and median with Interquartile range(IQR).*

We found that female donors had higher trait anxiety compared to male donors ($p=0.027$). Level of state anxiety, positive mood, social relations quality of life, and environment quality of life was higher in females, however, there were no statistically significant differences between female and male donors.

Determinants of depression. We used univariate analysis to determine the relationship between depression and all study parameters that were listed in Table 4. Then, we used variables that were significantly associated with depression in univariate analysis to construct a multivariate model.

Table 4

The relationship between depression and all study parameters

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Beta	P-value	Beta	P-value
State Anxiety	0.249 (0.023-0.476)	0.031	0.182 (-0.002-0.365)	0.053
Trait Anxiety	0.326 (0.098-0.554)	0.006	0.112 (-0.078-0.301)	0.246
Positive Mood	-0.422 (-0.631- -0.212)	0.000	-0.221 (-0.403- -0.040)	0.017
Negative Mood	0.530 (0.333-0.728)	0.000	0.201 (0.022-0.381)	0.029
QL General	-0.266 (-0.342- -0.190)	0.000	-0.086 (-0.175-0.003)	0.057
QL Physical	-0.276 (-0.359- -0.192)	0.000	-0.046 (-0.145-0.053)	0.360
QL Psychological	-0.346 (-0.425- -0.267)	0.000	-0.131 (-0.250- -0.011)	0.032
QL Social Relations	-0.236 (-0.309- -0.164)	0.000	-0.069 (-0.150-0.013)	0.098
QL Environment	-0.218 (-0.425- -0.267)	0.000	0.057 (-0.037-0.151)	0.228
Chronic disease	4.509 (0.539-8.479)	0.026	0.313 (-2.596-3.223)	0.831

Positive mood scores ($\beta = -0.221 (-0.403 - -0.040)$) and psychological quality of life ($\beta = -0.131 (-0.250 - -0.011)$) were associated with lower depression scores, while negative mood scores associated with higher depression scores ($\beta = 0.201(0.022-0.381)$).

Discussion. We found that former kidney donors had similar psychological characteristics compared to age- and sex-matched healthy controls. The psychologi-

cal status of former kidney donors was evaluated in different studies. Holscher et al. used the PHQ-2 scale in order to assess the incidence of depression among 825 donors [10]. Siblings of the recipients constituted 21.1% of the participants, spouses or partners -20.1%, friends accounted for 14.2%, and 12.2% of the participants were recipients' parents. The study demonstrated that approximately 4.2% of donors showed depressive symptoms.

The occurrence of these symptoms was related to living without a partner and low education level compared to subjects with positive PHQ-2screen [10]. Sommerer et al. used the PHQ-9 questionnaire in a group of 295 donors. The majority were the recipient's parents (146 people), followed by their partners/spouses (93 people) and siblings (47 people). In 7.4% of donors, post-transplant depressive symptoms were detected, among which 5.4% were of mild severity, 1.4% of moderate severity, and 0.6% were severe [24].

Similar to our findings Wiedebusch et al. examined a group of 131 donors using HADS and demonstrated a slightly lower rate of donor depression compared to the healthy population. In that study, unmarried donors showed a higher propensity to develop a depressive disorder than married donors. There was no significant difference in terms of sex [25]. Another study also shows similar findings to our data; according to the study of Chen et al, the rate of depressive symptoms in the general population was similar to that observed in the parents [26]. Additionally, In the study conducted on 84 donors, Zhao et al. used BDI and demonstrated the occurrence of depressive symptoms in 7.1% of the participants after transplantation, but no major depressive disorders after the donation was observed [27].

A gender-based difference regarding psychological status is defined in various study groups [28]. The study by Lopes, et al. study was conducted on donor and recipient pairs (45 donors and 35 recipients); that study showed that the rate of depression was higher among female and unmarried patients [9]. Kidney transplantation is a very burdensome therapeutic process for both the donor and the recipient. For a patient receiving the kidney, it is often a life-saving operation. However, for the living donor, it is a selfless act, but also a decision potentially endangering their own health. The increasing number of treatments in which kidneys from living donors are used has resulted in the need to take a more detailed look at the factors affecting the mental health of this group.

References:

1. Wadström JO, Zur-Mühlen BE, Lennerling AN, Westman KE, Wennberg LA, Fehrman Ekholm IN. Living Anonymous Renal Donors Do Not Regret: Intermediate and Long-Term Follow-Up with a Focus on Motives and Psychosocial Outcomes. *Ann Transplant.* 2019;24:234-241. doi:10.12659/AOT.913827.
2. Kanellis JO, CARI: The CARI guidelines. Justification for living donor kidney transplantation. *Nephrology (Carlton),* 2010;15(Suppl.1):72–79. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01212.x.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation. 2017;101(8SSuppl1):S1-S109. doi:10.1097/TP.0000000000001769.
4. Virzi AL, Signorelli MS, Veroux MA, Giammarresi GA, Maugeri SA, Nicoletti AL, Veroux PI. Depression and Quality of Life in Living Related Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(6):1791-3. doi:10.1016/j.transproceed.2007.05.011.
5. Jowsey SG, Jacobs CH, Gross CR, Hong BA, Messersmith EE, Gillespie BW, et al. Emotional well-being of living kidney donors: findings from the RELIVE study. *Am J Transplant.* 2014;14(11):2535-44. doi:10.1111/ajt.12906.
6. Kroencke SY, Fischer LU, Nashan BJ, Herich LE, Schulz KA. A prospective study on living related kidney donors' quality of life in the first year: choosing appropriate reference data. *Clin Transplant.* 2012;26(4):E418-27. doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01691.x.

The results of the few studies carried out so far are surprisingly ambiguous. Nevertheless, usually, they show an improvement in the results of patients donating and receiving organs in terms of reducing anxiety and depression as well as increasing the quality of life in the post-transplant period, compared to the time before surgery. The type of emotional donor-recipient relationship requires further exploration, especially in the context of its evolution after the transplant.

Our results should be interpreted by taking the following limitation into account. Retrospective design is the major limitation of our study. We did not have a pre-donation psychological evaluation therefore it is hard to assess causality. We did not perform a formal power analysis however we tried to recruit all the patients that we can reach. We cannot contact a large proportion of our former donors and we cannot rule out survival ship bias. Finally, we selected donors of the recipients who were on regular follow-up with functional graph therefore our results might not be interpolated to the donors of the recipients who had graft failure.

Conclusions. In conclusion, the psychological status of former kidney donors was not worse than that of the age- and sex-matched controls. Living kidney donation might not be associated with psychological burden in carefully selected donors.

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

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

The authors' contributions.

M. Mesem: Data collection and analysis, the manuscript writing, and final editing;

N. Seyahi: Data collection and analysis, the manuscript writing;

T. Cebioglu: Data collection;

S. Yadigar: A literature analysis.

All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript writing. All authors approved the final version of the manuscript.

7. *Lentine KR, Schnitzler MA, Xiao HU, Axelrod DA, Davis CO, McCabe ME, et al.* Depression diagnoses after living kidney donation: linking U.S. registry data and administrative claims. *Transplantation*. 2012;94(1):77-83. doi:10.1097/TP.0b013e318253f1bc.
8. *Perez-San-Gregorio MA, Fernandez-Jimenez ED, Luque-Budia AS, Martin-Rodriguez AG.* Anxiety and concerns in Spanish living kidney donor candidates. *Int J Psychiatry Med*. 2015;50(2):163-77. doi:10.1177/0091217415605031.
9. *Lopes AL, Frade IC, Teixeira LA, Oliveira CL, Almeida MO, Dias LE, et al.* Depression and anxiety in living kidney donation: evaluation of donors and recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(1):131-6. doi:10.1016/j.transproceed.2010.12.028.
10. *Holscher CO, Leanza JO, Thomas AL, Waldram MA, Haugen CH, Jackson KR, et al.* Anxiety, depression, and regret of donation in living kidney donors. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):218. doi:10.1186/s12882-018-1024-0.
11. *Massey EK, Kranenburg LW, Zuidema WC, Hak GO, Erdman RA, Hilhorst ML, et al.* Encouraging psychological outcomes after altruistic donation to a stranger. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1445-52. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03115.x.
12. *Ishizaki MO, Kaibori MA, Matsui KO, Kwon AH.* Change in donor quality of life after living donor liver transplantation surgery: A single-institution experience. *Transplant Proc*. 2012;44 (2):344-6. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.026.
13. *Simpson MA, Kendrick JU, Verbese JE, Morin DS, Dew MA, Trabucco AG, et al.* Ambivalence in living liver donors. *Liver Transpl*. 2011;17(10):1226-33. doi:10.1002/lt.22342.
14. *Lucy Diane Horvat, Salimah Z Shariff, Amit X Garg.* Global trends in the rates of living kidney donation. *Kidney Int* 2009;75(10):1088-98. doi:10.1038/ki.2009.20.
15. *Oguten EV, Barlas IL, Akin EM.* Mental Distress Symptoms and Life Satisfaction Among Living Kidney Donors: Frequency and Association With Subjective Evaluations. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2232-2236. doi:10.1016/j.transproceed.2019.01.154.
16. *Beck A.T.* An Inventory for Measuring Depression. *Archives of general psychiatry*. 1961;4, 561- 571.
17. *Spielberger CD, Gorsuch RC, Lushene RE.* Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. California: Consulting Psychologists Press. 1970.
18. *Öner N. ve Le Compte A.* *Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1985. S. 3-5. (In Turkish).
19. *Watson D, Clark LA, Tellegen A.* Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1988;54:1063-1070. doi:10.1037/0022-3514.54.6.1063.
20. *Pozitif ve Negatif Duygu Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması (Positive and Negative Affect Schedule: A Study of Validity and Reliability)*. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2000;15(46):19- 28. (In Turkish).
21. *Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser S, Elbi H, Göker E.* The measure of the quality of life WHOQOL-100 and WHOQOL- Bref. (3PDergisi 1999;7(2Suppl.):5-13. (In Turkish).
22. *Aydemir Ö, Köroğlu E.* *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. (In Turkish).
23. *Theofilou PA.* Depression and anxiety in patients with chronic renal failure: the effect of sociodemographic characteristics. *Int J Nephrol*. 2011;2011:514070. doi: 10.4061/2011/514070.
24. *Sommerer CL, Feuerstein DO, Dikow RA, Rauch GE, Hartmann ME, Schaier MA, et al.* Psychosocial and physical outcome following kidney donation- a retrospective analysis. *Transpl Int*. 2015;28(4):416-28. doi:10.1111/tri.12509.
25. *Wiedebusch SI, Reiermann ST, Steinke CL, Muthny FA, Pavenstaedt HJ, Schoene-Seifert BE, et al.* Quality of life, coping, and mental health status after living kidney donation. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1483-8. doi:10.1016/j.transproceed.2009.02.102.
26. *Chen PI, Luo QI, Peng LO.* Anxiety and decreased social support underline poorer quality of life of parent living kidney donors. *Asia Pac Psychiatry*. 2015;7(2):197-205. doi:10.1111/appy.12087.
27. *Zhao WE, Zeng LI, Zhu YO, Wang LI, Zhou ME, Han SH, et al.* Psychosocial evaluation of Chinese living related kidney donors. *Clin Transplant*. 2010;24(6):766-71. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01196.x.
28. *Vishnevsky T, Cann A, Calhoun LG, Tedeschi RG, Demakis GJ.* Gender differences in self-reported posttraumatic growth: A meta-analysis. *Psychol Women Q*. 2010;34(1):110-120. doi: 10.1111/j.1471-6402.2009.01546.x.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

N. Stepanova, V. Driianska, L. Korol, L. Snisar, S. Savchenko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.07

Pre-existing serum indoxyl sulfate and COVID-19 outcomes in patients undergoing hemodialysis: A retrospective cohort study

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

Citation:

N. Stepanova, V. Driianska, L. Korol, L. Snisar, S. Savchenko. Pre-existing serum indoxyl sulfate and COVID-19 outcomes in patients undergoing hemodialysis: A retrospective cohort study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2023;2(78):61-68. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.07.

Abstract. *Patients undergoing hemodialysis (HD) are at increased risk of severe complications from COVID-19 due to compromised immune function and comorbidities. This retrospective study aimed to investigate the association between pre-existing serum indoxyl sulfate (IS) concentrations and COVID-19 outcomes in HD patients.*

Methods. *Data on pre-existing IS and proinflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) were extracted from an existing patient database. The patients were followed up for 1.5 years and compared according to median serum IS concentration: low-IS (< 22.2 μg/mL) and high-IS (≥ 22.2 μg/mL) groups. The primary outcomes focused on assessing the risk and severity of COVID-19 infection.*

Results. *A total of 56 patients aged 62 (56-67) years with a dialysis vintage of 37.5 (30-168) months were included in the analysis. Serum levels of IS were significantly correlated with Kt/V values ($p = 0.043$), arterial hypertension ($p = 0.001$), IL-6 ($p = 0.023$), MCP-1 ($p = 0.023$), and TNF-α ($p = 0.033$) concentrations. Elevated serum IS levels were significantly associated with an increased risk of COVID-19 infection ($p < 0.0001$) and a higher likelihood of hospitalization ($p = 0.03$). Patients with higher IS levels exhibited more severe lung involvement ($p < 0.0001$) and a greater need for respiratory support ($p = 0.004$). A serum IS concentration of 21.5 μg/mL was the optimal threshold for predicting COVID-19 infection in HD patients (sensitivity of 83.4% and specificity of 92.3%, $p < 0.0001$).*

Conclusion: *Our study highlights the detrimental impact of serum IS on COVID-19 infection and its clinical outcomes in patients undergoing HD. Further research is warranted to elucidate the underlying mechanisms and explore potential therapeutic strategies targeting IS in this population.*

Keywords: *hemodialysis, COVID-19, indoxyl sulfate, risk, hospitalization, cytokines.*

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

© N. Stepanova, V. Driianska, L. Korol, L. Snisar, S. Savchenko, 2023.
All rights reserved.

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



Article history:

Received April 22, 2023

Received in revised form

May 18, 2023

Accepted May 20, 2023

© Степанова Н., Дріянська В., Король Л., Снісар Л., Савченко С., 2023.

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

Н. Степанова, В. Дріянська, Л. Король, Л. Снісар, С. Савченко

Передінфекційна концентрація індоксил сульфату та наслідки COVID-19 у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу: ретроспективне когортне дослідження

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

Резюме. Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) належать до групи високого ризику важких ускладнень COVID-19. Це ретроспективне дослідження мало на меті вивчити взаємозв'язок між передінфекційною концентрацією індоксилу сульфату (ІС) сироватки та клінічними наслідками COVID-19 у ГД пацієнтів.

Методи. Дані щодо передінфекційної концентрації ІС та прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (МХП-1) та фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), були вилучені з наявної бази даних пацієнтів. Період спостереження склав 1,5 роки; аналіз проводили відповідно до медіанних значень концентрації ІС (< 22,2 мкг/мл та \geq 22,2 мкг/мл). Основні результати спрямовувались на оцінку ризику та важкості інфікування COVID-19.

Результати. До аналізу включено 56 ГД пацієнтів у віці 62 (56-67) років з тривалістю діалітичного лікування 37,5 (30-168) місяців. Концентрація ІС в сироватці мала статистично значущий кореляційний зв'язок з Кт/V ($p = 0,043$), артеріальною гіпертензією ($p = 0,001$), ІЛ-6 ($p = 0,023$), МХП-1 ($p = 0,023$), та ФНП- α ($p = 0,033$). Підвищені рівні ІС (\geq 22,2 мкг/мл) були асоційовані зі збільшеним ризиком інфікування COVID-19 ($p < 0,0001$) та імовірністю госпіталізації ($p = 0,03$). Висока концентрація ІС асоціювалась з важким ураженням легень ($p < 0,0001$) та потребою у кисневій підтримці ($p = 0,004$). Концентрація ІС сироватки 21,5 мкг/мл може бути предиктором інфікування COVID-19 у ГД пацієнтів (чутливість 83,4% та специфічність 92,3%, $p < 0,0001$).

Висновки. Наше дослідження підкреслює негативний вплив ІС сироватки на ризик інфікування та клінічні наслідки COVID-19. Подальші дослідження необхідні для визначення основних механізмів та потенційних терапевтичних стратегій, спрямованих на ІС у цій популяції хворих.

Ключові слова: гемодіаліз, COVID-19, індоксил сульфат, ризик, госпіталізація, цитокіни.

Introduction. The COVID-19 pandemic has caused significant morbidity and mortality worldwide, with certain populations experiencing higher susceptibility and worse outcomes [1, 2]. Patients with pre-existing chronic conditions, such as chronic kidney disease (CKD) requiring hemodialysis (HD), have been identified as particularly vulnerable to severe COVID-19 infection and its complications [2, 3].

Chronic inflammation is a systemic inflammatory state that arises from persistent immune system activation, often triggered by long-term infections, autoimmune diseases, or metabolic dysregulation [4]. In patients with CKD, chronic inflammation is a prevalent and well-documented condition driven by factors such as the accumulation of uremic toxins, altered gut microbiota, oxidative stress, and dysregulated immune responses [5–7]. These inflammatory processes have been associated with accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular and all-cause mortality risk in patients undergoing HD [7–9].

Indoxyl sulfate (IS), a uremic toxin generated by gut microbiota from dietary tryptophan, has emerged

as a potential key mediator of chronic inflammation in CKD [10]. It has been shown to activate inflammatory pathways and promote oxidative stress, contributing to the systemic inflammation observed in patients treated with maintenance HD [10–13]. Elevated levels of IS have been associated with various adverse outcomes in CKD, including cardiovascular disease and mortality [14, 15]. However, the interplay between IS concentrations and COVID-19 outcomes in patients undergoing HD has never been studied.

We hypothesized that pre-existing high concentrations of IS may promote inflammatory response and influence the severity of COVID-19 infection and its associated outcomes in this patient population. Understanding the impact of this uremic toxin on COVID-19 outcomes in patients undergoing HD could provide valuable insights into risk stratification, clinical management, and potential interventions.

Therefore, the present study aimed to retrospectively explore the relationship between pre-existing serum concentrations of IS and proinflammatory markers and COVID-19 outcomes in patients undergoing HD.

Patients and Methods. This study was conducted as part of an ongoing project titled “Mechanisms of Development and Therapeutic Targets of Post-COVID Syndrome in Dialysis Patients” (National Study Registration Number 0122U000144) at the State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine” in Kyiv, Ukraine. The

Наталя Степанова
nmstep@ukr.net

study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and took place between November 2021 and May 2022. The study protocol (protocol number: 2-2021, dated April 6, 2021) was approved by the Institute's Ethics Committee.

Study cohort and outcomes. The research employed a retrospective design utilizing an existing patient database initially established for a separate scientific project. From this database, relevant data on IS and cytokines were extracted and analyzed exclusively for this study.

Inclusion criteria for participants encompassed patients undergoing maintenance HD for at least 3 months before enrollment, the availability of data on IS and cytokine levels measured at the same time point prior to the COVID-19 pandemic in the patient's database, and a clinically stable condition with an adequate-

ly functioning arteriovenous fistula and Kt/V (dialysis adequacy) ≥ 1.2 . Additionally, patients infected with COVID-19 needed to have a documented diagnosis of the disease.

Exclusion criteria involved patients with missing or incomplete data, patients who underwent kidney transplantation or transitioned from peritoneal dialysis to HD, and patients with significant conditions that may confound the analysis of COVID-19 outcomes (such as diabetes mellitus, a history of cardiovascular events, immunosuppressive treatment, systemic or malignant diseases, or acute inflammatory processes).

The primary outcomes of interest centered on assessing the severity of COVID-19 infection and examining the incidence of hospitalizations and mortality associated with the disease (Fig. 1).

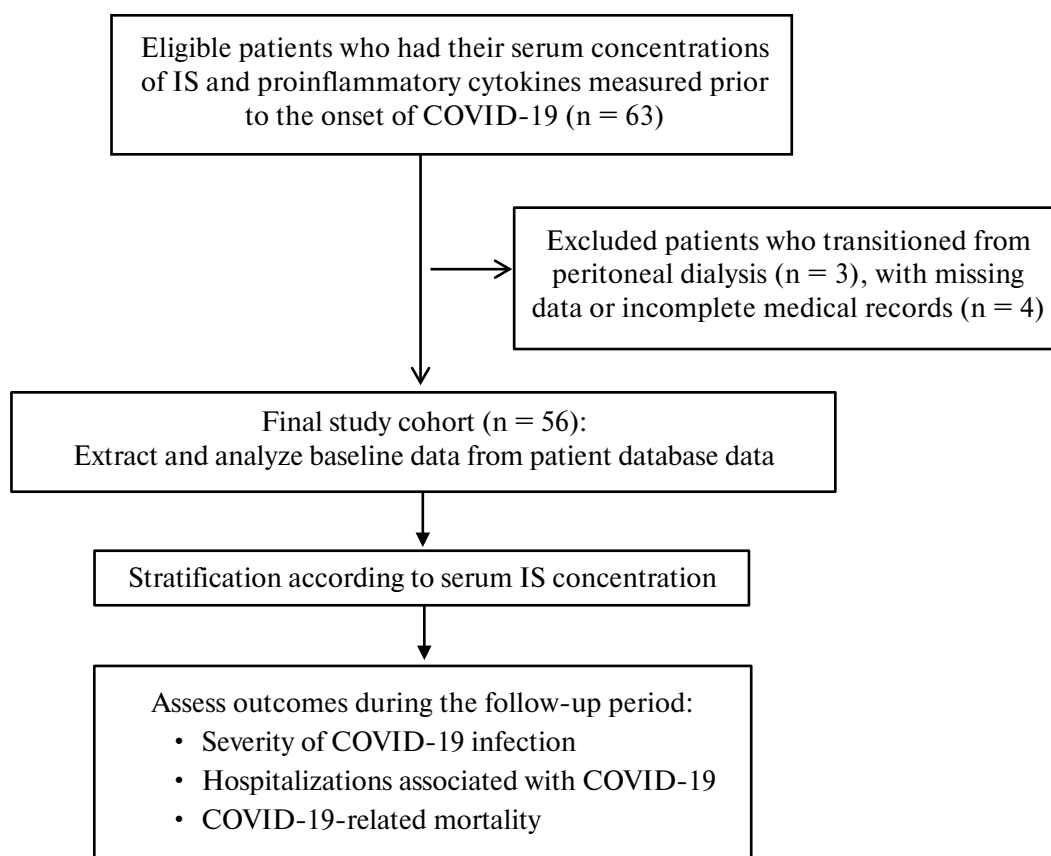


Fig. 1. Flow chart diagram of the study design.

The follow-up period was 1.5 years (18 months) after the initial diagnosis of COVID-19. The study endpoint was defined as reaching the end of the follow-up period, experiencing mortality or encountering a loss to a follow-up event. The data collection concluded on December 31, 2021, serving as the designated cutoff date for the study.

Data collection. The data collection process involved retrieving specific variables of interest, including patient demographics, laboratory results, and COVID-19 experience and outcomes. These variables included sex, age, duration of HD treatment, body

mass index (BMI), comorbidities, and measurements of specific biomarkers, such as IS, interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP), hemoglobin (Hb), cholesterol, electrolytes, parathyroid hormone (PTH), and albumin.

All biochemical parameters were determined using the "Flexor Junior" automatic analyzer (Netherlands), while hematological blood parameters were examined using the "ABX Micros-60" analyzer (France).

The concentration of IS was determined using Obermeyer's spectrophotometric method. The cyto-

kine assay was performed using the SunRise Touch-Screen immunoassay analyzer and commercially available ELISA kits (IBL International GmbH, Hamburg, Germany).

The prevalence of lung involvement in patients with COVID-19-associated pneumonia was assessed based on chest computer tomography (CT) data using a widely accepted grading system: Grade 1 indicates lung involvement less than 5%, Grade 2 indicates lung involvement between 5-25%, Grade 3 indicates lung involvement between 26-49%, Grade 4 indicates lung involvement between 50-75%, and Grade 5 indicates lung involvement over 75% of lung tissue.

Statistical analysis. The statistical analysis and graphical representations were performed using MedCalc Statistical Software version 20.2.18 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium). The normality of the data was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test (dK–S). As the data did not follow a normal distribution, descriptive analysis was presented using the median (Me) and interquartile range (Q25–Q75),

while comparative analysis utilized the non-parametric Mann–Whitney U test.

Correlation analysis was conducted using Spearman’s method to assess the relationships between variables. Differences in frequencies between groups were evaluated using the chi-square test (χ^2).

To determine the optimal cut-off point for serum IS concentration in predicting COVID-19 infection, receiver operating characteristic (ROC) analysis was employed. Kaplan-Meier analysis was performed to assess the risk of hospitalization, and the log-rank test was used to compare the survival curves between the groups.

Results. Out of the 56 patients included in the study, 31 (55.4%) were male and 25 (44.6%) were female. The average age of the patients was 62 (56-67) years, and their duration of HD treatment was 37.5 (30-168) months. At baseline, the serum concentrations of IS ranged from 2 to 68.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, with a median value of 22.2 (16.7- 48) $\mu\text{g}/\text{mL}$. For further analysis, the patients were categorized into two groups: low-IS (< 22.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and high-IS ($\geq 22.2 \mu\text{g}/\text{mL}$) (Table 1).

Table 1

Baseline characteristics of the patients stratified by median serum IS value

	Low-IS Group (n = 21)	High-IS Group (n = 35)	p-value
Demographic and routine clinical data			
Male sex, n (%)	12 (57.1%)	19 (50%)	0.61
Age, years	66 (60-67)	62 (56-65)	0.29
Dialysis vintage, years	88 (29-126)	33 (30-84)	0.46
Diabetes mellitus	4 (19%)	12 (34.3%)	0.22
BMI, kg/m ²	26 (23-30.5)	26 (23.6-27.6)	0.74
Kt/V	1.4 (1.3-1.45)	1.2 (1.2-1.32)	0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	120 (110-120)	130 (130-150)	0.008
Diastolic blood pressure, mm Hg	80 (70-85)	80 (70-100)	0.66
Hb, g/L	106 (92.2-113)	98.4 (90.1-109)	0.02
Serum albumin, g/L	38.5 (36.1-41.6)	36.9 (35.5-41.7)	0.62
Calcium, mmol/L	2.3 (2.25-2.43)	2.05 (1.98-2.2)	0.02
Phosphorus, mmol/L	1.29 (1.19-1.47)	2.1 (1.7-2.5)	0.003
iPTH, ng/L	123 (110-283)	358 (77.4-639)	0.59
Total cholesterol, mmol/L	3.2 (3.08-3.9)	4.4 (4.3-4.6)	0.003
Inflammatory markers			
IS, $\mu\text{g}/\text{mL}$	17 (15.9-18.2)	26 (22.2-50)	0.0002
CRP, mg/L	7.4 (5.6-11.3)	11.7 (6.9-14.8)	0.0001
IL-6, pg/mL	0.9 (0.5-3.2)	22.7 (9.8-25.9)	0.0003
MCP-1, pg/mL	266 (227.4-300)	389 (305-401)	0.008
TNF- α , pg/mL	0.6 (0.35-3.6)	2.25 (0.7-4.3)	0.04

Abbreviation: BMI – body mass index, CRP – C-reactive protein, Hb – hemoglobin, IL-6 – interleukin-6, iPTH – intact parathyroid hormone, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1, TNF- α – tumor necrosis factor-alpha.

As shown in Table 1, the high-IS group of patients exhibited lower values of Kt/V, Hb, and calcium, as well as higher levels of systolic blood pressure, phosphate, PTH, and cholesterol when compared to the low-IS group. Additionally, the high-IS group displayed ele-

vated levels of all inflammatory markers in comparison to the low-IS group. Serum levels of IS were significantly correlated with Kt/V values ($r = 0.36$, $p = 0.043$), arterial hypertension ($r = 0.72$, $p = 0.001$), IL-6 ($r = 0.35$, $p = 0.023$), MCP-1 ($r = 0.35$, $p = 0.023$), TNF- α

($r = 0.37, p = 0.033$), and CRP ($r = 0.69, p = 0.005$) concentrations.

During the follow-up period of 18 months, 35 (62.5%) individuals had experienced COVID-19, 14 (40%) of them required hospitalization, and 5 (14.3%) died. The prevalence of COVID-19 infection and its associated hospitalization was significantly higher in the high-IS group compared to the low-IS group: 31 (88.6%) vs. 4 (19%), $\chi^2 = 23.2, p < 0.0001$ and 12 (34.3%) vs. 2 (9.5%), $\chi^2 = 4.6, p = 0.003$, respectively.

Further analysis of the COVID-19-infected group revealed a statistically significant higher concentration of

IS in the serum of patients who required oxygen support compared to non-hospitalized patients: 36.8 (29-54.3) vs. 27.5 (23.1-48.7) $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p = 0.004$. Moreover, the serum IS concentration showed a strong positive correlation with the extent of COVID-19-associated pulmonary involvement in patients undergoing HD (Fig. 2).

The ROC curve analysis determined that a serum IS concentration of 21.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was the optimal threshold for predicting COVID-19 infection in HD patients, with a sensitivity of 83.4% and a specificity of 92.3%. The area under the ROC curve was 0.92 (95% CI 0.85; 0.99), $p < 0.0001$ (Fig. 3).

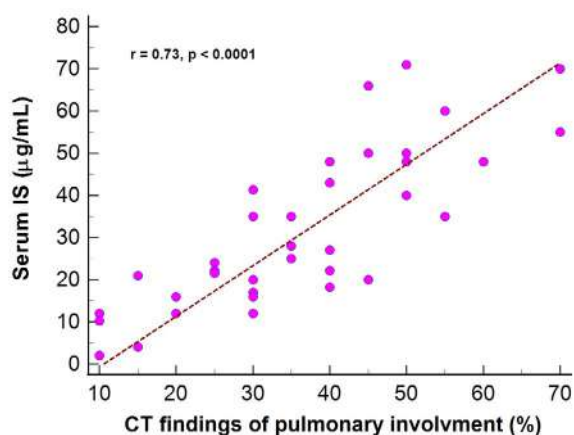


Fig. 2. Correlation between the concentration of serum IS and the extent of COVID-19-associated lung involvement in patients undergoing HD.

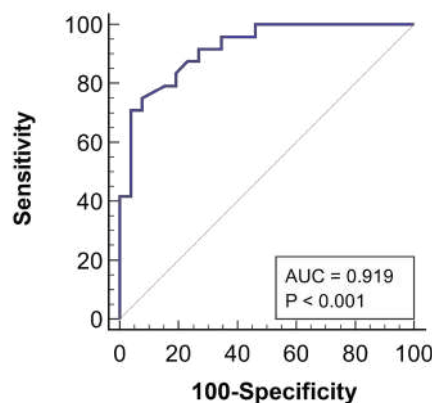
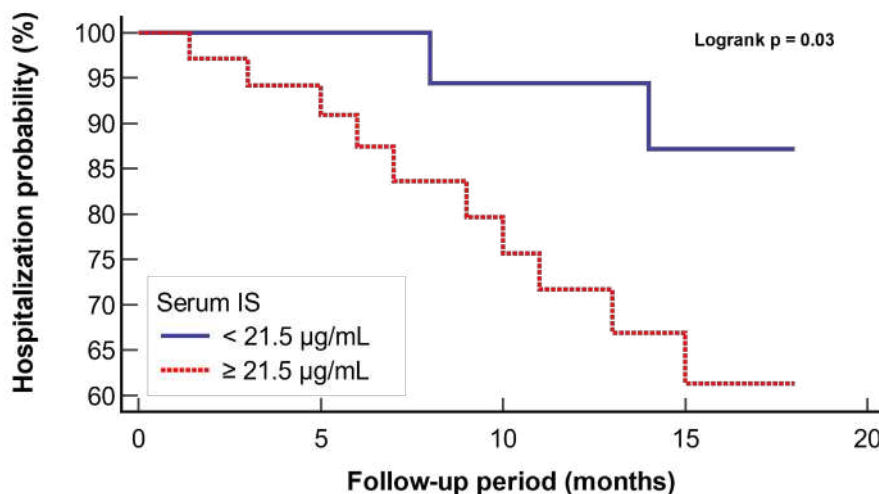


Fig. 3. ROC curve depicting the threshold value of serum IS for predicting COVID-19 infection in HD patients.

Furthermore, Kaplan-Meier analysis stratified by serum IS levels demonstrated a significant increase in

the risk of hospitalization among patients with a serum IS concentration $\geq 21.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Fig. 4).



Number at risk				
Serum IS: < 21.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$				
21	18	13	8	0
Serum IS: $\geq 21.5 \mu\text{g}/\text{mL}$				
35	26	19	10	0

Fig. 4. Hospitalization probability of COVID-19-infected patients undergoing HD stratified by serum IS concentration (Kaplan–Meier analysis).

Although all the deceased patients were from the high-IS group, the sample size was too small to establish a statistically significant difference in mortality between the groups ($\chi^2 = 3.4$, $p = 0.06$).

Discussion. Pre-existing conditions, such as CKD, diabetes, obesity, cardiovascular diseases, and rheumatic diseases, have consistently been identified as significant risk factors for more severe outcomes and higher mortality rates in individuals who contract COVID-19 [3, 16–19]. Chronic inflammation underlying these conditions may partially explain the poor outcomes of COVID-19 in these vulnerable populations [20]. Despite the significantly higher risk of COVID-19-associated mortality (4.5-fold) observed in the HD population compared to other patient groups [21] existing studies exploring the relationship between chronic inflammation and COVID-19 outcomes in this specific cohort of patients are scarce and yield conflicting results. On the one hand, chronic inflammation, characterized by prolonged immune system activation, can be further aggravated by the onset of HD [22]. This altered immune response in individuals infected with COVID-19 can lead to the development of severe complications [20]. On the other hand, it has been proposed that the persistent activation of the immune system seen in chronic inflammation could potentially confer some level of protection against COVID-19 in patients undergoing HD [23]. In this context, the present study was conducted to investigate the potential influence of pre-existing uremic milieu, as indicated by serum IS concentration and the subsequent proinflammatory cytokine response, on the severity of COVID-19 infection and its associated adverse outcomes in patients undergoing HD.

Consistent with previous experimental [11, 24] and clinical [12, 25] findings, our study demonstrated a direct correlation between serum IS levels and the concentrations of proinflammatory markers, such as CRP, IL-6, MCP-1, and TNF- α . These findings provide further evidence of the proinflammatory effects of IS in patients undergoing HD. Moreover, patients with higher serum IS concentrations had a significantly increased risk of COVID-19 infection and its associated hospitalization. These observations can potentially be explained by several factors. First, elevated serum IS levels have been associated with altered humoral response that affects the body's ability to mount an effective defense against COVID-19 [26]. Second, IS has been implicated in endothelial dysfunction, which is characterized by impaired function of the blood vessel lining [12]. Endothelial dysfunction can lead to increased vascular permeability, inflammation, and clotting, all of which are involved in the pathogenesis of COVID-19 [12, 27]. Elevated serum IS levels may contribute to endothelial dysfunction, thereby increasing the risk of COVID-19 and its complications. Third, IS has been shown to modulate the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) [28, 29]. Dysregulation of the RAAS has been implicated in the severity of COVID-19 [30]. Given this association, elevated IS levels could potentially contribute to the dysregulation of the RAAS and

thereby increase the risk and severity of COVID-19 in patients undergoing HD.

Furthermore, we demonstrated that the accumulation of IS in the serum can contribute to the development of severe pulmonary involvement, as assessed by chest CT grading. The presence of elevated IS levels may contribute to the systemic inflammatory state observed in patients undergoing HD, leading to heightened susceptibility to severe lung injury upon COVID-19 infection. Our findings align with previous research indicating that IS plays a toxicophysiological role as a mediator involved in the kidney–lung axis [31]. It is associated with oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, and hemostatic disorders, which are all key factors in the pathogenesis of COVID-19 pneumonia [12, 13, 27, 32]. Importantly, both CKD and COVID-19-associated pneumonia can impact pulmonary tissue and vasculature [33–35], further supporting the relevance of our findings.

It is important to acknowledge that our study has several limitations that should be taken into consideration. The retrospective design and reliance on existing patient data could introduce biases and limitations inherent in such an approach. Additionally, the relatively small sample size and single-center nature of the study limit the generalizability of our findings. However, despite these limitations, our study holds significance, as it is the first to demonstrate the detrimental effect of elevated IS levels on the risk and severity of COVID-19. This underscores the importance of addressing chronic inflammation and, consequently, dialysis adequacy in the management of patients undergoing HD with COVID-19. Future studies with larger sample sizes and multicenter designs are warranted to further validate and expand upon our findings.

Conclusions. Our study provides preliminary evidence of a potential association between pre-existing chronic inflammation, represented by elevated serum IS levels, and the risk of COVID-19 infection and its outcomes in patients undergoing HD. Serum IS concentration ≥ 21.5 $\mu\text{g/mL}$ can be served as a predictive marker for COVID-19 infection risk and severity. Future studies should focus on elucidating the underlying mechanisms linking chronic inflammation, COVID-19 pathogenesis, and patient outcomes to guide the development of targeted interventions and improve clinical outcomes for patients undergoing HD during the ongoing COVID-19 pandemic.

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

Sources of funding: None.

The authors' contributions.

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

V. Driianska: Cytokines measurement;

L. Korol: IS assay;

L. Snisar: Data collection;

S. Savchenko: Clinical laboratory markers measurement.

References:

1. *El Karoui K, De Vriese AS.* COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2022;101(5):883-894. doi:10.1016/j.kint.2022.01.022.
2. *Russell CD, Lone NI, Baillie JK.* Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023;29(2):334-343. doi:10.1038/s41591-022-02156-9.
3. *Stepanova N, Rysyev A, Rusyn O, Ostapenko T, Snisar L, Kompaniets O, Kolesnyk M.* High-density lipoproteins and clinical outcomes of COVID-19 in hemodialysis patients: A multicenter, propensity-score matched case-control study *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):22-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.03.
4. *Furman D, Campisi J, Verdin E, et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0.
5. *Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P.* Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl_3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
6. *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.
7. *Nowak KL, Chonchol M.* Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial.* 2018;31(4):388-397. doi:10.1111/sdi.12686.
8. *Shifris IM, Dudar IO, Krasiuk EK, Shymova AY.* Predictors of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease V D Stage Treated With Hemodialysis. *Medicini Perspektivi.* 2021;26(2):59-66. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.234513.
9. *Wang Y, Gao L.* Inflammation and Cardiovascular Disease Associated With Hemodialysis for End-Stage Renal Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:800950. doi:10.3389/fphar.2022.800950.
10. *Hung SC, Kuo KL, Wu CC, Tarng DC.* Indoxyl Sulfate: A Novel Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e005022. doi: 10.1161/JAHA.116.005022.
11. *Li Y, Yan J, Wang M, Lv J, Yan F, Chen J.* Uremic toxin indoxyl sulfate promotes proinflammatory macrophage activation by regulation of β -catenin and YAP pathways. *J Mol Histol.* 2021;52(2):197-205. doi: 10.1007/s10735-020-09936-y.
12. *Kim HY, Yoo TH, Hwang Y, Lee GH, Kim B, Jang J, et al.* Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Sci Rep.* 2017;7(1):3057. doi: 10.1038/s41598-017-03130-z.
13. *Wakabayashi I, Marumo M.* Evidence for Indoxyl Sulfate as an Inducer of Oxidative Stress in Patients With Diabetes. *In Vivo.* 2022;36(4):1790-1794. doi: 10.21873/invivo.12893.
14. *Li Q, Zhang S, Wu QJ, Xiao J, Wang ZH, Mu XW, et al.* Serum total indoxyl sulfate levels and all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):231. doi: 10.1186/s12882-022-02862-z.
15. *Yamamoto S, Fuller DS, Komaba H, Nomura T, Massy ZA, Bieber B, et al.* Serum total indoxyl sulfate and clinical outcomes in hemodialysis patients: results from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin Kidney J.* 2020;14(4):1236-1243. doi: 10.1093/cjk/sfaa121.
16. *Augustine R, SA, Nayeem A, Salam SA, Augustine P, Dan P, Maureira P, et al.* Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chem Biol Interact.* 2022;351:109738. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109738.
17. *Drucker DJ.* Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab.* 2021;33(3):479-498. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
18. *Dirim AB, Demir E, Yadigar S, Garayeva N, Parmaksiz E, Safak S, et al.* COVID-19 in chronic kidney disease: a retrospective, propensity score-matched cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(10):2117-2125. doi: 10.1007/s11255-021-02783-0.
19. *Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al;* RIER Investigators Group; RIER investigators group. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296.
20. *Buicu AL, Cernea S, Benedek I, Buicu CF, Benedek T.* Systemic Inflammation and COVID-19 Mortality in Patients with Major Noncommunicable Diseases: Chronic Coronary Syndromes, Diabetes and Obesity. *J Clin Med.* 2021;10(8):1545. doi: 10.3390/jcm10081545.
21. *Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al.* Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;8:100158. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100158.

22. *Gonzalez-Cuadrado C, Caro-Espada PJ, Chivite-Lacaba M, Utrero-Rico A, Lozano-Yuste C, Gutierrez-Solis E, et al.* Hemodialysis-Associated Immune Dysregulation in SARS-CoV-2-Infected End-Stage Renal Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1712. doi: 10.3390/ijms24021712.
23. *Prietl B, Odler B, Kirsch AH, Artinger K, Eigner M, Schmaldienst S, et al.* Chronic Inflammation Might Protect Hemodialysis Patients From Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:821818. doi: 10.3389/fimmu.2022.821818.
24. *Rapa SF, Prisco F, Popolo A, Iovane V, Autore G, Di Iorio BR, et al.* Pro-Inflammatory Effects of Indoxyl Sulfate in Mice: Impairment of Intestinal Homeostasis and Immune Response. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1135. doi: 10.3390/ijms22031135.
25. *Olivier V, Dunyach-Remy C, Corbeau P, Cristol JP, Sutra T, Burtay S, et al.* Factors of microinflammation in non-diabetic chronic kidney disease: a pilot study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):141. doi: 10.1186/s12882-020-01803-y.
26. *Hou YC, Wu CL, Lu KC, Kuo KL.* Indoxyl Sulfate Alters the Humoral Response of the ChAdOx1 COVID-19 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Vaccines (Basel).* 2022;10(9):1378. doi: 10.3390/vaccines10091378.
27. *Hobson S, Arefin S, Rahman A, Hernandez L, Ebert T, de Loor H, et al.* Indoxyl Sulphate Retention Is Associated with Microvascular Endothelial Dysfunction after Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3640. doi: 10.3390/ijms24043640.
28. *Kuo KL, Zhao JF, Huang PH, Guo BC, Tarng DC, Lee TS.* Indoxyl sulfate impairs valsartan-induced neovascularization. *Redox Biol.* 2020;30:101433. doi: 10.1016/j.redox.2020.101433.
29. *Akbar MF.* Inhibition of indoxyl sulfate-induced intrarenal renin-angiotensin system activation: targeting the aryl hydrocarbon receptor. *Transl Clin Pharmacol.* 2017;25(3):114-116. doi: 10.12793/tcp.2017.25.3.114.
30. *Amraei R, Rahimi N.* COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells.* 2020;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652.
31. *Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, et al.* Indoxyl Sulfate as a Mediator Involved in Dysregulation of Pulmonary Aquaporin-5 in Acute Lung Injury Caused by Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):11. doi: 10.3390/ijms18010011.
32. *Kamiński TW, Pawlak K, Karbowska M, Myśliwiec M, Pawlak D.* Indoxyl sulfate – the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):35. doi: 10.1186/s12882-017-0457-1.
33. *Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, Huang SY, Kao YH, Chen YA, et al.* The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(2):203-10. doi: 10.1111/jce.12554.
34. *Demikhova N, Yarmolenko O, Teslyk T, Bumeister V, Prykhodko O, Dmytruk S.* The remodeling of lung under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Rjdnmd.* 2020;27(1):45-9. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
35. *Fahrni G, Rocha AC, Gudmundsson L, Pozzessere C, Qanadli SD, Rotzinger DC.* Impact of COVID-19 pneumonia on pulmonary vascular volume. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1117151. doi: 10.3389/fmed.2023.1117151.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

O. Iaremenko¹, D. Koliadenko¹, K. Iaremenko², I. Matiyashchuk³

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08

Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Alexander Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

³Medical Center EmCell, Kyiv, Ukraine

Citation:

Iaremenko O, Koliadenko D, Iaremenko K, Matiyashchuk I. Lupus nephritis: clinical characteristics, serological associations, pattern of pro- and anti-inflammatory markers. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):69-80. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.08.

Abstract. *The present study aimed to investigate the prevalence, clinical, and laboratory characteristics of renal involvement in a large cohort of Ukrainian patients with systemic lupus erythematosus (SLE).*

Methods. A total of 380 patients with SLE were enrolled in this cross-sectional study, including 176 with lupus nephritis (LN) and 204 with non-renal SLE. Patients were reviewed for demographic details, clinical SLE manifestations, SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and SLICC/ACR Damage Index. Laboratory evaluations included complete blood count with an erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), high-sensitivity CRP (hs-CRP), anti-CRP antibodies, serum creatinine, complement C3 and C4 levels, urinalysis, 24-hour urine protein, specific autoantibodies, interleukin-6 (IL-6), IL-10.

Results. There was a significantly higher frequency of malar rash, lymphadenopathy, splenomegaly, serositis, pulmonitis, fever, necrotizing vasculitis, and a history of arterial/venous thrombosis in patients with LN; while Raynaud's phenomenon, Sjogren's syndrome, peripheral nervous system manifestations occurred more often in patients with non-renal SLE. Patients with LN were found to have higher ESR levels and lower IL-10 levels. Either frequency of anti-dsDNA positivity and its titer were higher in the LN group with no differences regarding other autoantibodies. C3 and C4, CRP, hs-CRP, anti-CRP, and IL-6 levels showed no significant difference between the groups.

Multivariate analysis demonstrated that LN was positively associated with pulmonitis (OR 5.34 (95% CI 1.88-15.10), p=0.002), arterial/venous thrombosis (OR 6.80 (95% CI 1.87-24.70), p=0.004), anti-dsDNA positivity (OR 6.22 (95% CI 1.89-20.50), p=0.003), higher SLEDAI-2K score (OR 1.15 (95% CI 1.08-1.23), p<0.001) and negatively associated with Raynaud's syndrome (OR 0.20 (95% CI 0.08-0.49), p<0.001) and younger age at disease onset (OR 0.96 (95% CI 0.93-0.99), p=0.003).

In the LN group, 27 patients (15.3%) had nephrotic syndrome. In multivariate logistic analysis, male sex (OR 5.21 (95% CI 1.77-15.30), p=0.003) and higher SLICC/ACR score (OR 2.12 (95% CI 1.45-3.09), p<0.001) were associated with increased risk of nephrotic syndrome, whereas lymphadenopathy (OR 0.31 (95% CI 0.12-0.80), p=0.02) was associated with decreased risk of nephrotic syndrome development.

Conclusions. Our cohort of Ukrainian LN patients showed different characteristics in demographic, clinical, and laboratory findings compared to patients with non-renal SLE. These features are mostly on par with LN patients of other nationalities around the world.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, risk factor, biomarkers, autoantibodies, interleukins.

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

© O. Iaremenko, D. Koliadenko, K. Iaremenko, I. Matiyashchuk, 2023.
All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Oleg Iaremenko: o.b.iaremenko@gmail.com



© Яременко О. Б., Коляденко Д. І., Яременко К. М., Матіяшук І. Г., 2023

УДК 616.5-002.52-06-071(477)

О.Б. Яременко¹, Д.І. Коляденко¹, К.М. Яременко², І.Г. Матіяшук³

Клініко-лабораторні особливості та патерн запальних і протизапальних маркерів у хворих з люпус-нефритом

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

²Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ, Україна

³Медичний центр EmCell, м. Київ, Україна

Резюме. Мета роботи: вивчити поширеність, клінічні та лабораторні асоціації ураження нирок у великій когорті хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) в Україні.

Матеріал та методи. У крос-секційному дослідженні взяли участь 380 хворих на СЧВ, з них 176 із люпус-нефритом і 204 без ураження нирок. Проаналізовано демографічні та клінічні дані, індекс активності захворювання (SLEDAI-2K) і пошкодження (SLICC/ACR). Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), високочутливий СРБ (вч-СРБ), антитіла до СРБ, креатинін сироватки крові, рівні С3 і С4 комплементу, загальний аналіз сечі, добову протеїнурію, специфічні аутоантитіла, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-10.

Результати. У хворих з люпус-нефритом спостерігалася значно більша частота еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика, лімфаденопатії, спленомегалії, серозитів, пульмоніту, лихоманки, некротичного васкуліту та артеріального/венозного тромбозу; тоді як феномен Рейно, синдром Шегрена, ураження периферичної нервової системи частіше виникали у хворих на СЧВ без ураження нирок. У хворих з люпус-нефритом спостерігався вищий рівень ШОЕ та нижчий рівень ІЛ-10 порівняно з пацієнтами без ниркових проявів. Частота виявлення та титр антитіл до двоспіральної ДНК були достовірно вищими у групі хворих на люпус-нефрит порівняно з пацієнтами без ураження нирок. Рівні С3 і С4, СРБ, вч-СРБ, антитіла до СРБ, ІЛ-6 суттєво не відрізнялись між групами.

При проведенні багатофакторного аналізу виявлено, що пульмоніт (ВШ 5,34 (95% ДІ 1,88-15,10), $p=0,002$), артеріальний/венозний тромбоз (ВШ 6,80 (95% ДІ 1,87-24,70), $p=0,004$), позитивні антитіла до двоспіральної ДНК (ВШ 6,22 (95% ДІ 1,89-20,50), $p=0,003$), вищий індекс SLEDAI-2K (ВШ 1,15 (95% ДІ 1,08-1,23), $p<0,001$), молодший вік на момент дебюту захворювання (ВШ 0,96 (95% ДІ 0,93-0,99), $p=0,003$) підвищують ризик люпус-нефриту, тоді як синдром Рейно (ВШ 0,20 (95% ДІ 0,08-0,49), $p<0,001$) пов'язаний зі зниженням ризику люпус-нефриту.

Серед хворих з люпус-нефритом 27 пацієнтів (15,3%) мали нефротичний синдром. У багатофакторному логістичному аналізі чоловіча стать (ВШ 5,21 (95% ДІ 1,77-15,30), $p=0,003$) і вищий індекс SLICC/ACR (ВШ 2,12 (95% ДІ 1,45-3,09), $p<0,001$) асоціювались з підвищеним ризиком нефротичного синдрому, тоді як лімфаденопатія (ВШ 0,31 (95% ДІ 0,12-0,80), $p=0,02$) пов'язана зі зниженим ризиком розвитку нефротичного синдрому.

Висновки. Наша когорта українських пацієнтів з люпус-нефритом демонструє певні відмінності в демографічних, клінічних і лабораторних показниках порівняно з хворими на СЧВ без ураження нирок. Ці відмінності здебільшого відповідають результатам міжнародних досліджень за участі пацієнтів інших національностей.

Ключові слова: системний червоний вовчак, люпус-нефрит, фактор ризику, біомаркери, аутоантитіла, інтерлейкіни.

Introduction. Immune complex mediated inflammation of the kidney, known as lupus nephritis (LN), is one of the most significant manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) [1]. LN develops in nearly 25-75% of SLE patients [2], usually at the onset of SLE or within the first five years of disease onset [3]. Data on the predictors of LN development among patients with SLE remain limited. However, male sex, younger age at the time of SLE diagnosis, and Hispanic or African American ethnicity are generally considered risk factors for LN [2, 4].

Although the dysregulated immune response in SLE is also responsible for the development of LN, recent research suggests that the role of autoantibodies may not be as direct as previously thought, with a greater emphasis on infiltrating innate cells causing local renal inflammation [5]. Factors such as ethnicities, human leukocyte antigen genotypes, specific autoantibodies and autoantigens have been linked to the development of LN [1]. However, the specific immunological mechanisms that determine why some individuals with SLE develop LN and others do not remain unclear. Aw Y.T. et al. hypothesized that intrinsic differences in the underlying peripheral immunophenotype of some individuals with SLE predispose to a proinflammatory response in renal tissue leading to the development of LN [1]. It was found that patients with LN had increased Th2 and T regulatory cells compared to both SLE patients with-

Олег Борисович Яременко
o.b.iaremenko@gmail.com

out nephritis and healthy donors. So SLE patients with and without LN have distinct immunologic differences that may reflect the unique pathophysiological processes contributing to disease manifestations [1].

LN may present with clinical manifestations (arterial hypertension, edema) [4] and/or laboratory changes (proteinuria, active urinary sediment, increased serum creatinine), and can progress to end-stage renal disease (ESRD) [3]. Kidney biopsy is the gold standard for diagnosing LN and determining the degree of renal inflammation [6]. Histologically LN is characterized by glomerular deposition of immune complexes with damage of mesangial, endothelial, and epithelial cells. Based on the glomerular location, extent, and pattern of injury LN can be classified into six histological classes established by the World Health Organization (WHO) and later updated by the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS): minimal mesangial, mesangial proliferative, focal proliferative, diffuse proliferative, membranous, and advanced sclerosing LN [7]. Classes III-VI are associated with the greatest risk of long-term damage [4, 8]. Although kidney biopsy is considered the gold standard to accurately capture the degree of kidney inflammation, the renal domain score of the SLE disease activity index (rSLEDAI) is among the most commonly used routine clinical measures of LN activity [6].

LN has a greater impact on mortality than any other SLE manifestation. Despite the management options provided for patients with LN, 10% to 30% of cases progress to ESRD within 15 years after diagnosis [4]. A recent study suggests that simultaneous positivity for anti-dsDNA, -nucleosome, and -histone antibodies is related to severe LN with the rapid decline of renal function [9].

Despite the extensive international literature discussing LN, studies concerning clinical and laboratory associations of LN are limited in Ukraine. Data about the pattern of pro- and anti-inflammatory markers in patients with LN are still scarce and contradictory.

The aim of the study: to determine the prevalence of LN and to identify the demographic, clinical, and laboratory characteristics of LN in Ukrainian patients with SLE. In addition, we assessed and compared pro- and anti-inflammatory markers in SLE patients with and without renal involvement.

Materials and methods. This cross-sectional study was conducted at the Department of Internal Medicine #3 of Bogomolets National Medical University and included 391 patients 18 years and older who were diagnosed with SLE in the period from 1994 to 2023. All patients who had been initially monitored before 2019 were diagnosed in accordance with the American College of Rheumatology (ACR) criteria (1982, updated 1997) [10], in 2019, the diagnosis of SLE in these patients was reviewed for compliance with the European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR classification criteria 2019 [11]. According to the results of this review, 11 patients were

excluded from the primary pool of patients, and the data of 380 persons were included in the final analysis. All study procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and were approved by the Ethics Committee of Bogomolets National Medical University.

Patients were reviewed for demographic details (sex, age), age at SLE onset, clinical manifestations of SLE (current and in medical history), SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) [12], and SLICC/ACR Damage Index [13]. Laboratory evaluations included complete blood count with an erythrocyte sedimentation rate (ESR) measured by Westergren method, C-reactive protein (CRP) measured by latex turbidimetric method (Roche Diagnostics, Switzerland), high-sensitivity CRP (hs-CRP) measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (DRG International Inc., USA), serum creatinine, complement C3 and C4 levels, urinalysis, 24-hour urine protein. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation [14]. Immunological markers, such as antinuclear antibodies detected by indirect immunofluorescence (EUROIMMUN, Germany; positive $\geq 1:80$, in accordance with EULAR/ACR criteria 2019), anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) antibodies, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-ribonucleoprotein (anti-RNP), antiphospholipid antibodies, including immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) anticardiolipin antibodies, anti- β 2-glycoproteins (all measured by a standardized ELISA, EUROIMMUN, Germany), and lupus anticoagulant (measured by coagulation assay, Siemens, Germany) were also documented. Serum levels of anti-CRP antibodies, interleukin-6 (IL-6), and IL-10 were assayed by ELISA (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China; Demeditec Diagnostics GmbH, Germany).

LN was diagnosed by renal biopsy and/or according to renal SLEDAI criteria in the absence of other alternative causes. All pathology reports of patients who underwent kidney biopsies were reviewed to identify the ISN/RPS histological class of LN [7]. The presence of renal involvement due to renal SLEDAI criteria (score 4-16) was defined by the presence of at least one subcomponent of the following on urinalysis: hematuria (>5 RBC/HPF), proteinuria (>0.5 g/24 hours), pyuria (>5 WBC/HPF), urinary casts (hemegranular or red cell).

The use of the following medications at baseline was reviewed: hydroxychloroquine, glucocorticoids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate, rituximab, belimumab. Adjustment of glucocorticoid dose or treatment regimen if needed was made after blood and urine collection.

For statistical analysis, EZR software (version 1.61) was used. Data were presented as means (\pm standard deviations) or medians (interquartile range) for normal distributing or non-normal distributing contin-

uous variables, respectively, and numbers (%) for categorical variables. For the comparisons between groups, Student's t-test or the Mann-Whitney test was used for continuous variables, and Fisher's exact test (or chi-square test when appropriate) was used for categorical variables. Stepwise multiple logistic regression analysis was performed to identify variables independently associated with renal involvement. The significance level was determined as $p < 0.05$.

Results. A total of 380 patients with SLE were enrolled in the study, including 176 with LN and 204 with non-renal SLE. All study cohort participants were of Caucasian ethnicity. The median age of the patients was 37 (26-48) years and the majority of the patients were female ($n=331$; 86.6%). The age at disease onset was 27 (20-40) years and the disease duration was 59.5 (22-120) months. The median values of SLEDAI-2K and SLICC scores were 10 (6-16) and 1 (0-2), respectively.

Hydroxychloroquine was used in 64.7% of the patients and glucocorticoids were used in 78.8% of patients. Regarding immunosuppressants, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine, and methotrexate, were used in 3.5%, 1.2%, 1.5%, and 2.3% of the patients, respectively. Belimumab was used in 5.0% of patients and rituximab was received by 0.3% of patients.

Overall, only 7 (4.0%) of our total LN patients had performed kidney biopsies. The most common ISN/RPS class of LN in our study was class IV, seen in 57.1% of biopsied cases. Class V was detected in 28.6% and class III in 14.3% for each. Two patients (1.1%) of the total LN cohort of our study required renal replacement (RRT) therapies; one was on RRT (hemodialysis) at the time of presentation.

Kidney involvement in SLE was associated with either younger age of patients and younger age at disease onset (Table 1).

Table 1

Clinical and laboratory manifestations of SLE patients depending on the presence of renal involvement

Variables	SLE patients with LN (n=176)	Non-renal SLE patients (n=204)	p
Demographic data			
Male sex, n (%)	28 (15.9)	23 (11.3)	0.243
Age, years	33 (24-42)	40 (29-50.5)	<0.001
Age at SLE onset, years	24 (18-35)	30 (21-44)	<0.001
Disease duration, months	56 (14-108)	59 (24-120)	0.162
SLE-specific indices			
SLEDAI-2K score	14 (8-19)	8 (4-14)	<0.001
SLICC/ACR score	1 (1-2)	1 (0-2)	0.013
Clinical manifestations, n (%)			
Skin manifestations	121 (69.5)	131 (64.5)	0.358
Malar rash	74 (43.0)	66 (32.5)	0.047
Alopecia	59 (33.9)	57 (27.9)	0.255
Sjogren's syndrome	5 (3.1)	16 (8.5)	0.048
Mucous membrane manifestations	62 (35.4)	66 (32.8)	0.675
Arthritis	104 (59.4)	114 (59.4)	0.632
Raynaud's syndrome	33 (19.0)	64 (31.8)	0.006
Arterial/venous thrombosis	17 (9.7)	5 (2.5)	0.005
Necrotizing vasculitis	16 (9.2)	4 (2.0)	0.003
Lymphadenopathy	107 (61.1)	89 (44.3)	0.002
Splenomegaly	19 (10.9)	6 (3.0)	0.004
Serositis	83 (47.4)	60 (29.7)	<0.001
Cardiac manifestations	114 (65.1)	114 (56.4)	0.106
Pulmonitis	57 (32.8)	27 (13.4)	<0.001
CNS involvement	36 (20.5)	41 (20.3)	0.928
PNS involvement	7 (4.0)	25 (12.4)	0.004
Antiphospholipid syndrome	13 (8.2)	13 (7.0)	0.842

<i>Continuation of Table 1</i>			
Variables	SLE patients with LN (n=176)	Non-renal SLE patients (n=204)	<i>p</i>
Fever	63 (37.3)	47 (24.0)	0.008
Weight loss	24 (16.0)	30 (16.0)	0.889
Laboratory data			
Anemia, n (%)	43 (53.7)	29 (44.6)	0.354
Leukopenia, n (%)	41 (53.2)	37 (58.7)	0.632
Thrombocytopenia, n (%)	26 (33.8)	20 (31.3)	0.889
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	90 (64-110)	70 (61-80)	0.004
eGFR, ml/min/1.72m ²	81.7 \pm 33.4	91.4 \pm 24.7	0.032
ESR, mm/hr	28 (13-48)	21 (10-35)	0.010
CRP, mg/L	6 (0-18)	8 (0-24)	0.153
hs-CRP, mg/L	7.19 (2.50-25.98)	6.79 (4.67-15.21)	0.795
IL-6, pg/ml	4.53 (2.40-10.40)	5.38 (2.30-23.51)	0.910
IL-10, pg/ml	3.21 (3.00-26.57)	14.58 (3.21-28.77)	0.042
C3, g/L	0.87 (0.65-1.03)	0.75 (0.61-1.06)	0.532
C4, g/L	0.15 \pm 0.09	0.14 \pm 0.06	0.634
Autoantibody positivity			
Anti-dsDNA, n (%)	84 (71.8)	93 (59.2)	0.042
Anti-dsDNA titer, IU/ml	23 (6-53)	13 (4-29)	0.002
Anti-Sm, n (%)	9 (14.5)	14 (29.2)	0.106
Anti-Ro, n (%)	28 (51.9)	29 (50.9)	0.928
Anti-La, n (%)	13 (25.0)	8 (17.8)	0.537
Anti-RNP, n (%)	12 (31.6)	19 (50.0)	0.163
APLA, n (%)	21 (61.8)	11 (42.3)	0.22
Anti-chromatin, n (%)	18 (72.0)	16 (53.3)	0.255
Anti-CRP, ng/ml	6.91 (4.79-10.89)	7.75 (4.78-12.29)	0.685
Medications			
Glucocorticoids, n (%)	139 (79.0)	159 (77.9)	0.905
Oral glucocorticoid dose, mg/d	10 (10-20)	10 (7.5-20)	0.248
Hydroxychloroquine, n (%)	102 (58.0)	144 (70.6)	0.014
Cyclophosphamide, n (%)	7 (5.1)	2 (1.7)	0.247
Mycophenolate mofetil, n (%)	2 (1.4)	1 (0.8)	0.889
Azathioprine, n (%)	4 (2.9)	0 (0.0)	0.132
Methotrexate, n (%)	1 (0.7)	5 (4.2)	0.143
Rituximab, n (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.944
Belimumab, n (%)	11 (6.3)	8 (3.9)	0.424

Note: values are expressed as a median (QI-QIII), means (\pm standard deviations), or n (%).

Bolded p values indicate statistically significant group differences between SLE patients with lupus nephritis and non-renal SLE patients.

Abbreviations: SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephritis; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; CNS: central nervous system; PNS: peripheral nervous system; eGFR: estimated glomerular filtration rate using CKD-EPI; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL: interleukin; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; anti-Sm: anti-Smith antibodies; anti-RNP: anti-ribonucleoprotein antibodies; APLA: antiphospholipid antibodies; anti-CRP: anti-C-reactive protein antibodies.

The proportion of male sex in patients with LN was higher than in non-renal SLE, however, the statistical significance was not reached. Malar rash (43.0% vs 32.5%), lymphadenopathy (61.1% vs 44.3%), splenomegaly (10.9% vs 3.0%), serositis (47.4 vs 29.7%), pulmonitis (32.8% vs 13.4%), fever (37.3% vs 24.0%) were more common in patients with LN; while Raynaud's phenomenon (19.0% vs 31.8%), Sjogren's syndrome (3.1% vs 8.5%), peripheral nervous system manifestations (4.0% vs 12.4%) occurred more often in patients with non-renal SLE. Besides, a higher proportion of LN patients had necrotizing vasculitis (9.2% vs 2.0%) and a history of arterial/venous thrombosis (9.7% vs 2.5%) compared to patients without kidney involvement. In addition, the SLEDAI score of LN patients was significantly higher (14 (8-19) points vs 8 (4-14) points, $p < 0.001$) than in non-renal SLE patients. The frequency of anemia, leukopenia, and thrombocytopenia did not differ significantly between the groups. LN patients had significantly higher serum creatinine levels than those with non-renal SLE (90 (64-110) $\mu\text{mol/L}$

vs 70 (61-80) $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.004$). Accordingly, eGFR in LN patients was lower compared to the non-renal SLE group (81.7 \pm 33.4 ml/min/1.72m² vs 91.4 \pm 24.7 ml/min/1.72m², $p = 0.035$). Patients with LN were found to have higher ESR levels (28 (13-48) mm/hr vs 21 (10-35) mm/hr, $p = 0.01$) and lower IL-10 level (3.21 (3.00-26.57) pg/ml vs 14.58 (3.21-28.77) pg/ml, $p = 0.042$). Either frequency of anti-dsDNA positivity and its titer were higher in the LN group with no differences in regard to other autoantibodies. C3 and C4, CRP, hs-CRP, anti-CRP, and IL-6 levels showed no significant difference between the groups. It should be noted that the proportion of LN patients taking hydroxychloroquine (58.0%) was significantly lower than in the non-renal SLE group (70.6%, $p = 0.014$). No differences were found in other medications used and oral glucocorticoid dose.

Based on the baseline comparisons above, risk factors were estimated by logistic regression analysis (Table 2).

Table 2

Logistic regression analysis of variables independently associated with LN

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	p	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	p
Age	-0.04 \pm 0.01	0.96 (0.95-0.98)	<0.001			
Age at onset	-0.03 \pm 0.01	0.97 (0.95-0.99)	<0.001	-0.05 \pm 0.02	0.96 (0.93-0.99)	0.003
SLEDAI-2K score	0.11 \pm 0.02	1.12 (1.08-1.15)	<0.001	0.14 \pm 0.03	1.15 (1.08-1.23)	<0.001
SLICC/ACR score	0.24 \pm 0.09	1.27 (1.05-1.53)	0.012			
Malar rash	0.42 \pm 0.21	1.54 (1.01-2.34)	0.045			
Sjogren's syndrome	-1.04 \pm 0.52	0.35 (0.13-0.99)	0.047			
Raynaud's syndrome	-0.69 \pm 0.25	0.50 (0.31-0.81)	0.005	-1.63 \pm 0.47	0.20 (0.08-0.49)	<0.001
Arterial/venous thrombosis	1.59 \pm 0.53	4.93 (1.74-13.9)	0.003	1.92 \pm 0.66	6.80 (1.87-24.70)	0.004
Necrotizing vasculitis	1.61 \pm 0.57	4.99 (1.63-15.2)	0.005			
Lymphadenopathy	0.68 \pm 0.21	1.98 (1.31-2.99)	0.001			
Splenomegaly	1.38 \pm 0.48	3.96 (1.54-10.2)	0.004			
Serositis	0.76 \pm 0.22	2.14 (1.40-3.26)	<0.001			
Pulmonitis	1.14 \pm 0.26	3.14 (1.88-5.25)	<0.001	1.68 \pm 0.53	5.34 (1.88-15.10)	0.002
PNS involvement	-1.22 \pm 0.44	0.30 (0.12-0.70)	0.006			
Fever	0.63 \pm 0.23	1.87 (1.19-2.94)	0.007			
Hydroxychloroquine	-0.55 \pm 0.22	0.57 (0.38-0.88)	0.01			
ESR	0.01 \pm 0.01	1.01 (1.00-1.02)	0.005			
Anti-dsDNA positivity	0.53 \pm 0.26	1.70 (1.01-2.84)	0.044	1.83 \pm 0.61	6.22 (1.89-20.50)	0.003
Anti-dsDNA titer	0.06 \pm 0.002	1.01 (1.00-1.01)	0.004			
IL-10	-0.04 \pm 0.02	0.96 (0.93-0.99)	0.02			

Abbreviations: LN: lupus nephritis; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; PNS: peripheral nervous system; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL: interleukin; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies.

In multivariate logistic analysis, LN was found to be positively associated with pulmonitis (OR 5.34 (95% CI 1.88-15.10), $p = 0.002$), arterial/venous thrombosis

(OR 6.80 (95% CI 1.87-24.70), $p = 0.004$), anti-dsDNA positivity (OR 6.22 (95% CI 1.89-20.50), $p = 0.003$), and higher SLEDAI score (OR 1.15 (95% CI 1.08-1.23),

$p < 0.001$). However, renal involvement was negatively associated with Raynaud's syndrome (OR 0.20 (95% CI 0.08-0.49), $p < 0.001$) and younger age at disease onset

(OR 0.96 (95% CI 0.93-0.99), $p = 0.003$). An area under the curve (AUC) of 0.856 was obtained in the receiver operating characteristic (ROC) curve (Fig. 1).

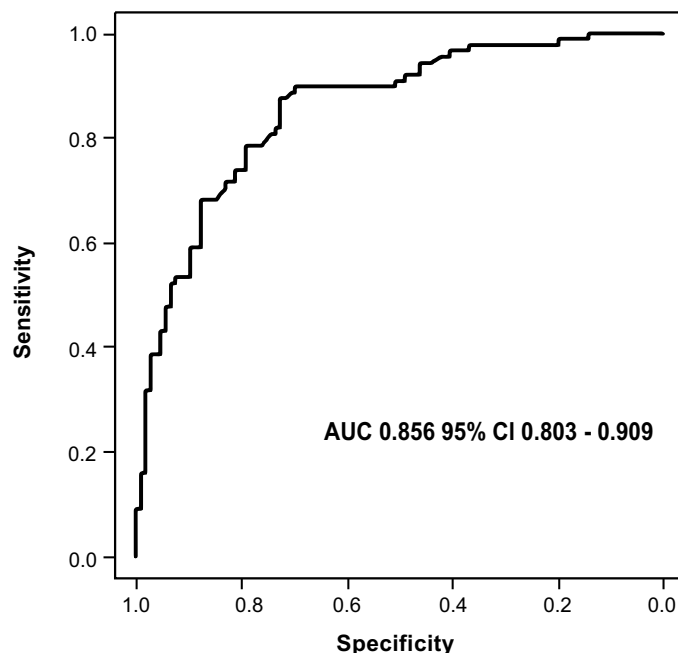


Fig. 1. ROC-curve for the multivariate logistic analysis of risk factors for renal involvement in patients with SLE. Variables included in the model: age at onset, SLEDAI-2K score, Raynaud's syndrome, arterial/venous thrombosis, pulmonitis, and anti-dsDNA positivity.

In the LN group, 27 patients (15.3%) had nephrotic syndrome and 149 patients (84.7%) had non-nephrotic range proteinuria (Table 3).

Table 3

Clinical and laboratory manifestations of LN patients depending on the presence of nephrotic syndrome

Variables	LN patients with nephrotic syndrome (n=27)	LN patients with non-nephrotic proteinuria (n=149)	<i>p</i>
Demographic data			
Male sex, n (%)	9 (33.3)	19 (12.8)	0.032
Age, years	30 (25-42)	33 (24-42)	0.998
Age at onset, years	24 (18-37)	24 (19-35)	0.933
Disease duration, months	48 (12-96)	60 (14-120)	0.633
SLE-specific indices			
SLEDAI-2K score	14 (8-18)	14 (8-19)	0.780
SLICC/ACR score	2 (1-4)	1 (0-2)	<0.001
Clinical manifestations, n (%)			
Skin manifestations	21 (77.8)	100 (68.0)	0.419
Malar rash	13 (48.1)	61 (41.5)	0.668
Alopecia	8 (29.6)	51 (34.7)	0.772
Sjogren's syndrome	1 (4.0)	4 (3.1)	0.682
Mucous membrane manifestations	13 (48.1)	49 (33.1)	0.209
Arthritis	16 (59.3)	88 (59.5)	0.850
Raynaud's syndrome	5 (18.5)	28 (19.0)	0.842
Arterial/venous thrombosis	8 (29.6)	9 (6.0)	0.005
Necrotizing vasculitis	0 (0.0)	16 (10.9)	0.065
Lymphadenopathy	11 (40.7)	96 (64.9)	0.035
Splenomegaly	4 (14.8)	15 (10.1)	0.712
Serositis	12 (44.4)	71 (48.0)	0.897

<i>Continuation of Table 1</i>			
Variables	LN patients with nephrotic syndrome (n=27)	LN patients with non-nephrotic proteinuria (n=149)	<i>P</i>
Cardiac manifestations	13 (48.1)	101 (67.8)	0.091
Pulmonitis	7 (25.9)	50 (34.0)	0.543
CNS involvement	6 (22.2)	30 (20.1)	0.992
PNS involvement	1 (3.8)	6 (4.1)	0.646
Antiphospholipid syndrome	4 (16.7)	9 (6.6)	0.264
Fever	8 (30.8)	55 (38.5)	0.597
Weight loss	3 (12.0)	21 (16.8)	0.757
Laboratory data			
Anemia, n (%)	9 (52.9)	34 (54.0)	0.842
Leukopenia, n (%)	8 (50.0)	33 (54.1)	0.992
Thrombocytopenia, n (%)	4 (25.0)	22 (36.1)	0.584
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$	111 (80-200)	82.9 (60-100)	0.001
eGFR, ml/min/1.72m ²	62.3 \pm 36.3	86.3 \pm 31.2	0.004
ESR, mm/hour	36.5 (28-45)	24 (12-50)	0.223
CRP, mg/L	6.1 (0.5-12.0)	5.9 (0.0-24.0)	0.612
hs-CRP, mg/L	6.3 (1.6-7.2)	7.2 (5.2-27.8)	0.176
IL-6, pg/ml	5.4 (2.7-10.7)	4.3 (2.4-7.2)	0.375
IL-10, pg/ml	9.1 (3.0-30.9)	3.2 (3.0-26.6)	0.620
C3, g/L	0.825 \pm 0.146	0.908 \pm 0.295	0.524
C4, g/L	0.172 \pm 0.101	0.143 \pm 0.087	0.524
Autoantibody positivity			
Anti-dsDNA, n (%)	17 (77.3)	67 (70.5)	0.705
Anti-dsDNA titer, IU/ml	43 (23-54)	18 (6-46)	0.046
Anti-Sm, n (%)	2 (12.5)	7 (15.2)	0.889
Anti-Ro, n (%)	6 (46.2)	22 (53.7)	0.881
Anti-La, n (%)	2 (16.7)	11 (27.5)	0.698
Anti-RNP, n (%)	2 (18.2)	10 (37.0)	0.446
APLA, n (%)	5 (50.0)	16 (66.7)	0.607
Anti-chromatin, n (%)	3 (42.9)	15 (83.3)	0.152
Anti-CRP, ng/ml	6.4 (4.8-10.9)	7.4 (4.9-10.9)	0.596
Medications			
Glucocorticoids, n (%)	17 (63.0)	122 (81.9)	0.069
Oral glucocorticoid dose, mg/d	10 (10-15)	25 (10-30)	0.289
Hydroxychloroquine, n (%)	16 (59.3)	86 (57.7)	0.952
Cyclophosphamide, n (%)	2 (8.7)	5 (4.3)	0.742
Mycophenolate mofetil, n (%)	1 (4.3)	1 (0.9)	0.772
Azathioprine, n (%)	4 (17.4)	0 (0.0)	0.004
Methotrexate, n (%)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.473
Rituximab, n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)	0.454
Belimumab, n (%)	3 (11.1)	8 (5.4)	0.517

Note: values are expressed as a median (QI-QIII), means (\pm standard deviations), or n (%).

Bolded P values indicate statistically significant group differences between LN patients with nephrotic syndrome and LN patients without nephrotic syndrome.

Abbreviations: SLE: systemic lupus erythematosus; LN: lupus nephritis; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; CNS: central nervous system; PNS: peripheral nervous system; eGFR: estimated glomerular filtration rate using CKD-EPI; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; IL: interleukin; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; anti-Sm: anti-Smith antibodies; anti-RNP: anti-ribonucleoprotein antibodies; APLA: antiphospholipid antibodies; anti-CRP: anti-C-reactive protein antibodies.

LN patients with nephrotic syndrome had a higher proportion of male sex than LN patients with non-nephrotic proteinuria (33.3% vs 12.8%, $p=0.032$). Evaluation of SLE clinical manifestations showed no difference between both groups except that LN patients with nephrotic syndrome had a significantly higher frequency of arterial/venous thrombosis (29.6% vs 6.0%, $p=0.005$) and a lower frequency of lymphadenopathy (40.7% vs 64.9%, $p=0.035$). There was also a significantly higher SLICC/ACR damage index score in LN patients with nephrotic syndrome (2 (1-4) points vs. 1 (0-2) points, $p<0.001$). LN patients with nephrotic syndrome had higher levels of serum creatinine (111 (80-200) $\mu\text{mol/L}$ vs 82.9 (60-100), $p=0.001$) and lower eGFR (62.3 ± 36.3

ml/min/1.72m^2 vs $86.3\pm 31.2 \text{ ml/min/1.72m}^2$, $p=0.004$) than those with non-nephrotic proteinuria. Types of autoantibodies were comparably expressed in both groups; however, the titer of anti-dsDNA was significantly higher in LN patients with nephrotic syndrome (43 (23-54) IU/ml vs 18 (6-46) IU/ml, $p=0.046$). There was no significant difference between the two groups regarding drug exposure, except for azathioprine, as LN patients with non-nephrotic proteinuria were less treated with this medication.

Risk factors for nephrotic syndrome in LN estimated by logistic regression analysis are displayed in Table 4.

Table 4.

Logistic regression analysis of variables independently associated with nephrotic syndrome in LN

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	Coefficient	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Male sex	1.23±0.48	3.42 (1.34-8.7)	0.01	1.65±0.55	5.21 (1.77-15.30)	0.003
SLICC/ACR score	0.69±0.18	1.99 (1.40-2.84)	<0.001	0.75±0.19	2.12 (1.45-3.09)	<0.001
Arterial/venous thrombosis	1.40±0.57	4.06 (1.33-12.4)	0.01			
Lymphadenopathy	-0.99±0.43	0.37 (0.16-0.86)	0.02	-1.19±0.49	0.31 (0.12-0.80)	0.02
eGFR	0.02±0.01	0.98 (0.96-0.99)	0.007			

Abbreviations: LN: lupus nephritis; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; eGFR: estimated glomerular filtration rate using CKD-EPI.

In multivariate logistic analysis, male sex (OR 5.21 (95% CI 1.77-15.30), $p=0.003$) and higher SLICC/ACR score (OR 2.12 (95% CI 1.45-3.09), $p<0.001$) were associated with increased risk of nephrotic syn-

drome, whereas lymphadenopathy (OR 0.31 (95% CI 0.12-0.80), $p=0.02$) was associated with decreased risk of nephrotic syndrome development. The AUC of the corresponding ROC curve was 0.798 (Fig. 2).

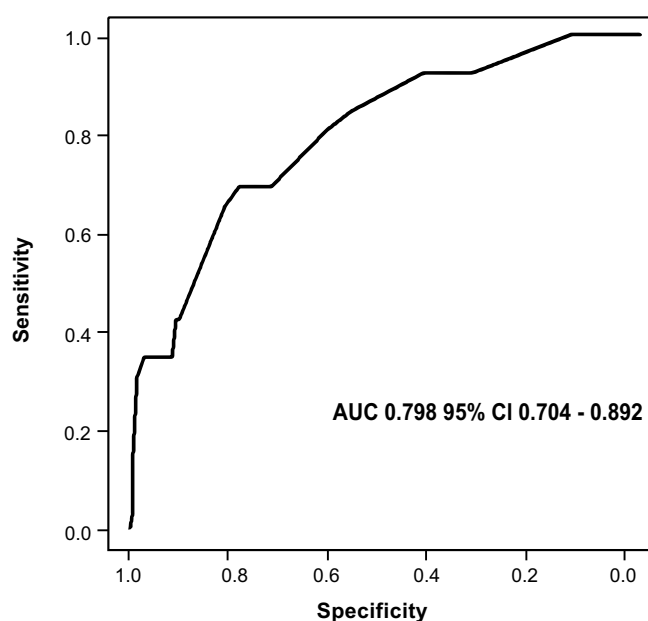


Fig. 2. ROC-curve for the multivariate logistic analysis of risk factors for nephrotic syndrome in LN patients. Variables included in the model: male sex, SLICC/ACR score, lymphadenopathy.

Discussion. To the best of our knowledge, this is one of the largest studies ever undertaken in a Ukrainian SLE cohort. Our results are generally consistent with the results of international studies. The prevalence of LN was 46.3%, a percentage that lies within the reported range of 25% to 75% from other studies [2]. Patients with renal involvement were younger than patients with non-renal SLE in our cohort. In agreement with previous reports [15], we also found younger age of SLE onset in LN patients than in those without kidney involvement. In opposition to most previous studies [16], there was no significant difference between men in women in LN and non-renal SLE groups. However, we have found a higher proportion of males in LN patients with nephrotic syndrome than in those with non-nephrotic proteinuria.

Our results were consistent with previous studies showing a higher prevalence of malar rash [17], serositis [18], pulmonitis [19], lymphadenopathy [20], necrotizing vasculitis [21], higher SLEDAI score [22], and lower prevalence of Raynaud's phenomenon [23], Sjogren's syndrome [24], and peripheral nervous system manifestations [25] in LN patients. SLE patients with LN had a higher frequency of arterial or venous thrombosis than non-renal SLE patients, while no differences were observed in regard to antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies positivity in line with literature data [26]. It is well-established that SLE itself carries a high risk for thrombotic and procoagulant status even if not associated with antiphospholipid syndrome [27]. So, we suggest that renal involvement may contribute to the intensified risk of thrombotic events in SLE patients. Associations of lupus nephritis with splenomegaly and fever were not confirmed by other studies. These relationships may be peculiar to the local ethnic background. A higher SLICC/ACR score was associated with nephrotic/range proteinuria in agreement with previous studies [28].

In relation to the laboratory findings, our LN patients had higher ESR levels compared to non-renal SLE patients, whereas no differences were found in regard to CRP and hs-CRP levels. This divergence between ESR and CRP levels in LN patients was already reported in other studies [29, 30]. Other authors have reported that LN patients have higher levels of anti-CRP antibodies [31], but our data were unable to confirm this. Despite previous studies reporting higher levels of IL-10 in LN patients [32], we have found the opposite association that supports the hypothesis that IL-10 can be either protective or pathologic at different stages of the disease [33]. In line with previously published data [34], there was no difference in the levels of IL-6 between the groups. Neither C3 nor C4 complement levels were found to be significant predictors of renal involvement in SLE which corresponds to some other studies [35].

In line with previous studies [32], we have as well shown that LN patients had a higher frequency of anti-dsDNA positivity than non-renal SLE patients. Furthermore, the titer of anti-dsDNA was significantly higher in LN patients with nephrotic syndrome compared to those with non-nephrotic range proteinuria. It corresponds to the results of Asif S. et al. [36] that reported a correlation between quantitative anti-dsDNA levels and the severity of proteinuria in SLE patients.

In our study, fewer SLE patients with LN received hydroxychloroquine compared to non-renal SLE patients and hydroxychloroquine showed a protective effect on decreasing the risk of renal involvement in univariate analysis. It should be noted that some LN patients in our cohort were monitored by nephrologists only and were referred to our department for SLE diagnosis confirmation or correction of the treatment algorithm. So, we recorded only baseline medication use and not the therapy that was adjusted after the visit to our department.

This article is subject to several limitations. The most prominent one is the absence of kidney biopsy results for confirmation of lupus nephritis diagnosis in the vast majority of patients. It generally reflects the biopsy rates in Ukraine as a very low percentage of patients agree to undergo this invasive and potentially hazardous procedure due to fear of possible complications, financial reasons, personal beliefs, etc. Another problem is the small number of specialized institutions in Ukraine capable of performing kidney biopsies. Accordingly, we could not assess the clinical characteristics of LN depending on the histological class.

Another limitation is the relatively small study sample and conduction at a single center over a period of many years. More close interaction with specialized nephrology centers is warranted for future research.

Conclusions. Our cohort of Ukrainian LN patients showed different characteristics in demographic, clinical, and laboratory findings compared to patients with non-renal SLE. These features are mostly on par with LN patients of other nationalities around the world.

Conflict of interest statement. The authors have no competing interests to declare.

Author contributions:

Oleg Iaremenko: conceptualization and study design, acquisition of clinical data, manuscript final editing;

Daria Koliadenko: acquisition of clinical samples and data, analysis and interpretation of data, writing the manuscript;

Kateryna Iaremenko: laboratory measurement;

Matiyashchuk Iryna: acquisition of clinical samples and data.

References:

1. *Aw YT, Whiley PJ, Lorenzo AM, Lea-Henry T, Shanmuganandam S, Stanley M, et al.* Immunophenotyping identifies distinct cellular signatures for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Rheumatol & Autoimmun.* 2022;3:15-25. doi: 10.1002/rai2.12060.
2. *Albirdisi MR, Al-Homood IA.* Characteristics of lupus nephritis in Saudi lupus patients: a retrospective observational study. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1638-43. doi:10.1177/0961203320947151.
3. *Kwon OC, Park JH, Lee SW, Song JJ, Park YB, Park MC.* Worse renal presentation and prognosis in initial-onset lupus nephritis than early-onset lupus nephritis. *Yonsei Med J.* 2020 Nov;61(11):951-7. doi: 10.3349/ymj.2020.61.11.951.
4. *Hasan MA, Alali L, Alsadah F, Alobud S, Alsaif J, Alali Z.* Prevalence and patterns of renal involvement among patients with systemic lupus erythematosus at a tertiary center. *J Clin Rheumatol.* 2023 Mar 1;29(2):84-90. doi: 10.1097/RHU.0000000000001914.
5. *Lech M, Anders HJ.* The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1357-66. doi:10.1681/ASN.2013010026.
6. *Aljaberi N, Wenderfer SE, Mathur A, Qiu T, Jose S, Merritt A, et al.* Clinical measurement of lupus nephritis activity is inferior to biomarker-based activity assessment using the renal activity index for lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2022 May;9(1):e000631. doi: 10.1136/lupus-2021-000631.
7. *Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):521-30. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
8. *Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al.* Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020 Aug;29(9):1011-20. doi:10.1177/0961203320932219.
9. *Choi SE, Park DJ, Kang JH, Lee SS.* Significance of co-positivity for anti-dsDNA, -nucleosome, and -histone antibodies in patients with lupus nephritis. *Ann Med.* 2023 Dec;55(1):1009-17. doi:10.1080/07853890.2023.2187076.
10. *Hochberg MC.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi:10.1002/art.1780400928.
11. *Aringer M.* EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3S):S14-S17. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
12. *Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB.* Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91. URL: <https://www.jrheum.org/content/29/2/288>. (Last accessed 17.03.2023).
13. *Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
14. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
15. *Luo W, Farinha F, Isenberg DA, Rahman A.* Survival analysis of mortality and development of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus up to 40 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 23;62(1):200-8. doi:10.1093/rheumatology/keac218.
16. *Riveros FA, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al.* Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus.* 2017 Jun;26(7):698-706. doi:10.1177/0961203316673728.
17. *Somai M, Daoud F, Rachdi I, Zoubeidi H, Raies L, Aydi Z, et al.* Predictive factors of the lupus nephritis in a Tunisian cohort. *Tunis Med.* 2019 Dec;97(12):1399-406. URL: <https://www.la-tunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=3643>. (Last accessed 17.03.2023).
18. *Yuan F, Wei F, Wang J, You Y.* Clinical aspects and risk factors of lupus nephritis: a retrospective study of 156 adult patients. *J Int Med Res.* 2019 Oct;47(10):5070-81. doi:10.1177/0300060519871812.
19. *Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C.* Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2018 Sep-Oct;14(5):294-300. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.012.

20. Graef E, Magliulo D, Hollie N, Marcus C, Kyttaris V. Clinical characteristics of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus: a case control study from a tertiary care center [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-characteristics-of-lymphadenopathy-in-systemic-lupus-erythematosus-a-case-control-study-from-a-tertiary-care-center/>. (Last accessed 17.03.2023).
21. Leone P, Prete M, Malerba E, Bray A, Susca N, Ingravallo G, et al. Lupus vasculitis: an overview. *Biomedicines.* 2021 Nov 5;9(11):1626. doi:10.3390/biomedicines9111626.
22. Estévez DT, Varela CI, Chico CA, Kokuina E, Sánchez BY, Casas FN. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022 Nov;18(9):513-7. doi:10.1016/j.reuma.2021.08.003.
23. Heimovski FE, Simioni JA, Skare TL. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon. *An Bras Dermatol.* 2015 Nov-Dec;90(6):837-40. doi:10.1590/abd1806-4841.20153881.
24. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, Oke V, Rönnelid J, Eketjäll S, et al. Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus: a subset characterized by a systemic inflammatory state. *J Rheumatol.* 2020 Jun 1;47(6):865-75. doi:10.3899/jrheum.190250.
25. Su YJ, Huang CR, Chang WN, Tsai NW, Kung CT, Lin WC, et al. The association between autoantibodies and peripheral neuropathy in lupus nephritis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:524940. doi:10.1155/2014/524940.
26. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, Okatan İE, Yurteri EU, Torgutalp M, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Apr;27(4):665-9. doi:10.1177/0961203317734924.
27. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J.* 2015 Apr 23;13:16. doi:10.1186/s12959-015-0043-3.
28. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1405-9. doi:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1405::AID-ANR26>3.0.CO;2-V.
29. Smith EM, Jorgensen AL, Beresford MW. Do classic blood biomarkers of JSLE identify active lupus nephritis? Evidence from the UK JSLE cohort study. *Lupus.* 2017;26(11):1212-7. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203317702253>.
30. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus.* 2010 Oct;19(11):1272-80. doi:10.1177/0961203310371154.
31. Sjöwall C, Zickert A, Skogh T, Wetterö J, Gunnarsson I. Serum levels of autoantibodies against C-reactive protein correlate with renal disease activity and response to therapy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R188. doi:10.1186/ar2880.
32. Palazzo L, Lindblom J, Mohan C, Parodis I. Current insights on biomarkers in lupus nephritis: a systematic review of the literature. *J Clin Med.* 2022 Sep 28;11(19):5759. doi:10.3390/jcm11195759.
33. Godsell J, Rudloff I, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Nold MF, Morand EF, et al. Clinical associations of IL-10 and IL-37 in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2016 Oct 6;6:34604. doi:10.1038/srep34604.
34. Ripley BJ, Goncalves B, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):849-53. doi:10.1136/ard.2004.022681.
35. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 May;49(5):960-71. doi:10.1093/rheumatology/kep468.
36. Asif S, Khan A, Zahoor S, Lashari N, Haroon M, Khanum A. Correlation between quantitative anti-dsDNA levels with severity of proteinuria in systemic lupus erythematosus patients. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022 Oct;18(8):464-8. doi:10.1016/j.reuma.2021.06.005.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research article

L.E. Tumanova¹, O.V. Kolomiets¹, V.E. Driianska², T.V. Poroshina^{2,3},
O.V. Romaschenko³, N.A. Kalinina^{2,3}, O.V. Trokhymovych¹,
A.G. Kornatska¹, O.P. Ryabenko⁴, O.O. Molchanova⁴

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

Characteristics of T- and B-lymphocytes of blood at different stages of pregnancy and peculiarities of immunity in women with preeclampsia

¹State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

²State Institution “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

³State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

⁴Clinic of Reproductive Medicine “Nadiya”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Tumanova LE, Kolomiets OV, Driianska VE, Poroshina TV, Romaschenko OV, Kalinina NA, et al. Characteristics of T- and B-lymphocytes of blood at different stages of pregnancy and peculiarities of immunity in women with nephropathy. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):81-90. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.09.

Abstract. *The study of immune mechanisms during pregnancy is an important area of research aimed at understanding the immunogenesis of pregnancy and its complications. One such complication is nephropathy, which requires accurate prediction of its course and appropriate therapy.*

The present study aimed to assess the blood levels of T-lymphocytes (T-helper, T-suppressor/cytotoxic), B-lymphocytes, and markers of their activation in pregnant women, with a particular focus on patients with preeclampsia (PE).

Methods. Using a cellular cytofluorimeter and the corresponding test systems, we determined the relative levels of immunocompetent blood cells such as CD3+, CD4+, CD8+, CD19+/- with the expression of HLA-DR, CD25, CD5 activation markers in 436 non-pregnant women and 514 pregnant women. We analyzed the characteristics of these indicators at different stages of pregnancy, specifically before (1-4 groups) and after (5 group) 20 weeks. In the second stage, we performed an analysis of the indicators in 107 women with PE, 14 women after PE, and 54 pregnant women in the reference group without complications at 20+ weeks. This analysis included T- and B-cell studies of these patient groups under in vitro conditions with autoserum and inactivated serum.

Results. The first weeks of pregnancy were characterized by a high relative level (%) in the blood of T-l and subpopulations of T-h and Ts/c, as well as their activation according to the expression data of DR, CD25 (for CD4 +/-), and CD5 (for CD19 +/-). These indicators significantly decrease from 20 weeks of pregnancy and become comparable to the levels in non-pregnant women. The percentages of CD3+4+25 +/- and CD19+5 +/- are below the normal range, indicating a decrease in T-helper cell and B-cell activation during this period of pregnancy. In patients with PE after 20 weeks of pregnancy, the relative levels of T-l, B-l, T-h, and Ts/c did not differ from the reference group. Incubation of T- and B-l of women with PE with autoserum in vitro almost tripled the number of T- and B-l, and the blocking effect was greater than in women without PE, with a significant difference between them; the average ratio T-l/T-las exceeded the reference in the subgroup of active manifestations of PE.

Conclusion. Studying the relative levels of T-l, T-h, T-s/c, and B-l in the blood, as well as markers of their activation, at different stages of pregnancy with in vitro detection of features of the humoral immune response as predictors of NP allows determining individual components of immunogenetic and prognostic markers for personalized therapy during pregnancy.

Key words: pregnancy, immunology, preeclampsia, T- and B-lymphocytes, markers, lymphocyte activation.

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

© L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets, V.E. Driianska, T.V. Poroshina, O.V. Romaschenko, N.A. Kalinina, O.V. Trokhymovych, A.G. Kornatska, O.P. Ryabenko, O.O. Molchanova. 2023. All rights reserved.

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

Article history:

Received April 12, 2023

Received in revised form

May 18, 2023

Accepted May 19, 2023



© Туманова Л. Є., Коломієць О. В., Дряньська В. Є., Порошина Т. В., Ромащенко О. В., Калініна Н.А., Трохимович О. В., Корнацька А. Г., Рябенко О. П., Молчанова О. О., 2023.

УДК: 618.2:616.61-008.6]-07

Л.Є. Туманова¹, О.В. Коломієць¹, В.Є. Дряньська², Т.В. Порошина^{2,3}, О.В. Ромащенко³,
Н.А. Калініна^{2,3}, О.В. Трохимович¹, А.Г. Корнацька¹, О.П. Рябенко⁴, О.О. Молчанова⁴

Характеристики Т- і В-лімфоцитів крові на різних термінах вагітності та особливості імунітету у жінок з преєклампсією

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф.Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

⁴Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ, Україна.

Резюме. Дослідження імунних механізмів перебігу вагітності є важливим напрямком визначення імуногенезу нормальної вагітності та її ускладнень, одним з яких є нефропатія, для прогнозування перебігу та своєчасної терапії.

Мета роботи – визначення в крові рівнів Т- (з субпопуляціями Т-х, Т-с/ц) і В-лімфоцитів (л) крові з маркерами їх активації у вагітних жінок, особливостей імунітету у пацієнток з преєклампсією.

Матеріали і методи. За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест-систем визначали відносні рівні імунокомпетентних клітин крові - CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-л з експресією маркерів активації HLA-DR, CD25 і CD5 у 436 невагітних (норма - н) та 514 вагітних жінок (ж). Аналізували особливості показників на різних строках вагітності, в тому числі до (1-4 гр) та після (5 гр) 20 тижнів вагітності. На другому етапі проведено аналіз показників 107 жінок з преєклампсією (ПЕ) (II гр), 14 – після перенесеної ПЕ (III гр) та 54 вагітних референтної групи (р) без ускладнень (I гр) на строках 20+ тижнів, в тому числі з дослідженнями Т- та В-кл пацієнток в умовах *in vitro* з аутоцириваткою (ас) та інактивованою сироваткою (іс).

Результати. Перші тижні у вагітних жінок характеризуються як високим відносним рівнем (%) в крові Т-л, їх субпопуляцій Т-х і Тс/ц, так і їх активацією за даними експресії DR і CD25 (для CD4+-л). Ці показники з 20 тиж вагітності достовірно знижувались і не відрізнялись від невагітних, а % CD3+4+25+-л, так само як і CD19+5+-л, були нижче норми та інших гр, що свідчить про зниження активації Т-х та В-кл в цей період.

У пацієнток з ПЕ після 20 тиж вагітності відносні рівні Т-л, В-л, Т-х і Т-с/ц не відрізнялися від референтної гр без цієї патології. Інкубація Т- та В-л жінок з ПЕ з аутоцириваткою *in vitro* майже втричі знижувала кількість Т- (Т-лас) та В-л (В-лас), блокуючий ефект був більшим, ніж в р у жінок без ПЕ з достовірною різницею між ними; середнє співвідношення Т-л/Т-лас перевищувало референтне в підгрупі активних проявів ПЕ.

Заключення. Дослідження відносних рівнів Т-л, Т-х, Т-с/ц та В-л в крові, а також маркерів їх активації в різні терміни у вагітних жінок з виявленням *in vitro* особливостей гуморальної ланки імунітету як предикторів ПЕ дозволяють визначити окремі складові імуногенезу та прогностичні маркери перебігу вагітності для персоналізованої терапії.

Ключові слова: вагітність, імунологія, преєклампсія, Т- і В-лімфоцити, маркери, активація лімфоцитів.

Вступ. Дослідження імунних механізмів перебігу вагітності та особливостей у разі її ускладнень, одним з яких є преєклампсія (ПЕ), є важливою складовою визначення підходів до підвищення народжуваності в нашій країні з метою вирішення актуальних соціально-економічних проблем.

Імунна система матері грає важливу роль протягом всього терміну вагітності, і можливі дві причини розвитку ускладнень та невиношування: дефект клітинного імунітету на рівні розпізнавання фетальних антигенів і підвищена імунологічна ре-

активність на них. При звичному невиношуванні порушується нормальний стан толерантності імунної системи матері до антигенів плода зі збільшенням титру антитіл до антигенів ембріона, плаценти та зниження рівня комплекменту, що свідчить про важливу участь гуморального імунітету у компенсаторно-приспосувальних механізмах материнського організму [1].

В останні роки доведено, що основою проблем вагітності може бути генетично обумовлений дефект імунологічного контролю, який перешкоджає синтезу Т-супресорів/цитотоксичних (Т-с/ц), внаслідок чого неконтрольовано починають синтезуватися антитіла, в тому числі до власних тканин. У розпізнаванні та реагуванні на чужорідні антигени в імунній системі беруть участь кілька різних типів клітин, головними з яких є субпопуляції лімфоцитів (л), їх співвідношення та функціональна активність по продукції медіаторів імунітету [2-4].

Дряньська Вікторія Євгенівна
victoriadriyanskaya@gmail.com

Враховуючи особливості функціональної різноманітності, диференціації та активації лімфоцитів, важливою характеристикою слід вважати їх фенотип з різними кластерами диференціювання (CD), що дає найбільш повну інформацію про лімфоцитарні субпопуляції та їх активацію.

T-л (CD3+) – ключові клітини адаптивної імунної відповіді, які в процесі розвитку перетворюються в T-хелпери (T-х) або T-с/ц. T-х (CD4+) зв'язуються з молекулою головного комплексу II типу (MHC II) – HLA-DR на поверхні антиген-презентуючих клітин та індукують подальші реакції на чужорідний антиген. T-с/ц (CD8+) взаємодіють з клітинами-мішенями через MHC I – HLA-A, B, C [5-6]. Дослідження експресії молекул DR на T-л є однією з можливостей оцінки їх активації. HLA-DR-позитивні лімфоцити тривало циркулюють у крові, а експресія цього маркера найбільш повно відбиває активаційний стан T-клітин (T-кл) та їх субпопуляцій, що актуально для досліджень цих антигенів під час вагітності [7].

Так само, важливим кластером є CD25, який присутній на активованих CD4+T-л, але інтенсивність його експресії на регуляторних клітинах (T-reg) вище, ніж у інших субпопуляцій [8]. Біологічна функція CD4+CD25+T-кл – підтримка клонального балансу серед лімфоїдних клітин та запобігання надмірній активації імунної системи, в тому числі через внутрішньоклітинні перфорини та гранзими [9].

Підвищення числа CD4+CD25+-кл може відбуватися при запальних процесах будь-якої етіології (інфекційного та неінфекційного генезу, аутоімунних захворюваннях та ін) [10]. Особливості рівнів цих клітин у разі нормальної та патологічної вагітності недостатньо з'ясовані.

B-лімфоцити (CD19+), які відповідають за реалізацію гуморальної імунної відповіді, можна розділити на підгрупи 1 і 2. Звичайні B-клітини (B2) походять в основному з кісткового мозку, активують та поляризують T-л до клітин T1 та T2 і опосередковують презентацію антигенів з продукцією цитокінів та аутоантитіл [11, 12]. B1 походять з печінки плода і меншою мірою з кісткового мозку і мають дві основні підгрупи: B-1a, що експресують CD5 як загальний T-клітинний маркер, і B-1b, які його не експресують [13]. CD19+CD5+ B-1a є основним джерелом природних і поліреактивних антитіл, які підвищені у разі аутоімунних захворювань (синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, червоний вовчак і цукровий діабет I типу) [11, 14] і можуть бути спрямовані проти власних структур; ці аутоантитіла, так само як і підвищені рівні B-1a B-кл, виявляються у пацієнтів з ПЕ [15, 16], B-л з експресією CD5 також відіграють роль в імуногенезі IgA нефропатії з відкладенням IgA в нирках [17].

Аналіз вищенаведеного комплексу показників є важливим для подальшого визначення імуногенезу нормальної вагітності та її ускладнень для прогнозування перебігу та своєчасної терапії.

Мета роботи: визначення в крові рівнів T- (з субпопуляціями T-х, T-с/ц) і B-лімфоцитів (л) крові з маркерами їх активації у вагітних жінок, особливостей імунітету у пацієток з ПЕ.

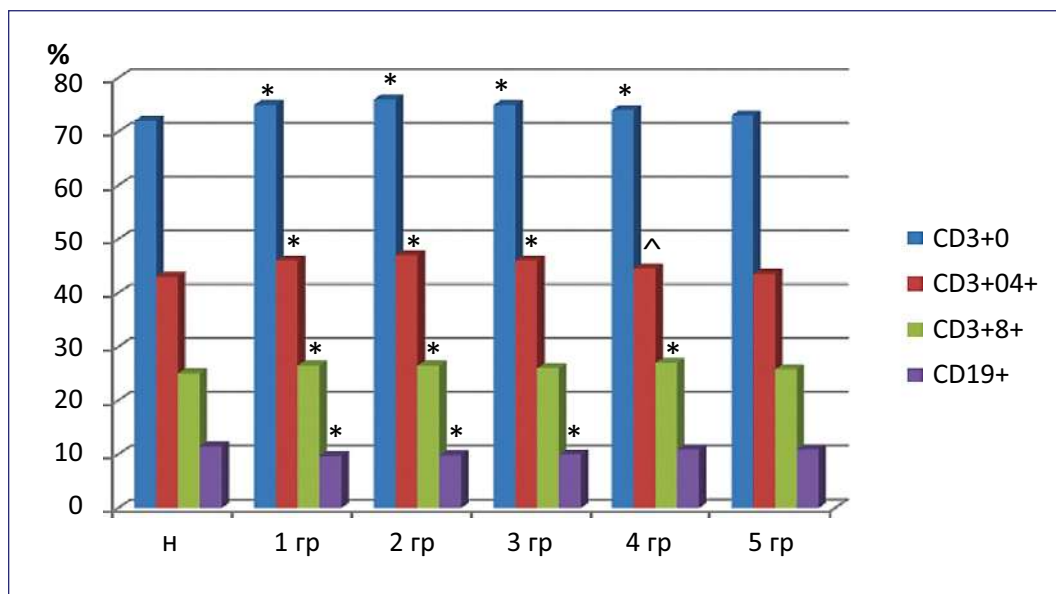
Матеріал та методи. За допомогою клітинного цитофлуориметра FACScan (Becton Dickinson, США) і тест систем Becton Dickinson (США) визначали з використанням моноклональних антитіл (МКА) до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19 та маркерів активації HLA-DR і CD25 у 436 невагітних (норма) та 514 вагітних жінок (ж) (із неплідністю в анамнезі). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінгської Декларації (в рамках НДР №0121U110850, яка фінансована НАМН України), всі жінки були проінформовані та дали згоду. Протокол дослідження (№6 від 22.10.22) ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»).

Аналізували особливості відносних рівнів імуннокомпетентних клітин крові - T-л з субпопуляціями T-х та T-с/ц, B-л у жінок: невагітних як норму (група н) та вагітних жінок (ж) в I-II триместрах на різних строках в групах (гр): 1 – 4-7 (140 ж), 2 – 8-9 (163 ж), 3 – 10-12 (133 ж), 4 – 13-19 (63 ж), 5 – 20-28 (15 ж) тижнів (тиж).

На другому етапі проведено аналіз показників 107 жінок з ПЕ (II гр), 14 – після перенесеної ПЕ без її клініко-лабораторних ознак (III гр) та референтна (р) гр 54 вагітних бех ускладнень на строках 20+ тижнів (I гр), в тому числі з дослідженнями T- та B-кл цих груп пацієток в умовах *in vitro* до та після інкубації з аутосіроваткою (ас) та інактивованою сироваткою (іс).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat". Для статистичної обробки використовували параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона; показники рангової кореляції Спірмена.

Результати. Обстеження вагітних проводилось на базі ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України та репродуктивної клініки «Надія»; в спеціально розробленій індивідуальній реєстраційній карті відмічались антропометричні і соціально-демографічні характеристики пацієток (ріст, вага, вік, соціально-економічний статус з урахуванням анамнезу життя), акушерський анамнез, перебіг вагітності. Групи не відрізнялись між собою за цими характеристиками, а клініко-лабораторні ознаки (підвищений тиск, поява набряків, збільшення білка в сечі) надавали підставу виявити ПЕ. У вагітних жінок на тлі достовірного зниження відносної кількості лімфоцитів в усіх досліджених групах рівень T-л (CD3+) вище норми в 1-4 гр – (1-3 гр $p < 0,001$, в 4 гр $p = 0,017$), тоді як в 5 гр кількість T-клітин відповідає нормі ($p = 0,349$) (див рис. 1).



Примітки: порівняно з н: * - різниця достовірна, ^ - тенденція до підвищення

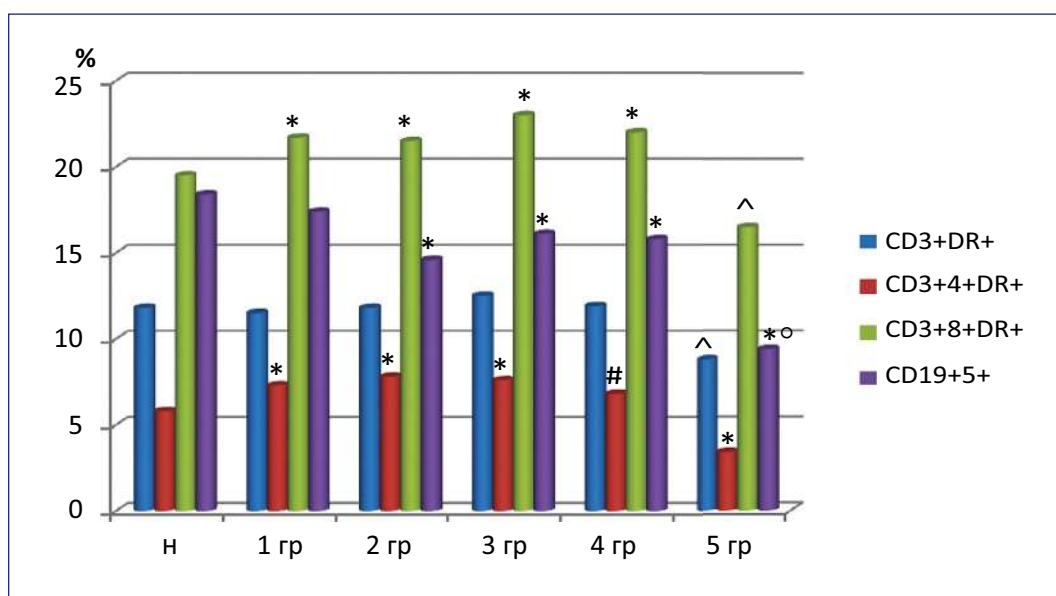
Рис. 1. Середні відносні рівні Т- і В-лімфоцитів у невагітних жінок (н) та пацієток на різних строках вагітності (1-5 гр).

Середні % рівні Т-х (CD3+4+) підвищені у пацієток 1-3 гр (відповідно, $p=0,010$; $0,001$ та $0,002$), так само як і Т-с/ц в 1, 2 і 4 гр ($p=0,041$; $0,039$ та $0,039$), а в 3 гр тенденція до підвищення ($p=0,076$) (рис. 1). З 20 тиж вагітності показники Т-л, Т-х та Т/с/ц не відрізняються від референтної групи (відповідно, $p=0,349$; $0,849$; $0,295$) (див. рис. 1).

Відносний рівень В-л (CD19+-кл) знижений в 1 і 3 гр ($p=0,034$; $0,013$), в 2 гр – тенденція до зниження ($p=0,060$), тоді як в 5 гр, як і для Т-л (так само і для їх двох субпопуляцій), різниця з нормою недостовірна ($p=0,667$) (див. рис. 1).

Дослідження субпопуляцій Т клітин з різними додатковими CD на мембранах виявили нормаль-

ний відносний рівень Т-л з поверхневими маркерами активації, до яких відносяться антигени (аг) гітосумісності II класу –DR-аг (CD3+DR+), в усіх гр ($p>0,05$) з тенденцією до підвищення відносно норми у пацієток 3 гр ($p=0,055$). Достовірної різниці між початком вагітності (1 гр) та іншими гр немає ($p_{1-4}=0,728$; $0,282$; $0,122$) з тенденцією до зниження в 5 гр порівняно з 1 гр ($p=0,095$). Звертають увагу достовірно знижені середні % показники CD3+DR+-клітин в 5 гр ($8,87\pm 0,94$) порівняно з 3 ($12,48\pm 0,50$) ($p=0,003$) та 4 ($11,97\pm 0,75$) ($p=0,015$) групами (рис. 2). Тобто, з перебігом вагітності відбувається зниження середнього рівню активованих Т-л, експресуючих HLA-DR, достовірно виражене після 20 тижня.



Примітки: різниця достовірна: * – порівняно з н, ° – з 1-4 гр, ^ – з 3 і 4 гр, # – тенденція до підвищення від норми

Рис. 2. Середні відносні рівні лімфоцитів з експресією маркерів активації у невагітних жінок (н) та пацієток на різних строках вагітності (1-5 гр).

Високий рівень CD3+4+DR+ в перших 3-х групах (рн-1,2,3<0,001) демонстрував тенденцію до зниження порівняно з нормою в 4 гр (р=0,074) з достовірним зниженням в 5 гр (р=0,005) (див. рис. 2). Порівняльний аналіз показав, що % в крові Т-х, експресуючих DR-аг, в 5 гр найнижчий серед всіх груп з достовірною різницею – відповідно, р<0,001 порівняно з 1-3 гр та р=0,001 – з 4 гр.

Середнє число активованих Т-с/ц зDR-аг на мембрані достовірно перевищує н в 1-4 гр (відповідно, р=0,027; 0,012;<0,001; 0,013) і не відрізняються у пацієток 5 гр (р=0,498), яка характеризується більш низьким їх рівнем порівняно з 3 гр (р=0,041) та 4 гр (р=0,050) (див. рис. 2).

В-л (CD19+), відносний рівень яких знижений в порівнянні з н протягом перших 12 тижнів, демонструють достовірне зниження їх активованої фракції за даними CD5+-кл з 8 тиж та надалі (рис. 2). % кількість CD19+5+-л в 5 гр знижена порів-

няно не тільки з невагітними (р<0,001), але й 1-4 гр – відповідно, р<0,001; 0,015; 0,005 та 0,003 (див. рис. 2).

Середні показники Т-регуляторних клітин (Т-рег) – активованих Т-х, які експресують CD25, достовірно високі у пацієток досліджених груп до 20 тиж вагітності (1-4 гр, відповідно, р=0,001; <0,001; 0,025; 0,024), а в 5 гр вони не відрізнялись від норми (р=0,482) і були достовірно нижче порівняно з 1 і 2 гр (р=0,018 та 0,003) з тенденцією до різниці з 3 і 4 гр (р=0,063 та р=0,074) (рис. 3–1), що корелює з іншим показником активації – високою експресією на цих клітинах антигенів гістосумісності II класу (DR) в перших 4 групах з їх достовірним зниженням в 5 гр порівняно з н (рис. 3–2). Активація Т-х за експресією на них DR-аг змінювалась так само як Т-л – з достовірною різницею 5 гр з 3 і 4 гр (р=0,03 та р=0,015) (рис. 3–3), а також і Т-с/ц (рис. 3–4).

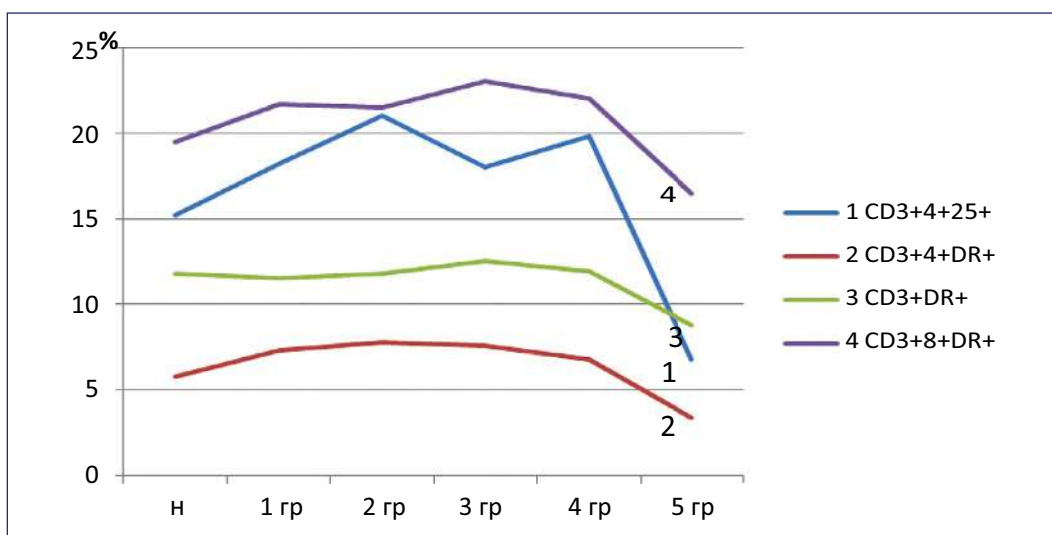


Рис. 3. Середні відносні рівні в крові Т-л та їх субпопуляцій з маркерами активації (DR+ та CD25+) у жінок на різних термінах вагітності.

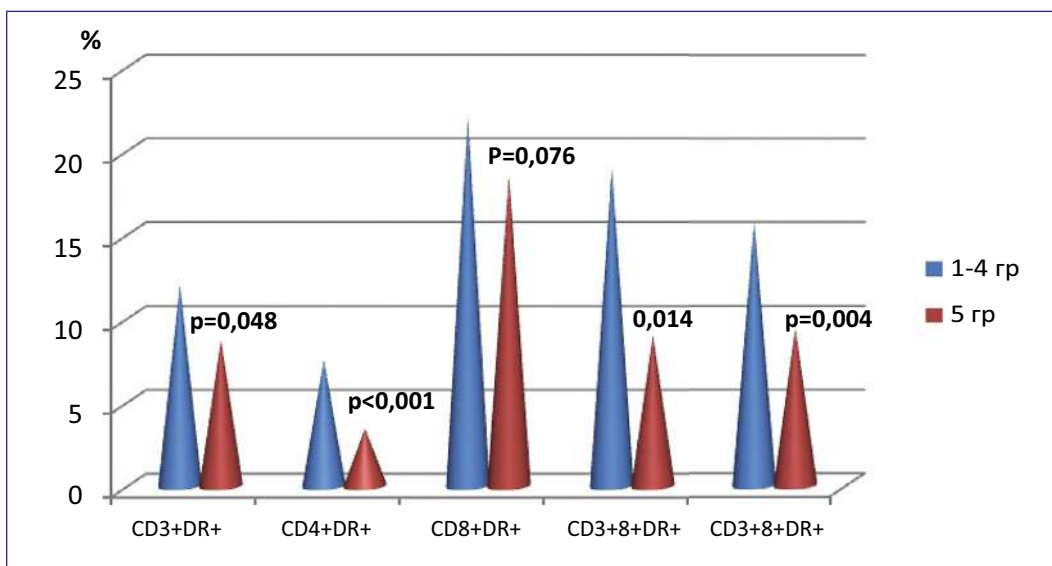


Рис. 4. Середні відносні рівні Т-л, Т-х, Т-с/ц та В-л з експресією маркерів активації (DR+-, CD25+, CD5+-кл) до (1-4 гр) та після 20 (5 гр) тижнів вагітності.

Спираючись на отримані дані, вважали доцільним провести порівняльний аналіз показників 5 гр та попереднього терміну вагітності (з початку до 20 тижня) за даними середньої кількості Т- та В-л з маркерами їх активації (DR+ - і CD5+-кл). Показано, що після 20 тиж спостерігаються більш низькі рівні CD3+DR+-, CD4+DR+- (з тенденцією до зниження CD8+DR+-л), а також CD19+5+-кл, загальний рівень В-л не відрізняється (рис. 4).

Достовірно зниженими в 5 гр порівняно з попереднім терміном вагітності (1-19 тиж) були показни-

ки активованих Т-х з експресією CD25 – 6,76 [5,43; 7,02] проти 19,3 [5,64; 28,84] ($p=0,014$) (рис. 4).

Дослідження клітин крові - Т-л, В-л, Т-х і Т-с у пацієток окремої групи з ПЕ (II гр, 107 жінок) не виявило достовірної різниці цих показників порівняно з референтною групою (р) з нормальною вагітністю без ускладненого анамнезу (I гр, 54 жінки), відповідно, $p=0,597$; $0,697$; $0,632$; $0,902$ (рис. 5), так само як і з даними у жінок без ПЕ в такому самому періоді (≥ 20 тиж, 5 гр), проаналізованими вище.

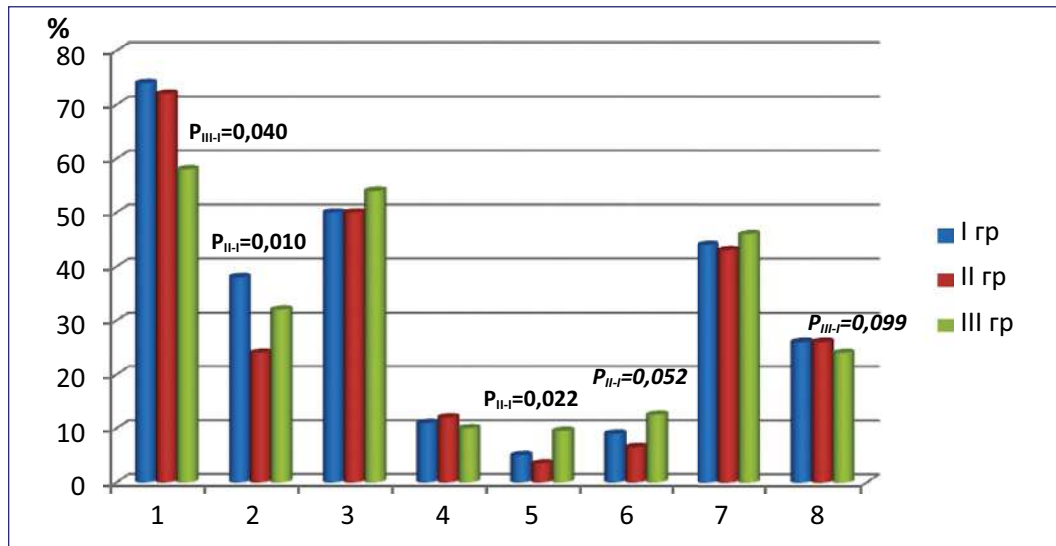


Рис. 5. Кількість (%) у вагітних без (I гр) та з ПЕ в різних періодах її перебігу (II та III гр) Т-х (7), Т-с/ц (8), а також Т- та В-л до (1 і 4) і після інкубації *in vitro* з аутосерваткою (відповідно, 2 і 5) та інактивованою сироваткою (3 і 6);

Дослідження Т- та В-кл жінок з ПЕ в умовах *in vitro* з аутосерваткою (ас) та інактивованою сироваткою (іс), показали достовірне зниження після інкубації з ас числа Т-(Т-лас) та В-л (В-лас) з тенденцією до зниження В-ліс (рис. 5); співвідношення Т-л/Т-лас демонструвало тенденцію до підвищення порівняно з групою вагітних без ПЕ (I гр) ($p=0,095$).

Співставлення показників підгруп жінок з ПЕ в період її маніфестації (II а гр, 46 ж) та остаточних явищ (II б гр, 61 ж) виявило зниження середніх рівнів Т-ласв обох групах з більш низьким II а гр ($p=0,046$) з достовірно підвищеним співвідношенням Т-л/Т-лас порівняно як з II б ($p=0,015$), так і I ($p=0,001$) гр; середній показник В-л/Влас достовірно знижений лише в II а гр (рис. 6).

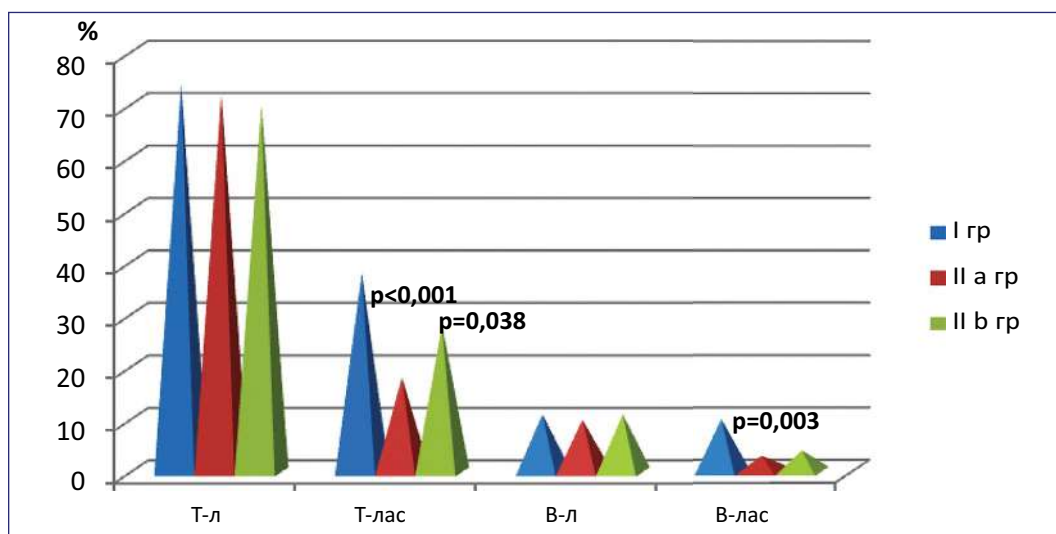


Рис. 6. Показники (%) Т- та В-л до та після інкубації *in vitro* з аутосерваткою (Т-лас, В-лас) у разі нормальної вагітності (I гр) та в підгрупах жінок з ПЕ (II а та II б гр).

Кореляційний аналіз показників у жінок з ПЕ, так само як і у вагітних без неї, виявив прямий зв'язок між рівнями Т-л і Т-лас (0,245 та 0,841), В-л і В-лас (0,355 та 0,629) та зворотній зв'язок між показниками Т-х та Т-с/ц (-0,338 та -0,367); в той же час, в II гр існує позитивний зв'язок між Т-лас і Т-ліс (0,573), тоді як в I гр він зворотній (-0,271).

Після перенесеної ПЕ у вагітних в задовільному стані і без її клініко-лабораторних ознак (III гр, 14 ж) відмічені більш низькі рівні Т-л порівняно як з I (р=0,040), так і II гр (р=0,043); показники кількості В-л після інкубації з аутологічною сироваткою, навпаки, вище – відповідно, р=0,010 та <0,001 (див. рис. 5). Виявлені зміни імунітету вже після перенесеної ПЕ потребують індивідуалізованого підходу до спостереження таких пацієнток та продовження досліджень імуногенезу патології нирок у вагітних.

Показники Т- (р=1,000; 0,569) і В-кл (р=0,052; 0,172) після інкубації з інактивованою сироваткою в групах II і III не відрізнялись від таких у разі нормальної вагітності (I гр).

Відсутність достовірної різниці відносної кількості Т-л, їх субпопуляцій Т-х, Т-с/ц та В-л з нормою (здорові невагітні жінки) з достовірними змінами за даними досліджень *in vitro* (Т-лас, В-лас, Т-л/Т-лас) після інкубації з аутологічною (на відміну від інактивованої) сироваткою свідчить про важливу роль гуморальних факторів крові в розвитку ПЕ.

Обговорення. Дослідження кількісних характеристик клітин імунної системи у вагітних в різні періоди виявили їх певні особливості. Так, у жінок після 20 тижня вагітності (5 гр) не виявлено (на відміну груп з іншими термінами) різниці з нормою за даними відносної кількості Т-л, Т-х, Т-с/ц та В-л, спостерігається тенденція до зниження кількості CD3+DR+-л (р=0,095) порівняно з початковим періодом (4-7 тиж) і достовірне їх зменшення порівняно з такими на 10-19 тижнях вагітності (р=0,023).

Виявили високий відносний рівень Т-л, Т-хі Т-с/ц з поверхневими маркерами тривалої активації лімфоцитів HLA-DR в кожній з груп до 20 тиж вагітності (р<0,001); цей відсоток порівняно з н для Т-л та Т-с/ц після 20 тиж в 5 гр не відрізнявся, а Т-х був нижче (р=0,005). Таким чином, починаючи з 20 тижня вагітності простежується зниження в крові рівнів активованих Т-л, а також їх субпопуляцій CD4+ та CD8+-кл з експресією DR як антигенів участі в регуляції імунної відповіді з розпізнаванням антигенів як свій-чужий [7], що можна вважати позитивним для перебігу вагітності.

Важливою ланкою імунної відповіді є цитокинова для забезпечення кооперативної взаємодії клітин, а також їх зв'язку з ендокринною та нервовою системами. Тому доцільним є визначення стану Т-х та їх субпопуляцій Т-рег (CD4+CD25+), які впливають через продукцію відповідних медіаторів

як на перебіг нормальної вагітності, так і фетоплацентарну дисфункцію з перинатальними ускладненнями [6, 18].

Виявлене нами на перших тижнях вагітності підвищення відносного рівню CD4+-л з експресією CD25 свідчить про їх активацію протягом 4-12 тиж. В той же час, материнські регуляторні Т-кл мають важливе значення для встановлення імунної толерантності, під час вагітності CD4+CD25+FOXP3+ (Т-рег) виявляються у високих рівнях в децидуальній тканині і мають здатність пригнічувати специфічні та неспецифічні реакції плода [19]. Поступове зниження з 13 тижня високих до того % рівнів CD4+CD25+-кл до норми та достовірно нижчого порівняно з першими 9 тижнями на строках 20-28 тиж оцінюємо як нормальну захисну реакцію організму жінки зі зменшенням активації Т-х. На тлі цього виникає інтерес до подальшого вивчення функціональної активності цих клітин, продукуючих протизапальні цитокіни як прогнозопозитивні фактори для розвитку плода.

Аналіз показників 5 гр (20-28 тиж) порівняно з всім попереднім строком вагітності (1-19 тиж) підтвердив достовірне зниження активації клітин імунної системи за даними експресії, відповідно, CD25 для Т-х та DR-аг для Т-л та Т-х.

Таким чином, аналіз стану клітинної ланки імунітету в різні терміни вагітності для уявлення про особливості в період розвитку ПЕ (після 20 тиж) показав, що в цій групі (5 гр) виявлено більш низькі рівні активованих Т-л (CD3+DR+) і Т-х - CD4+-л (за даними експресії маркерів CDDR та CD25) з тенденцією до зниження Т-с/ц (CD8+DR+), а також активованих В-кл (CD19+5+).

Динамічне спостереження за вагітними жінками за даними визначених показників може бути інформативним для прогнозування ризиків та своєчасної медичної тактики втручання. Особливо це стосується жінок з такою важкою патологією як ПЕ, обумовленою аутоантитілами проти рецептора ангіотензину 1 типу II [20]. Але недостатньо даних щодо участі як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету в цій патології.

Відомо, що рівень CD19+CD5+-В-л в периферичній крові пацієнтів з ПЕ різко підвищується порівняно з іншими вагітними жінками, і це корелює з високими рівнями хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові та супернатанті плаценти; 95% CD19+CD5+-кл експресують рецептор хоріонічного гонадотропіну людини [20, 21]. Дослідження показали, що ізольовані CD19+CD5+-л виробляють аутоантитіла проти рецептора ангіотензину 1 типу II, це призводить до вивільнення антиангіогенних факторів з плаценти; клітини CD19+CD5+ були додатково виявлені в плаценті преєкламптичної, але не нормальної вагітності [22], що корелює з отриманими нами результатами про низький рівень цих клітин в крові у жінок з нормальним перебігом вагітності.

Для наших досліджень привертають увагу отримані останнім часом дані щодо експресії на CD19+CD5+-В-кл маркеру Т-регуляторних Foxp3, який може виступати і як фактор транскрипції В-регуляторних, тому що CD5-В-л не експресують Foxp3 [23-25]. Подальші дослідження співвідношень CD19+CD5+-В-л як активованих клітин та В-л з маркерами регуляторних, а також Tim-1 дуже важливі та доцільні для жінок з ПЕ в зв'язку з даними про те, що Tim-1+IL-10+- В-кл пригнічують певні аутоімунні реакції [26], а тому і мають імуносупресивний потенціал для вагітних.

В цьому аспекті важливими є дослідження ролі не тільки лімфоцитів з експресією відповідних маркерів, але й антитіл як до антигенів чоловіка, так і аутоантитіл [27, 28]. Аутоантитіла здатні не тільки фіксуватися на плацентарній тканині, але й обумовлювати її структурні зміни, що підтверджено морфологічними, гістохімічними, електронно-мікроскопічними дослідженнями. Є докази того, що імунологічна ареактивність матері по відношенню до плоду пов'язана з розвитком феномена «імунологічного посилення», тому існує зацікавленість у вивченні гуморальної складової імунної реакції вагітних, особливо у разі такого серйозного ускладнення як ПЕ.

Дослідження сироватки крові вагітних, особливо з ускладненнями, важливі, тому що гуморальні фактори проти лейкоцитарних антигенів чоловіка мають як цитотоксичний, так і блокуючий потенціал, і специфічна супресія імунної відповіді матері проти антигенів плода може бути зумовлена комплексом антиген-антитіло [29]. Ось чому вважаємо цікавими отримані нами дані щодо змін кількості Т- і В-л після їх інкубації з аутологічною сироваткою in vitro-зниження числа Т-лас у жінок з ПЕ, і особливо в період гостро виражених симптомів - співвідношення Т-л/Т-лас. Можемо припустити, що за ряд обставин антитіла сироватки вагітної можуть не тільки блокувати рецептори для зниження реакції на чужорідні антигени, але й обумовлювати негативні аутоімунні реакції.

Отримані нами дані про імунологічні показники на різних етапах вагітності з акцентом на її термін після 20 тижня та виявлені в ці терміни особливості у пацієток з ПЕ дозволяють формувати сучасні імунологічні концепції перебігу як нормальної вагітності, так і її патології, в тому числі пов'язаної з нирками.

Висновки:

1. Виявлені з перших тижнів вагітності високі відносні рівні CD3+ та CD3+ DR+ Т-л після 20 тиж відповідають такій нормі (у невагітних жінок) (відповідно, $p=0,349$ та $p=0,113$) з достовірно більш низькою від попереднього періоду активацією за даними експресії на мембрані HLA-DR ($p<0,05$).

2. Високі на початку вагітності % в крові Т-х і Т-с/ц та їх активація за даними CD3+4+DR+-, CD3+4+CD25+-л і CD3+8+DR+-л поступово знижуються в групах 1-4 з достовірною різницею по-

рівняно з кожною з груп та усім попереднім періодом після 20 тиж ($p<0,05$), коли показники числа CD4+ та CD8+-кл ($p=0,849$; $0,295$) та їх активації ($p=0,197$; $0,482$; $0,498$) не відрізнялись від норми.

3. Відносний рівень В-лімфоцитів (CD19+) знижений лише в перші 12 тиж вагітності, тоді як їх активація за даними експресії CD5 знижена порівняно з нормою починаючи з 8 тижня, а після 20 тиж - не тільки з нормою ($p<0,001$), але й з кожною іншою групою (1, 2, 3, 4), а тому й усім попереднім періодом (1-4 гр) ($p=0,004$).

4. У пацієток з ПЕ відносний рівень Т-л, В-л, Т-х і Т-с/ц не відрізнявся від середніх показників нормальної вагітності ($p=0,597$; $0,697$; $0,632$; $0,902$) в такому періоді (≥ 20 тиж).

5. Дослідження Т- та В-кл жінок з ПЕ в умовах in vitro показали достовірне зниження після інкубації з аутосироваткою (на відміну від інактивованою) % Т- та В-л майже втричі; виявлена достовірна різниця порівняно з вагітними без ПЕ, показники яких після інкубації були більшими ($p=0,010$ та $0,022$); підрозділ на підгрупи виявив достовірне підвищення В-л/ас ($p=0,003$) та Т-л/Т-лас ($p=0,001$) лише в підгрупі активних проявів ПЕ порівняно з залишковими.

6. У жінок після перенесеної ПЕ більш низькі % рівні Т-л порівняно з групою її клініко-лабораторних ознак та референтною ($p=0,040$; $0,043$), а В-лас, навпаки, вище ($p<0,001$; $0,010$), що свідчить про зміни імунітету, які потребують динамічного спостереження.

7. Описані показники імунітету в різні терміни вагітності з особливостями у разі ПЕ дозволяють визначити окремі складові імуногенезу та прогностичні маркери перебігу.

Інформація про внесок кожного учасника:

Лариса Туманова: концепція дослідження, узагальнення клінічних результатів;

Олена Коломієць: відбір пацієток для обстеження, формування бази вагітних та інтерпретація клінічних даних;

Вікторія Дріанська: аналіз результатів імунологічних досліджень, написання частини статті;

Тетяна Порошина: дослідження in vitro та написання частини статті;

Оксана Ромащенко: аналіз частини клінічних даних, редакція статті;

Наталія Калініна: імунологічні дослідження in vitro та статистичний аналіз отриманих результатів;

Трохимович Ольга: відбір пацієток для досліджень імунітету, аналіз клінічних даних;

Корнацька Алла: огляд та подальше спостереження жінок, діагностика їх стану, відбір літературних джерел;

Рябенко Олена: огляд та консультації вагітних в динаміці, відбір до дослідження;

Молчанова Олена: спостереження та терапія вагітних, аналіз клінічних даних в динаміці.

Література (References):

1. *Aplin JD*. The cell biology of human implantation. *Placenta*. 1996;17(5):269–275. doi: 10.1016/s0143-4004(96)90050-8.
2. *Yu L, Zhang Y, Xiong J, Liu J, Zha Y, Kang Q, et al*. Activated $\gamma\delta$ T Cells With Higher CD107a Expression and Inflammatory Potential During Early Pregnancy in Patients With Recurrent Spontaneous Abortion. *Front Immunol*. 2021;12:724662. doi: 10.3389/fimmu.2021.724662.
3. *Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y*. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reprod Sci*. 2021; 28(12):3303–3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y.
4. *Terzieva A, Dimitrova V, Djerov L, Dimitrova P, Zapryanova S, Hristova I, et al*. Early Pregnancy Human Decidua Is Enriched With Activated, Fully Differentiated and Pro-Inflammatory Gamma/Delta T Cells With Diverse TCR Repertoires. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):687. doi: 10.3390/ijms20030687.
5. *Zhu X, Zhu J*. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:8011. doi: 10.3390/ijms21218011.
6. *Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Romagnani S, Le Bouteiller P*. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:9. doi: 10.1186/s12948-015-0015-y.
7. *Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Leszczynska-Gorzela B, et al*. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58(1):39-45. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00489.x.
8. *Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA*. D4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J. Immunol*. 2001;167(3):1245-53. doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1245.
9. *Saraiva M, Vieira P, O'Garra A*. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1). doi: 10.1084/jem.20190418.
10. *Chatila TA*. Role of regulatory T cells in human diseases. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005;116(5):949-59. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.047.
11. *Duan B, Morel L*. Role of B-1a cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2006;5(6):403-8. doi:10.1016/j.autrev.2005.10.007.
12. *Wanleenuwat P, Iwanowski P*. Role of B cells and antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101416. doi: 10.1016/j.msard.2019.101416.
13. *Hippen KL, Tze LE, Behrens TW*. CD5 maintains tolerance in anergic B cells. *J Exp Med*. 2000;191(5):883-90. doi:10.1084/jem.191.5.883.
14. *Ishida D, Su L, Tamura A, Katayama Y, Kawai Y, Wang SF, et al*. Rap1 signal controls B cell receptor repertoire and generation of self-reactive B-1a cells. *Immunity*. 2006;24:417-27. doi: 10.1016/j.immuni.2006.02.007.
15. *Nor Azlin M, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA, et al*. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:675-78. doi: 10.3109/01443615.2010.503908.
16. *Do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL*. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1433-43. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fe02ec.
17. *Yuling H, Ruijing X, Xiang J, Yanping J, Lang C, Li L, et al*. CD19+CD5+ Bcells in primary IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(11):2130-9. doi: 10.1681/ASN.2007121303.
18. *Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J*. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
19. *Salvany-Celades M, van der Zwan A, Benner M, Setrajcic-Dragos V, Bougleux Gomes HA, Iyer V, et al*. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface. *Cell Reports*. 2019;27:2537-47. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.109.
20. *Zhou CC, Irani RA, Zhang Y, Blackwell SC, Mi T, Wen J, et al*. Angiotensin receptor agonistic autoantibody-mediated tumor necrosis factor- α induction contributes to increased soluble endoglin production in preeclampsia. *Circulation*. 2010;121:436-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902890.
21. *Berland R, Wortis HH*. Origins and functions of B-1 cells with notes on the role of CD5. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:253-300. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.100301.064833.
22. *Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mousleh T, Costa SD, et al*. CD19+CD5+ Cells as Indicators of Hypertension. *Hypertension*. 2012;59:861-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188276.
23. *Noh J, Noh G, Kim HS, Kim AR, Choi WS*. Allergen-Specific Responses of CD19(+)CD5(+)Foxp3(+) Regulatory B Cells (Bregs) and CD4(+)Foxp3(+) Regulatory T Cell (Tregs) in Immune Tolerance of Cow Milk Allergy of Late Eczematous Reactions. *Cell Immunol*. 2012;274(1-2):109-14. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.01.005.

24. *Vadasz Z, Peri R, Eiza N, Slobodin G, Balbir-Gurman A, Toubi E.* The Expansion of CD25 High IL-10 High FoxP3 High B Regulatory Cells Is in Association With SLE Disease Activity. *J Immunol Res.* 2015;254245. doi: 10.1155/2015/254245.
25. *Park MK, Jung YO, Lee SY, Lee SH, Heo YJ, Kim EK, et al.* Amelioration of Autoimmune Arthritis by Adoptive Transfer of Foxp3-Expressing regulatory B Cells Is Associated With the Treg/Th17 Cell Balance. *J Transl Med.* 2016;14(1):191. doi: 10.1186/s12967-016-0940-7.
26. *Ma L, Liu B, Jiang Z, Jiang Y.* Reduced Numbers of Regulatory B Cells are Negatively Correlated With Disease Activity in Patients With New-Onset rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(2):187-95. doi: 10.1007/s10067-013-2359-3.
27. *Meeusen EN, Bischof RJ, Lee CS.* Comparative T-Cell Responses During Pregnancy in Large Animals and Humans. *Am J Reprod Immunol.* 2001; 46(2):169-79. doi:10.1111/j.8755-8920.2001.460208.x.
28. *Talukdar A, Rai R, Aparna Sharma K, Rao DN, Sharma A.* Peripheral Gamma Delta T Cells Secrete Inflammatory Cytokines in Women With Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss. *Cytokine.* 2018;102(2):117-22. doi: 10.1016/j.cyto.2017.07.018.
29. *Стукалова О. М.* Погляди на імунологію фізіологічної вагітності та звичного невиношування. *ПАГ.* 2006;6:109-114.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

T. Stoieva, T. Godlevska, M. Fedin

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.10

Neurogenic voiding dysfunction in children: challenges of wartime

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

Citation:

Stoieva T, Godlevska T, Fedin M. Neurogenic voiding dysfunction in children: challenges of wartime. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78):91-99. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.10.

Abstract. *Neurogenic voiding dysfunction (NVD) is the result of the functional inability of the urinary bladder associated with neural dysregulation mechanisms at different levels. During the period when a child grows and thrives, the most important body systems develop. So, the influence of any traumatic events on children has very severe and delayed negative consequences. Post-traumatic stress disorder (PTSD) not only disrupts the psychological state of the child but also provokes a number of pathologies, leading to the progression of already existing problems, especially those associated with a neurovegetative imbalance. Elucidation of the causes and mechanisms of NVD development, which arose against the background of PTSD, gains ground in wartime.*

NVD in children is often combined with psychobehavioral (attention deficit and hyperactivity disorders, dissociative episodes, increased anxiety, insomnia, night terrors, eating disorders) and somatic (pathology of the digestive, cardiovascular, endocrine systems, infectious diseases, etc.) problems that are exacerbated by PTSD.

Close anatomic-functional and neurovegetative interaction of the pelvic organs determines the development of concomitant colonic dysfunction, which very often accompanies NVD. Unfortunately, because of the great variety of clinical manifestations of bladder and bowel dysfunction, the combined pathology is often overlooked, and diagnosed late, which negatively affects the child's quality of life and psychological state.

Attention to the combined dysfunction of the bladder and bowel, timely diagnosis and proper correction with the use of pathogenetic-directed therapy, adequate nutrition, and long-term psycho-rehabilitation measures are necessary measures in the effective management of children in wartime.

Keywords: *children, neurogenic bladder, bowel dysfunction, post-traumatic stress disorder.*

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

© T. Stoieva, T. Godlevska, M. Fedin, 2023. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Tamara Godlevska: tamara_gru@ukr.net

Article history:

Received March 29, 2023

Received in revised form
April 11, 2023

Accepted April 11, 2023



© Стоєва Т. В., Годлевська Т. Л., Федін М. В., 2023

УДК 616.62-008.22-02:616.83]-053.2:355(477)

Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська, М. В. Федін

Нейрогенні розлади сечовипускання у дітей: виклики воєнного часу

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Резюме. Нейрогенні розлади сечовипускання (НРС) є результатом функціональних порушень сечового міхура, пов'язаних із механізмами нервової дисрегуляції на різних рівнях. У період росту та розвитку дитини постійно триває дозрівання найважливіших систем організму. Тому вплив на дітей будь-яких травмуючих подій має дуже серйозні далекосяжні негативні наслідки. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) не лише порушує психологічний стан дитини, але й провокує розвиток різноманітної патології, призводить до прогресування вже існуючих проблем, особливо пов'язаних з нейровегетативним дисбалансом. З'ясування причин і механізмів розвитку НРС, що виникли на фоні ПТСР, набуває актуальності за умов воєнного часу.

НРС у дітей часто поєднуються із поведінковими (розлади дефіциту уваги та гіперактивність, дисоціативні епізоди, підвищена тривожність, інсомнія, нічні жахи, порушення харчової поведінки) та соматичними (патологія травної, серцево-судинної, ендокринної систем, інфекційні захворювання та ін.) проблемами, які посилюються через ПТСР.

Щільні анатомофункціональні та нейровегетативні зв'язки органів малого таза обумовлюють розвиток супутньої дисфункції товстого кишківника, яка дуже часто супроводжує НРС. На жаль, у зв'язку з різноманітними спектрами клінічних проявів дисфункції сечового міхура та кишківника, поєднана патологія часто упускається з поля зору, діагноз встановлюється із запізненням, що негативно позначається на якості життя дитини, її психологічному стані.

Увага до сполученої дисфункції сечового міхура та кишківника, своєчасна діагностика та відповідна корекція із застосуванням патогенетично спрямованої терапії, адекватного харчування та тривалих психореабілітаційних заходів є необхідними інструментами в ефективному веденні дітей за умов воєнного часу.

Ключові слова: діти, нейрогенний сечовий міхур, дисфункція кишківника, посттравматичний стресовий розлад.

Проблема дисфункцій органів малого таза є вельми актуальною у педіатрії та обумовлена складністю ведення пацієнта через необхідність врахування множинних, часто взаємообтяжуючих патофізіологічних механізмів, серед яких неабияке місце посідає психоемоційна компонента. Захворювання сечового міхура нейрогенної природи, не входячи у розряд життєзагрозних станів, у результаті тривалого рецидивуючого перебігу здатні суттєвим чином позначатися на якості життя дітей, а за умов невчасної діагностики та лікування ініціювати розвиток патології нирок [1-3].

В умовах сьогодення під час воєнного стану всі сфери життєдіяльності дітей зазнають несприятливого впливу, що відбивається й на функціонуванні внутрішніх систем організму, що зростає. Психотравмуючі ситуації посилюють емоційний та вегетативний дисбаланс, спричинюють виникнення соматичної патології, а за наявності хронічних патологічних процесів призводять до прогресування патології [4, 5]. Так, звук сирени,

оголошення повітряної тривоги, необхідність негайного пересування в укриття, звуки вибухів, вимушений виїзд з постійного місця проживання і зміна звичного оточення, втрата рідних, друзів, домашніх пітомців – все це дуже вагомими чинниками стресу для дитини. Під час переселення та зміни помешкання часто виникають фінансові проблеми та побутові складнощі, як-от відсутність електропостачання, важкість підтримувати температуру комфорту у житловому приміщенні, неможливість дотримуватись принципів здорового харчування (зі зниженням нутритивної якості та порушенням режиму прийому їжі). Не виникає сумнівів, що означені негаразди призводять до виникнення численних проблем із психічним та соматичним здоров'ям. Посттравматичний стресовий розлад (ПТР) лежить в основі погіршення загального стану здоров'я, появи різноманітних скарг, загострення вже наявних в анамнезі дитини хвороб, нашаровування інших патологій із розвитком коморбідних станів [6, 7].

За даними амбулаторної педіатричної служби останнім часом суттєво почастишали звернення з приводу нейрогенних розладів сечовипускання, особливо серед переміщених осіб. Детальний аналіз скарг та анамнезу демонструє, що ознаки дисфункції сечового міхура у дітей часто супроводжуються симптомами з боку травної системи, переважно пов'язаними із роботою товстого кишківника.

Годлевська Тамара Леонідівна

tamara_gru@ukr.net

Зв'язок між функціями шлунково-кишкового тракту та сечового міхура внаслідок спільного регулюючого впливу центральної та вегетативної нервової системи доведений результатами низки досліджень [8, 9].

При цьому ембріологічна, анатомічна та функціональна єдність органів виведення, розташованих у малому тазі обґрунтовує доцільність їх сумісного розгляду й з клінічної точки зору (рис. 1).

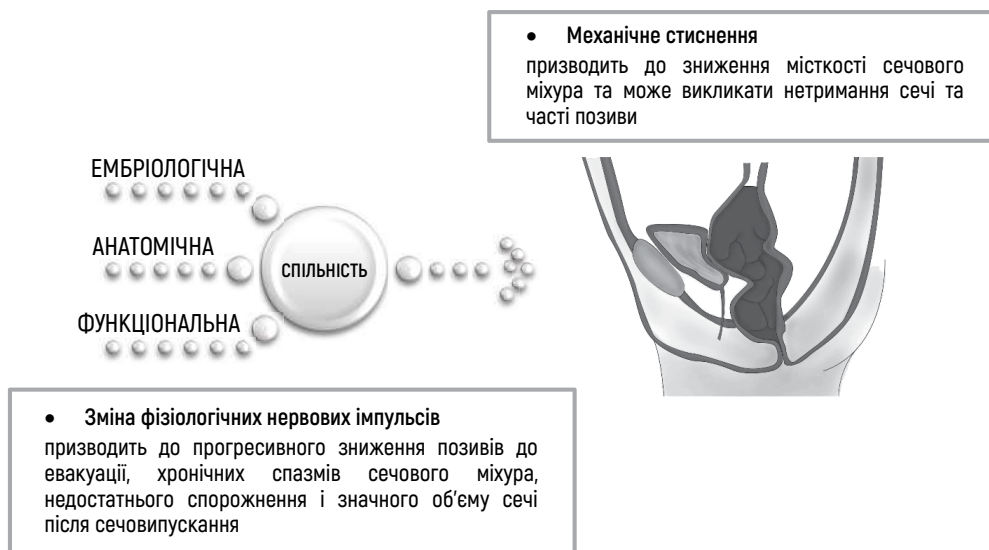


Рис. 1. Спряженість патофізіології сечового міхура та товстого кишківника з клінічної точки зору

Отже, топографічна близькість органів малого таза може спричинювати механічне стиснення сечового міхура при надмірному наповненні кінцевих відділів кишківника. Своєю чергою тривале стиснення нейро - м'язових структур супроводжується зниженням чутливості механорецепторів, що викликає порушення функції накопичення та спорожнення сечового міхура [10, 11].

Патогенетичні аспекти складної взаємодії двох суміжних систем виведення потребують особливої уваги й окремого вивчення. Саме тому, Міжнародним товариством з нетримання сечі у дітей (International Children's Continence Society – ICCS) було запропоновано виділення окремого терміну «Bladder and Bowel Dysfunction» – BBD, загальне значення якого поєднує дисфункцію нижніх сечовивідних шляхів та дисфункцію кишківника [12].

Сучасні дослідження, які на жаль проводяться переважно закордоном, демонструють високу терапевтичну ефективність лікувально-профілактичних заходів при BBD, які орієнтовані на корекцію патогенетичних механізмів за умов сполученої дисфункції сечового міхура та кишківника (СДСМК) [13 - 18].

Втім, у повсякденній практиці дотепер рутинно діагностуються нейрогенні розлади сечового міхура без урахування дисфункції кишківника, що негативно позначається на результатах лікування та якості життя дитини. У випадках недостатньої терапевтичної ефективності пацієнти вимушені повторно звертатись до лікарів різних спеціальностей

– дитячих урологів, нефрологів, гінекологів, гастроентерологів – що часто призводить до зниження комплаєнтності [10]. Тривале психоемоційне неблагополуччя під час воєнних дій та неможливість створення для дитини відповідного лікувально-охоронного оточення ще більше посилює страждання дитини.

Вимушене обмеження спектра необхідних діагностичних процедур та складнощі через неможливість постійного динамічного спостереження за дитиною ставлять певні виклики й перед лікарем. Запорукою ефективності лікувально-профілактичних заходів є наявність простих та доступних інструментів діагностики, що детально та комплексно оцінюють клінічні ознаки BBD з порівнянням симптомів сечового міхура та дисфункції кишківника.

Традиційно клінічний спектр нейрогенних розладів сечового міхура включає надмірну або недостатню активність сечового міхура, а також часте або рідкісне сечовипускання, затримку сечовипускання, імперативні позиви, енурез і ніктурію [12, 19].

За рекомендаціями ICCS (2014, 2016 р.) урологічні стани спектра BBD включають наступні:

- гіперактивний сечовий міхур - найбільш вагома частина зі спектра урологічних проявів BBD, що характеризується невідкладністю та почастишанням сечовипускання з нетриманням або без нього;
- дисфункціональне сечовипускання діагностується виключно у дітей, в яких під

- час сечовипускання скорочується уретральний сфінктер; дисфункціональне сечовипускання часто асоціюється із запором і / або енкопрезом;
- відтерміноване сечовипускання поряд з утрудненим сечовипусканням, в'ялим переривчастим струменем і відчуттям неповного випорожнення сечового міхура свідчать на користь обструктивних порушень;
 - почастішання сечовипускання в денний час характеризується виділенням дуже маленьких порцій сечі (менше ніж 50 % від очікува-

- ної місткості) з частотою понад вісім разів на день і зустрічається частіше у хлопчиків;
- недостатня активність сечового міхура (гіпоактивний сечовий міхур) характеризується нечастим сечовипусканням (2-4 рази на день), нерідко потребує натужування під час сечовипускання; симптоматична інфекція сечовивідних шляхів або безсимптомна бактеріурія, енурез і / або енкопрез, а також великий об'єм залишкової сечі часто супроводжують гіпоактивний сечовий міхур (рис. 2).



Рис. 2. Урологічні ознаки VVD за рекомендаціями International Children's Continence Society

Сполучена дисфункція кишківника при VVD проявляється переважно запорами та/або енкопрезом. Запор у загальному розумінні визначається як рідкісне спорожнення кишківника (частота якого залежить від віку дитини та способу вигодовування, якщо йдеться про немовлят), аномально великі розміри випорожнень з утрудненою або болючою дефекацією. Діагностика функціональних розладів травної системи, пов'язаними із порушеннями роботи кишківника, спирається на критерії, означені в рекомендаціях Римського консенсусу IV перегляду (2016 р.) [20].

Для з'ясування причин виникнення сполучених розладів сечового міхура та кишківника поряд із визначенням специфічних скарг, необхідне ретельне збирання анамнезу пацієнта. І, якщо для діагностики нейрогенного сечового міхура зазвичай враховується інформація відносно споживання та виділення дитиною рідини, то при підозрі на VBD, дуже важливу роль відіграє аналіз харчового раціону. Саме врахування особливостей харчування, харчової поведінки дитини, усталених традицій споживання певних продуктів та страв у родині, прихильність до певних дієтичних обмежень. При

цьому у реаліях сьогодення особливо важливо з'ясувати всі зміни, що сталися в харчуванні дитини за останній час та простежити їх зв'язок із кишковими та урологічними симптомами.

Для отримання необхідного обсягу інформації щодо причин запору слід поставити пацієнту та/або його батькам низку запитань, які пов'язані з особливостями раціону та харчової поведінки дитини, а також питань «туалетного» характеру (зручності використання санвузлів, їх пристосованості до потреб дитячого віку тощо).

Скарги урологічного характеру у дитини, яка пізнала жахи збройного конфлікту, тимчасової окупації та прояви насильства, часто виникають на тлі посттравматичного стресового розладу. Безумовно, у разі означених ситуацій потрібна дуже серйозна психологічна підтримка. Під час спілкування з дитиною важливо уважно проаналізувати особливості психотравмуючої ситуації, з'ясувати наявність страхів, нічних жахів, порушень сну, нетримання сечі, поведінкових змін, тривожності. Слід зазначити, що тривожність у дітей з нейрогенними розладами сечовипускання є дуже вагомою патогенетичною компонентою. Визначення ролі психоемоційних факторів

у розвитку СДСМК доцільно поєднувати з оцінкою тривожності. Власний досвід свідчить про високу інформативність широковідомих психологічних тестів – Ч. Д. Спілбергера - Ю. Л. Ханіна для оцінки ролі тривожності в психоемоційному стані дітей [21].

Для врахування усіх значущих ознак захворювання, проведення спостереження у динаміці та контролю ефективності призначених лікувально-профілактичних комплексів зручно використовувати спеціальні анкети – опитувальники для дітей та батьків [22]. Цінність таких інструментів діагностики полягає не лише у можливості збору необхідної інформації за стислий період, але й дозволяє сконцентрувати увагу пацієнта та його батьків на важливих причинних факторах, роль яких дуже часто недооцінена, або взагалі не усвідомлювана.

Серед чималої кількості наявних на сьогодні анкет – опитувальників для пацієнтів з BVD ми надаємо перевагу таким, що є у вільному доступі, мають невелику кількість чітких запитань, дають можливість отримати відповіді окремо від пацієнта та його батьків.

В якості приклада, наводимо опитувальник для оцінки дисфункціонального сечовипускання, в якому дитина має надати власні відповіді на запитання стосовно характеристик випорожнень та сечовипускань, а батьки оцінюють лише психосоціальний аспект (табл. 1). Даний опитувальник складається з 10 пунктів, в яких, залежно від обраної відповіді нараховуються бали (від 0 до 3) з максимальною кількістю – 30 [23].

Таблиця 1

**Система оцінки дисфункціонального сечовипускання
(The dysfunctional voiding scoring system, adapted from Farhat et al., 2000)**

Ім'я пацієнта: _____ Дата народження: _____ Дата заповнення: _____					
Прояви за останній місяць (30 днів)	Майже ніколи	Менше 15 днів	Більше 15 днів	Майже кожного дня	Немає даних
1. У мене був мокрий одяг або мокра білизна протягом дня	0	1	2	3	ні
2. Моя білизна стає мокрою через неконтрольоване сечовипускання	0	1	2	3	ні
3. У мене не щоденна дефекація	0	1	2	3	ні
4. Я повинен напружуватися, щоб випорожнити кишківник	0	1	2	3	ні
5. Я відвідую туалет для сечовипускання лише 1-2 рази на день	0	1	2	3	ні
6. Я можу утримати сечу, схрестивши ноги, присівши або «пританцювуючи»	0	1	2	3	ні
7. Коли у мене позив до сечовипускання, я не можу терпіти	0	1	2	3	ні
8. Я повинен зосередитися, щоб почати сечовипускання	0	1	2	3	ні
9. Під час сечовипускання мені боляче	0	1	2	3	ні
10. Питання до батьків: чи перенесла ваша дитина стрес за умов, які зазначені нижче? Приклади: <input type="checkbox"/> поява новонародженої дитини у родині <input type="checkbox"/> переїзд у новий будинок <input type="checkbox"/> перехід до нової школи <input type="checkbox"/> шкільні проблеми <input type="checkbox"/> насильство (сексуальне/фізичне) <input type="checkbox"/> домашні проблеми (розлучення/смерть) <input type="checkbox"/> особливі події (день народження) <input type="checkbox"/> нещасний випадок/травма <input type="checkbox"/> інші, які саме?	ні (0)			так (3)	
Всього					

У випадках, коли отримання необхідної інформації (вікові, психо-когнитивні або інші особливості) слід використовувати опитувальник для батьків (табл. 2).

Таблиця 2

**Оцінка порушень сечовипускання та нетримання сечі
(The dysfunctional voiding and incontinence scoring system, Akbal et al., 2005)**

Ваша дитина страждає від нетримання сечі протягом дня?	ні	іноді	1-2 рази на добу	3 та > разів на добу
	0	1	3	5
Якщо так – запитання 2 →	кілька крапель	мокріє тільки спідня білизна		мокріє одяг
	1	3		5
Ваша дитина має нетримання сечі протягом ночі?	ні	1-2 ночі на тиждень	3-5 ночей на тиждень	6-7 ночей на тиждень
	0	1	3	5
Якщо так – запитання 4 →	мокра білизна, піжама		мокре ліжко	
	1		4	
Як часто моя дитина відвідує туалет для сечовипускання	до 7 разів на день		7 та більше разів на день	
	0		1	
Моя дитина має напружуватися під час сечовипускання	ні			так
	0		3	
Моя дитина відчуває біль під час сечовипускання	ні			так
	0		1	
Моя дитина має уривчасте сечовипускання	ні			так
	0		2	
Моя дитина швидко повертається до туалету, щоб знову помочитися	ні			так
	0		2	
Моя дитина біжить до туалету, коли виникає позов до сечовипускання	ні			так
	0		1	
Моя дитина може стримувати сечовипускання, схрещуючи ноги, присідаючи чи «підтанцюючи»	ні			так
	0		2	
Білизна моєї дитини стає мокрою до того, як вона добіжить до туалету	ні			так
	0		2	
Моя дитина не має щоденних дефекацій	ні			так
	0		2	
Якість життя				
Чи означені симптоми впливають на сімейне життя чи соціальну активність дитини?	ні	не дуже	впливає	серйозно впливає
	0	1	3	5

Прикладом такого опитувальника є анкета з оцінки порушень сечовипускання та нетримання сечі (the dysfunctional voiding and incontinence scoring system – DVISS) для дітей 4 – 10 років, яка складається з питань щодо денного та нічного нетримання сечі, характеру сечовипускання, наявності випорожнень, а також визначення якості життя пацієнта [24].

Бальна оцінка показників DVISS базуються на попередньо визначеному співвідношенні шансів для кожного запитання у групах порівняння. При аналізі конкретного випадку загальний бал може коливатися від 0 до 35 із граничним показником 8,5, що має діагностичну чутливість і специфічність на рівні 90% для підтвердження BBD [24].

Інформація, отримана при аналізі опитувальників, дозволяє підтвердити припущення щодо наявності у дитини СДСМК. Але вибір методів лікування передбачає визначення конкретного типу нейрогенної дисфункції.

У сучасній клінічній практиці найуживанішою для визначення функціональних кишкових розладів у дітей є дефініція та класифікація Rome IV, згідно з якою діагностичні критерії функціонального запору мають включати ≥ 2 з таких симптомів: а) напруження під час більше ніж 25% дефекацій; б) грудкувате або тверде випорожнення (1 – 2 типу за Бристольською шкалою) під час більше ніж 25% дефекацій; в) відчуття неповної евакуації під час більше ніж 25% дефекацій; г) відчуття аноректальної обструкції під час більше ніж 25% дефекацій; д) мануальна допомога, підтримка тазового дна для полегшення більш ніж 25% дефекацій; е) менше ніж 3 спонтанних випорожнень на тиждень [25].

Традиційно первина оцінка дисфункції сечового міхура проводиться із застосуванням простого, інформативного та доступного методу – реєстрації добової частоти сечовипускань. Під час ведення щоденника фіксується об'єм виділеної сечі, наявність ознак ургентності, епізодів нетримання, а також показники частоти та кількості прийнятої рідини за умов дотримання звичайного для дитини режиму [26].

Доводиться констатувати, що загальноприйнятні щоденники сечовипускань зазвичай не містять жодної інформації відносно функціонування кишківника. Втім, для діагностики СДСМК ознаки дисфункції кишківника мають важливе значення і, у цьому випадку, лише інтегральна оцінка кишкових та урологічних симптомів дозволяє зробити коректний висновок.

Тому, з нашої точки зору, пацієнтам із СДСМК слід рекомендувати ведення щоденника, в якому реєструються одночасно характеристики сечовипускань та випорожнень (табл. 3.).

Таблиця 3

Щоденник реєстрації добової частоти сечовипускань та випорожнень у дітей

Ім'я дитини							
Вік дитини							
Дата _____ (день 1)							
Характеристики сечовипускань							
Час	Об'єм випитої рідини (мл)	Денні			Нічні		
		Об'єм виділеної сечі (мл)	Невідкладне сечовипускання (так / ні)	Підтікання сечі (так / ні)	Сечовипускання (так / ні)	Кількість сечі (мл)	Наявність енурезу (так / ні)
Характеристики випорожнень							
	Випорожнення кишківника (легке / утруднене)	Тип випорожнень (тверді / м'які / рідкі) бажано вказати за Бристольською шкалою		Забруднення білизни (так / ні)	Метеоризм (так / ні)	Наявність енкопрезу (так / ні)	

Показанням для ведення представленого щоденника є:

- ознаки нейрогенної дисфункції сечового міхура у сполученні з порушенням дефекації;
- наявність у дитини посттравматичного стресового розладу;

- наявність у дитини психо-поведінкових розладів (зокрема пов'язаних з особливостями харчової поведінки та / або «туалетних ритуалів»);
- недостатня ефективність (або нетривалий ефект) попередніх терапевтичних заходів, спрямованих на регуляцію функцій сечового міхура.

Наступні послідовні діагностичні кроки при СДСМК включають проведення комплексного обстеження із застосуванням лабораторних (клінічних тестів для виключення мікробно-запальних процесів у сечовивідній системі, оцінки функції нирок та процесів кишкового травлення) та інструментальних – функціональних (урофлоуметрія) й візуалізуючих (УЗД сечовивідної та травної систем, радіологічне дослідження) методів [11, 27-29].

Виявлення дисфункції кишківника потребує відповідної корекції із призначенням збалансованого харчового раціону та питного режиму, рекомендаціями з фізичної активності, медикаментозної (за необхідності) регуляції випорожнень, створенням комфортних для дитини «туалетних» умов, а також постійного контролю за частотою дефекацій [11, 30].

Комплексний лікувально-діагностичний підхід при СДСМК дозволяє складати індивідуалізовані терапевтичні схеми, уникати необгрунтованого призначення зайвої медикаментозної терапії, за необхідності залучати для консультування спеціалістів різного профілю (психологів, урологів, гастроентерологів, фізіотерапевтів), що сприяє підвищенню ефективності лікування і реабілітації, позитивним чином позначається на якості життя дітей.

Ведення дітей, які мають порушення резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура та

кишківника завжди має обов'язково враховувати особливості оточення дитини, а саме труднощі соціального і психоемоційного характеру, які неминуче супроводжують будь-які воєнні конфлікти та пов'язані зі зміною місця проживання, звичного кола спілкування, способу життя, харчової поведінки.

Отже, реалії сьогодення вимушують подивитися на проблему нейрогенної дисфункції сечового міхура дещо з іншого ракурсу – сполученого впливу не лише нейровегетативних процесів, а й топографічних анатомо-функціональних зв'язків, а також ролі посттравматичного стресового розладу і складних вимушених соціально-економічних обставин під час воєнних дій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Психосоціальні аспекти коморбідної патології у дітей. Прогнозування, профілактика та реабілітація», державний реєстраційний номер: 0121U100264.

Інформація про внесок кожного учасника:

Т. В. Стосва: ідея та концепція рукопису, огляд та аналіз літературних джерел;

Т. Л. Годлевська: підбір і аналіз літературних джерел, оформлення рисунків, написання статті;

М. В. Федін: огляд літературних джерел, оформлення рукопису до друку.

Література (References):

1. Sung BM, Oh DJ, Choi MH, Choi HM. Chronic kidney disease in neurogenic bladder. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Mar; 23(3):231-236. doi: 10.1111/nep.12990.
2. Wishahi M. Lower urinary tract dysfunction in pediatrics progress to kidney disease in adolescents: Toward precision medicine in treatment. *World J Nephrol*. 2021 Jul 25;10(4):37-46. doi: 10.5527/wjn.v10.i4.37.
3. Zhou G, Jiang M, Zhu W, Liu X, Sun J, Li S. Association of Renal Function (Estimate Glomerular Filtration Rate) with the Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children with Neurogenic Bladder. *Eur J Pediatr Surg*. 2023 Jan 31. doi: 10.1055/s-0043-1760823.
4. Luoni C, Agosti M, Crugnola S, Rossi G, Termine C. Psychopathology, dissociation and somatic symptoms in adolescents who were exposed to traumatic experiences. *Front Psychol*. 2018 Dec 4;9:2390. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02390.
5. Barends H, van der Wouden JC, Claassen-van Dessel N, Twisk JWR, van der Horst HE, Dekker J. Potentially traumatic events, social support and burden of persistent somatic symptoms: A longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2022 Aug;159:110945. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110945.
6. Verlinden E, Opmeer BC, Van Meijel EP, Beer R, De Roos C, Bicanic IA, et al. Enhanced screening for posttraumatic stress disorder and comorbid diagnoses in children and adolescents. *Eur J Psychotraumatol*. 2015 Aug 28;6:26661. doi: 10.3402/ejpt.v6.26661.
7. Cruz D, Lichten M, Berg K, George P. Developmental trauma: Conceptual framework, associated risks and comorbidities, and evaluation and treatment. *Front Psychiatry*. 2022 Jul 22;13:800687. doi: 10.3389/fpsyg.2022.800687.
8. Malykhina AP, Brodie KE, Wilcox DT. Genitourinary and gastrointestinal co-morbidities in children: The role of neural circuits in regulation of visceral function. *J Pediatr Urol*. 2017 Apr;13(2):177-182. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.036.
9. Panicker JN, Marcelissen T, von Gontard A, Vrijens D, Abrams P, Wyndaele M. Bladder-bowel interactions: Do we understand pelvic organ cross-sensitization? *International Consultation on Incontinence Research Society (ICI-RS) 2018*. *Neurourol Urodyn*. 2019 Dec;38 Suppl 5:S25-S34. doi: 10.1002/nau.24111.
10. Dos Santos J, Varghese A, Williams K, Koyle MA. Recommendations for the management of bladder bowel dysfunction in children. *Pediatr Therapeut*. 2014 Jan;4(1):1. doi: 10.4172/2161-0665.1000191.

11. *Dos Santos J, Lopes RI, Koyle MA.* Bladder and bowel dysfunction in children: an update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Canadian Urological Association Journal.* 2017 Feb 16;11(1-2S):S64-72. doi: 10.5489/cuaj.4411.
12. *Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebcke P, et al.* The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1863-1865.e13. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.110.
13. *Braga LH, Rickard M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Brownrigg N, Li C, et al.* Bladder Training Video versus Standard Urotherapy for Bladder and Bowel Dysfunction: A Noninferiority Randomized, Controlled Trial. *J Urol.* 2017 Mar;197(3 Pt 2):877-884. doi:10.1016/j.juro.2016.08.089.
14. *Tremback-Ball A, Gherghel E, Hegge A, Kindig K, Marsico H, Scanlon R.* The effectiveness of biofeedback therapy in managing Bladder Bowel Dysfunction in children: A systematic review. *J Pediatr Rehabil Med.* 2018;11(3):161-173. doi: 10.3233/prm-170527.
15. *Assis GM, Silva CPCD, Martins G.* Urotherapy in the treatment of children and adolescents with bladder and bowel dysfunction: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2019 Nov-Dec;95(6):628-641. doi:10.1016/j.jpmed.2019.02.007.
16. *Ladi-Seyedian SS, Sharifi-Rad L, Kajbafzadeh AM.* Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children by Pelvic Floor Interferential Electrical Stimulation and Muscle Exercises: A Randomized Clinical Trial. *Urology.* 2020 Oct;144:182-187. doi:10.1016/j.urology.2020.07.015.
17. *Sumboonnanonda A, Sawangasuk P, Sungkabuth P, Muangsampao J, Farhat WA, Piyaphanee N.* Screening and management of bladder and bowel dysfunction in general pediatric outpatient clinic: a prospective observational study. *BMC Pediatr.* 2022 May 17;22(1):288. doi:10.1186/s12887-022-03360-9.
18. *Shandilya G, Karunakaran P, Pathak A, Yadav P, Srivastava A, Ansari MS.* Noninvasive Evaluation of Bladder Bowel Dysfunction and its Extrapolation as Biofeedback Therapy to Train Pelvic Floor Muscles. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2022 Jul-Aug;27(4):466-472. doi:10.4103/jiaps.jiaps_145_21.
19. *Rakowska-Silska M, Jobs K, Paturej A, Kalicki B.* Voiding Disorders in Pediatrician's Practice. *Clin Med Insights Pediatr.* 2020 Nov 27;14:1179556520975035. doi:10.1177/1179556520975035.
20. *Drossman DA.* Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016 May 1;150(6):1262-79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
21. *Stoeva TV, Godlevska TL.* Peculiarities of low urinary tract urodynamic in children with neurogenic bladder under condition of transcranial magnetic stimulation. *Achievements of biology and medicine. [Інтернет].* 2018;1(31):42-46. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3396>. [in Ukrainian].
22. *Jiang R, Kelly MS, Routh JC.* Assessment of pediatric bowel and bladder dysfunction: a critical appraisal of the literature. *J Pediatr Urol.* 2018 Dec;14(6):494-501. doi:10.1016/j.jpuro.2018.08.010.
23. *Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merquerian PA, Khoury A, et al.* The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 2):1011-5. doi:10.1016/S0022-5347(05)67239-4.
24. *Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S.* Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):969-73. doi: 10.1097/01.ju.0000152183.91888.f6.
25. *Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393-1407. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031.
26. *Lopes I, Veiga ML, Braga AA, Brasil CA, Hoffmann A, Barroso U Jr.* A two-day bladder diary for children: Is it enough? *J Pediatr Urol.* 2015 Dec;11(6):348.e1-4. doi:10.1016/j.jpuro.2015.04.032.
27. *Wang R, Kanani R, Mistry N, Rickard M, Dos Santos J.* Practical tips for paediatricians: Assessment and management of bladder and bowel dysfunction in the office. *Paediatr Child Health.* 2020 Apr;25(3):136-138. doi: 10.1093/pch/pxz084.
28. *Godlevsky L, Shakun K, Martsenyuk V, Tatarchuk T, Stoeva T, Godlevska T, et al.* Dynamic Changes of the Colour Intensity of Collected Urine as a Basis for a Distant Uroflowmetry. In 2019 10th IEEE International Conference on Intelligent Data Acquisition and Advanced Computing Systems: Technology and Applications (IDAACS) 2019 Sep 18 (Vol. 1, pp. 308-312). doi: 10.1109/IDAACS.2019.8924436.
29. *Schroeder R, de Mooij K, Groen L, Dik P, Kuijper C, Klijn A, et al.* Static and Dynamic Ultrasound Imaging to Visualize the Bladder, Bladder Neck, Urethra, and Pelvic Floor in Children with Daytime Incontinence. *Front Pediatr.* 2017 Nov 21;5:247. doi:10.3389/fped.2017.00247.
30. *Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):258-74. doi:10.1097/mpg.0000000000000266.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11

Onconephrology: Renal cancer

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

Citation:

Kolesnyk M. Onconephrology: Renal cancer. Ukr J Nephrol Dial. 2023;2(78): 100-106. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11.

Abstract. *Renal cancer (RC) ranks eighth among the most prevalent oncopathologies, making it one of the most widespread types of cancer. Over the last decade, there has been an average annual increase in morbidity of 2 percent. RC is a collective term that encompasses parenchymal tumors and pelvis tumors with distinct histologic characteristics.*

Renal cancer can appear in intact kidneys and cause additional damage except for the actual tumor process, or in patients with previously affected kidneys.

The main treatment option for renal cell carcinoma (RCC) is surgery, which can be performed through various approaches, including open-access surgery, laparoscopic surgery, and robotic-assisted surgery. These surgical techniques enable the performance of radical nephrectomy, partial nephrectomy, and cytoreductive nephrectomy. The selection of the surgical method and the extent of the intervention fall within the expertise of oncurologists.

Anti-angiogenic drugs, including tyrosine kinase inhibitors, humanized monoclonal antibodies, and immune checkpoint inhibitors, as well as mTOR inhibitors, are commonly utilized in the treatment of advanced-stage RCC (II-IV) or its relapse. However, it is important to note that these drugs possess considerable nephrotoxicity. Therefore, kidney status plays a crucial role in determining the appropriate treatment options, the dosage of antitumor drugs, and the potential nephrotoxicity associated with them, thereby becoming the main limiting factor affecting the quality and duration of life for RCC patients.

The present review focuses on the analysis of recent data concerning the issues mentioned above, primarily in relation to RCC, and provides recommendations for the investigation and treatment of this specific category of patients.

Key words: *renal cancer, clear-cell renal cancer, chronic kidney disease, glomerulonephritis, tyrosine-kinase inhibitors, immune-checkpoint inhibitors*

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

© M. Kolesnyk, 2023. All rights reserved

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



© Колесник М. О., 2023

УДК: 616.61-006

М. Колесник

Онконефрологія: рак нирки

ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

Резюме. Рак нирки (РН) одна з найпоширеніших пухлин (8 місце) серед усіх онкопатологій. Протягом останнього десятиріччя прискіт захворюваності становив, у середньому, 2% щорічно. Рак нирки – це збірний термін, який включає пухлини паренхіми та ниркової миски з різними гістологічними характеристиками.

РН може виникати в інтактних нирках і, окрім власне пухлинного процесу, викликати їх додаткові ураження або ж діагностуватись у хворих з раніше ураженими нирками.

Основним методом лікування хворих на нирково-клітинний рак (НКР) є хірургічний: відкритим доступом, лапароскопічно, з використанням робота і т.д., застосовуючи які здійснюють радикальну нефректомію, парціальну нефректомію, циторедуктивну нефректомію. Вибір методу та об'єм оперативного втручання є компетенцією онкоурологів.

Для лікування пацієнтів з II-IV стадією НКР також застосовують інгібітори тирозин кінрази, антирецепторні, гуманізовані, моноклональні антитіла, імунно- check point інгібітори, m-TOR інгібітори, які мають значний негативний нефротропний потенціал.

Виходячи з цього, стан нирок є визначальним для вибору методу лікування, дозування протипухлинних лікарських засобів, їх нефротоксичності і, таким чином, є лімітуючим фактором якості та тривалості життя хворих на НКР.

Ця робота присвячена аналізу останніх даних щодо вище перелічених проблем за наявності нирково-клітинного раку, найпоширенішої форми РН, та рекомендації стосовно обстеження і лікування таких пацієнтів.

Ключові слова: рак нирки, світлоклітинний рак нирки, хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, інгібітори тирозин кінрази, імунно-check point інгібітори.

Захворюваність на рак нирки (РН) щорічно збільшується і сьогодні він займає 8 місце серед усіх онкопроцесів [1].

Вплив РН загалом і нирково-клітинного раку (НКР) зокрема та методів їх лікування на стан нирок є складним і багатостороннім [2]. НКР нирки може виникнути в інтактній нирці або ж у нирках, які вже уражені (наприклад, ХХН обумовлена різними причинами). Більше того, чим вища ступінь ХХН, тим вища вирогідність НКР [1]. Окрім цього, всі нині застосовувані методи лікування, як правило, негативно впливають на функціональний стан нирок.

Таким чином, виникає замкнене коло: НКР сам по собі може викликати додаткове ураження нирок (табл.3), навіть якщо вони були інтактними, додаткове ураження обмежує вибір оптимального методу лікування і як наслідок знижує його ефективність, що викликає прогресування НКР [1].

Рак нирки – збірне поняття, яке об'єднує пухлини паренхіми та пухлини ниркової миски.

Класифікація РН

1. Пухлини паренхіми
 - 1.1. Нирково-клітинний рак, фібро-, міо-, ліпо-, ангіосаркома, змішана пухлина Вільмса
 - 1.2. Вторинна (метастатична) пухлина нирки
2. Пухлини ниркової миски
 - Перехідно-клітинний рак, плоскоклітинний рак, слизово-гландулярний рак, саркома

За гістологічними характеристиками виділяють світлоклітинний 60–85%, папілярний 10–15%, хромофільний 7–14%, хромофобний 4–10%, онкоцитарний 2–5% та протоковий –2% НКР.

Окрім цього, НКР класифікується за розмірами пухлини, її розповсюдженням та локалізацією метастазів.

T – первинна пухлина

T_x – первинна пухлина не може бути оцінена

T 0 – нема ознак первинної пухлини

T 1 – пухлина < 7 см обмежена ниркою

T 1a – пухлина < 4 см

T 1b – пухлина > 4 см < 7 см

T 2 – пухлина > 7 см обмежена ниркою

T 2a – пухлина > 7 см ≤ 10 см

T 2b – пухлина > 10 см обмежена ниркою

T 3 – пухлина розповсюджена на крупні вени або за межі капсули нирки, але у межах фасції Герота

T 3a – розповсюджується на наднирник або паранефрій, але у межах фасції Герота

Колесник Микола Олексійович**director@inephrology.kiev.ua**

T 3в – розповсюджується в ниркову або порожнисту вену нижче діафрагми

T 3с – розповсюджується в ниркову або порожнисту вену вище діафрагми

T 4 – пухлина виходить за межі фасції Герота з проростанням в наднирник

N – регіонарні лімфовузли

Nx – збільшені лімфовузли (л.в.) не можуть бути оцінені

N 0 – немає метастазування в регіонарні л.в.

N 1 – метастаз в 1 або декілька л.в.

M – віддалені метастази (в.м.)

M 0 – в.м. не визначаються

M 1 – визначаються в.м.

Залежно від розмірів пухлини (T), наявності метастазів у регіонарні лімфовузли (N) та віддалених метастазів визначають стадії раку нирки (табл. 1).

Таблиця 1

Стадії РН

Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3 T1; T2	Nx, N0, N1 N1	M0 M0
Стадія IV	T4	Будь-яка N	M0 M1

Дані кожного пацієнта з підозрою або встановленим РН, перед вибором методу лікування, необ-

хідно проаналізувати щодо наявності маркерів патологічних змін сечової системи (табл. 2).

Таблиця 2

Маркери патологічних змін сечової системи (KDIGO 2012, адаптовано)

№	Маркер	Примітки
1	Протеїнурія/Альбумінурія	Протеїнурія >150мг/доб, альбумінурія >30 мг/доб, відношення альбумін/креатинін сечі (ВАК) ≥ 30 мг/г; ≥ 3 мг/ммоль
2	Зміни осаду сечі	Еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Патологічні зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги.
4	Патогістологічні зміни	Ознаки ізольованих пошкоджень клубочків, каналців, інтерстицію або їх поєднання
5	Структурні зміни, встановлені методами візуалізації нирок та сечових шляхів	Камені, гідронефроз, кісти, пухлини, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок, ретроперитонеальний фіброз і т.д.
6	Підвищення креатинемії більше верхньої межі норми або зниження рШКФ <60 мл/хв./1.73 м ²	Поєднане з маркерами патологічних змін сечової системи або без них

Наявність хоча б одного з маркерів патологічних змін сечової системи вимагає визначення їх причин [3].

Для встановлення причин виявлених змін слід використовувати:

- дані анамнезу та клінічні прояви хвороби;
- визначення рівнів добової протеїнурії, альбумінурії, відношення альбуміну сечі до креатиніну сечі, еритроцитурії, лейкоцитурії;
- визначення концентрації креатиніну крові, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ, за показаннями, – екскреції креатиніну з сечею;

- виконання УЗД органів сечової системи, а за наявності показань оглядової рентгенографії нирок, екскреторної урографії, ретроградної пієлографії, цистографії, КТ, МРТ, магнітно-резонансної ангіографії (МРА), радіонуклідних досліджень;
- визначення концентрації електролітів сечі, крові, їх осмолярності, порушень кислотно-лужної рівноваги, рН сечі;
- за наявності показань, – черезшкірна, напіввідкрита або відкрита пункційна біопсія нирки, підшкірної клітковини, слизової оболонки ротової порожнини, прямої кишки.

Якщо з більшістю складових обстеження щодо маркерів ураження сечової системи лікарі знайомі, то відносно черезшкірної біопсії нирки, – інформованість недостатня.

Виконання біопсії нирки, включаючи зону пухлини, повинно розглядатись у разі появи або збільшення передіснюючої протеїнурії більше 1 гр/доб або раптового погіршення функції нирок, за неможливості верифікувати діагноз іншими способами та за умови, що це змінить об'єм лікування хворого [4, 6].

Окрім цього, повторна біопсія може бути корисною для оцінки довготривалих наслідків системної терапії або радіаційно індукованої нефротоксичності [4, 7].

У пацієнтів після успішного лікування і позитивним прогнозом, показання до біопсії нирки такі ж як у загальній популяції [4].

Аналіз попередніх даних та результатів виконання вище переліченого об'єму обстеження, поперше, відповідь на питання, РН виник у інтактній нирці чи на фоні передіснюючого їх ураження; по-друге, встановлені маркери патологічних змін сечової системи, обумовлені власне РН (включаючи додаткові ураження, які він здатен викликати (табл. 3) чи передуючими хворобами нирок; по-третє, якій стадії гострого пошкодження нирок (ГПН), гострої хвороби нирок (ГХН) або хронічної хвороби нирок (ХХН) відповідає наявний рівень креатиніну чи ШКФ.

Таблиця 3

Гломерулярні ураження нирок, які викликає НКР [5]

1.	Хвороба мінімальних змін
2.	Мембрано-проліферативний гломерулонефрит
3.	Мезангіо-проліферативний гломерулонефрит
4.	IgA нефропатія
5.	Фокальний сегментарний гломерулосклероз
6.	Гломерулонефрит з напівмісяцями
7.	A амілоїдоз

Усе перелічене є важливим підґрунтям для вибору методу лікування конкретного хворого. Основним методом лікування хворих на нирково-клітинний рак (НКР) є хірургічний: відкритим доступом, лапароскопічно, з використанням робота

і т.д., здійснюють радикальну нефректомію (РН), парціальну нефректомію (ПН) або циторедуктивну нефректомію (ЦН). Вибір методу та його виконання є компетенцією онкоурологів (табл. 4).

Таблиця 4

Лікування НКР

Стадія I	ПН нефректомія є методом вибору (відкрита, лапароскопічна, з використанням робота) [8]
Стадія II або III	РН або ПН Пембrolізумаб у разі високого ризику рецидиву [9]
Стадія IV	ЦРН перед системною терапією
Стадія IV рецидив, наявність низького або середнього ризiku прогресування	Сунітініб, сурафеніб, пазопаніб, пембrolізумаб, ніволумаб поєднаний з кабозантінібом [10, 16]
Стадія IV з високим ризиком прогресування	Темсіролімус, ніволумаб поєднаний з іплілімумабом [12]

ПН – парціальна нефректомія
РН – радикальна нефректомія
ЦРН – циторедуктивна нефректомія

Однак, хірургічне втручання у таких пацієнтів пов'язане з ризиком виникнення ГПН, його трансформації у ХХН, формування ГПН на фоні ХХН або прогресуванням останньої; частота залежить від наявності факторів ризику та адекватного

ведення хворого у до- інтра та післяопераційному періодах. Визначальними складовими уникнення таких ускладнень є мінімізація реалізації факторів ризику ГПН та здійснення максимально нефронозберігаючого втручання (табл. 5) [13-15].

Таблиця 5

Складові скринінгу ХХН, факторів ризику ГПН та можливості їх корекції у хворих на РН перед оперативним втручанням

Преоперативні складові	Встановлення наявності маркерів ураження сечо-вої системи (табл.2) та визначення стадії ХХН. Оцінка коморбідності: – передіснуюча ХХН – гіпертензія – цукровий діабет I або II типу – ожиріння	Лікування ХХН АГ <130/80 Hb1Ac ≤ 7% ВМІ 18,5-25
Інтраопераційні складові	Приоритезація застосування нефрон зберігаючих методик втручання, резекція нирки з пухлиною; абляція. Мінімізація теплової ішемії у разі ПН.	Привенція гіпотензії Не застосування нефротоксичних ЛЗ
Постоперативні складові	Визначення стадії ХХН та її прогресування або наявності ГПН (ізолю-ваної або на тлі ХХН). Морфологічна оцінка позапухлинних тканин нирки.	Лікування ХХН та/або ГПН АГ <130/80 Hb1Ac ≤ 7% ВМІ 18,5-25

Американська урологічна асоціація в 2009 році і Європейська асоціація урологів у 2010 році оприлюднили положення про те, що ПН слід розглядати як метод вибору для всіх пухлин нирок менше 7 см [4, 16].

Якщо це технічно можливо, то краще вдаватися до ПН, оскільки після неї частота ГПН є суттєво нижчою, ніж після РН, і є кращим хірургічним варіантом для збереження нефронної маси у хворих на НКР [17].

Що стосується ХХН, то після ПН 39% пацієнтів мали рШКФ нижче 60 мл/хв, що суттєво менше, ніж після РН [4].

У зв'язку зі значним збільшення у популяції кількості пацієнтів похилого віку з гіпертензією та цукровим діабетом, які у них є як основними при-

чинами ХХН (а вона, – незалежний фактор розвитку НКР), так і ризик-факторами злоякісного ураження нирок, вірогідність виникнення НКР суттєво збільшується [2, 5].

Вибір лікарського засобу (ЛЗ) для лікування пацієнтів з світлоклітинним нирково-клітинним раком нирки визначається переважно стадією хвороби та прогнозом [13].

За останнє десятиріччя для лікування НКР II-IV стадії або рецидиву були запропоновані антиангіогенні ЛЗ, мішенню яких є васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), до них відносяться інгібітори рецепторів тирозин кінази (VEGF-TKI) та антирецепторні гуманізовані моноклональні антитіла (Anti VEGF mab) (табл. 6) [18, 19].

Таблиця 6

ЛЗ для лікування НКР II-IV стадії

VEGF-TKI інгібітори	Ренальні прояви	Превенція і лікування
Sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib	ФСГС, ХМЗ ТМА, ↓ШКФ, ГПН	Зниження дози або відміна іАПФ, БКК
Mab проти VEGFR, Bevacisumab	ТМА, IgA ANCA ГН ФСГС/ХМЗ МН	зниження дози або відміна іАПФ, БКК
Ab ICI PD-1B Nivolumab CTLA-4Bab Ipilimumab PD-L1Ab Avelunab, atezolisumab	ГТН, ГТН, ХМЗ, ФСГС, анти ГБМГН, IgA ГН, МПА, люпус-подібний ГН, СЗГН	Відміна Глюкокортикоїди
m-TOR1 Everolimus, temsirolimus	ФСГС, МПГН,	іАПФ, якщо протеїнурія А1-2 ПФ та відповідна терапія, якщо ФСГС, МПГН

A – рівень альбумінурії

Анти ГБМ ГН – антитіла до гломерулярної базальної мембрани

ББК – блокатори кальцієвих каналів

ГПН – гостре пошкодження нирок

ГТН – гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит

ГТН – гострий тубулярний некроз

іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

IgA ГН – IgA гломерулонефрит

МН – мембранозна нефропатія

МПА – мікроскопічний поліангіїт

МППГН – мезангіо-проліферативний гломерулонефрит

ПФ – плазмаферез

ТМА – тромбоцитарна мікроангіопатія

ХМЗ – хвороба мінімальних змін

ФСГС – фокальний сегментарний гломерулосклероз

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

Ab ICI PD-1B – immuno check point антитіла проти PD1

VEGF – ендотеліальний фактор росту

СЗГН – СЗ гломерулонефрит

CTLA-4Ab – антитіла до протеїна 4 асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами

Mab – антирецепторні моноклональні антитіла

PD-L1Ab – антитіла проти протеїна програмуючого смерть клітин

TKI – інгібітори тирозин кінази

m-TOR1 – інгібітор m-TOR

Вище перелічені Anti VEGF ЛЗ складають основу таргентної терапії пацієнтів з метастатичним НКР [2, 13, 19, 20].

Також широко застосовуються імунні check point інгібітори та рідше mToг інгібітори [19, 20].

Останнім часом перевагу віддають комбінації двох або навіть трьох ЛЗ. Схваленим FDA є комбіноване застосування PD-1B пембролізумабу та TKI ленватинібу, яке продемонструвало виживання без прогресування (PFS-progression free survival) 23,9 місяців порівняно з 14,7 місяців у разі поєднання ленватинібу – еверолімусу [1].

Поєднане застосування кабозантінібу, ніволумабу та іпіліумабу продемонструвало вищу ефективність та кращий профіль безпеки, ніж ніволумаб та іпіліумаб [21].

Таким чином, для поліпшення результатів лікування хворих на РН ідеальною є тристороння взаємодія онкоуролога, патоморфолога і онконефролога. Онкоуролог та онконефролог відповідають за вибір адекватної методики лікування, онконефролог оцінює наявність або ризику виникнення ГПН чи прогресування ХХН, визначає та контролює заходи з їх мінімізації залежно від обраного методу лікування на усіх його етапах, а патоморфолог аналізує неопластичну та позапухлинні тканини нирок отриманих інтраопераційно чи методом черезшкірної біопсії нирки [4].

З урахуванням даних останнього, онконефролог та онкоуролог визначають об'єм післяопераційного лікування, склад, частоту та тривалість моніторингу хворого у подальшому, дотримуючись діючих рекомендацій [4].

Література (References):

1. Sharon Worcester. FDA Oks Pembo Plus Lenvatinib For First-Line in Kidney Cancer. Medscape [Internet]. Aug 12, 2021. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/956526> (Last accessed: 13.05.2023).
2. Bonilla M, Gudsoorkar P, Wanchoo R, Herrmann S, Jhaveri K. Onconephrology 2022: An Update. *Kidney* 360. 2023;4(2):258-271. doi: 10.34067/KID.0001582022.
3. Kласифікація хвороб сехової системи. *Український журнал нефрології та діалізу*. [Internet]. 2018; №1(57):4-24. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35/1-57-2018-pdf> (Last accessed: 13.05.2023). [In Ukrainian].
4. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The Intersections Between the Kidney and Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:47-77. doi: 10.3322/caac.21636.
5. Schmid M, Abd-El-Barr AE, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K Jr, Ruhotina N, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32:1259-1266. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.05.002.
6. Weight CJ, Larson BT, Gao T, Campbell SC, Lane BR, Kaouk JH, et al. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival. *Urology*. 2010;76(3):631-7. doi: 10.1016/j.urol.2009.11.087.
7. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391.
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al, for the KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursolon MT, Zurawski B, et al; CheckMate 9ER

- Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.
10. *Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al.* Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219.
 11. *Smith ZL.* Current Status of Minimally Invasive Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Curr Urol Rep.* 2016;17:43. doi: 10.1007/s11934-016-0599-x.
 12. *Sachdeva K.* Renal Cell Carcinoma Treatment Protocols. Medscape. [Internet]. – Feb 18, 2022. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2007277-overview> (Last accessed: 13.05.2023).
 13. *Susie L.Hu.* The Nephrologist's Management of Renal Cell Carcinoma After Kidney Surgery. *Semin Nephrol.* 2020;40(1):59-68. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.12.007.
 14. *Cosmai L, Porta C, Foramitti M, Perrone V, Mollica L, Gallieni M, Capasso G.* Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):70-83. doi: 10.1093/ckj/sfaa127.
 15. *Chang A, Finelli A, Berns JS, Rosner M.* Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):91-5. doi:10.1053/j.askd.2013.09.003.
 16. *Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, Han LC, Murad MH, et al.* Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J.Urol.*2012;188:51-57. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.006.
 17. *Jaimes EA.* Renal Toxicity of Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Nephrology.* 2020;40(1):49-58. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.12.006.
 18. *García-Carro C, Draibe J, Soler MJ.* Onconephrology: Update in Anticancer Drug-Related Nephrotoxicity. *Nephron.* 2023;147(2):65-77. doi: 10.1159/000525029.
 19. *Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A.* The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet.* 2020;396: 277-87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30540-7.
 20. *Choueiri TK, Powles T, Albiges L, Burotto M, Szczylik C, Zurawski BT, et al., for the COSMIC-313 Investigators.* Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:1767-1778. doi: 10.1056/NEJMoa2212851.
 21. *Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al.* Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):71-90. doi: 10.6004/jnccn.2022.0001.

Dear Authors and Reviewers of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis,

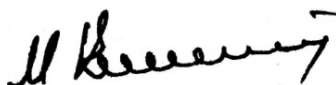
On behalf of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, I am pleased to share some great news with all of you. The Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis has successfully achieved a Q3 level journal ranking in Scopus for the year 2022. This accomplishment is a testament to the dedication and hard work of our esteemed contributors, authors, and international Reviewer Board who have been instrumental in supporting our journal over the past few years.

We extend our sincerest appreciation and congratulations to each one of you for your valuable contributions. Without your continued support, this achievement would not have been possible.

Moving forward, we look forward to even greater success and recognition. We would like to express our gratitude in advance to all our editors, reviewers, and authors who will contribute to the journal soon. With your assistance, we aim to attain higher ranks and further enhance the quality and impact of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.

Thank you all for your valuable contributions and unwavering support.

Warm regards,
Editor in Chief



Mykola Kolesnyk

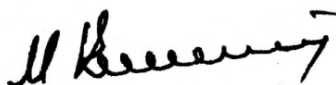
Шановні автори та рецензенти Українського журналу нефрології та діалізу!

Від імені Українського журналу нефрології та діалізу, я радий поділитися приємною новиною. Український журнал нефрології та діалізу успішно досяг рейтингу журналу Q3 у Scopus за 2022 рік. Це досягнення є свідченням відданості та наполегливої праці авторів, рецензентів та міжнародної редакційної колегії, які допомагали нашому журналу протягом останніх кількох років. Ми висловлюємо нашу щирю вдячність та вітання кожному з вас за цінний внесок у рейтинг журналу.

Ми також сподіваємось на ще більший успіх та визнання журналу у майбутньому та хотіли б висловити вдячність заздалегідь усім нашим авторам, рецензентам та редакторам, які планують подальшу співпрацю з журналом. З вашою допомогою ми прагнемо досягти вищого рейтингу та покращення якості Українського журналу нефрології та діалізу.

Дякуємо за ваш цінний внесок та незмінну підтримку.

З повагою
Головний редактор



Микола Колесник

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 регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

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

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

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

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

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

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

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

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

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